

Monsieur Manoj Kumar GUNASEKARAN soutiendra sa thèse de doctorat en Biochimie, biologie cellulaire et moléculaire , intitulée : " As a matter of Fat, HMGB1 is an adipokine ", sous la direction de Madame Marie-Paule GONTHIER et la co-direction de Monsieur Régis ROCHE, le :

Mercredi 30 octobre 2013
A partir de 9h30
Salle des Conseils
UFR Sciences et Technologies

Composition du jury :

- Madame Maya CESARI, Maître de Conférences, Université de La Réunion
- Madame Isabelle DUGAIL, Professeur, INSERM UMRS 872 - Paris
- Madame Marie-Paule GONTHIER, Professeur, Université de La Réunion
- Madame Laurence HOAREAU, Docteur, Chercheur Associé, Université de La Réunion
- Monsieur Ulf ANDERSSON, Professeur, Department of Women's and Children's Health – Stockholm
- Monsieur Theeshan BAHORUN, Professeur, Université de Maurice
- Monsieur Gérard LE FUR, Docteur, Membre de l'Académie des Sciences
- Monsieur Régis ROCHE, Docteur, H.D.R., Directeur, STEM CIS-CYROI

Résumé:

L'obésité est aujourd'hui considérée comme une pandémie majeure et 2,8 millions d'adultes meurent chaque année de maladies associées à cette pathologie. Plus que l'augmentation de la masse adipeuse, c'est l'inflammation du tissu adipeux qui représente la première complication. Cette inflammation résulte de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF α ou l'IL-6, qui vont jouer un rôle majeur dans la survenue de l'insulino-résistance, du diabète, des maladies cardio-vasculaires, des désordres articulaires et du cancer. Le fait que les adipocytes répondent à des stimuli pro-inflammatoires par la sécrétion active de ces cytokines renforce d'autant plus l'idée qu'il faut désormais considérer le tissu adipeux comme un organe endocrine. De plus, les adipocytes expriment les TLR2 et TLR4, de façon similaire aux macrophages, et il est donc probable que l'inflammation du tissu adipeux soit, de ce fait, majoritairement véhiculée par l'activation de ces récepteurs, et plus particulièrement du TLR4.

Les stimuli physiologiques qui activent l'inflammation véhiculée par TLR4 dans l'adipocyte ne sont pas encore tous mis à jour, cependant le LPS bactérien, les HSP60 et les acides gras libres sont connus pour induire l'inflammation adipocytaire via TLR4. Dans ce contexte, une précédente étude de notre laboratoire a détaillé la voie de signalisation du LPS dans l'adipocyte. Par ailleurs, d'autres études mettent en doute la capacité des acides gras libres à activer TLR4 et de ce fait à provoquer une inflammation. Ainsi nous avons confirmé qu'en l'absence d'endotoxine, les acides gras saturés ainsi que les polyinsaturés ne peuvent pas activer TLR4, ou TLR2, ni même se lier à ces récepteurs, et n'induisent donc pas la sécrétion de TNF α , d'IL6 ou de MCP1 dans les adipocytes et le tissu adipeux humains (*Article 1*).

Récemment, HMGB1 a été redécouverte en tant que cytokine, en plus de son rôle dans le maintien et la transmission du génome, et son implication a été démontrée dans de nombreuses maladies métaboliques associées à l'obésité. Identifiée comme un médiateur tardif de l'inflammation dans les cellules immunitaires, HMGB1 se lie à TLR4 afin de provoquer l'inflammation. Ces données nous ont conduits à étudier si HMGB1 pouvait être libérée pendant l'inflammation du tissu adipeux et si oui, de quelle façon cette molécule pouvait réguler cette inflammation. Nous avons ainsi montré pour la première fois qu'HMGB1 est exprimée à des taux supérieurs chez le sujet obèse comparé au sujet normo-pondéral. De plus, nos expériences *in vitro* montrent que pendant l'inflammation adipocytaire, HMGB1 est effectivement sécrétée comme un médiateur tardif. Les cellules dérivées de la fraction stromale-vasculaire du tissu adipeux (ASC) sont responsables de cette sécrétion, alors que les adipocytes matures et les ASC différenciées *in vitro* en adipocytes ne sécrètent pas HMGB1 (**Article 2**).

Par ailleurs, nous avons également démontré l'implication d'HMGB1 lors de l'inflammation induite par le LPS, par son action autocrine sur les ASC. De plus, nous avons mis en évidence le rôle pro-inflammatoire d'HMGB1 sur les adipocytes matures humains, par la sécrétion d'IL-6 et de MCP-1, alors que le TNF α n'est pas détectable. Nous poursuivons ces travaux dans le but de déterminer les récepteurs impliqués ainsi que la voie de signalisation (**Article 3 en préparation**).

En conclusion de ce travail, nous avons donc confirmé que les acides gras n'étaient pas des ligands pour TLR2 et TLR4 qui pourraient déclencher l'inflammation du tissu adipeux humain. Par contre, nous démontrons que les ASCs soumises à une inflammation sécrètent HMGB1, qui agit en retour de façon autocrine et paracrine sur les adipocytes, exacerbant l'inflammation du tissu adipeux. De fait, bien qu'HMGB1 ne soit pas sécrétée par les adipocytes différenciés, il faut probablement la considérer tout de même comme une nouvelle adipokine.