

Discipline : Biologie-Santé

Sujet : Rôle du récepteur minéralocorticoïde dans l'interaction entre le tissu adipeux viscéral et les cellules musculaires lisses dans la fibrose intestinale associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Acronyme : MARMELADE

Mots clés : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, fibrose intestinale, récepteur minéralocorticoïde, cellules musculaires lisses

Direction de thèse : MARION-LETELLIER Rachel

Unité de recherche : UMR1073 ADEN

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : rachel.letellier@univ-rouen.fr

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin affectent plus de 300 000 personnes en France. La complication la plus fréquente est la fibrose intestinale. En absence de traitement spécifique, le patient devra avoir recours à la chirurgie pour retirer le segment intestinal touché. Néanmoins, cela n'évitera pas le risque de récurrence. Il est donc nécessaire de trouver de nouveaux médicaments. Comme la fibrose intestinale a des mécanismes communs avec la fibrose d'autres organes, nous avons choisi de cibler le récepteur minéralocorticoïde comme c'est le cas dans la fibrose cardiaque ou rénale. Nous avons ainsi précédemment démontré que ce récepteur est également activé dans les modèles expérimentaux de fibrose intestinale. De plus, nous avons montré que cibler le récepteur minéralocorticoïde réduit le développement de la fibrose, en particulier au niveau de la paroi musculaire intestinale.

Une des caractéristiques de cette pathologie est la présence d'un tissu graisseux particulier enveloppant la partie de l'intestin avec fibrose. Ce tissu adipeux sécrète des facteurs qui agissent sur les cellules de l'intestin dont celles de la paroi musculaire. Notre hypothèse de travail est que ce tissu adipeux pourrait sécréter des facteurs permettant l'activation du récepteur minéralocorticoïde dans les cellules musculaires lisses.

Notre projet a pour objectif de comprendre le rôle du récepteur minéralocorticoïde dans ce dialogue entre les tissus musculaire et graisseux dans des modèles expérimentaux de fibrose intestinale. Nous explorons également le rôle du microbiote intestinal dans ce dialogue intestin et tissu adipeux.

Une meilleure compréhension des mécanismes d'action du récepteur minéralocorticoïde dans le développement de la fibrose intestinale est indispensable pour proposer des traitements aux patients. En effet, existe déjà des médicaments ciblant le récepteur minéralocorticoïde et nous pourrions les repositionner dans la fibrose intestinale.

Inflammatory bowel diseases affect more than 300,000 people in France. Intestinal fibrosis is a common complication with no specific treatment. The patient will have to undergo surgery to remove the involved intestinal segment, Nevertheless, it will not prevent the risk of recurrence. Finding novel therapy in intestinal fibrosis is a key challenge.

As intestinal fibrosis shares common mechanisms with fibrosis from other organs, we chose to target the mineralocorticoid receptor, as it is associated with cardiac or renal fibrosis. We have previously demonstrated that the mineralocorticoid receptor is also activated in experimental models of intestinal fibrosis. Furthermore, we have shown that targeting the mineralocorticoid receptor reduces the development of fibrosis, in particular in the intestinal muscular wall.

One of the characteristics of this pathology is the presence of a specific fatty tissue surrounding the fibrotic portion of the intestine. This adipose tissue secretes factors that act on intestinal cells, including those of the muscular wall. We hypothesize that this adipose tissue may secrete mediators that activate the mineralocorticoid receptor in smooth muscle cells.

Our project aims to understand the role of the mineralocorticoid receptor in this dialogue between muscle and adipose tissue in experimental models of intestinal fibrosis. We are also exploring the role of the gut microbiota in this intestinal-adipose tissue interaction.

A better understanding of the mechanisms behind the mineralocorticoid receptor-mediated intestinal fibrosis development is crucial for developing novel treatments for patients with this condition. Indeed, there are already drugs targeting the mineralocorticoid receptor, and we could repurpose them for use in intestinal fibrosis.