

Avis de Soutenance

Madame Gwendoline PERROT

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Caractérisation des altérations métaboliques et endocriniennes engendrées par l'absence de production endogène de glucose hépatique

Travaux dirigés par Madame Fabienne RAJAS

Soutenance prévue le **mardi 07 juillet 2026** à 14h00

Lieu : Salle des Thèses de Laennec Faculté de Médecine Lyon Est Bâtiment B 7 Rue Guillaume Paradin
69008 Lyon

Composition du jury proposé

Mme Fabienne RAJAS	Directrice de recherche	CNRS Lyon	Directrice de thèse
Mme Stéphanie CHAUVIN	Chargée de recherche	INSERM Paris	Rapporteuse
M. Joël HAAS	Directeur de recherche	INSERM Lille	Rapporteur
Mme Alexandra MONTAGNER	Chargée de recherche	INSERM Toulouse	Examinatrice
M. Philippe LABRUNE	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université Paris Saclay	Examineur
M. Fabien ZOULIM	Professeur des universités - praticien hospitalier	Lyon 1 Université	Examineur
M. Gilles MITHIEUX	CNRS Lyon	Invité	

Mots-clés : métabolisme hépatique, cancer du foie, maladie rare, dimorphisme sexuel, rythme circadien, endocrinologie

Résumé :

Cette thèse explore les conséquences systémiques d'une altération de la production hépatique de glucose dans les glycogénoses (GSD, Glycogen Storage Diseases) hépatiques, maladies métaboliques rares, en proposant une approche intégrative dépassant le simple déficit enzymatique. En plus des hypoglycémies sévères, les GSD de type Ia/b et de type III se caractérisent par une pathologie hépatique évoluant vers le développement d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires (AHC/CHC). Cependant, ces pathologies présentent des trajectoires tissulaires très différentes : dans la GSDIa, la déficience en glucose-6-phosphatase (G6PC1) conduit à un foie stéatosique sans fibrose ni cirrhose, tandis que dans la GSDIII, causée par un déficit en enzyme débranchante du glycogène (AGL), le foie évolue vers une fibrose sévère, voire une cirrhose, en

l'absence de stéatose. Les objectifs de cette thèse ont été (1) de mieux comprendre le lien entre les perturbations du métabolisme hépatique et le développement tumoral, et (2) d'identifier les mécanismes conduisant, ou non, à la fibrogenèse, dans ces contextes métaboliques distincts. Pour cela, nous avons utilisé des modèles murins génétiquement modifiés reproduisant les atteintes hépatiques de ces maladies : un modèle d'inactivation spécifique de G6pc1 dans les hépatocytes (souris GSDIa, L.G6pc^{-/-}) et un modèle d'inactivation du gène Agl (souris GSDIII, Agl^{-/-}). Dans une première étude, nous avons montré que dans le foie GSDIII, la surcharge en glycogène s'accompagne d'une reprogrammation métabolique caractérisée par un déficit énergétique (faibles concentrations en glucose et lipides) et un stress cellulaire important lié au stockage anormal de glycogène mal débranché. Grâce à l'induction des voies de dégradation alternatives, notamment la glycophagie, ce glycogène devient ainsi la seule source énergétique contribuant au développement de la tumorigenèse. Dans une seconde étude, la déficience en G6pc1 induit une stéatose hépatique marquée sans fibrose, même en conditions pro-fibrogéniques, démontrant une dissociation entre accumulation lipidique et fibrogenèse. Malgré l'absence de fibrose, les souris L.G6pc^{-/-} présentent une augmentation des marqueurs de lésions hépatiques et une susceptibilité accrue au développement tumoral. Les analyses transcriptomiques révèlent une réponse inflammatoire atypique, caractérisée par un remodelage de l'immunité innée. Parallèlement, la déficience en G6pc1 entraîne une perturbation majeure de l'axe somatotrope, avec une altération de la pulsativité de l'hormone de croissance (GH), une diminution de la production d'IGF-1 et une reprogrammation des réseaux transcriptionnels dépendants de STAT5b, conduisant à une féminisation de l'expression génique hépatique. La restauration de la signalisation de la GH permet de corriger en partie cette identité transcriptionnelle, sans toutefois inverser les altérations immunitaires, ni la résistance à la fibrose, suggérant l'existence de mécanismes régulateurs distincts. Ces perturbations sont associées à une désorganisation des rythmes alimentaires et de l'horloge circadienne hépatique, reliant contrainte métabolique et reprogrammation endocrinienne. Enfin, ces dérégulations dépassent le foie et s'accompagnent d'altérations systémiques, notamment d'une dysfonction reproductive et d'un déséquilibre endocrinien global. Ces résultats mettent en évidence le rôle central du foie comme organe intégrateur des signaux métaboliques, hormonaux et circadiens. En conclusion, cette thèse met en évidence que la nature du stress métabolique, avec un défaut de production de glucose dans la GSDIa versus un défaut de dégradation du glycogène dans la GSDIII, conditionne des trajectoires pathologiques distinctes, notamment en termes de fibrogenèse et de tumorigenèse, et remet en question le rôle systématique de la fibrose comme étape préalable au développement tumoral.

Summary:

This thesis explores the systemic consequences of impaired hepatic glucose production in hepatic glycogen storage diseases (GSDs), rare metabolic disorders, through an integrative approach that goes beyond the sole enzymatic deficiency. In addition to severe hypoglycemia, GSD types Ia/b and III are characterized by progressive liver disease, ultimately leading to the development of hepatocellular adenomas and carcinomas (HCA/HCC). However, these disorders follow markedly distinct tissue trajectories: in GSDIa, glucose-6-phosphatase (G6PC1) deficiency leads to a steatotic liver without fibrosis or cirrhosis, whereas in GSDIII, caused by a deficiency in the glycogen debranching enzyme (AGL), the liver progresses to severe fibrosis and even cirrhosis, in the absence of steatosis. The objectives of this thesis were (1) to better understand the relationship between altered hepatic metabolism and tumor development, and (2) to identify the mechanisms driving, or preventing, fibrogenesis in these distinct metabolic contexts. To address these questions, we used genetically modified mouse models that recapitulate the hepatic features of these diseases: a hepatocyte-specific G6pc1 knockout model (GSDIa, L.G6pc^{-/-} mice) and a global Agl knockout model (GSDIII, Agl^{-/-} mice). In a first study, we showed that in GSDIII livers, glycogen overload is associated with metabolic reprogramming, characterized by energy deficiency (low glucose and lipid

availability) and significant cellular stress due to the accumulation of abnormally structured glycogen. Through the induction of alternative degradation pathways, particularly glycophagy, glycogen becomes the primary energy source, thereby fueling tumor development. In a second study, we found that G6pc1 deficiency induces marked hepatic steatosis without fibrosis, even under pro-fibrogenic conditions, demonstrating a dissociation between lipid accumulation and fibrogenesis. Despite the absence of fibrosis, L.G6pc^{-/-} mice exhibit increased markers of liver injury and enhanced susceptibility to tumor development. Transcriptomic analyses further reveal an atypical inflammatory response, characterized by innate immune remodeling. Concomitantly, G6pc1 deficiency leads to major disruption of the somatotrophic axis, including altered growth hormone (GH) pulsatility, reduced IGF-1 production, and reprogramming of STAT5b-dependent transcriptional networks, resulting in feminization of hepatic transcriptional expression. Restoration of GH signaling partially rescues hepatic transcriptional identity but fails to reverse immune alterations or resistance to fibrosis, suggesting the involvement of distinct regulatory mechanisms. These alterations are associated with disrupted feeding rhythms and hepatic circadian clock dysregulation, linking metabolic constraint to endocrine reprogramming. Finally, these disturbances extend beyond the liver and are associated with systemic alterations, including reproductive dysfunction and broader endocrine imbalance. These findings highlight the liver as a central integrator of metabolic, hormonal, and circadian signals. In conclusion, this thesis demonstrates that the nature of metabolic stress, impaired glucose production in GSDIa versus defective glycogen degradation in GSDIII, drives distinct pathological trajectories, particularly in terms of fibrogenesis and tumorigenesis, and challenges the paradigm that fibrosis is a mandatory step in tumor development.