

UMR INRA 1019 Laboratoire de Nutrition Humaine, Equipe Proteostasis, Centre INRA de Theix, 63122 Saint-Genès Champanelle

Directeur de thèse : Pierre Fafournoux (DR1 CNRS), co-encadrant Anne-Catherine Maurin (CRCN INRA)

pierre.fafournoux@inra.fr

Etude du rôle de la signalisation p-eIF2 α /ATF4 dans la mise en place de l'anorexie liée aux états cataboliques inflammatoires

De nombreux états pathologiques (cancer, sepsis,...) sont fortement inflammatoires et associés à une perte d'appétit, ce qui renforce l'état catabolique et conduit à une dégradation supplémentaire de la santé du sujet. Si le lien entre inflammation et perte d'appétit est bien établi, les mécanismes moléculaires sous-jacents sont mal compris. L'activation de la signalisation p-eIF2 α /ATF4 est associée à de nombreuses conditions pathologiques. Nos résultats soutiennent fortement l'hypothèse selon laquelle elle jouerait un rôle dans l'anorexie associée à la maladie: (1) cette voie est fortement activée dans plusieurs tissus (cerveau, foie,...) en réponse à une inflammation périphérique; (2) son activation dans le cerveau (notamment l'hypothalamus) inhibe fortement la prise de nourriture; (3) en périphérie, elle peut réguler l'expression de cytokines pro-anorexigéniques (notamment GDF15). Dans notre projet, nous utiliserons un modèle murin d'anorexie induite par l'inflammation pour répondre aux objectifs suivants: (1) caractériser, dans l'organisme entier et dans le cerveau, la cinétique et la localisation de l'activation de la voie de signalisation p-eIF2 α /ATF4; (2) déterminer le rôle de cette voie dans la mise en place et le maintien de l'anorexie à l'aide de modèles de souris invalidées pour les gènes impliqués dans la voie.

Maurin, et al. (2014). Hypothalamic eIF2 α signaling regulates food intake. *Cell Rep.* 2014 Feb 13;6(3):438-44.

Chaveroux, et al. (2016). Regulating the expression of therapeutic transgenes by controlled intake of dietary essential amino acids. *Nat Biotechnol.* 2016 Jul;34(7):746-51.