



**MASTER 2 BMC**  
**PARCOURS GENOPATH**  
**ANNÉE 2017-18**

**Titre du sujet de stage: Obésité-Insulino-résistance et Inflammation: Recherche des molécules impliquées dans la promotion des lymphocytes inflammatoires de type Th17 par les cellules souches mésenchymateuses du tissu adipeux**

**Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'Unité:**

Inserm U 1060-CaRmeN, Faculté de Médecine Lyon Sud  
165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre Bénite  
Directeur : Hubet Vidal

**Nom, adresse de l'Equipe d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'Equipe à contacter:**

Equipe 1 : Adaptation nutritionnelles, environnement et diabète/Hubert Vidal

**Nom de l'Encadrant à contacter, si différent du responsable d'équipe**

Assia Eljaafari : Praticien Hospitalier en Recherche Clinique  
MD-PhD-HDR  
Assia.Eljaafari@univ-lyon1.fr

**Sujet de stage :**

**Introduction :**

L'obésité est considérée comme une maladie inflammatoire chronique à bas bruit, dans laquelle le tissu adipeux est infiltré par des cellules mononucléées (CMN) du sang périphérique. Parmi ces CMN, les lymphocytes (LT) Th17, caractérisés par la sécrétion d'interleukine-17 A/F (IL-17A/F) sont connus pour propager l'inflammation, tel que démontré dans d'autres modèles (Eljaafari, Arthritis Rheumatism 2012). Pour mieux comprendre les mécanismes déclencheurs de l'activation des Th17 dans le TA des sujets obèses, nous avons mimé l'infiltration du TA par les cellules immunitaires dans un modèle de co-culture entre cellules souches adipocytaires (CSA) et CMN. Nous avons démontré que l'interaction CSA-CMN augmente la production d'IL-17A par les lymphocytes T CD4+ simple ou double sécréteurs d'IL-17A et IFN $\gamma$ , ainsi que la sécrétion d'IL-1 $\beta$  par les monocytes et d'IL-6 par les CSA. (Eljaafari et al :Diabetes 2015, Chehimi et al :Adipocyte 2016, Publications sous presse). Ce ménage à trois cellules, tel que souligné par Csoka et al (Diabetes 2015) est essentiellement liée au contact inter-cellulaire.

**Objectif :**

Dans ce projet, nous souhaitons identifier les molécules impliquées dans l'interaction des CSA issus de sujets obèses avec les cellules immunes infiltrant le tissu adipeux, afin de

pouvoir les cibler dans le but de bloquer les mécanismes d'amont responsables de l'inflammation chronique à bas bruit .

Nous avons démontré que l'interaction ICAM-LFA-1 joue un rôle, mais il semble qu'une voie de signalisation prépondérante dans les cellules souches soit également impliquée. Le but de ce projet sera donc d'évaluer le rôle de cette voie de signalisation, grâce à l'approche si-RNA/shRNA, souris KO pour une des molécules d'interaction que nous avons identifiée.

**Technologies utilisées :**

extraction et expansion de cellules souches du tissu adipeux- isolation de cellules mononucléées du sang-coculture-différenciation de cellules souches adipeuses-Tests immunologiques ( ELISA)/Cytométrie de flux- Biologie moléculaire ( RT-PCR)-ciblage de molécules d'intérêt ( Si-RNA, ShRNA, western Blott..). Expérimentation ex-vivo dans un modèle murin de souris KO

**Mots clés :**

**Inflammation, Th17, obésité, interactions cellulaires, signalisation, ARN interférent, souris KO**

**Publications d'intérêt : En rapport avec le projet**

**Chehimi M**, Robert M, Chanon S, Durand C, Vial G, Bendridi N, Anne-Marie Madec A-M, Disse E, Laville M, Rieusset J, Lefai E, Vidal HPirola L, and **Eljaafari A** . Adipocytes, like their progenitors, contribute to inflammation of adipose tissues through promotion of Th-17 cells and activation of monocytes, in obese subjects. *Adipocyte* 2016. 5:275-82.

**Eljaafari A**, Robert M, Chehimi M, Chanon S, Durand C, Vial G, Bendridi N, Anne-Marie Madec A-M, Disse E, Laville M, Rieusset J, Lefai E, Vidal H, and Pirola L. **2015** Adipose tissue-derived stem cells from obese subjects contribute to inflammation and reduced insulin response in adipocytes through differential regulation of the Th1/Th17 balance and monocyte activation. *Diabetes*. 64:2477-88

**Csóka B** et al. New Piece in the Jigsaw Puzzle: Adipose Tissue-Derived Stem Cells From Obese Subjects Drive Th17 Polarization. *Diabetes*. 2015 : 64:2341-3.

**Eljaafari A**, Tartelin ML, Aissaoui H, Osta B, Lavocat F, Miossec P. **2012**. Bone marrow- and synovium-derived mesenchymal cells enhance IL-17 and pro-inflammatory cytokine production, through caspase-1 activation: contribution to rheumatoid arthritis chronicity. *Arthritis Rheum*. 64, 2147-2157.

Eljaafari A, Yuruker O, Ferrand C, Farre A, Addey C, Tartelin ML, Thomas X, Tiberghien P, Simpson E, Rigal D, and Scott D. 2013. Isolation of human CD4/CD8 double positive, acute GVHD-protective, minor H antigen-specific regulatory T cells, and of a novel HLA-DR7-restricted HY-specific CD4 clone. *J Immunol* 190:184-94