

INSERM UMR1239 Nordic « Neuroendocrine Endocrine and Germinal Differentiation and Communication Laboratory»

Rôle des bactéries intestinales dans le développement des circuits cérébraux contrôlant le métabolisme énergétique – pertinence pour l'obésité.

Role of gut microbiota in development of brain circuitry controlling energy metabolism - relevance to obesity.

Unité de recherche / Research Unit

INSERM U1239

Université de ROUEN

Sujet de thèse / Thesis subject

Le présent projet de recherche vise à étudier le rôle éventuel du microbiote intestinal dans le développement des voies cérébrales régulant l'appétit et le métabolisme énergétique dont la déficience contribue à l'installation de l'obésité. Cette thématique de recherche est importante compte tenu de l'incidence croissante de l'obésité chez les enfants et les adultes et le manque de stratégies de prévention efficaces. Des études récentes ont révélé que le métabolisme énergétique est influencé par le microbiote intestinal dont la composition est impactée par l'alimentation. Les femmes enceintes et les nourrissons sont exposés à des régimes riches en graisses et en sucres entraînant une suralimentation périnatale favorable au développement de l'obésité. Chez les rongeurs, la susceptibilité développementale à l'obésité ou les effets d'empreinte de la suralimentation périnatale induisent une formation postnatale altérée du noyau arqué hypothalamique (ARC) produisant les peptides orexigène et anorexigène AgRP et l' α -MSH, respectivement. Parmi les cibles de l'ARC dans le cerveau, les neurones AgRP et α -MSH se projettent massivement vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN). Les neurones de l'ARC sont directement accessibles et régulés par les signaux endocriniens périphériques tels que la leptine, dont l'absence chez les souris ob/ob entraîne un développement insuffisant des projections ARC vers le PVN et une apparition précoce de l'obésité. Nos résultats préliminaires indiquent que la perte de microbiote intestinal chez la souris s'accompagne également de projections déficientes de l'ARC au PVN. Ainsi, dans ce projet, nous déterminerons si la modification de la composition du microbiote intestinal chez la souris, y compris des bactéries probiotiques produisant des peptides spécifiques capables d'activer les neurones de l'ARC, peut stimuler le développement des circuits de l'ARC et donc constituer une stratégie préventive contre l'obésité.

The present research proposal aimed at studying the possible role of gut microbiota in the development of brain pathways regulating appetite and energy metabolism which deficiency contributes to the establishment of obesity. This research thematic is of importance considering the increasing incidence of obesity in both children and adults and the lack of efficient prevention strategies. Recent studies revealed that energy metabolism is influenced by gut microbiota which composition is impacted by the diet. Pregnant women and infants are exposed to diets containing high amounts of fat and sugar resulting in perinatal overfeeding favorable for development of obesity and diabetes. In rodents, the developmental susceptibility towards obesity or the imprinting effects of perinatal overfeeding involves altered postnatal formation of the brain "feeding circuitry". The circuitry includes 2 populations of orexigenic and anorexigenic neurons of the hypothalamic arcuate nucleus (ARC) producing, respectively, agouti protein-related peptide (AgRP) and α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH). Among the ARC targets in the brain, both AgRP and α -MSH neurons project massively to the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN). The ARC neurons are directly accessible and regulated by the peripheral endocrine signals such as leptin which was also shown to influence postnatal development of the ARC feeding circuitry. As such, lack of leptin in ob/ob mice causes insufficient development of ARC projections towards the PVN and an early onset of obesity. Our preliminary results indicate that lack of gut microbiota in mice is also accompanied by deficient projections from ARC to PVN. Thus, in this project we will study if the

modification of gut microbiota composition in mice, including probiotic bacteria producing specific peptides able to activate ARC neurons, may stimulate development of the ARC circuitry and therefore, may constitute a preventive strategy against obesity.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Master 2 Neuroscience, physiologie, biologie cellulaire. Expérience en immunohistochimie, microscopie et expérimentation animale.

Master 2 Neuroscience, physiology, cell biology. Experience in immunohistochemistry, microscopy and animal experimentation.

Contacts

Serguei FETISSOV

Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr

02 36 14 61 93