



**HAL**  
open science

## **L'inflammation associée à l'obésité induit l'expression du miR-155 dans les adipocytes et le tissu adipeux: conséquences fonctionnelles sur la biologie de l'adipocyte**

Esma Karkeni, Julien Astier, Franck Tourniaire, Mouna El Abed, Béatrice Romier, Erwan Gouranton, Wei Lin, Patrick Borel, Jérôme Salles, Stephane Walrand, et al.

### ► **To cite this version:**

Esma Karkeni, Julien Astier, Franck Tourniaire, Mouna El Abed, Béatrice Romier, et al.. L'inflammation associée à l'obésité induit l'expression du miR-155 dans les adipocytes et le tissu adipeux: conséquences fonctionnelles sur la biologie de l'adipocyte. Journées francophones de nutrition, Societe Française de la Neutronique (SFN). FRA. Société Francaise de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP), FRA., Dec 2015, Marseille, France. 321 p. hal-01595333

**HAL Id: hal-01595333**

**<https://hal.science/hal-01595333>**

Submitted on 3 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

### L'inflammation associée à l'obésité induit l'expression du miR-155 dans les adipocytes et le tissu adipeux: conséquences fonctionnelles sur la biologie de l'adipocyte

E. Karkezi<sup>1,2</sup>, J. ASTIER<sup>1</sup>, F. Tourniaire<sup>1</sup>, M. El Abed<sup>1</sup>, B. Romier<sup>1</sup>, E. Gouranton<sup>1</sup>, W. Lin<sup>2</sup>, P. Borel<sup>1</sup>, J. Salles<sup>3</sup>, S. Walrand<sup>3</sup>, J. Ye<sup>2</sup>, J.-F. Landrier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculté de Médecine Timone, UMR INSERM U1062/INRA1260 "Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique", Marseille, France, <sup>2</sup>Louisiana State University System, Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, États-unis, <sup>3</sup>Unité de nutrition humaine, Centre de Recherches INRA, Clermont-Ferrand, France

**Introduction et but de l'étude:** Au cours de l'obésité, le tissu adipeux est confronté à un ensemble de perturbateurs physiologiques qui vont participer activement au développement de divers désordres physiopathologiques incluant l'inflammation chronique à bas bruit et l'insulino-résistance. De nombreuses études ont montré que les microARNs (miR) pourraient réguler cet état inflammatoire. L'objectif de notre étude a donc été d'identifier les miR régulés au niveau des adipocytes en conditions inflammatoires.

**Matériel et méthodes:** Des miRNA microarrays ont été réalisés sur des adipocytes humains incubés avec différentes doses de TNF $\alpha$  (24 h) afin de déterminer le profil d'expression des différents miR. Nous avons eu recours à des modèles murins (souris aP2-P65, F-p65-KO et Tnfa<sup>-/-</sup>) et des biopsies de tissu adipeux de 14 patients obèses et 11 normo-pondéraux.

**Résultats et Analyse statistique:** L'analyse des miRNA microarrays a permis de montrer que seul le miR-155 est le plus régulé dans les adipocytes soumis au stress inflammatoire induit par le TNF $\alpha$ . L'implication du TNF $\alpha$  dans l'expression du miR-155 a été confirmée dans le tissu adipeux des souris Tnfa<sup>-/-</sup>. Cette régulation du miR-155 semble être médiée par la voie de signalisation NF- $\kappa$ B puisque les souris surexprimant p65 présentent une augmentation de l'expression du miR-155 et qu'à l'inverse, les souris F-p65-KO présentent une diminution de l'expression du miR-155. Nous avons montré que miR155 est significativement surexprimé dans le tissu adipeux sous-cutané de patients obèses par rapport aux témoins normo-pondéraux (p<0,01). Il ressort également une corrélation significative (p<0,01, p<0,05) entre l'expression de miR155 d'une part et le TNF $\alpha$  ou l'IMC d'autre part. La manipulation de l'expression du miR-155 par le miR-155 mimic ou le miR-155 antagonist a montré son impact sur la biologie du tissu adipeux et des fonctions adipocytaires, probablement en ciblant la région 3' UTR de PPAR $\gamma$ . De façon intéressante, la surexpression de miR-155 induit une amplification de l'état inflammatoire au niveau des adipocytes 3T3-L1.

**Conclusion:** Tous ces résultats ont permis de mettre en évidence une boucle proinflammatoire médiée par NF- $\kappa$ B et miR-155 qui pourraient participer à l'amplification de l'inflammation adipocytaire. Le contrôle de l'expression du miR-155 au niveau du tissu adipeux pourrait représenter une approche non négligeable dans la limitation de l'inflammation associée à l'obésité.

**Conflits d'intérêts:** Aucun conflit d'intérêt à déclarer

### Approche protéomique pour la prédiction du syndrome métabolique : étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte Haguenau

J. Bertrand<sup>1,2</sup>, M. Pétéra<sup>2</sup>, A. Fernandes<sup>2</sup>, J. Matta<sup>3</sup>, C. Lévy-Marchal<sup>4</sup>, S. Czernichow<sup>5,6</sup>, E. Pujos-Guillot<sup>1,2</sup>, B. Comte<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>UMR1019, UNH Mapping, <sup>2</sup>UMR1019, UNH Plateforme d'Exploration du Métabolisme, INRA, Clermont-Ferrand, <sup>3</sup>UMS 011, INSERM, Villejuif, <sup>4</sup>Institut de Santé Publique, INSERM, Paris, <sup>5</sup>Département de Nutrition, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne, <sup>6</sup>UMS011 Cohortes en population, INSERM/Université Versailles St-Quentin, Villejuif, France

**Introduction et but de l'étude:** Grâce à une vision intégrée des phénomènes post-génomiques, les approches omiques devraient permettre de mieux comprendre l'ensemble des processus biologiques complexes ayant lieu au cours du développement des maladies métaboliques chroniques telles que le syndrome métabolique (SMet). Cet ensemble de désordres cardiovasculaires et métaboliques précède et prédit le diabète de type 2 (T2D) et la nutrition foetale est maintenant reconnue comme un facteur de risque important pour son développement et le T2D à l'âge adulte. Dans cette étude, notre objectif était d'identifier des biomarqueurs précoces et/ou prédictifs du SMet, associés ou non à l'empreinte foetale par une approche protéomique ciblée.

**Matériel et méthodes:** Cette étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte Haguenau utilise les données anthropométriques et sociales d'individus nés à la maternité d'Haguenau et identifiés avec ou non un petit poids de naissance ajusté pour l'âge gestationnel (petit poids=SGA, poids normal=AGA). Nous avons donc sélectionné des sujets SGA, sains à 20 ans (T1, n=46), ayant développé (SMet30, n=23) ou non (nonSMet30, n=23) un SMet à 30 ans (T2). Une analyse protéomique ciblée a été réalisée sur les échantillons biologiques prélevés à T1 en utilisant des biopuces ciblant des cytokines, chemokines, adipokines, facteurs de croissance, facteurs angiogéniques, protéases, récepteurs solubles, ou encore des molécules d'adhésion. Cette technique détecte simultanément 1000 protéines à partir d'une faible quantité de sérum. Les résultats ont été analysés par des méthodes statistiques uni- et multivariées (ANOVA, ACP et PLS-DA) pour mettre en évidence des modulations de protéines et identifier des biomarqueurs prédictifs de l'apparition du SMet à T2. Une étape de validation a été effectuée (n=11) pour tester la robustesse du modèle prédictif obtenu.

**Résultats et Analyse statistique:** Les résultats ont montré 60 protéines modulées de façon significative entre cas et témoins à T1, soit plus de 7 ans avant l'apparition du SMet. Parmi celles-ci, 31 protéines ont un ratio de variation supérieur à 1,5 (n=23) ou inférieur à 0,65 (n=8). Elles sont en majorité impliquées dans la régulation de l'angiogenèse (n=7), de l'inflammation (n=5) ou encore du métabolisme (n=3). D'autres participent à la prolifération cellulaire ou sont impliquées dans le développement foetal (n=5). Une approche réseau utilisant Ingenuity a permis d'explorer en détail leurs liens et corrélations. L'analyse statistique par PLS-DA a permis de sélectionner les protéines candidats biomarqueurs ayant les plus fortes capacités discriminantes. L'intégration d'autres types de données (socio-économiques, cliniques, métaboliques) par *Random Forest* sera réalisée pour enrichir les modèles prédictifs.

**Conclusion:** Ce projet contribuera à renforcer nos connaissances sur le SMet et l'empreinte foetale; il va permettre l'identification précoce des sujets à risque afin d'améliorer leur prise en charge et de proposer une stratégie préventive efficace.

**Conflits d'intérêts:** Aucun conflit d'intérêt à déclarer