

**TITRE DU PROJET : Régulation physiologique de l'axe langue-cerveau-intestin et du comportement alimentaire par les leurres lipidiques**

**1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse (1 page maximum) :**

Directeur de thèse HDR :

Nom : **HICHAMI**

Prénom : **Aziz**

**2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :**

- nom et label de l'unité de recherche : **UMR 1231 INSERM CTM (équipe – NUTox)**
- localisation : Faculté des sciences Gabriel
- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu : **Aziz Hichami, MCU, HDR**
- adresse courriel du contact scientifique : **aziz.hichami@u-bourgogne.fr**
- **description du projet** (2 pages maximum)

Dans le monde, on compte actuellement plus de 800 millions d'individus obèses qui nécessitent un traitement médical ou chirurgical, et ce chiffre est en constante augmentation. L'obésité tue trois fois plus que la famine dans le monde, et les individus en surpoids ou obèses développent d'autres pathologies (diabète, maladies cardiovasculaires, cancer, etc...). En France, une personne sur 6 est obèse ou en surpoids. Bien que l'obésité soit d'origine multifactorielle (facteurs génétiques, mode de vie alimentaire, sédentarité, manque de sommeil, etc...), un apport quotidien trop élevé en lipides alimentaires reste un des facteurs le plus impliqué dans la genèse de cette pathologie.

L'équipe NUTox a démontré qu'il existe une 6ème saveur destinée à la perception orosensorielle des lipides alimentaires qui implique deux lipido-récepteurs (CD36 et GPR120), localisés au niveau des papilles gustatives linguales. Le CD36 intervient dans la détection des acides gras et le GPR120 est impliqué dans la régulation post-ingestive du repas. Les acides gras en se fixant sur les récepteurs lipidiques dans les papilles gustatives, activent l'axe langue-cerveau-intestin et libèrent des peptides anorexigènes (CCK, PYY & GLP-1) qui diminuent la prise alimentaire (**Figure 1**).

La perception lipidique peut être modifiée en cas d'obésité, L'équipe NUTox a aussi démontré que le seuil de perception gustative des lipides alimentaires est diminué chez les sujets obèses. Cette diminution de la perception lipidique résulterait d'un dysfonctionnement ou diminutions de l'expression du récepteur CD36 et par conséquent l'altération de langue-cerveau-intestin.

En se basant sur ces observations inédites, une première génération de leurres lipidiques, (NKS-3 et NKS-5) des agonistes de haute affinité de CD36 et/ou de GPR120, bien plus puissants que les acides gras naturels, ont été synthétisée par l'équipe NUTox (brevets WO2019229005 & WO2019228994). Ces agonistes en diminuant la consommation des aliments gras exercent un effet anti-obésité.

Par l'utilisation système CRE-LOX, Equipe NuTox a généré une lignée de souris KO pour CD36 spécifique (TBC CD36 KO) où CD36 est délété uniquement au niveau des papille gustatives . par test de double choix ou de test de liking, nous avons observé que les souris TBC CD36 KO présentent une diminution de la préférence pour les acides gras

(particulièrement l'acide linoléique) tout en préservant leurs sensibilité gustative pour l'amer le salé et le sucré.

**L'objectif de ce projet de thèse** est d'approfondir les mécanismes physiologiques par lesquels les leurres lipidiques, (NKS-3 et NKS-5) modulent le comportement alimentaire et diminuent l'obésité, en s'intéressant à l'activation de l'axe langue-cerveau. Pour cela Le doctorant suite à l'application linguale des lipides / acides gras (et leurres lipidiques) évaluera par marquage immuno-histologiques de C-fos et par mesure de l'expression des ARNm des peptides orexigènes et anorexigènes, l'activation des zones cérébrales (NTS, l'hypothalamus ...) impliquées dans la "perception et plaisir" alimentaire. Le doctorant aura également à étudier à l'axe cerveau – intestin en mesurant suite à l'application linguale par NKS-3 et NKS-5 la sécrétion du suc pancréato-biliaire (par le cathétérisme) et des hormones secrétées par l'axe entéro-intestinal (ghréline, CCK, PYY, GLP-1 etc.) et par les papilles (in vitro). Les marquage immuno-histologiques seront réalisés en collaboration avec le Laboratoire de recherches Intégratives en Neurosciences et psychologie Cognitive (LINC) UMR INSERM 1322 de Besançon.

Afin d'élucider le rôle de CD36 dans l'action des leurs lipidiques, Ces études seront réalisées chez des souris WT et TBC CD36 KO obèses (Régime hypergras) et non obèses.

Ce projet de thèse permettra le développement de nouvelles classes d'agents anti-obésité qui exerceront leur action à faibles concentrations et en réduisant les effets secondaires.

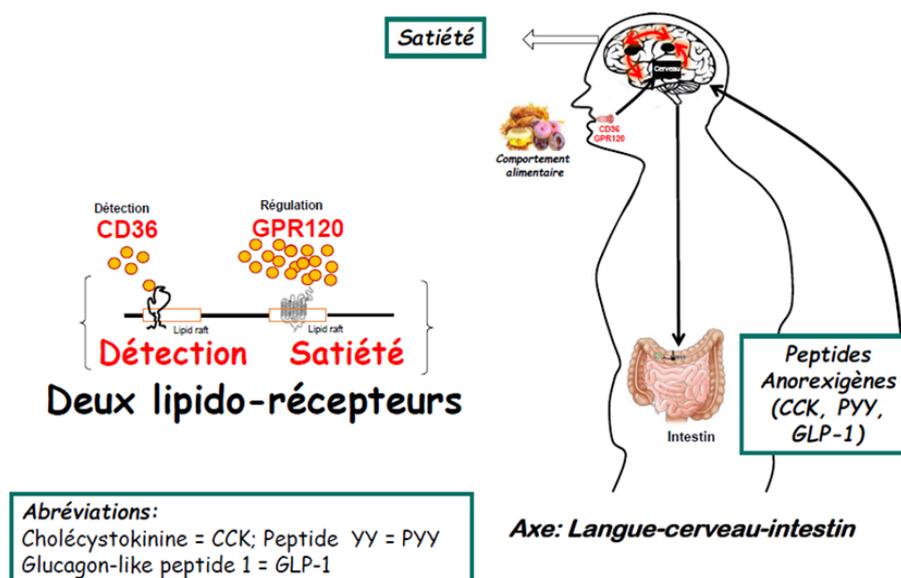


Figure 1: Dans les papilles gustatives, les deux lipido-récepteurs (CD36 & GPR120) sont impliqués, respectivement, dans la détection et régulation post-orale des lipides alimentaires. Les lipido-récepteurs induisent l'activation de l'axe langue - cerveau - intestin, aboutissant à la libération des peptides anorexigènes qui déclenchent la satiété. Chez l'obèse, une baisse de la détection orale du corps gras aboutit à une baisse de la satiété, donc, plus de consommation des lipides.

- Financement du projet – partie Recherche (subventions INSERM, Région BFC : 50000 Euro/an)

- connaissances et compétences requises : **signalisation cellulaire, biotechnologie, biologie moléculaire, biochimie,**

### **Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)**

#### **Résumé en français**

L'obésité est un problème majeur de santé publique. Les lipides alimentaires représentent plus de 40% d'apports caloriques journaliers et ne cessent d'augmenter chez les personnes en situation de surpoids ou d'obésité car la détection orale, via les récepteurs (CD36 & GPR120), des lipides diminue chez les obèses.

Cette diminution de la perception lipidique résulterait d'un dysfonctionnement ou diminutions de l'expression du récepteur CD36 et par conséquent l'altération de langue-cerveau-intestin. En se basant sur ces observations nous avons synthétisé des leurres lipidiques (NKS-3 et NKS-5) qui sont des agonistes de haute affinité de CD36 et/ou de GPR120 qui pourraient renforcer la perception orale lipidique et de l'axe langue-cerveau-intestin.

L'objectif de ce projet de thèse est d'approfondir les mécanismes physiologiques par lesquels les leurres lipidiques, (NKS-3 et NKS-5) modulent le comportement alimentaire et diminuent l'obésité, en s'intéressant à l'activation de l'axe langue-cerveau. Pour cela le doctorant suite à l'application linguale des leurres lipidiques évaluera par marquage immunohistochimique de C-fos et par mesure de l'expression des ARNm des peptides orexigènes et anorexigènes, l'activation des zones cérébrales (NTS, l'hypothalamus ...) impliquées dans la "perception et plaisir" alimentaire. Le doctorant aura également à étudier à l'axe cerveau – intestin en mesurant suite à l'application linguale de NKS-3 et NKS-5 la sécrétion du suc pancréato-biliaire et des hormones secrétées par l'axe intestin-cerveau (ghréline, CCK, PYY, GLP-1 etc.) et par les papilles (in vitro)

Ce projet de thèse permettra le développement de nouvelles classes d'agents anti-obésité qui exerceront leur action à faibles concentrations et en réduisant les effets secondaires.

#### **Résumé en anglais**

Obesity is a global public health problem. Dietary lipids represent more than 40% of daily caloric intake and continue to increase in people who are overweight or obese because oral detection, via receptors (CD36 & GPR120), of lipids decreases in obese people.

This reduction in lipid perception would result from a dysfunction or reduction in the expression of the CD36 receptor and consequently the alteration of tongue-brain-intestine. Based on these novel observations, synthesized fat taste receptor agonists (NKS-3 and NKS-5) two high affinity agonists of CD36 and/or GPR120 which could enhance oral lipid perception and the tongue-brain-gut axis.

The objective of this thesis project is to deepen the physiological mechanisms by which fat taste receptor agonists (NKS-3 and NKS-5) modulate eating behavior and reduce obesity, by focusing on the activation of the language-brain axis. For this, the doctoral student following the lingual application of lipids/fatty acids (and lipid lures) will evaluate by immunohistological staining of C-fos and by measuring the expression of mRNAs of orexigenic and anorexigenic peptides, the activation of the areas cerebral (NTS, the hypothalamus, etc.) involved in food "perception and pleasure". The doctoral student will also have to study the brain – intestine axis by measuring, following lingual application by

NKS-3 and NKS-5, the pancreato-bile Secretions (by catheterization) and hormones secreted by the gut–brain axis (ghrelin, CCK, PYY, GLP-1 etc.) and by the papillae (in vitro).

This thesis project will allow the development of new classes of anti-obesity agents which will exert their action at low concentrations and while reducing side effects.

**Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :**

**Biologie**

**Santé**, médecine humaine, vétérinaire

**Mots clés :**