

## Nutrition, Inflammation et Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

### Modulation de la SUMOylation et de l'inflammation intestinale par le microbiote

### Modulation of intestinal SUMOylation and inflammation by the microbiota

Unité de recherche / Research Unit

INSERM UMR1073

Université de ROUEN

#### Sujet de thèse / Thesis subject

Le microbiote intestinal produit une grande variété de métabolites modulant l'activité des cellules intestinales et participant à la physiologie de l'intestin. Nous avons récemment démontré dans notre laboratoire que les bactéries du microbiote intestinal pouvaient réguler la SUMOylation des protéines intestinales [1]. La SUMOylation est une modification post-traductionnelle similaire à l'ubiquitine qui consiste en la fixation covalente d'un polypeptide nommé SUMO (pour Small Ubiquitin-like MODifier) sur une protéine cible. Cette modification peut altérer la localisation, l'activité ou la stabilité des protéines modifiées et joue un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin [2, 3]. De façon intéressante, nous avons montré que certains acides gras produits par les bactéries du microbiote (notamment les acides gras à chaîne ramifiée ou BCFA, pour Branched Chain Fatty Acids) augmentent la SUMOylation de protéines intestinales spécifiques. Cette « hyperSUMOylation » entraîne une diminution de la réponse inflammatoire des entérocytes *in vitro* [1]. Ceci se traduit notamment par une diminution de l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires et par un renforcement de l'intégrité de la barrière épithéliale. Les BCFA présentent donc un intérêt thérapeutique potentiel pour diminuer l'inflammation intestinale. Nous souhaitons maintenant poursuivre ces travaux en travaillant à la fois sur les mécanismes fondamentaux impliqués dans la diminution de l'inflammation induite par les BCFA et sur l'utilisation potentielle de ces métabolites dans des pathologies humaines caractérisées par une inflammation de l'intestin. Les objectifs de ce projet de doctorat sont (1) d'identifier les protéines intestinales « hyperSUMOylées » en réponse aux BCFA et de caractériser le rôle de la SUMOylation dans la fonction de ces protéines et (2) d'évaluer l'effet anti-inflammatoire potentiel des BCFA dans des modèles précliniques de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI).

En Anglais :

The gut microbiota produces a wide variety of metabolites, which modulate intestinal cell activities and participate to host physiology. We have recently demonstrated that gut commensal bacteria may regulate intestinal protein SUMOylation [1]. SUMOylation is a ubiquitin-like post-translational modification consisting in the covalent binding of a polypeptide named SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) on a target protein. This modification may change the localization, the activity or the stability of the modified target and play essential roles in intestinal physiology [2, 3]. Interestingly, we showed that specific fatty acids produced by gut bacteria, such as BCFAs (Branched Chain Fatty Acids), increase intestinal protein SUMOylation. This "hyperSUMOylation" dampens inflammatory responses and promotes intestinal epithelial integrity in response to pro-inflammatory cytokines *in vitro* [1]. BCFA thus constitute interesting drug candidates to dampen intestinal inflammation. We now plan to characterize the mechanisms involved in the BCFA-induced inhibition of inflammation and evaluate the therapeutic potential of these metabolites in human diseases characterized by intestinal inflammation.

The objectives of this thesis project are (1) to characterize which intestinal proteins are hyperSUMOylated in response to BCFAs and how SUMOylation affect the function of these proteins and (2) to evaluate the anti-inflammatory potential of BCFAs in preclinical models of Inflammatory Bowel Diseases (IBD).

**Bibliographie :**

1. Ezzine C, Loison L, Bole-Feysot C, Déchelotte P, Coëffier M, Ribet D. Fatty acids produced by the gut microbiota dampen host inflammatory responses by modulating intestinal SUMOylation. (in revision; preprint déposé sur BioRxiv.org).
2. Demarque MD, Nacerddine K, Neyret-Kahn H, Andrieux A, Danenberg E, Jouvion G, et al. Sumoylation by Ubc9 regulates the stem cell compartment and structure and function of the intestinal epithelium in mice. *Gastroenterology*. 2011;140(1):286-96.
3. Ribet D & Cossart P. Ubiquitin, SUMO, and NEDD8: Key Targets of Bacterial Pathogens. *Trends Cell Biol* 28(11):926-940. (2018)

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

En Français : Microbiologie, Biologie cellulaire et moléculaire, Culture cellulaire, Expérimentations animales.

En Anglais : Microbiology, Cellular and molecular Biology, Cell culture, Animal experimentation.

**Contacts**

David RIBET

[david.ribet@inserm.fr](mailto:david.ribet@inserm.fr)

02 35 14 84 56