

Avis de Soutenance

Madame Elisa DOUKBI

Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Phénotypage du tissu adipeux épïcardique et ses liens avec les complications de l'obésité

dirigés par Madame Bénédicte GABORIT

Soutenance prévue le **lundi 28 avril 2025** à 14h30

Lieu : L'amphithéâtre CERIMED Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED)

Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : Amphithéâtre CERIMED

Composition du jury proposé

Mme Bénédicte GABORIT	C2VN Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition	Directrice de thèse
M. Jean-François TANTI	Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M) Inserm U1065/C3M-Université Côte d'Azur	Rapporteur
M. Amine TOUBAL	Institut Necker Enfants Malades (INEM) - INSERM - Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Soazig LE LAY	Unité de Recherche de l'Institut du Thorax, INSERM UMR1087, CNRS UMR 6291, Univ Nantes	Examinatrice
M. Frédéric CASTINETTI	Aix Marseille Université – INSERM U1251 – Marseille Medical Genetics	Examineur
Mme Anne DUTOUR	C2VN Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition	Président

Mots-clés : Tissu adipeux épïcardique, Cardiovasculaire, Beiging, Immunophénotypage, Cellules lymphoïdes innées, Vésicules extracellulaires

Résumé :

Le tissu adipeux épïcardique (TAE) est un dépôt de graisse ectopique en contact direct avec le myocarde et les artères coronaires. Cardioprotecteur en conditions physiologiques, son phénotype devient inflammatoire avec l'obésité et l'insulinorésistance. Indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire classiques, la quantité de TAE est également un prédicteur d'événements cardiaques et de fibrillation atriale. Cependant, notre groupe et d'autres ont précédemment démontré que le TAE humain avait un profil transcriptomique unique et une signature adipocytaire beige comparé au TA sous-cutané. Cependant, les acteurs cellulaires et cibles moléculaires impliqués dans son inflammation ou son beiging restent à identifier. Au cours de cette thèse, nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle les cellules immunitaires de la fraction vasculaire stromale du TAE participeraient à la modification de son phénotype immuno-métabolique, notamment via des vésicules extracellulaires (VEs). Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse transcriptomique rétrospective et un immunophénotypage prospectif comparant le TAE aux TAs

viscéral (TAV), sous-cutané abdominal (scAbdo) et sous-cutané thoracique (scTh) humains. Nos résultats ont montré une corrélation entre des gènes du beiging et de la réponse immunitaire Th2. Nous avons ensuite identifié pour la première fois la présence de cellules lymphoïdes innées (ILCs) dans le TAE. Leur nombre était plus élevé dans le TAE et le TAV que dans les deux TAs sous-cutanés, avec une dominance des ILC1. Les ILC2, cellules de la réponse immunitaire Th2 connues pour leur implication dans le phénomène de beiging et leur effet anti-inflammatoire, étaient significativement plus nombreuses dans le TAE, que dans les autres TAs. De façon intéressante, leur quantité était corrélée à plusieurs gènes de la réponse Th2 (HMMR, IL-13, TCF21) et du beiging (UCP-1, TNFRSF9 et ALPL). Nous avons ensuite analysé l'implication des VEs du TAE humain sur le caractère inflammatoire ou beige des cellules hMADS (human multipotent adipose-derived stem). Ces VEs présentaient une signature moléculaire unique, riche en cytokines pro-inflammatoires (IL-8, IL-6, TNF- α , MCP-1), facteurs pro-sénescents (OPN), pro-fibrotiques (END, MMP9) et en molécules insulino-sensibilisatrices et du métabolisme lipidique (ADIPOQ, APOA1). L'exposition des hMADS aux VEs du TAE induisait une augmentation de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1) et pro-thrombotiques (PAI-1), traduisant une réponse inflammatoire accrue, et un auto-entretien de l'inflammation du TAE par voie autocrine. Par ailleurs, nous avons identifié une modulation du sécrétome des hMADS via ces VEs : par une augmentation de l'expression de APOA1, relaxine 2 et SHBG, impliqués dans la régulation hormonale, la signalisation insulinique et la réduction du stress oxydatif et de l'apoptose. Aucun effet spécifique des VEs du TAE n'a cependant été observé sur le beiging, la respiration ou la production d'ATP des cellules hMADS. Nos résultats suggèrent que le TAE possède un phénotype immuno-métabolique unique, et une présence d'ILCs. Par ailleurs, nos analyses sur les VEs ont révélé une signature moléculaire spécifique, enrichie en cytokines pro-inflammatoires, pro-sénescentes et pro-fibrotiques mais également en facteurs insulino-sensibilisateurs, comme l'adiponectine. L'exposition de cellules adipeuses à ces VEs a induit une augmentation de molécules prothrombotique, d'adhésion, du métabolisme glucido-lipidique et hormonal. En revanche, in vitro, nous n'avons pas mis en évidence d'effet des ces VEs sur le beiging.

LE DOYEN

Georges LEONETTI