



*Deutsche Version (siehe unten)
Version française (ci-dessous)*

Lay Summary

Project title	Multiomics characterization of nonalcoholic steatohepatitis in the BXD mouse genetic reference population
Main applicant	Giorgia Benegiamo
Consortium	EPF Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ETH Zurich
Short Summary	<p>NASH (non-alcoholic steatohepatitis) is an inflammatory liver disease driven by the abnormal accumulation of fat in the liver cells. NASH is associated with obesity and diabetes and its prevalence is increasing exponentially in the western societies. Despite conspicuous efforts, we still have limited understanding of the disease mechanisms and no drug available for the treatment of NASH. Both genetic and environmental (diet) factors influence the development of NASH. In this study, we will induce NASH in mice using a western diet (high in fat and sugar) at thermoneutrality (a situation much closer to the human condition). We will apply this protocol to a genetically heterogeneous mouse population that mimics the genetic diversity of the human population with the objective to find new drug targets and better mouse models of the disease.</p>
Background	<p>Although several compounds are being tested for the treatment of NASH, none of these has so far lead to a significant improvement of the disease. Drug development for NASH has been hampered both by the still limited understanding of the disease mechanisms and by the lack of appropriate mouse models. The success of clinical trials would greatly benefit from the development of powerful preclinical models that reproduce faithfully the pathogenesis of the human disease. Most animal models of NASH are based on different types of diet (high-fat diet, high-fructose diet, etc.), and they are often only examined on a single genetic background. While these models can reproduce some aspects of the disease, they fail to faithfully reproduce the human condition.</p>
Goal	<p>We will induce NASH in a genetically heterogeneous mouse population to identify the mouse model that best reproduces the human disease. We will also characterize the genetic determinants of the disease in depth at the molecular level and establish a new signature set of genes and networks that characterize NASH/NAFLD in mice, with the goal to translate these findings into targeted human therapies.</p>
Significance	<p>Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by an abnormal accumulation of lipids in the hepatocytes and affects 25% of the world population. NAFLD can progress to NASH, liver fibrosis, cirrhosis and</p>



	<p>hepatocellular carcinoma. NASH is now the second indication for liver transplantation and will likely become the primary indication for liver transplantation by 2020. Despite the high prevalence, our understanding of the disease is still very limited and there is no therapy for the treatment of NASH. With this proposal we will: (1) Identify the mouse model that better reproduces the human disease, and will allow to test new drugs and drug targets; (2) identify a novel set of genes that characterize NASH/NAFLD in mice, with the goal to translate these findings to humans.</p>
--	---

**Deutsch**

Projekttitle	Multi –omics-Charakterisierung von nichtalkoholischen Steatohepatitis in der genetischen Referenzpopulation der BXD-Maus
Hauptgesuchssteller	Giorgia Benegiamo
Consortium	EPF Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ETH Zurich
Kurzzusammenfassung	<p>NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis) ist eine entzündliche Lebererkrankung, die durch die abnormale Ansammlung von Fett in den Leberzellen verursacht wird. NASH wird mit Fettleibigkeit und Diabetes in Verbindung gebracht und seine Prävalenz nimmt in den westlichen Gesellschaften exponentiell zu. Trotz unübersehbarer Bemühungen fehlen uns immer noch ein ausreichendes Verständnis über die Krankheitsmechanismen sowie entsprechende Medikamente zur Behandlung. Sowohl genetische als auch ökologische (Ernährungs-) Faktoren beeinflussen die Entwicklung von NASH. In dieser Studie werden wir NASH an Mäusen mit einem westlichen Ernährungstyp (hoher Fett- und Zuckergehalt) und unter thermoneutralen Bedingungen (eine Situation, die den menschlichen Bedingungen nahekommmt) induzieren. Wir werden dieses Verfahren auf eine genetisch heterogene Mauspopulation, welche die genetische Vielfalt einer menschlichen Population nachahmt, anwenden mit dem Ziel, neue Wirkstoffe und bessere Mausmodelle für die Krankheit zu eruiieren.</p>
Hintergrund	<p>Obwohl derzeit mehrere Präparate zur Behandlung von NASH getestet werden, hat sich bisher keines als wirksam gegen die Krankheit erwiesen. Die Medikamentenentwicklung für NASH wurde bisher sowohl durch das noch begrenzte Verständnis der Krankheitsmechanismen als auch durch das Fehlen geeigneter Mausmodelle behindert. Der Erfolg klinischer Studien würde erheblich von der Entwicklung leistungsfähiger präklinischer Modelle, welche die Pathogenese der menschlichen Krankheit originalgetreu reproduzieren, profitieren. Die meisten Tiermodelle von NASH basieren auf verschiedenen Ernährungsformen (fettreiche Ernährung, fruchtzuckerreiche Ernährung, etc.) und werden oft nur vor einem einzigen genetischen Hintergrund untersucht. Diese Modelle können zwar einige Aspekte der Krankheit reproduzieren, jedoch nicht originalgetreu den menschlichen Zustand.</p>
Ziel	<p>Wir werden NASH bei einer genetisch heterogenen Mauspopulation induzieren, um ein Mausmodell zu identifizieren, das die menschliche Krankheit am besten wiedergibt. Ferner werden wir auch die genetischen Determinanten der Krankheit tiefgehend beschreiben und eine neue Genkombination und Netzwerken etablieren, mit welchem sich NASH/NAFLD in Mäusen charakterisieren lässt. Letztlich ist es unser Ziel, diese Ergebnisse in gezielte Therapiemassnahmen für Menschen umzusetzen.</p>



Bedeutung	<p>Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) ist durch eine abnormale Ansammlung von Lipiden in den Hepatozyten gekennzeichnet und betrifft 25% der Weltbevölkerung. NAFLD kann zu NASH, Leberfibrose, Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom führen. NASH ist zurzeit die zweite Indikation für eine Lebertransplantation und wird bis 2020 wahrscheinlich zur Hauptindikation werden. Trotz der hohen Prävalenz ist unser Krankheitsverständnis noch sehr begrenzt und es gibt keine Therapie für die Behandlung von NASH. Mit dem vorliegenden Antrag möchten wir: 1) Ein Mausmodell identifizieren, das die menschliche Krankheit bestmöglich reproduziert und den Test neuer Medikamente und Wirkstoffziele ermöglicht; 2) ein neues Genset ermitteln, das NASH/NAFLD in Mäusen charakterisiert, und zwar mit dem Ziel, diese Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen.</p>
------------------	--

**Français**

Titre du projet	Caractérisation multi-omique de la steatohépatite non-alcoolique dans la population murine de référence génétique BXD.
Requérant principal	Giorgia Benegiamo
Consortium	EPF Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, ETH Zurich
Résumé	<p>La NASH (steatohépatite non-alcoolique) est une maladie inflammatoire du foie causée par une accumulation anormale de lipides dans les hépatocytes. La NASH est généralement associée avec obésité et diabète et sa prévalence augmente de manière exponentielle dans les sociétés occidentales. Malgré d'importants efforts, les mécanismes de cette pathologie ne sont pas encore bien compris et il n'existe pas de traitement contre la NASH. Le développement de la maladie est dépendant à la fois de composantes génétiques et environnementales (régime alimentaire). Dans cette étude, nous allons induire la NASH chez la souris soumise à un régime alimentaire de type « occidental » (riche en graisses et sucres) à thermo neutralité (une situation proche de l'homme). Nous appliquerons ce protocole à une population de souris génétiquement hétérogènes, mimant la diversité génétique propre à l'Homme. L'objectif est de découvrir de nouvelles cibles pour le traitement de la maladie mais aussi de développer de meilleurs modèles murins de la NASH.</p>
Context	<p>Bien que de nombreuses drogues aient été testées pour traiter la NASH, jusqu'à maintenant, aucune n'a été efficace contre la maladie. Le développement de thérapies contre la NASH est freiné d'une part par la méconnaissance des mécanismes pathogéniques et d'autre part par le manque de modèle animal approprié. Le succès des essais cliniques est dépendant du développement de modèles précliniques récapitulant le plus fidèlement possible la physiopathologie humaine.</p>
But	<p>Nous allons induire la NASH dans une population murine génétiquement hétérogène pour identifier quelle lignée de souris reproduit au mieux la maladie. Nous allons déterminer au niveau moléculaire quels sont les facteurs génétiques favorisant la NASH et établir sa signature génétique complète chez la souris pour, au final, transposer ces résultats en stratégies de thérapie ciblée chez l'homme.</p>
Importance	<p>La « maladie du foie gras » ou « maladie du soda » (NAFLD) est caractérisée par une accumulation de lipides dans les hépatocytes et touche 25% de la population mondiale. La NAFLD peut évoluer en NASH, fibrose du foie, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. A l'heure actuelle, la NASH est la seconde cause de greffe du foie et va en devenir la principale raison à l'horizon 2020. Malgré sa forte prévalence, notre compréhension de cette maladie est encore très limitée et aucune thérapie n'existe. Avec ce projet, nous allons : (1) identifier le modèle murin qui reproduit au mieux la pathologie et pourra ainsi permettre la</p>



	découverte et le test de nouvelles molécules et cibles, (2) identifier la signature génétique de la NASH/NAFLD chez la souris et transposer ces résultats chez l'homme.
--	---