

Discipline : Santé

Sujet : Étude des mécanismes d'action anti-obésité de la protéine bactérienne ClpB

Acronyme : ClpBon

Mots clés : obésité ; comportement alimentaire ; neuropeptide ; melanocortine ; axe microbiote-cerveau

Direction de thèse : Fetissov Serguei

Unité de recherche : UMR1239 NorDic (Différenciation et Communication Neuroendocrine, Endocrine et Germinale)

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr

L'obésité représente un problème majeur de santé qui doit être traité de toute urgence. De nouvelles approches pour résoudre ce problème peuvent impliquer le microbiote intestinal connu pour son rôle dans la régulation du métabolisme énergétique. Ainsi, le présent projet vise à déterminer les mécanismes moléculaires d'action de la protéase caséinolytique B (ClpB) bactérienne sous-jacents à ses effets anorexigènes afin de valider son utilité pour le traitement de l'obésité. En fait, la ClpB produite par certaines bactéries intestinales est naturellement présente dans le sang chez l'Homme et elle est une substance active responsable des effets anti-obésité d'*E. coli* administrée à des souris obèses. Néanmoins, le mécanisme d'action de la ClpB reste peu compris. Nous postulons que les effets anti-obésité de la ClpB peuvent être dus à son mimétisme moléculaire avec le neuropeptide melanotropine ( $\alpha$ -MSH), une hormone anorexigène de la famille des mélanocortines (MC). En effet, la ClpB est une protéine mimétique antigénique de l' $\alpha$ -MSH stimulant la production d'anticorps réagissant de manière croisée avec l' $\alpha$ -MSH. Ainsi, dans ce projet de thèse, nous utiliserons des approches *in vitro* et *in vivo* pour déterminer les voies moléculaires sous-tendant l'effet anorexigène de la ClpB, y compris son éventuelle activation directe du récepteur MC4. Nous déterminerons également la présence de ClpB dans le cerveau de souris et évaluerons ses taux plasmatiques au cours de l'obésité chez l'Homme. Enfin, en tant que nouvelle approche potentielle pour les biothérapies de l'obésité, nous déterminerons si l'administration orale de ClpB peut réduire l'obésité chez la souris. Les résultats obtenus devraient valider l'utilité potentielle de la protéine ClpB comme biothérapie de l'obésité.

Obesity epidemics in both adults and children is accompanied by a lack of efficient non-surgical treatment and represents a major health problem of the modern society which needs to be urgently addressed. New promising approaches to this problem have arisen from the recently discovered role of gut microbiota in the regulation of appetite and energy metabolism. The present research project is aimed at a preclinical characterization of molecular mechanisms of action of bacterial caseinolytic protease B (ClpB) underlying its anorexigenic and body weight-reducing effects. In fact, ClpB produced by common gut bacteria of the Enterobacteriaceae family such as *E. coli* was shown to be the active substance responsible for the anorexigenic effects of these bacteria in obese mice. Nevertheless, in spite

of clear anti-obesity effects of ClpB-producing bacteria in both obese rodents and overweight humans, the mechanism of the anorexigenic action of ClpB remains incompletely understood. It is currently believed that these effects can be due to the molecular mimetism of ClpB with  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), a key anorexigenic melanocortin (MC) peptide. Thus, in the present project of doctoral thesis we will use *in vitro* and *in vivo* approaches to determine the molecular pathways underlying the anorexigenic effect of ClpB including possible direct activation of the MC4 receptor. In particular, we will determine the presence of ClpB in the mouse brain and will measure plasma levels of ClpB in humans with obesity. Finally, as a putative therapeutic approach for obesity, we will test if orally delivered ClpB can alleviate diet-induced obesity in mice. The obtained results should validate the potential utility of the ClpB protein for obesity prevention and biotherapeutics.