



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 janvier 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GJORGJIEVA Monika**

Titre de la thèse : « Identification des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des pathologies hépatiques et rénales dans des modèles murins de glycogénose de type Ia ».



Résumé

La glycogénose de type I (GSDI) est une maladie génétique rare, due à une déficience en glucose-6 phosphatase (G6Pase), enzyme clé de la production endogène de glucose. En plus des hypoglycémies sévères, la perte de l'activité G6Pase conduit à l'accumulation de glycogène, mais aussi de lipides dans le foie et les reins. A long-terme, la plupart des patients développent des tumeurs hépatiques et une maladie rénale chronique (MRC).

Le but de cette thèse a été de caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse hépatique et la MRC grâce à des modèles murins viables et uniques, avec une délétion de la G6Pase spécifiquement dans le foie ou les reins, reproduisant respectivement toutes les caractéristiques de la pathologie hépatique ou rénale.

Au niveau du foie, notre étude a permis de mettre en évidence une reprogrammation métabolique « Warburg-like » très similaire à celle des cellules cancéreuses, associée à une perte des défenses cellulaires et des suppresseurs de tumeur. De plus, nous avons montré que les adénomes hépatocellulaires, se transformant ensuite en carcinomes, se développent en absence de fibrose, en accord avec l'absence d'activation des voies pro-fibrotiques. Au niveau des reins, l'étude de la MRC a mis en évidence le développement de kystes rénaux chez les souris atteintes de GSDI, observés aussi chez les patients à un stade avancé de la MRC. Finalement, une dernière étude portant sur l'activation de l'oxydation des lipides, par un traitement des souris au fénofibrate, a permis de suggérer le rôle délétère de l'accumulation des lipides dans le développement des pathologies hépatique et rénale.

En conclusion, grâce à une meilleure connaissance des pathologies hépatiques et rénales au niveau moléculaire, nous pourrons mieux maîtriser le développement des tumeurs hépatiques et de l'insuffisance rénale par des traitements adaptés et proposés de façon précoce avant l'apparition des premiers signes.