

M2iSH, UMR 1071 Inserm/Université Clermont Auvergne, USC INRA 2018

Directeur de thèse: Hang NGUYEN (CR Inserm)

hang.nguyen@uca.fr

Rôle de l'autophagie dans la réponse de l'hôte suite à l'infection par des *E. coli* associés au cancer colorectal

La muqueuse colique des patients atteints de cancer colorectal (CCR) est fortement colonisée par des souches d'*E. coli* portant l'îlot génomique *pks* (*E. coli pks+*), qui permet la synthèse d'une génotoxine, la colibactine. Ces souches induisent des dommages à l'ADN et la sénescence des cellules hôtes, augmentent la prolifération cellulaire ainsi que la tumorigenèse dans des modèles murins de CCR. Des travaux menés au laboratoire ont montré que l'autophagie-un processus permettant la dégradation du contenu cytoplasmique par le lysosome-est activée dans les cellules épithéliales intestinales afin d'inhiber les effets carcinogènes des *E. coli pks+*. L'objectif de ce projet est d'étudier (1) le rôle de l'autophagie dans la réponse de l'hôte suite à l'infection par des *E. coli pks+* en utilisant les souris déficientes pour autophagie de manière «tissu-spécifique» et (2) le rôle de l'autophagie dans la tumorigenèse induite par des *E. coli pks+* chez les souris prédisposées au développement de CCR, souris *Apc^{Min/+}*, ainsi que les mécanismes sous-jacents. Cette étude permettra de mieux comprendre le rôle de l'autophagie dans l'interaction entre l'hôte et les *E. coli pks+* et pourrait contribuer au développement des stratégies thérapeutiques pour le traitement du CCR.

Nguyen H et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *E. coli* affect levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy. *Gastroenterology* 2014, 146:508-19

Lucas C, Barnich N, **Nguyen H.** Microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017, 18(6)

Bretin A,..., **Nguyen H.** Activation of the EIF2AK4-EIF2A/eIF2 α -ATF4 pathway triggers autophagy response to Crohn disease-associated adherent-invasive *E. coli* infection. *Autophagy*. 2016, 12:770-83