

Sujet de thèse / Thesis subject

L'Anorexie mentale est une maladie grave, caractérisée par une dénutrition sévère, et touchant environ 1,4% des femmes et 0,2% des hommes [1]. L'efficacité des traitements actuels reste malheureusement limitée (40% des patients restant affectés durablement). Une majorité de patients anorexiques présentent des troubles fonctionnels digestifs. Ces troubles diminuent fortement la qualité de vie des patients et l'efficacité de leur prise en charge médicale [2]. L'élimination de ces troubles digestifs constitue un axe thérapeutique potentiel important dans le traitement de l'Anorexie, bien que très peu développé, en complément des approches nutritionnelles et psychologiques classiques. Il a été montré que la composition du microbiote intestinal de patients anorexiques était altérée par rapport à des individus sains (dysbiose intestinale) [3]. Nous avons montré que cette dysbiose était également observée dans un modèle murin d'anorexie [4]. Notre hypothèse de travail est que l'altération de la composition du microbiote intestinal chez les patients anorexiques joue un rôle dans l'apparition des troubles fonctionnels digestifs associés à cette maladie. Les axes principaux de ce projet seront : (1) de moduler la composition du microbiote dans un modèle murin d'Anorexie (via des déplétions par antibiotiques [5] ou la greffe de microbiote fécal) et d'étudier les conséquences de ces modulations sur l'apparition de troubles fonctionnels digestifs. (2) de caractériser, à l'aide de modèles de co-culture entre cellules intestinales et bactéries, certains des mécanismes par lesquels une dysbiose intestinale pourrait altérer la physiologie de l'intestin, en se focalisant sur une modification post-traductionnelle particulière des protéines intestinales, la SUMOylation [6]. Les résultats obtenus dans ce projet permettront potentiellement d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques basées sur la modulation de la composition du microbiote des patients anorexiques.

Anorexia Nervosa is a highly morbid disease characterized by serious malnutrition. It affects approximately 1.4% of women and 0.2% of men [1]. The effectiveness of current treatments against Anorexia is unfortunately limited (40% of patients remaining permanently affected). A majority of anorectic patients suffer from functional digestive disorders. These disorders significantly reduce patients' quality of life and the effectiveness of medical care [2]. Targeting these functional digestive disorders thus constitutes an important therapeutic axis in the treatment of Anorexia, although not yet developed, as a complement to classical nutritional and psychological approaches. It has been shown that the gut microbiota composition in anorectic patients is altered in comparison to healthy individuals (intestinal dysbiosis) [3]. We showed that this dysbiosis was also observed in a mouse model of anorexia [4]. Our working hypothesis is that the gut microbiota dysbiosis in anorectic patients plays a role in the onset or maintenance of the functional digestive disorders associated with this disease. The main axes of this project are: (1) to modulate the composition of the microbiota in a mouse model of Anorexia (either by antibiotics depletion [5] or fecal microbiota transplantations) and to study the consequences of these modulations on the onset of functional digestive disorders. (2) to characterize, using co-culture models between intestinal cells and bacteria, some of the mechanisms by which an intestinal dysbiosis may alter the intestinal physiology, by focusing on SUMOylation, a particular post-translational modification of intestinal proteins [6]. The results obtained in this project will potentially lead to the identification of new therapeutic approaches based on the modulation of the composition of the gut microbiota in anorectic patients.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Microbiologie, Biologie cellulaire et moléculaire, Culture cellulaire, Expérimentations animales.

Microbiology, Cellular and molecular Biology, Cell culture, Animal experimentation.

Contacts

RIBET David

david.ribet@inserm.fr

02 35 14 84 56