



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2022-2023

Unité INSERM ou CNRS ou Université :U1016	Responsable du Stage : Pascale Bossard
Intitulé Equipe : Autorenewement et tumorigenèse intestinale	Contacts Adresse :24 rue du fbg Saint Jacques, 75014 Paris
ED d'appartenance :HOB	Email : Pascale.bossard@inserm.fr
Responsable de l'Equipe :B. Romagnolo	Tel :01 44 41 25 68

Titre du projet : Impact de l'alimentation sur l'épigénome de la cellule souche intestinale et le développement de cancer colorectal

Résumé du Projet de Stage

Le **cancer colorectal** (CRC) constitue un problème de santé publique, étant la deuxième cause de décès par cancer en France. Les données ont démontré que l'obésité était un facteur de risque majeur pour le CRC avec une incidence accrue pour les populations qui ont changé leur alimentation vers une alimentation hyperlipidique (HL). La cellule cible du CRC est la **cellule souche intestinale** (CSI) à l'origine de la capacité de renouvellement de l'épithélium intestinal et de sa régénération suite aux différents stress auquel est soumis cet épithélium. Il a été montré que la **nutrition** contrôlait l'activité et le devenir des CSI. L'alimentation HL, facteur de risque du CRC, augmente l'activité proliférative des CSI et ce, en modulant l'activité métabolique de ces cellules. Il est maintenant établi que l'activité métabolique des CSI contribue à leur devenir. Nous avons démontré que les CSI oxydaient les acides gras (FAO) et que cette activité était sous le contrôle du facteur de transcription **Pparβ**. Il a aussi été démontré qu'une alimentation HL conduisait à l'augmentation de cette activité métabolique oxydative, *via* **Pparβ**. La FAO joue un rôle central dans le contrôle de l'activité de la CSI, mais le mécanisme impliqué reste à être déterminé. Indépendamment de sa fonction de fournir énergie et macromolécules, le métabolisme génère des métabolites intervenant dans des modifications post-traductionnelles d'histones avec un impact majeur sur l'accessibilité de la chromatine conduisant à des modulations d'expression de programmes géniques. Le métabolisme génère donc des métabolites contribuant au contrôle de l'**épigénome**, or la FAO est un donneur majeur de groupements acétyl contribuant à l'acétylation des **histones**. Par une approche intégrée d'analyse de l'expression des gènes et d'études épigénomiques, nous nous proposons d'identifier la part jouée par l'alimentation HL sur l'acétylation des histones et d'identifier les régions du génome qui sont impliquées dans ces régulations nutritionnelles et qui à plus long terme peuvent contribuer au développement du CRC. Nous analyserons la part jouée par le facteur de transcription **Pparβ** dans cet épigénome en utilisant des modèles murins d'inactivation conditionnelle et inductible de cette protéine dans l'épithélium intestinal.