

Sujet de thèse / Thesis subject

: L'obésité est un problème de santé publique majeur et se caractérise par une inflammation chronique systémique de bas grade. Dans ce contexte, l'axe microbiote-intestin-cerveau est une cible d'intervention thérapeutique du fait d'une dysbiose et de troubles de la perméabilité intestinale, associés à une inflammation hypothalamique chez les rongeurs obèses. Or la glutamine, un acide aminé non essentiel, régule de nombreuses voies métaboliques, améliore la fonction de barrière intestinale et a un effet anti-inflammatoire dans différentes conditions. Ces effets au niveau central restent cependant non décrits dans le contexte de l'obésité. Nous émettons donc l'hypothèse qu'une supplémentation en glutamine pourrait limiter la réponse inflammatoire hypothalamique dans le cadre d'une obésité par l'amélioration de la fonction de barrière intestinale et par son action anti-inflammatoire, contribuant ainsi à modifier le comportement alimentaire. Des souris C57Bl/6 mâles et femelles seront soumises soit à une alimentation riche en lipides, soit à une alimentation standard. Les souris seront ensuite supplémentées soit en glutamine (2 g/kg/jour) soit en poudre de protéines (groupe contrôle iso-azoté). Le 1er objectif sera d'évaluer les effets de la glutamine sur les réseaux neuropeptidergiques impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. Les niveaux d'expression des ARNm codant pour les neuropeptides impliqués dans la régulation de la prise alimentaire (NPY, AgRP, POMC, MC4R) seront analysés par RT-qPCR et des immunomarquages seront réalisés. Le 2ème objectif sera d'évaluer les effets de la glutamine sur la neuro-inflammation. Les marqueurs de la neuro-inflammation (Iba-1, GFAP, IL-6, IL-1 β , TNF α) seront étudiés par RT-qPCR. Des immunomarquages dirigés contre Iba-1 et GFAP seront également effectués. Ce travail apportera les premières données sur les effets de la glutamine sur la réponse inflammatoire hypothalamique dans un contexte d'obésité.

Obesity is a major public health issue and is characterized by a low-grade systemic inflammation. The role of microbiota-gut-brain axis has emerged in obesity during the last two decades because of a gut dysbiosis, an impaired intestinal permeability, associated with the occurrence of hypothalamic inflammatory response in murine models of obesity. Glutamine, a non-essential amino acid, regulates many metabolic pathways but also improves gut barrier function and has anti-inflammatory effects in different pathophysiological conditions. However, its effects on hypothalamic response during obesity remain unknown. We thus hypothesized that glutamine supplementation may limit hypothalamic inflammatory response during obesity by improving gut barrier and limiting systemic inflammation. Diet induced obese male and female C57Bl/6 mice will receive oral glutamine supplementation (2 g/kg/day) or protein powder (isonitrogenous control). We will first evaluate the neuropeptidergic network involved in the regulation of feeding behavior. mRNA levels for orexigenic and anorexigenic neuropeptides will be measured by RT-qPCR and immunostaining in the hypothalamus (NPY, AgRP, POMC, MC4R). We will also evaluate hypothalamic inflammatory markers (Iba-1, GFAP, IL-6, TNF α , IL-1 β) and immunostaining directed against Iba-1 and GFAP will be performed. The present project should provide the first data showing the effects of glutamine on hypothalamic response during obesity.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat devra justifier d'un diplôme de master 2 en neurosciences et avoir des notions solides dans les domaines de la physiologie. Le projet comportant une part importante d'expérimentation animale, le candidat devra déjà avoir eu une expérience en expérimentation animale et être formé à l'expérimentation animale. La formation à l'expérimentation animale niveau concepteur pourra être réalisée au cours du doctorat.

The applicant must have a Master Degree and a solid training in neurosciences and/or physiology. As the project includes animal experimentation, the applicant should already have experience with animal experimentation and have at least 1st degree of animal experimentation training. Training for project conceptualization in animal experimentation could be followed during the PhD.

Contacts