

**MASTER 2 BMC  
PARCOURS GENOPATH  
ANNÉE 2021-2022**

**Titre du sujet de stage :** Rôle de la fibrose et de la stéatose dans la tumorigenèse hépatique.

**Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :** Inserm U1213  
Nutrition, Diabète et Cerveau-Université Lyon 1 Laennec Directeur d'unité : Gilles  
MITHIEUX

**Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :** Monéquipe

**Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :** Fabienne RAJAS, DR1 CNRS, HDR

Tel 0478771028- Email : [fabienne.rajas@univ-lyon1.fr](mailto:fabienne.rajas@univ-lyon1.fr)

**Sujet de stage :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Son développement est souvent associé à une stéatose, qui évolue vers une stéatohépatite (NASH, non alcoholic steatohepatitis), puis vers une cirrhose<sup>1</sup>. Cependant, dans certains cas, les CHC se développent en absence de signe de NASH, de fibrose ou de cirrhose, en particulier dans des maladies métaboliques comme l'obésité ou la glycogénose de type I (GSDI). Dans la GSDI, la plupart des patients développent d'abord des adénomes hépatocellulaires qui peuvent se transformer en CHC, avec un taux de transformation évalué à environ 10%.

La GSDI est une maladie rare due à une perte de la production endogène de glucose qui conduit à des hypoglycémies sévères lors de jeûnes courts<sup>2</sup>. Cette maladie rare peut être considérée comme la maladie miroir du diabète de type 2, puisque le diabète de type 2 se caractérise par des hyperglycémies chroniques associées à une forte augmentation de la production endogène de glucose<sup>3</sup>.

Dans ces deux pathologies, les perturbations du métabolisme hépatique sont très similaires et conduisent à une activation de la synthèse des lipides dans le foie, responsable d'une stéatose, et à une augmentation de la prolifération cellulaire, conditions favorables du développement tumoral. Nous avons pu montrer récemment chez la souris que le métabolisme des hépatocytes GSDI était très similaire à celui d'une cellule tumorale<sup>4</sup>.

Dans ce projet, nous chercherons à mieux comprendre l'impact de la fibrose dans la tumorigenèse hépatique en disséquant les voies moléculaires dérégulées en présence ou non de fibrose. Pour cela, nous disposons d'un modèle murin atteint de GSDI développant des tumeurs hépatiques sur un foie stéatosique en l'absence de fibrose<sup>5</sup>. Ces souris seront nourries avec un régime déficient en choline connu pour induire la fibrose hépatique. Ce projet a débuté et des études métaboliques et transcriptomiques seront la base de l'étude menée par l'étudiant en Master 2. Une étude complète des atteintes hépatiques sera associée à la caractérisation des voies moléculaires menant à la tumorigenèse. Ce projet devrait permettre d'identifier les voies moléculaires menant au développement de tumeurs en présence ou en absence de fibrose.

**Technologies utilisées :**

Caractérisation des atteintes hépatiques par histologie et immunomarquages sur coupes de foie.

Mesure de l'expression de gènes par RT-qPCR et western blot  
Dosages biologiques sur foie et plasma  
Analyse de résultats de transcriptomiques et/ou métabolomiques

**Mots clés : Métabolisme, stéatose, tumeurs hépatiques, glycogénoses, production endogène de glucose.**

**Publications d'intérêt :**

1. Heyen LJ, et al. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Medicine* 2021 ; 8 ; doi: 10.3389/fmed.2021.615978
2. Kishnani PS et al., Diagnosis and management of GSDI : a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2014,
3. Rajas, F., et al. Glycogen storage disease type 1 and diabetes: learning by comparing and contrasting the two disorders. *Diabetes Metab.* 39, 377–387 (2013).
4. Gjorgjieva M, et al. Dietary exacerbation of metabolic stress leads to accelerated hepatic carcinogenesis in glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* 2018;69:1074–87.
5. Mutel E, et al. Targeted deletion of liver glucose-6 phosphatase mimics glycogen storage disease type 1a including development of multiple adenomas. *J Hepatol* 2011;54:529–37.