

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Madame Alexia BLANDIN

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 10/12/2021 à 14h00

Institut de Biologie en Santé

CHU

Bâtiment IRIS1

Salle du rez-de-chaussée

4, rue Larrey

49933 ANGERS Cedex 9

sur le sujet suivant :

Etude des vésicules extracellulaires adipeuses dans un contexte d'obésité : Caractérisation des cargos lipidiques et de l'adiponectine

Directeur de thèse : **Madame Soazig LE LAY**

Composition du jury :

Madame Anne BOULOUMIE, Directrice de recherche INSERM Toulouse, Rapporteur

Madame Soazig LE LAY, Chargée de recherche HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Xavier LOYER, Chargé de recherche HDR INSERM Paris, Rapporteur

Monsieur Vincent RIOUX, Professeur des Universités Agrocampus Ouest Rennes, Examineur

Madame Odile SERGENT, Professeur des Universités Université de Rennes 1, Membre Invité

Résumé de la thèse

Plusieurs études ont révélé la capacité des vésicules extracellulaires (VE) dérivées de tissus adipeux (TA) à participer aux dysfonctions métaboliques associées à l'obésité. Ces effets biologiques sont généralement relayés par le transfert de matériel biologique vésiculaire aux cellules cibles. A ce jour, les études des VE adipeuses (VE-Ad) se sont majoritairement concentrées sur le profil des petits ARN transportés, négligeant les cargos protéiques et lipidiques qui pourraient aussi agir comme médiateurs des dysfonctions métaboliques. L'objectif de ma thèse visait à caractériser les VE adipeuses (VE-Ad) dans un contexte sain ou d'obésité afin de définir leur contenu lipidique et en adipokines. La purification des VE adipeuses (VE-Ad) a été réalisée à partir de milieux conditionnés de TA de souris contrôles ou obèses (ob/ob) par centrifugation différentielle. Nous confirmons la capacité du TA à sécréter des grandes (gVE) et des petites (pVE), deux sous-types que nous avons caractérisé par une combinaison d'approches microscopiques, biochimiques et analytiques. La première partie de ma thèse a consisté en une analyse quantitative des lipides neutres, du phospho-sphingolipidome et du cholestérol par spectrométrie de masse pratiquée à la fois sur les TA sécréteurs et les sous-types de VE-Ad. Cette analyse lipidomique a identifié 300 espèces lipidiques vésiculaires appartenant à 16 classes lipidiques différentes. Les VE-Ad présentent une composition lipidique spécifique par comparaison à celle du TA sécréteur, quel que soit le sous-type de VE-Ad étudié et le contexte métabolique (sain ou obèse). L'analyse lipidomique des TA sécréteurs révèle un phospho-sphingolipidome membranaire altéré dans des conditions d'obésité. Ceci s'illustre dans les VE-Ad par un enrichissement en phosphatidylglycérols, phospholipides d'origine mitochondriale, ainsi qu'en lipides associés au développement de l'insulino-résistance comme les dihydrocéramides et céramides. Les contenus en phosphatidylcholines, phosphatidylinositols et sphingomyélines sont également augmentés dans les VE-Ad dérivées de TA obèses comparées aux VE-Ad sécrétées par les TA contrôles. Nous révélons enfin une présence accrue d'espèces lipidiques transportant des lipides inflammatoires comme l'acide arachidonique. Ces lipides vésiculaires pourraient ainsi constituer des médiateurs lipidiques contribuant à la dysfonction mitochondriale, l'insulinorésistance et l'inflammation chronique de bas-grade associée à l'obésité. Dans la seconde partie de ma thèse, nous avons réalisé le profil du contenu en adipokines des VE-Ad afin d'identifier les facteurs protéiques adipocytaires associés aux VE qui pourraient relayer leurs effets métaboliques. Nous mettons en évidence une sécrétion accrue des Ad-VE dans un contexte d'obésité. En utilisant des puces à adipokines, nous révélons que l'adiponectine est l'adipokine la plus enrichie dans les Ad-VE, principalement dans les pVE, sous ses formes oligomériques actives. L'adiponectine se distribue majoritairement sur la surface des VE, cette localisation résultant de l'adsorption non spécifique de l'hormone soluble. Le contenu vésiculaire en adiponectine est ainsi fonction de l'adiponectinémie, qui est diminuée au cours de l'obésité. Nous démontrons que l'adiponectine associée aux VE conserve ses propriétés insulino-sensibilisatrices sur des cellules cibles et que son injection chez des souris soumises à un régime riche en graisses prévient le développement de l'insulino-résistance chez ces animaux. Nos résultats mettent donc en exergue les VE comme vecteurs physiologiques des formes actives d'adiponectine, révélant une nouvelle voie de sécrétion/signalisation à considérer dans les effets bénéfiques relayés par l'adiponectine. En conclusion, les résultats de nos deux études ont permis une caractérisation complète du contenu lipidique et en adipokines des AdVE et l'identification de molécules candidates pouvant servir de biomarqueurs/médiateurs potentiels dans le développement des complications métaboliques associées à l'obésité.

À AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE