

Thèse financée : **Rôle de l'accumulation de cholestérol dans la dysfonction adipocytaire au cours de l'obésité.**

Unité : Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291 – Institut du Thorax
Équipe IV " Cardiometabolic diseases".
Adresse : 8 quai Moncoussu - BP 70721 - 44007 Nantes Cedex 1

A propos de la Structure :

L'institut du thorax est une structure de recherche translationnelle dédiée aux maladies cardiaques, vasculaires, métaboliques et respiratoires. Reconnu par l'INSERM, le CNRS, l'Université de Nantes et le CHU de Nantes, l'institut du thorax associe recherche fondamentale, programmes translationnels, activité clinique et formation avancée au sein d'une même structure où cliniciens et scientifiques croisent leurs expertises pour favoriser l'excellence et l'innovation au travers de programmes multidisciplinaires et offrir aux patients une prise en charge clinique de pointe.

Contexte général :

L'obésité est un facteur de risque majeur des complications cardiométaboliques telles que le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. L'hypothèse de la "limite d'expansion du tissu adipeux blanc (TAB)" propose que chaque individu possède une capacité de stockage adipocytaire propre, qui une fois dépassée, conduit à des dépôts ectopiques de lipides dans différents organes favorisant le développement de l'insulinorésistance par des mécanismes de lipotoxicité. Dans ce contexte, la dysfonction adipocytaire, qui altère la capacité d'expansion et de stockage du TAB, contribue au développement des complications métaboliques associées à l'obésité. Alors que de nombreuses études se sont attachées à décrypter la dysfonction adipocytaire au cours de l'obésité, les mécanismes précurseurs rendant l'adipocyte dysfonctionnel et insulinorésistant restent, à ce jour, peu connus.

Contexte et objectifs du projet de thèse :

Ce projet de thèse vise à établir le rôle du cholestérol dans la dysfonction adipocytaire dans le contexte de l'obésité. Nos données préliminaires, obtenues sur des modèles cellulaires, murins et chez des patients obèses, montrent que l'accumulation de cholestérol libre adipocytaire favorise la mise en place de cette dysfonction. Le projet de thèse aura pour objectifs spécifiques de:

1. Comprendre comment l'accumulation de cholestérol libre conduit à la dysfonction de l'adipocyte.
2. Déterminer si l'estérification du cholestérol dans l'adipocyte peut tamponner la toxicité du cholestérol libre.
3. Mettre en place une stratégie de correction de la dysfonction adipocytaire en améliorant la capacité d'estérification du cholestérol.

Le projet dans lequel s'intègre la thèse a pour objectif de proposer de nouvelles interventions thérapeutiques pour corriger les complications cardiométaboliques associées à l'obésité.

A travers ce projet de thèse, le(la) doctorant(e) développera des compétences expérimentales spécifiques en culture cellulaire, en expérimentation *in vivo* et en biochimie.

Profil recherché :

Étudiant en master 2 en biologie et/ou profil ingénieur sciences du vivant avec une expérience de recherche en biologie/santé. Une connaissance de la physiopathologie du tissu adipeux et du métabolisme énergétique est attendue. Une connaissance de la biochimie des lipides serait un plus. Une expérience sur des modèles murins et/ou en culture cellulaire sont attendues.

<u>Début thèse</u> : octobre 2022	<u>Ouverture candidature</u> : dès à présent	<u>Contact</u> : Simon Ducheix (CRCN INSERM – Equipe IV institut du thorax) <u>Pour postuler</u> : Envoyer CV et lettre de motivation à simon.ducheix@univ-nantes.fr
-----------------------------------	--	---

Publications de l'équipe d'accueil :

- Combot Y, Salo VT, Chadeuf G, Hölttä M, Ven K, Pulli I, **Ducheix S**, Pecqueur C, Renoult O, Lak B, Li S, Karhinen L, Belevich I, Le May C, Rieusset J, Le Lay S, Croyal M, Tayeb KS, Vihinen H, Jokitalo E, Törnquist K, Vigouroux C, Cariou B, Magré J, Larhlimi A, Ikonen E, Prieur X. Seipin localizes at endoplasmic-reticulum-mitochondria contact sites to control mitochondrial calcium import and metabolism in adipocytes. *Cell Rep.* 2022 Jan 11;38(2):110213. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110213.PMID: 35021082 IF 9.43

- Ducheix S, Peres C, Hardfeldt J, Frau C, Mocciano G, Piccinin E, Lobaccaro JM, De Santis S, Chieppa M, Bertrand-Michel J, Plateroti M, Griffin JL, Sabba C, Ntambi JM and Moschetta A. Deletion of Stearoyl-CoA Desaturase-1 From the Intestinal Epithelium Promotes Inflammation and Tumorigenesis, Reversed by Dietary Oleate. *Gastroenterology* 2018 155(5): 1524-1538 e1529. IF 19.23

-Dollet L, Magré J, Joubert M, Le May C, Ayer A, Arnaud L, Pecqueur C, Blouin V, Cariou B, Prieur X. Seipin deficiency alters brown adipose tissue thermogenesis and insulin sensitivity in a non-cell autonomous mode. *Sci Rep.* 2016 Oct 17;6:35487. doi: 10.1038/srep35487. IF 5.23

-Dollet L, Levrel C, Coskun T, Le Lay S, Le May C, Ayer A, Venara Q, Adams AC, Gimeno RE, Magré J, Cariou B, Prieur X. FGF21 Improves the Adipocyte Dysfunction Related to Seipin-Deficiency. *Diabetes.* 2016 Aug 23. pii: db160327. IF 8.784