

Candidature prix de thèse Beth Levine

Nom : BIZEAU

Prénom : Jean-Baptiste

Mail : jeanbaptiste.bizeau@hotmail.fr

Date de la soutenance : 18/07/2023

Directeur(trice) de thèse : Marie-Agnès Bringer

Adresse du laboratoire de thèse :

Bâtiment Lemagnen

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation

INRAE de Dijon

17 rue sully

21000 DIJON

Lettre de motivation

Par cette lettre, j'exprime mon intérêt pour le prix de thèse Beth Levine que vous proposez.

J'ai obtenu en juillet 2023 un doctorat au sein de l'équipe Œil, nutrition & signalisation cellulaire du laboratoire CSGA à Dijon. Au cours de celui-ci, j'ai étudié l'impact de certains facteurs alimentaires (fibres et acides gras (AG)) sur la physiologie rétinienne, le métabolisme lipidique et la fonctionnalité du mécanisme d'autophagie des tissus nerveux. En effet, mes premiers résultats ont montré que les fibres pouvaient impacter certaines espèces lipidiques du cortex chez la souris. Ces travaux ont été publiés en 2022 dans le journal *Nutrients*, que je signe en tant que premier auteur.

Mes travaux ont également permis de montrer que les AG modifiaient la composition lipidique des tissus nerveux et la fonctionnalité rétinienne sur un modèle murin en contexte de vieillissement. Aussi, les résultats obtenus ont révélé que la consommation de certains AG pouvait altérer l'autophagie de la rétine au cours du vieillissement physiologique. De plus, j'ai eu l'honneur d'être le lauréat de la Fondation Roquette pour la santé en 2022 en recevant le prix coup de cœur du jury pour ce projet.

A terme, mes résultats permettront de valider certaines recommandations nutritionnelles préconisées par les organismes de santé afin de promouvoir un vieillissement en bonne santé, et cela, potentiellement via le mécanisme d'autophagie.

Au cours de mon doctorat, j'ai eu l'opportunité de présenter mes travaux sous forme de communications lors du congrès CFATG10 à Besançon. De plus, j'ai eu le plaisir de faire partie du comité d'organisation et de contribuer au bon fonctionnement de ce rassemblement scientifique. Ce fut une expérience enrichissante, tant sur le point de vue scientifique que personnel et humain.

Souhaitant continuer ma carrière dans la recherche académique, j'occupe actuellement un poste de chercheur post-doctoral au sein de l'équipe interactions hôte-virus à l'Institut Cochin. Mon projet porte sur le rôle de certaines protéines relative à l'autophagie et des lipides au cours du cycle de réplication du VIH-1.

Mes travaux de recherche, passés et actuels, contribuent à une meilleure compréhension du mécanisme clé qu'est l'autophagie, et c'est pour cela que je souhaite concourir au prix de thèse que vous proposez.

Je vous remercie pour l'attention que vous porterez à ma candidature et je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes respectueuses salutations.

Résumé des travaux

La rétine neurale est le tissu neurosensoriel qui tapisse le fond de l'œil. Ce tissu est impliqué dans la conversion des signaux lumineux en influx nerveux, ces derniers étant ensuite transmis au cerveau pour leur intégration centrale. La rétine se distingue des autres organes par son contenu élevé en lipides. Celui-ci représente environ 20-30% de son poids sec. En plus de posséder une teneur élevée en lipides, la rétine se caractérise par une signature en acides gras (AG) tout à fait singulière. Elle possède, en effet, une teneur élevée en acides gras polyinsaturés (AGPI). De nombreuses études indiquent que les apports (nature et proportions) en AG de l'alimentation

modulent le profil en AG des tissus nerveux, avec des conséquences potentielles sur leur physiologie. De plus, des études observationnelles ont montré un effet protecteur des AGPI oméga-3 (n-3) alimentaires vis-à-vis du développement de maladies neurodégénératives et de la dégénérescence maculaire lié à l'âge (pathologie impactant le tissu rétinien), qui est la première cause de malvoyance dans les pays industrialisés.

Actuellement, dans les pays occidentaux, le ratio en précurseurs des AGPI n-6/n-3 dans l'alimentation est estimé entre 8:1 et 20:1. À la lumière d'études épidémiologiques et expérimentales démontrant les effets délétères de l'alimentation occidentale et les bénéfices apportés par une alimentation riche en AGPI n-3, les agences de santé s'accordent sur des recommandations visant à réduire ce ratio pour qu'il se rapproche de 5:1, ceci afin de favoriser les bénéfices apportés par les AGPI n-3. Cependant, à notre connaissance, les effets à long terme de l'application de telles recommandations sur la physiologie des tissus nerveux n'ont pas été étudiés. De même, peu de données sont disponibles quant aux effets d'une supplémentation de la ration alimentaire en AGPI n-3 chez des sujets ayant des habitudes alimentaires occidentales.

Des preuves solides existent concernant le rôle de l'autophagie dans la physiologie de la rétine. Un déclin de la fonctionnalité de l'autophagie est observé au cours du vieillissement et ceci est suspecté de contribuer au vieillissement lui-même ainsi qu'aux maladies liées à l'âge. D'ailleurs, des dérégulations de l'autophagie sont associées au développement de nombreuses pathologies dont des maladies neurodégénératives affectant les tissus nerveux. Du fait de son rôle central dans le maintien de l'homéostasie cellulaire et tissulaire, l'autophagie est très finement régulée grâce à la détection de signaux environnementaux variés. En particulier, sa régulation est étroitement liée à des senseurs nutritionnels, la rendant sensible à l'alimentation. Les lipides jouent un rôle prépondérant dans l'autophagie. Les données de la littérature indiquent, en effet, que l'autophagie est régulée par les lipides, et notamment par les AG.

L'ambition de ce projet était d'approfondir nos connaissances actuelles sur l'impact des AG alimentaires sur la physiologie de la rétine au cours du vieillissement afin de pouvoir proposer de nouveaux éléments scientifiques pouvant permettre l'ajustement des recommandations nutritionnelles et de programmes éducatifs, et d'apporter une preuve de concept sur l'utilisation de stratégies nutritionnelles basée sur les AG pour prévenir le dysfonctionnement de l'autophagie et ses conséquences sur la santé. Des altérations de l'autophagie sont associées à de nombreuses pathologies à fort impact socio-économique. Ce projet répondra donc également à un défi plus global qui est de rechercher de nouveaux modulateurs de l'autophagie permettant de maintenir durablement sa fonctionnalité sans induire d'effets secondaires néfastes. En effet, la prévention par certains AG alimentaires du déclin de l'activité l'autophagique et de ses conséquences délétères pour les tissus nerveux constituerait une preuve de concept de thérapie nutritionnelle envisageable plus largement dans d'autres contextes physiopathologiques où des défauts d'autophagie sont observés.

Les expériences ont été menées dans le modèle de souris transgéniques GFP-LC3. Depuis l'âge d'un mois et jusqu'à la fin de l'étude, 3 groupes de souris ont été nourries avec 3 régimes variant par leur apport en AG. La composition en AG dans les régimes était modulée grâce à la confection de mélanges à base d'huiles végétales (colza, tournesol, lin, palme et oléisol) et d'huile de poisson, celles-ci différant par leur teneur et leur contenu en AG. Ces mélanges huileux ont été incorporés

aux croquettes et la teneur en graisse finale de tous les régimes était de 5%, ce qui correspond aux besoins de la souris. Le ratio en précurseur d'AGPI du premier régime était de 5:1, comme recommandé par les agences de santé. Le deuxième régime présentait un ratio en précurseur d'AGPI de 15:1, similaire aux régimes occidentaux actuels. Quant au troisième régime, le ratio était également de 15:1, mais il a été supplémenté en huile de poisson afin de retrouver un ratio en AGPI n-6/n-3 total similaire au régime recommandé.

L'effet de ces 3 régimes sur la physiologie de la rétine a été étudié à deux stades de la vie : sur des souris adultes d'âge moyen (souris âgées de 10 mois soit 9 mois d'exposition aux régimes) et sur des souris âgées (souris âgées de 19 mois soit 18 mois d'exposition aux régimes). Nos résultats indiquent que l'adoption d'un régime conforme aux recommandations des agences de santé maintient un flux autophagique fonctionnel dans les rétines des souris jusqu'à l'âge de 19 mois, malgré une légère tendance à la diminution du marqueur LC3-II observée avec l'âge. Cette découverte est notable, car des études antérieures menées par l'équipe de Patricia Boya ont révélé que le flux autophagique rétinien était altéré chez les souris nourries avec un régime standard dès l'âge de 12 mois. Cependant, dès l'âge de 10 mois, nous avons observé une diminution de l'expression rétinienne du récepteur de l'autophagie p62, comme décrit dans la littérature chez la souris.

Au contraire, la consommation à long terme d'un régime de type occidental a été associée à une altération du flux autophagique rétinien chez les souris âgées, la supplémentation en huile de poisson ne permettant pas de prévenir ces altérations du flux autophagique. Associé à cela, nous avons pu observer, après 18 mois de mise sous régime, une diminution de la transcription de nombreux gènes impliqués dans l'initiation, l'élongation ou bien encore la régulation de l'autophagie dans les rétines des souris nourries avec un régime occidental corrigé ou non. De plus, ce phénotype est accentué dans les rétines des souris nourries avec un régime corrigé, puisqu'il est observé ce déclin dès 9 mois d'exposition à ce régime.

Ces données ont ensuite été corrélées par des analyses protéiques montrant que l'expression de certaines protéines clés (ATG16, Beclin1, ULK1) étaient diminuées dès 9 mois d'exposition à un régime occidental corrigé enrichi en AGPI n-3. L'analyse de coupes de rétine a consolidé ces résultats en démontrant une diminution d'intensité de la protéine GFP-LC3 endogène dans les rétines des souris exposées à un régime occidental corrigé enrichi en AGPI n-3. Le même phénotype a été observé pour la protéine Lamp1. De plus, lors de l'analyse de l'inflammation, nous avons pu observer une augmentation de l'activation ainsi qu'une relocalisation de cellules microgliales dans les rétines des souris nourries par un régime occidental corrigé par rapport aux rétines des souris nourries avec les autres régimes. Des études complémentaires sont maintenant nécessaires afin de mieux caractériser l'origine des altérations affectant le processus autophagique qui sont associées aux modifications en AG de la rétine. Il serait notamment intéressant d'analyser dans ces mêmes conditions le mécanisme de l'autophagie médiée par les chaperonnes (CMA), décrite pour contrebalancer dans la rétine les altérations de la macro autophagie liées notamment au vieillissement.

