



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur PESTEL Julien**

Titre de la thèse : « *Rôle de la voie Notch dans l'inflammation liée à l'IL-17A et médiée par les cellules souches du tissu adipeux chez le sujet obèse* »

Résumé



Au cours de l'obésité, le tissu adipeux (TA) est progressivement infiltré par des cellules immunitaires inflammatoires dont les lymphocytes Th17, et dont l'activation est médiée par les cellules souches adipocytaires d'origine mésenchymateuse du sujet obèse (CSAob) ainsi que par les adipocytes. Ceci initie une insulino-résistance au sein du TA, et contribue aux mécanismes induisant le diabète de type 2 (DT2). La voie de signalisation Notch est connue pour réguler le phénotype des lymphocytes T, et DNER, un ligand non-canonique de cette voie, est lui-même connu pour inhiber l'adipogenèse, et dont le gène codant est gène impliqué dans la susceptibilité au diabète de type 2. Ces données nous ont conduit à évaluer l'implication de DNER et de Notch dans le modèle d'inflammation médié par les CSAob.

A l'aide d'un modèle humain de co-culture entre des CSAob et des cellules immunes conduisant à la production d'IL-17A, l'implication de la voie Notch a été évaluée en utilisant un inhibiteur de la gamma sécrétase nécessaire à l'activation de cette voie. J'ai pu montrer son rôle dans l'activation des lymphocytes Th17. Comme DNER est impliqué dans l'inhibition de l'adipogenèse, et dans la susceptibilité au diabète de type 2, j'ai par la suite analysé son éventuelle implication dans ce modèle, à l'aide d'ARN interférent de DNER (siDNER). Les résultats *in vitro* ont confirmé cette hypothèse. Par la suite, j'ai évalué l'effet de la délétion de DNER *in vivo* dans des souris rendues génétiquement déficientes pour le gène DNER. Celles-ci ont été nourries avec un régime hypercalorique ou normocalorique pendant 16 semaines et deux groupes de souris sauvages soumises aux mêmes régimes ont été utilisés comme contrôles. Une augmentation de l'expression du TNF- α , de l'IL-6 et de l'IFN γ dans les TA viscéral et sous-cutané a permis de démontrer l'inflammation du TA dans le groupe des souris sauvages surnourries. De façon intéressante, le KO de DNER a inhibé l'expression de TNF- α et de l'IFN γ dans le TA sous-cutané et de l'IFN γ dans le TA viscéral, en comparaison aux souris sauvages. De plus, une amélioration de l'homéostasie glucidique et lipidique ainsi qu'une diminution de la stéatose hépatique et une diminution du poids des souris et de leur TA ont été observées.

Nos résultats démontrent donc le rôle de Notch et de son ligand DNER dans l'inflammation du TA des sujets obèses, et dans le syndrome métabolique. Ceci suggère de nouvelles pistes pour le traitement de l'inflammation chronique associée à l'obésité et ses conséquences métaboliques.

Mots clés : obésité, inflammation du tissu adipeux, cellules souches adipocytaires, Th17, Notch, DNER

