

Nutrition, Inflammation et axe microbiote-intestin-cerveau

Etude de la neuro-inflammation au cours de l'anorexie et du rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau

Evaluation of the neuro-inflammation during anorexia and of the role of microbiota-gut-brain axis.

Unité de recherche / Research Unit

UMR1073 Inserm

Université de ROUEN

Sujet de thèse / Thesis subject

L'anorexie mentale (AM) est un trouble du comportement alimentaire ayant une prévalence sur la vie entière moyenne de 1,4% chez la femme et qui se caractérise par un indice de masse corporelle faible et une peur intense de prendre du poids. L'étiologie de l'AM est multifactorielle avec des facteurs d'origine génétique, environnementale et biologique avec notamment une altération des voies centrales impliquées dans les contrôles homéostatique et hédonique de la prise alimentaire. Le rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la régulation du comportement alimentaire a également émergé ces dernières années. Cependant, l'existence d'une réponse inflammatoire périphérique et centrale au cours de l'AM reste controversée. Les objectifs de ce projet sont donc d'évaluer chez la souris (i) la présence d'une neuro-inflammation dans des aires centrales impliquées dans les contrôles homéostatique et hédonique de la prise alimentaire et (ii) le rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans cette réponse.

Des souris mâles et femelles C57Bl/6 seront soumises au modèle activity-based anorexia, modèle fréquemment utilisé pour mimer l'AM. Pour étudier la présence d'une neuro-inflammation centrale, les marqueurs de la neuro-inflammation et de la réponse gliale (Iba-1, GFAP, IL-6, IL-1 β , TNF α) seront évalués par RT-qPCR et/ou immunomarquages. Afin d'étudier le rôle du microbiote intestinal, les expérimentations animales seront renouvelées d'une part chez des souris avec une déplétion totale du microbiote intestinal et d'autre part chez des souris invalidées spécifiquement au niveau des cellules épithéliales intestinales pour le récepteur Toll-like de type 4 (TLR4).

Ce travail permettra la caractérisation de la neuro-inflammation dans des aires centrales clés dans le contrôle de la prise alimentaire dans un modèle animal bien établi mimant l'AM et d'évaluer le rôle potentiel de l'axe microbiote-intestin-cerveau, ouvrant ainsi de potentielles pistes d'interventions thérapeutiques.

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder with a lifetime prevalence of 1.4% in women, characterized by a low body mass index and an intense fear of gaining weight. The aetiology of AN is multifactorial and involves genetic, environmental and biological factors such as an alteration of the homeostatic and hedonic central areas. In addition, the role of microbiota-gut-brain axis in the regulation of feeding behavior has emerged in the last decades. The presence of a peripheral and central low-grade inflammatory response remains however controversial. The aims of the present PhD project are to evaluate in mice (i) the presence of a neuro-inflammatory response in the brain areas involved in feeding behavior and (ii) the role of microbiota-gut-brain axis in this response.

Male and female C57Bl/6 mice will be submitted to the activity-based anorexia model that is relevant and commonly used to mimic AN. To evaluate neuro-inflammation in the brain areas of interest, inflammatory and glial markers (Iba-1, GFAP, IL-6, IL-1 β , TNF α) will be studied by RT-qPCR and immunostaining. To evaluate the role of microbiota-gut-brain axis, experiments will be repeated both in mice with gut microbiota depletion and in mice specifically invalidated for toll-like receptor 4 in intestinal epithelial cells.

The expected results are the characterisation of the central inflammatory response during anorexia and to better understand the role of gut microbiota that would allow to the development of innovative therapeutic approaches.

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 et du métabolisme. Le projet comportant une part importante d'expérimentation animale, le candidat devra déjà avoir eu une expérience en expérimentation animale. La formation à l'expérimentation animale niveau concepteur pourra être réalisée au cours du doctorat.

En Anglais : The applicant must have a Master Degree in neurosciences and a solid training in physiology and metabolism. As the project includes animal experimentation, the applicant should already have experience with animal experimentation. Training for animal experimentation could be followed during the PhD.

Contacts

Moïse COEFFIER

moise.coeffier@univ-rouen.fr

02 35 14 82 45