

Rapport Allocation SFD-BD 2014

« Les cellules souches hématopoïétiques du tissu adipeux : De nouveaux acteurs cellulaires de la mise en place du diabète de type 2 ? »

Béatrice COUSIN – STROMALab - Université de Toulouse, CNRS ERL5311, EFS, INP-ENVT, Inserm U1031, UPS, Toulouse, France

Le Tissu Adipeux blanc (TA) est considéré aujourd'hui comme un organe aux fonctions physiologiques complexes impliqué dans le contrôle de différents processus physiologiques, dont le métabolisme, mais également la réponse immunitaire et l'inflammation. Ce lien entre le TA et l'immunité est dû à la présence dans ce tissu d'une population de cellules immunitaires, de nature anti-inflammatoire dans des conditions physiologiques. En revanche, au cours du développement d'un syndrome métabolique, on observe un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant à une accumulation dans le TA de cellules pro-inflammatoires, qui précède le développement de l'insulino-résistance. L'origine tissulaire des cellules immunitaires du tissu adipeux est à ce jour controversée même si une origine médullaire leur est généralement attribuée via la circulation sanguine. Nous avons cependant démontré au laboratoire, la présence d'un processus hématopoïétique au sein du TA, qui repose sur la présence dans ce tissu, d'une population importante de cellules souches hématopoïétiques (CSH) capables de reconstituer principalement les cellules de l'immunité innée du TA chez la souris.

L'objectif principal de ce projet était de démontrer qu'une perturbation spécifique de l'activité hématopoïétique du TA contribue, via la modification des populations immunitaires du tissu, au développement de l'insulino-résistance et du DT2.

Nos résultats montrent qu'en effet, l'activité hématopoïétique du TA est perturbée chez la souris diabétique et que cette perturbation pourrait être un des processus à l'origine du développement de la maladie. En effet, chez une souris soumise à un régime diabétogène, les CSH du TA se différencient massivement en macrophages pro-inflammatoires, alors qu'on n'observe aucune modification des macrophages d'origine médullaire. De plus, la transplantation de CSH de TA de souris diabétiques dans une souris normale s'accompagne d'un transfert de la maladie métabolique, alors même que les souris receveuses sont nourries avec un régime normal. A l'inverse, le transfert de CSH de TA d'une souris saine dans une souris diabétique va temporairement améliorer le phénotype métabolique des souris receveuses.

Notre travail ouvre ainsi un champ de recherche inédit dans l'implication de l'hématopoïèse du TA en situation pathologique. Ainsi cette activité hématopoïétique du TA pourrait avoir une importance quantitative considérable compte tenu de l'abondance du TA dans l'organisme, avec de très nombreuses perspectives thérapeutique potentielles.

Publications associées à ce projet :

Luche E., Cuminetti V., Pomié C., Gavioli V., Arnaud E., Waget A., Varin A., Labit E., Laharrague P., Burcelin R., Casteilla L. and Cousin B. Corrupted adipose tissue endogenous myelopoiesis initiates diet-induced metabolic disease. **eLife** (en révision).

Communications dans des congrès :

V. Cuminetti, E. Luche, J. Paupert, A. Lorsignol, L. Casteilla, B. Cousin. L'obésité une maladie médullaire, le diabète une maladie tissulaire ? *Communication affichée*, **33^{ème} réunion scientifique de l'AFERO**, Janvier 2017, Toulouse.

E. Luche, P. Laharrague, E Labit, A Waget, R Burcelin, L. Casteilla, B. Cousin. Cellules souches hématopoïétiques du tissu adipeux et désordres métaboliques associés. *Communication orale sur invitation*, **Journées Francophones de Nutrition**, Marseille, Décembre 2015.

E. Luche, P. Laharrague, E Labit, A Waget, R Burcelin, L. Casteilla, B. Cousin. Cellules souches hématopoïétiques du tissu adipeux : acteurs clés des maladies métaboliques. *Communication orale*, **Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète**, Bordeaux, Mars 2015.

E. Luche, P. Laharrague, E Labit, A Waget, R Burcelin, L. Casteilla B. Cousin. Cellules souches hématopoïétiques du tissu adipeux blanc : Eléments clés dans le développement des maladies métaboliques. *Communication affichée*, **Congrès annuel de la Société Française d'Hématologie**, Paris, janvier 2015.

Projets en cours à la suite de ce travail :

-Les résultats obtenus dans ce projet ont permis l'obtention d'une ANR (WAT-HEART-ANR-16-CE14-0006): « Pathologie ischémiques cardiaques et diabète: Rôle de l'hématopoïèse du tissu adipeux ». Le but de cette ANR est de démontrer que la perturbation de l'hématopoïèse endogène du tissu adipeux dans un contexte diabétique contribue à une altération du remodelage cardiaque.

-Ce travail chez la souris a également été la base d'un dossier de demande de financement sur un appel d'offre local du CHU de Toulouse, pour un protocole Biomédical : « Comparaison de l'activité des cellules souches hématopoïétiques du tissu adipeux chez des sujets diabétiques de type 2 et des volontaires sains : Etude de preuve de concept ». Le but de ce projet est de déterminer si les résultats obtenus chez la souris sont transposables à l'homme. Le financement a été obtenu et le CPP est en cours de demande.