



## THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BOURGOGNE EUROPE

Ecole doctorale n°553  
Ecole doctorale Carnot-Pasteur

Doctorat de Chimie

# Développement d'agonistes des récepteurs lipidiques à partir d'acide linoléique et oléique pour lutter contre l'obésité

Thèse soutenue à Dijon, le 22 juin 2026

Par

**Gwenaëlle LEPVRIER**

### Composition du Jury :

Dr Emmanuelle Rémond	Maîtresse de conférences <i>Université de Montpellier, Montpellier</i>	Rapporteuse
Pr Arnaud Béduneau	Professeur des Universités <i>Université Marie &amp; Louis Pasteur, Besançon</i>	Rapporteur
Dr Morwenna Pearson	Maîtresse de conférences <i>Le Mans Université, Le Mans</i>	Examinatrice
Pr Sylvain Jugé	Professeur émérite des Universités <i>Université Bourgogne Europe, Dijon</i>	Examineur
Pr Ewen Bodio	Professeur des Universités, <i>Nantes Université, Nantes</i>	Directeur de thèse
Pr Naïm Khan	Professeur des Universités <i>Université Bourgogne Europe, Dijon</i>	Co-directeur de thèse

**Titre :** Développement d'agonistes des récepteurs lipidiques à partir d'acide linoléique et oléique pour lutter contre l'obésité

**Mots clés :** obésité, lipides, CD36, GPR120, acide linoléique et oléique, signal calcique

**Résumé :** L'obésité constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Malgré la diversité des approches thérapeutiques disponibles — hygiéno-diététiques, pharmacologiques ou chirurgicales — leurs limites en termes d'efficacité, de tolérance et d'accessibilité soulignent la nécessité de développer de nouvelles stratégies. Des travaux récents ont mis en évidence une altération de la perception des lipides chez les patients obèses, associée à des polymorphismes génétiques affectant certains récepteurs impliqués dans la satiété, tels que CD36 et GPR120. Cette diminution de la sensibilité lipidique pourrait favoriser une augmentation de la prise alimentaire. Dans ce contexte, le développement d'agonistes ciblant ces récepteurs représente une piste thérapeutique prometteuse.

S'inscrivant dans cette dynamique, cette thèse vise à concevoir et à optimiser de nouveaux agonistes des récepteurs lipidiques. Les travaux ont d'abord porté sur la formulation du composé tête de série : NKS-3 afin d'en améliorer son administration et sa biodisponibilité. Ils se sont ensuite orientés vers la synthèse de dérivés inédits de NKS-3, avant d'explorer de nouvelles familles de composés issues d'un criblage virtuel, dans l'objectif d'établir des relations structure-activité. L'ensemble de ces approches a permis de générer une large diversité de molécules, dont les activités biologiques ont été évaluées in vitro. Les composés les plus prometteurs ont donné lieu à des dépôts de brevet, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prise en charge de l'obésité.

**Title:** Development of fat taste agonists receptor from linoleic and oleic acids to fight obesity

**Keywords:** Obesity, lipids, CD36, GPR120, linoleic and oleic acid, calcium signaling

**Abstract:** Obesity is a major global public health concern. Despite the wide range of available therapeutic approaches—lifestyle interventions, pharmacological treatments, and surgical procedures—their limitations in terms of efficacy, tolerance, and accessibility highlight the need for novel strategies. Recent studies have revealed an impaired ability to detect dietary lipids in obese patients, associated with genetic polymorphisms affecting key receptors involved in satiety, such as CD36 and GPR120. This reduced lipid sensitivity may contribute to increased food intake. In this context, the development of agonists targeting these receptors represents a promising therapeutic avenue.

As part of this approach, this thesis aims to design and optimize new agonists of lipid receptors. The work initially focused on the formulation of the lead compound NKS-3 in order to improve its administration and bioavailability. It then moved toward the synthesis of novel NKS-3 derivatives, before exploring new families of compounds identified through virtual screening, with the objective of establishing structure-activity relationships. All of these approaches enabled the generation of a wide diversity of molecules, whose biological activities were evaluated in vitro. The most promising compounds led to patent applications, thereby opening new therapeutic perspectives for the management of obesity.