

Sorbonne Université

École doctorale 394

Physiologie, physiopathologie et thérapeutique

INSERM URM_S 1166 – ICAN, Sorbonne Université

*Équipe : Métabolisme lipidique cellulaire et systémique dans les maladies
cardiométaboliques*

**Contribution de l'expression d'ABCG1 dans l'adipocyte
dans le développement de l'obésité et des désordres
métaboliques associés**

Par Canelle REYDELLET
Thèse de doctorat de Biologie

Dirigée par Dr. Wilfried LE GOFF

Présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 2024

Devant un jury composé de :

Pr. Bruno FÈVE (PU-PH)
Dr. Cédric MORO (DR)
Dr. Xavier PRIEUR (MCU)
Dr. Marthe MOLDES (CR)
Dr. Soazig LE LAY (DR)
Dr. Wilfried LE GOFF (DR)

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Examinatrice
Directeur de thèse

Résumé

L'obésité est un des plus grands enjeux sanitaires du XXI^e siècle. En effet, en 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que, dans le monde, une personne sur huit est obèse avec une prévalence de cette maladie qui a plus que doublée chez les adultes, quadruplée chez les adolescents depuis 1990. L'obésité est fréquemment associée à des désordres métaboliques tels que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 ou encore un stockage ectopique de graisses, lesquels sont des facteurs de risque importants pour le développement de maladies cardiovasculaires. Cette maladie se caractérise notamment par une hypertrophie exacerbée des adipocytes conduisant à une dysfonction de ces cellules altérant la plasticité du tissu adipeux à répondre efficacement à son environnement.

Notre équipe a pu démontrer que le transporteur membranaire ATP-Binding Cassette G1 (ABCG1) contribue au stockage de triglycérides dans l'adipocyte et la formation de masse grasse chez l'Homme. Bien que ce rôle d'ABCG1 apparaisse initialement bénéfique en participant à la fonction normale du tissu adipeux, celui-ci pourrait potentiellement s'avérer délétère dans des stades avancés de l'obésité. Ces travaux de thèse montrent que l'inactivation spécifique et inductible du transporteur *Abcg1* dans l'adipocyte de souris (souris *Abcg1*^{ADIPKO}) soumises à un régime riche en graisses améliore la tolérance au glucose dans des stades avancés d'obésité. À l'échelle de l'adipocyte, l'inactivation d'*Abcg1* conduit à une réduction de l'hypertrophie incontrôlée de ces cellules, en raison d'une diminution de la synthèse et du stockage d'acides gras libres dans la gouttelette lipidique adipocytaire. L'inactivation spécifique d'*Abcg1* dans l'adipocyte s'accompagne également d'un important remodelage lipidique membranaire et d'une amélioration de la captation de glucose, indépendamment de l'action de l'insuline dans l'adipocyte. Chez des souris présentant une obésité déjà installée, l'inactivation d'*Abcg1* conduit à une restauration de la fonctionnalité et de la santé métabolique de l'adipocyte entraînant une atténuation du remodelage pathologique du tissu adipeux gonadique qui s'opère au cours de l'obésité.

Dans l'ensemble, nos travaux ont mis en lumière le rôle bivalent d'ABCG1 dans l'adipocyte dans le contexte de l'obésité induite par le régime et révèlent une nouvelle fonction de ce transporteur dans l'homéostasie du glucose et le remodelage du tissu adipeux dans ce contexte.

Mots clés : obésité, tissu adipeux, adipocyte, ABCG1

Abstract

Obesity is one of the greatest health challenges of the 21st century. In 2022, the World Health Organization estimated that one in eight people worldwide is obese, with the prevalence of this disease more than doubling among adults and quadrupling among adolescents since 1990. Obesity is frequently associated with metabolic disorders such as insulin resistance, type 2 diabetes, and ectopic fat storage, all of which are significant risk factors for cardiovascular disease. This condition is notably characterized by excessive adipocyte hypertrophy, leading to dysfunction of these cells and impairing adipose tissue plasticity to adapt effectively to environmental changes.

Our team has shown that the ATP-Binding Cassette G1 (ABCG1) membrane transporter contributes to triglyceride storage in adipocytes and fat mass formation in humans. Although this role of ABCG1 initially appears beneficial in supporting normal adipose tissue function, it may potentially become deleterious in advanced stages of obesity. This thesis work demonstrates that the specific, inducible deletion of *Abcg1* in mouse adipocytes (*Abcg1*^{ADIPKO} mice) fed a high-fat diet improves glucose tolerance in advanced stages of obesity. At the adipocyte level, *Abcg1* deletion leads to a reduction in uncontrolled hypertrophy due to decreased fatty acid synthesis and storage in the adipocyte lipid droplet. *Abcg1* invalidation in adipocytes also induces significant membrane lipid remodeling and enhances glucose uptake independently of insulin action in adipocytes. In mice with installed obesity, *Abcg1* deletion restores adipocyte functionality and metabolic health, resulting in an attenuation of pathological remodeling of the gonadal adipose tissue during obesity progression.

Overall, our research highlights the dual role of ABCG1 in adipocytes in the context of diet-induced obesity and reveals a new function of this transporter in glucose homeostasis and adipose tissue remodeling under these conditions.

Keywords: obesity, adipose tissue, adipocyte, ABCG1

Remerciements

Mes premiers remerciements s'adressent aux différents membres de mon jury. Je tiens en premier lieu à remercier le **Pr. Bruno Fève** d'avoir accepté de présider cette soutenance de thèse. Je remercie également très chaleureusement les **Dr. Cédric Moro** et **Dr. Xavier Prieur** pour prendre le temps d'examiner ce manuscrit en qualité de rapporteurs. Je remercie sincèrement la **Dr. Soazig Le Lay** d'avoir accepté de participer à l'évaluation de mes travaux en qualité d'examinatrice. J'ai été heureuse de pouvoir poursuivre une partie des travaux que vous avez initiés sur ce projet. Enfin, je remercie chaleureusement la **Dr. Marthe Moldes** pour son implication tout au long de mon doctorat en tant qu'experte scientifique lors de mes comités de suivi de thèse et, pour clôturer l'aventure, en tant qu'examinatrice.

Je tiens à remercier sincèrement la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose pour l'attribution d'une allocation de fin de thèse qui m'a permis de prolonger mon contrat doctoral de trois mois supplémentaires m'offrant l'opportunité de terminer au mieux mon projet de thèse.

Wilfried, mon chef. Je pense que ces quelques lignes ne seront pas suffisantes pour exprimer toute la gratitude que je te porte et à quel point je te suis reconnaissante. Merci infiniment pour tout, simplement. La personne que je suis aujourd'hui ne serait clairement pas la même sans toi. Merci de m'avoir prise sous ton aile dès mon stage de master. Depuis le début de ce stage et tout au long de cette thèse, tu m'as toujours soutenue, cru en moi et ce, quelles que soient les circonstances. Tu as su me féliciter lors de mes présentations mais également pointer mes faiblesses en toute pédagogie. Même avec ton emploi du temps de ministre, tu as toujours pris le temps pour m'aider ou simplement pour discuter. J'ai tellement appris à tes côtés, que cela soit scientifiquement (parce que t'es quand même un chef qui pèse dans le game) mais surtout humainement. Tu m'as fait accomplir tellement de choses pour lesquelles je ne pensais pas en être capable. J'arrive à le dire aujourd'hui : si Babydoc devient grande, c'est en grande partie grâce à toi. Merci pour ton investissement sans faille tout au long de cette thèse mais aussi pour l'après. Je te souhaite tout le meilleur, en espérant pouvoir continuer à marcher à tes côtés pendant de nombreuses années. Je suis très heureuse d'avoir vécu cette aventure avec toi et j'en garde de très nombreux bons souvenirs (surtout au congrès de la SFD !). Je ne pouvais pas espérer meilleur chef que toi.

Clément, je suis heureuse de te compter parmi mes meilleurs amis. Merci d'abord pour ton aide scientifique, que cela soit dans la réflexion scientifique mais aussi pour ton aide technique, notamment pendant mes sacrifices de la mort. Mais surtout merci pour ton soutien infailible. Depuis mon premier jour dans le labo, tu es toujours resté à mes côtés, dans les moments joyeux comme dans les moments

difficiles. Je te souhaite tout le meilleur pour ta nouvelle aventure et j'espère pouvoir te retrouver dans une future baby U1166, qui sait. Tu as les épaules d'un grand chercheur.

Veronica, je ne sais pas comment exprimer à quel point je te suis reconnaissante. La scientifique que je suis te doit beaucoup. Merci pour tout ce que tu m'as appris, merci pour le temps que tu m'as consacré (alors que tu n'en avais pas toujours) pour me former. Merci aussi pour ton amitié sur laquelle j'ai pu et peux encore compter aujourd'hui. J'éprouve une grande admiration pour la femme que tu es. Bon courage pour ta carrière, tu seras une médecin brillante, j'en suis convaincue.

Éric F., merci pour la rigueur que tu m'as transmise. C'était un réel privilège de travailler à tes côtés, tu as su me former de la meilleure des façons, en prenant toujours le temps. J'ai beaucoup appris à tes côtés et clairement, tu manques au labo. Et même à la retraite, tu arrives toujours à me challenger sur mon projet. Merci infiniment.

Pukar, un immense merci. Merci pour l'aide et l'amitié inconditionnelles que tu m'as apportées tout au long de ma thèse. Tu as été présent à chaque instant important de ma thèse, même malgré la distance. Mais surtout merci pour toutes les dad jokes !

Alexandre, merci pour tous les moments et discussions partagés. J'ai été très heureuse d'évoluer à tes côtés au début de mon doctorat. Je te souhaite tout le meilleur et espère avoir de nombreuses autres occasions pour boire un verre en écoutant du WatiB.

Malik, thank you for your friendship. I will remember all our conversations in RER B about science and life. I wish you all the best and I hope to see you again. Take care.

Un grand merci à mes « petites ».

Dominique, je ne pouvais pas espérer meilleure voisine de bureau que toi. Ton sérieux est un réel moteur pour me motiver à faire mes analyses. Merci aussi pour nos rires, nos gossips et surtout pour m'écouter me plaindre quand j'en ai besoin. Je te souhaite bon courage pour ta thèse. Tu es une femme brillante, ne l'oublie jamais.

Dinah, tu as toujours su trouver les bons mots pour relativiser les choses. Merci pour ton soutien, ton énergie et tes petits cris de Minion qui me font toujours autant rire. Je suis surtout très heureuse de voir la femme que tu deviens au cours de ta thèse. Bon courage.

Amandine, c'est à toi que devrait revenir « le titre » de Babydoc. Merci pour nos moments partagés et ta compagnie après une longue journée sur le chemin du retour. Je te souhaite de vivre une belle aventure doctorale, que tu vas mener de la meilleure des façons, j'en suis certaine.

Carolina, merci infiniment pour ton aide et ton écoute à toute épreuve. C'est un réel plaisir de travailler (et danser) à tes côtés. Tu as toujours répondu présente dans les moments forts de ma thèse, je t'en remercie énormément.

À **Éric B.**, merci beaucoup. Ton arrivée a été d'une grande aide pour moi mais aussi pour le labo. Merci de te montrer aussi volontaire et investit dans mon projet mais également dans ceux de l'équipe. Je te souhaite de t'épanouir dans cette équipe.

À tous les grands de l'équipe, merci infiniment. Votre bienveillance et votre soutien contribuent à une vie saine au laboratoire. Merci **Maryse** pour ta rigueur avec nos réunions scientifiques hebdomadaires. Je me rends compte maintenant à quel point cela a été formateur pour moi. Et merci également pour les nombreuses minutes culture à table. Merci **Anatol** pour ta bienveillance à mon égard depuis le début et ta compagnie dans le bureau. Merci **Isabelle** pour les minutes consacrées à valider mes calculs de dilutions, **Hervé** pour ton aide technique, **Sophie** pour le café (très nécessaire) du matin, **Olivier** pour ton soutien et tes encouragements sans faille depuis le début de mon aventure au labo, **Philippe L.** pour l'expertise scientifique et les sacrées anecdotes de vie, **Martine** pour tes encouragements, **Laurent** pour les questions scientifiques (difficiles), **Maud** pour l'histologie et **Clémence** pour les souris. Une pensée pour **Antonio, Randa, Alain** et **Philippe G.**, nos interactions sont courtes et rares mais très enrichissantes.

À tous les stagiaires que j'ai eu l'opportunité d'encadrer ou d'aider pendant mon aventure doctorale. Sachez que j'ai autant appris que vous pendant ces périodes. Je vous souhaite une bonne continuation dans vos études respectives.

À tous mes amis situés un peu partout. Je sais que je suis la pire pour donner des nouvelles et que je ne vous vois pas autant que j'aimerais mais sachez que je vous porte un amour inconditionnel. Je suis très heureuse de vous avoir dans ma vie et reconnaissante de l'amitié qui perdure depuis de nombreuses années maintenant.

À toute ma famille et belle-famille. Je sais que vous n'avez jamais vraiment compris ce que je faisais concrètement mais vous m'avez toujours soutenue. Je suis fière d'avoir une famille aussi soudée que la nôtre. Une mention particulière pour Valentin, merci d'être à mes côtés quotidiennement. Cette aventure n'aurait pas été la même sans ton soutien. Je suis heureuse, reconnaissante et fière de notre chemin. Tu es et resteras l'une des personnes les plus importantes pour moi, tant tu m'as appris. J'ai hâte de continuer cette aventure avec toi et de découvrir la vie qui nous attend.

Je terminerai par remercier mes parents et mon frère. Je ne serai clairement pas là où je suis sans vous. Vous êtes le pilier sur lequel j'ai pu me construire. J'espère vous rendre fiers. Je vous aime.

Table des matières

RESUME	2
ABSTRACT	3
REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	11
VALORISATION SCIENTIFIQUE	12
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I : L'OBESITE ET LES DESORDRES METABOLIQUES ASSOCIES	13
1. L'OBESITE	13
1.1. Définition et diagnostic de l'obésité.....	13
1.2. Facteurs influençant le développement de l'obésité.....	14
1.3. L'hétérogénéité phénotypique de l'obésité.....	17
2. LES COMORBIDITES ASSOCIEES A L'OBESITE.....	20
2.1. La résistance à l'insuline et le diabète de type 2.....	21
2.2. L'inflammation chronique de bas grade	22
2.3. Les dyslipidémies.....	22
2.4. La stéatose hépatique non alcoolique	24
2.5. Les maladies cardiovasculaires	25
3. LES TRAITEMENTS.....	26
3.1. Les modifications du mode de vie	26
3.2. La pharmacothérapie.....	27
3.3. La chirurgie bariatrique.....	28
CHAPITRE II : LE TISSU ADIPEUX	29
1. LE TISSU ADIPEUX BLANC.....	29
1.1. Localisation et morphologie du tissu adipeux blanc	29
1.1.1. La fraction adipocytaire	31
1.1.2. La fraction stromale vasculaire	35
1.2. Fonctions du tissu adipeux blanc	37
1.2.1. Fonction énergétique / métabolique	37
1.2.2. Fonction endocrine.....	44
2. LE TISSU ADIPEUX BRUN.....	47
2.1. Localisation et morphologie du tissu adipeux brun	47
2.2. Fonctions du tissu adipeux brun.....	48
3. LE TISSU ADIPEUX BEIGE.....	53
3.1. Localisation et morphologie du tissu adipeux beige	53
3.2. Fonction du tissu adipeux beige.....	53
CHAPITRE III : PHYSIOPATHOLOGIE DU TISSU ADIPEUX AU COURS DE L'OBESITE	56
1. L'HYPERTROPHIE ADIPOCYTAIRE	58
2. L'HYPOXIE DU TISSU ADIPEUX.....	60
3. LA FIBROSE DU TISSU ADIPEUX	61
4. L'INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS GRADE.....	62
5. LA RESISTANCE A L'INSULINE DU TISSU ADIPEUX.....	65
6. LE SECRETOME DU TISSU ADIPEUX.....	68
CHAPITRE IV : LE TRANSPORTEUR ATP-BINDING CASSETTE G1	71
1. GENERALITES SUR LES TRANSPORTEURS ABC.....	71
2. L'ATP-BINDING CASSETTE G1 (ABCG1)	72

2.1. Structure d'ABCG1.....	72
2.2. Fonction d'ABCG1 dans l'homéostasie lipidique cellulaire	74
2.3. ABCG1 dans le contexte de l'obésité.....	77
OBJECTIFS	83
RÉSULTATS.....	85
DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	113
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	121

Liste des abréviations

A	ABCA1 : <i>ATP-binding cassette A1</i>	L	LAM : <i>lipid-associated macrophage</i>
	ABCG1 : <i>ATP-binding cassette G1</i>		LDL : <i>low-density lipoprotein</i>
	ACC : <i>acetyl-CoA carboxylase</i>		LDL : <i>low-density lipoprotein-</i>
	ACLY : <i>ATP citrate lyase</i>		<i>cholesterol</i>
	ADN : <i>acide désoxyribonucléique</i>		LGA : <i>lipogenic adipocyte</i>
	AG : <i>acide gras</i>		LPL : <i>lipoprotein lipase</i>
	AGL : <i>acides gras libres</i>		LSA : <i>lipid-scavenging adipocyte</i>
	AKT/PKB : <i>protéine kinase B</i>		LXR : <i>liver X receptor</i>
	AMP : <i>adénosine monophosphate</i>	M	MAFLD : <i>metabolic-associated fatty</i>
	AMP-K : <i>AMP-activated protein</i>		<i>liver disease</i>
kinase			MAP-K : <i>mitogen-activated protein</i>
	ARN : <i>acide ribonucléique</i>		<i>kinase</i>
	ATGL : <i>adipose triglyceride lipase</i>		MEC : <i>matrice extracellulaire</i>
B	ATP : <i>adénosine triphosphate</i>		MMe : <i>macrophage metabolically</i>
			<i>activated</i>
	BMP : <i>bone morphogenic protein</i>		MMP : <i>matrix metalloproteinase</i>
C	C/EBP : <i>CCAAT-enhancer-binding</i>		MUFA : <i>monounsaturated fatty acid</i>
	<i>protein</i>	N	NADH : <i>nicotinamide adenine</i>
	CCL : <i>chemokine C-C motif ligand</i>		<i>dinucleotide</i>
identification-58	CGI-58 : <i>comparative gene</i>		NAFLD : <i>non alcoholic fatty liver</i>
			<i>disease</i>
	ChREBP : <i>carbohydrate response</i>		NASH : <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
element binding protein			NBD : <i>nucleotide binding domain</i>
	D		NLRP3 : <i>NOD-like receptor family</i>
	DGAT : <i>diacylglycerol acyltransferase</i>		<i>pyrin domain containing 3</i>
F	FABP : <i>fatty acid-binding protein</i>	O	OMS : <i>Organisation Mondiale de la</i>
	FADH : <i>flavine adenine dinucleotide</i>		<i>Santé</i>
	FAS : <i>fatty acid synthase</i>	P	PAI-1 : <i>inhibiteur de l'activateur du</i>
protein	FATP : <i>fatty acid transport protein</i>		<i>plasminogène 1</i>
	FTO : <i>fat mass and obesity-associated</i>		PC : <i>phosphatidylcholine</i>
G			PE : <i>phosphatidyléthanamine</i>
	GLP-1 : <i>glucagon-like peptide-1</i>		PGC1 : <i>Ppar coactivator 1</i>
	GLUT : <i>glucose transporter</i>		PI3K : <i>phosphoinositide 3 kinases</i>
2	GPS2 : <i>G protein pathway suppressor</i>		PIP2 : <i>phosphatidylinositol 4,5-</i>
			<i>biphosphate</i>
			PIP3 : <i>phosphatidylinositol 3,4,5-</i>
H	HDL : <i>high-density lipoprotein</i>		<i>triphosphate</i>
	HDL-C : <i>high-density lipoprotein-</i>	R	PKA : <i>protéine kinase A</i>
	<i>cholesterol</i>		PLIN : <i>périlipine</i>
accessment of insulin resistance	HIF : <i>hypoxia-inducible factor</i>		PPAR : <i>peroxisome proliferator-</i>
	HOMA-IR : <i>homeostasis model</i>		<i>activated receptor</i>
	HSL : <i>hormone sensitive lipase</i>		PRDM16 : <i>PR-domain containing 16</i>
I	IGF-1 : <i>insulin-like growth factor-1</i>		PUFA : <i>polyunsaturated fatty acid</i>
	IL : <i>interleukin</i>		
	IMC : <i>indice de masse corporelle</i>		
J	IRS-1 : <i>insulin receptor substrate-1</i>		RE : <i>réticulum endoplasmique</i>
	JNK : <i>Jun N-terminal kinase</i>		RYGB : <i>Roux-en-Y gastric bypass</i>

S SFA : *saturated fatty acid*
 SLSA : *stresses lipid-scavenging*
adipocyte
 SM : *sphingomyéline*
 SNP : *single nucleotide polymorphism*
 SREBP : *sterol response element*
binding protein
 T TA : *tissu adipeux*
 TASC : *tissu adipeux sous-cutané*
 TAV : *tissu adipeux visceral*
 TG : *triglycérides*
 TGF- β : *transforming growth factor- β*
 TIMP : *tissue inhibitors of*
metalloproteinase
 TLR4 : *toll-like receptor 4*
 TMD : *transmembrane domain*
 TNF α : *tumor necrosis factor α*
 TRL : *triglyceride-rich lipoprotein*
 U UCP1 : *uncoupling protein 1*
 V VEGF : *vascular endothelial growth*
factor
 VLDL : *very-low-density lipoprotein*

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition de l'indice de masse corporelle et classement des obésités.	14
Tableau 2 : Récapitulatif des différences morphologiques et fonctionnelles entre les adipocytes blanc, brun et beige.	31

Liste des figures

Figure 1 : Illustration de la répartition des graisses entre l'obésité androïde et gynoïde.	18
Figure 2 : Comorbidités associées à l'obésité.	20
Figure 3 : Métabolisme des lipoprotéines.	23
Figure 4 : Localisation des principaux dépôts adipeux chez l'Homme et la souris.	30
Figure 5 : Les différentes étapes de l'adipogenèse et les principaux facteurs de transcription impliqués.	33
Figure 6 : Synthèse et stockage des triglycérides dans l'adipocyte blanc.	40
Figure 7 : Mobilisation des triglycérides dans l'adipocyte blanc.	43
Figure 8 : Mécanisme de la thermogenèse dans l'adipocyte brun.	50
Figure 9 : Mécanismes de la thermogenèse indépendante d'UCP1 dans l'adipocyte beige.	55
Figure 10 : Caractéristiques du remodelage pathologique du tissu adipeux dans le contexte de l'obésité.	57
Figure 11 : Les principaux acteurs de la signalisation à l'insuline et leurs fonctions.	66
Figure 12 : Structure du transporteur ABCG1.	73
Figure 13 : Mécanisme d'action d'ABCG1 dans l'efflux de cholestérol vers les HDL.	75
Figure 14 : Fonction d'ABCG1 dans l'adipocyte.	79
Figure 15 : Contribution d'Abcg1 au phénotype métabolique des souris mâles.	120

Valorisation scientifique

Publications

V.D. Dahik, P. KC, C. Materne, **C. Reydellet**, M. Lhomme, M. Ponnaiah, F. Deknuydt, E. Frisdal, L. M. Hardy, H. Durand, I. Guillas, P. Lesnik, I. Gudelj, G. Lauc, M. Guérin, A. Kontush, A. Soprani, M. Diedisheim, O. Bluteau, N. Venteclef, W. Le Goff. ABCG1 orchestrates adipose tissue macrophage plasticity and insulin resistance in obesity by rewiring saturated fatty acid pools. En revision dans *Science Translational Medecine*

M. Taradeh, L. M. Hardy, V. D. Dahik, M. Lhomme, H. Wang, **C. Reydellet**, C. Materne, P. KC, J-P Pais-De-Barros, S. Galier, E. Frisdal, H. Durand, M. Ponnaiah, P. El Khoury, E. F. Villard, P. Lesnik, A. Gallo, P. Giral, E. Bruckert, D. Masson, M. Guerin, A. Kontush, I. Guillas* and W. Le Goff*. Polyunsaturated fatty acids in phosphatidylethanolamine as modulators of HDL functionality in cardiovascular diseases. Soumis.

Présentation des travaux de thèse dans le cadre de congrès nationaux et internationaux

- Présentation poster, Congrès Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO), 27 et 28 janvier 2022 à Nice (distanciel).
- Présentation poster commenté, Congrès Société Francophone du Diabète (SFD), 22 au 25 mars 2022 à Nice.
- Communication orale, Congrès Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA), 22 au 24 juin 2022 à Biarritz (**prix communication orale**).
- Présentation poster, Congrès Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO), 12 et 13 janvier 2023 à Paris (**prix poster**).
- Communication orale, Congrès Société Francophone du Diabète (SFD), 21 au 24 mars 2023 à Montpellier.
- Communication orale, Congrès Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA), 21 au 23 juin 2023 à Biarritz.
- Communication orale, Congrès *European Lipoprotein Club* (ELC), 11 au 14 septembre 2023 à Tutzing (Allemagne).
- Présentation poster, Réunion conjointe de la Société Québécoise de Lipidologie, de Nutrition et de Métabolisme (SQLNM) et du réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO), 7 au 9 février 2024 à Orford, Québec (Canada).

Introduction

CHAPITRE I : L'obésité et les désordres métaboliques associés

1. L'obésité

1.1. Définition et diagnostic de l'obésité

Définie comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui présente un risque pour la santé » et classée comme maladie chronique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1997, l'obésité est aujourd'hui un des plus grands enjeux sanitaires du XXI^e siècle. D'après l'OMS, on estime qu'à l'échelle mondiale en 2022, une personne sur huit est obèse avec une prévalence de cette maladie qui a plus que doublée chez les adultes, quadruplée chez les adolescents depuis 1990, atteignant des niveaux pandémiques. Pendant de longues années, l'augmentation de la prévalence de l'obésité était principalement observée dans les pays aux revenus élevés (comme les États-Unis d'Amérique, la France, la Suède ou encore l'Australie) en raison de leur statut socio-économique, un accès plus facile à un régime alimentaire riche en graisses et sucres et un mode de vie sédentaire. Cependant, on observe aujourd'hui une stagnation dans ces pays et une augmentation accrue de la prévalence de l'obésité dans les pays à faible revenus et aux revenus intermédiaires (Swinburn *et al.*, 2011). Les personnes souffrant d'obésité ont une espérance de vie diminuée d'environ 5 à 20 ans selon l'ampleur de la maladie (Fontaine *et al.*, 2003). L'obésité représente un des facteurs de risque les plus importants pour les maladies catégorisées de non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers ou encore le diabète de type 2. 70% des décès prématurés sont attribués aux maladies non transmissibles qui représentent la première cause de mortalité et d'invalidité prématurée (d'après l'OMS). Au-delà de son impact sur la santé, l'obésité représente un réel fardeau économique de plus en plus important car cette pathologie est associée au chômage, aux désavantages sociaux et à la baisse de productivité socio-économique (Blüher *et al.*, 2019).

Le principal outil de diagnostic du surpoids et de l'obésité chez l'adulte est l'indice de masse corporelle (IMC) : pour les adultes, l'OMS définit qu'une personne est en surpoids lorsque son IMC est supérieur à 25 kg/m², et en obésité lorsque son IMC est supérieur à 30 kg/m². Il est défini trois classes d'obésité : la classe I dont l'IMC est compris entre 30 et 34,9 kg/m², la classe II avec un IMC entre 35 et 39,9 kg/m² et la classe III comprenant les IMC supérieurs à 40 kg/m² (Poirier *et al.*, 2006) (**Tableau 1**). Cependant, l'IMC ne rend pas compte de la répartition des graisses corporelles et ne distingue pas la masse maigre de la masse grasse, pouvant ainsi fausser l'interprétation sur les risques sur la santé d'un

individu. De plus, l'IMC est dépendant des facteurs extrinsèques des individus comme l'âge, le sexe ou encore l'ethnicité (Jackson *et al.*, 2002). Il existe toutefois d'autres outils anthropométriques aidant à diagnostiquer l'obésité tels que le tour de taille ou le rapport taille/hanche reflétant davantage la corpulence d'un individu adulte. Selon l'OMS, un ratio taille/hanche supérieur à 1 chez les hommes et 0,85 chez les femmes indique une accumulation de graisses abdominale ; et un tour de taille supérieur à 102 cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes augmentent considérablement le risque de complications métaboliques (OMS 2000). Ces mesures ont également été montrées comme étant plus efficaces dans la prédiction de la mortalité liée à l'obésité (Zhang *et al.*, 2008). Enfin, le diagnostic de l'obésité peut être complété et clarifié par l'imagerie (absorptiométrie à rayons X en double énergie, tomодensitométrie, imagerie par résonance magnétique). C'est notamment grâce à cette avancée technologique qu'a été mis en évidence l'importance de la répartition des graisses dans les complications métaboliques liées à l'obésité (Fox *et al.*, 2007 ; Neeland *et al.*, 2015 et 2013). Toutefois, de par son coût économique élevé, tout le monde ne peut pas y avoir accès et cette technologie ne peut donc pas être appliquée systématiquement dans le diagnostic de l'obésité.

$$\text{Indice de masse corporelle (IMC)} = \frac{\text{poids (en kg)}}{(\text{taille (en m)})^2}$$

IMC (kg/m ²)					
IMC < 18,4	18,5 < IMC < 24,9	25 < IMC < 29,9	30 < IMC < 34,9	35 < IMC < 39,9	IMC > 40
Interprétation					
Sous-poids	Poids normal	Surpoids	Obésité classe I	Obésité classe II (sévère)	Obésité classe III (massive)

Tableau 1 : Définition de l'indice de masse corporelle et classement des obésités.

1.2. Facteurs influençant le développement de l'obésité

Il existe une multitude de facteurs influençant le développement de l'obésité. Certains d'entre eux sont qualifiés de non modifiable (comme la génétique) bien que la majorité des facteurs influençant soient modifiables (style de vie, épigénétique, etc.), illustrant toute la complexité de cette pathologie. Les avancées scientifiques permettent au fil des années une caractérisation de plus en plus précise de chacun de ces facteurs aboutissant à une meilleure compréhension de l'obésité. Cependant, la contribution de ces différents facteurs n'est pas équivalente chez chaque individu souffrant d'obésité, ce qui accentue la difficulté de la prise en charge des personnes obèses et explique en partie l'augmentation continue de l'obésité dans le monde (Masood and Moorthy, 2023).

Parmi les facteurs pouvant influencer le développement de l'obésité, on retrouve la génétique et dont il a été montré que l'hérédité de l'obésité varie entre 30 et 55% (Tutor *et al.*, 2023). Les obésités génétiques sont généralement catégorisées en deux groupes : les obésités monogéniques et les obésités polygéniques. Les obésités monogéniques sont très rares, se développent dès l'enfance, résultent de la mutation dans un gène précis et peuvent être de forme syndromique ou non syndromique (Hebebrand *et al.*, 2013). Les principales mutations identifiées ciblent des gènes impliqués dans la voie leptine / mélanocortine : la leptine (codée par le gène *LEP*), le récepteur à la leptine (codé par *LEPR*), la pro-opiomélanocortine (codée par *POMC*), la pro-hormone convertase 1 (*PCSK1*) et le récepteur 4 à la mélanocortine (*MC4R*). Cette voie leptine / mélanocortine est principalement active au niveau de l'hypothalamus dans le cerveau et joue un rôle central dans la régulation de l'appétit (Baron *et al.*, 2020). Il est à noter que les facteurs environnementaux ont peu d'effets sur le développement des obésités monogéniques mais ils s'avèrent efficaces dans le traitement de ces dernières (Bairqdar *et al.*, 2023).

Quant aux obésités polygéniques, elles sont les résultantes de multiples polymorphismes mononucléotidiques (SNP pour *Single nucleotide polymorphism*) répartis sur tout le génome humain et sont les formes les plus courantes des obésités génétiques (Chami *et al.*, 2020). De plus, de nombreuses études s'intéressent aux modulations épigénétiques dans le contexte de l'obésité, démontrant une étroite relation entre les gènes et l'environnement dans le développement de cette maladie. Parmi les mécanismes épigénétiques, la méthylation de l'ADN, les ARN non codants et les modifications des histones sont les plus fréquents et les mieux étudiés (Dolinoy *et al.*, 2008). En effet, la méthylation de l'ADN dans le tissu adipeux humain – l'organe central du stockage des graisses – pourrait prédire l'augmentation de la prise de poids chez un individu. Cette méthylation est notamment favorisée par un régime riche en graisses (Perfilyev *et al.*, 2017). L'émergence des études d'association pangénomique ont permis d'identifier de nombreux variants génétiques associés au développement de l'obésité. L'un des gènes les plus associés à cette maladie est le gène *FTO* (*Fat mass and obesity-associated protein*). Les différents variants de ce gène sont associés – entre autres – à l'obésité chez les enfants et les adultes, à l'IMC, au diabète de type 2 et à une altération de la différenciation des adipocytes (Povel *et al.*, 2012 ; Fox *et al.*, 2012 ; Hinney *et al.*, 2007 ; Claussnitzer *et al.*, 2015). Des variants du gène codant pour l'adiponectine (*ADIPOQ*) ont également été montrés comme étant associés à l'obésité. L'adiponectine est une adipokine sécrétée principalement par le tissu adipeux qui participe à la régulation de nombreux processus métaboliques et hormonaux et a des effets anti-inflammatoires (Khoramipour *et al.*, 2021). Il a été montré que les variants du gène *ADIPOQ* réduisent les taux plasmatiques de cette protéine qui sont corrélés au poids corporel, à la graisse viscérale et au diabète de type 2 (Achari *et al.*, 2017 ; Vasseur *et al.*, 2002 ; Kondo *et al.*, 2002). Parmi les autres variants génétiques identifiés, on retrouve les gènes codants pour la ghréline (*GHRL*), la leptine (*LEP*), le glucagon (*GCG*), l'insuline (*INS*) (les quatre étant des hormones impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique) ou encore codants pour des chimiokines jouant un rôle dans les réponses immunitaires telles que *CCL2* et *CCL7* (*Chemokine ligand*

2 et 7) (Bairqdar *et al.*, 2023). Toutefois, il est à noter que la présence de SNP dans les gènes codants pour ces protéines ne conduit pas nécessairement à l'obésité, mais augmentent le risque de la développer (Masood and Moorthy, 2023).

Néanmoins, à l'heure actuelle, les facteurs génétiques et épigénétiques ne représentent qu'une maigre contribution de l'épidémie de l'obésité. En effet, il est bien connu que le principal contributeur de l'obésité est le mode de vie des individus et les facteurs socio-économiques environnants. L'augmentation accrue de la prévalence de l'obésité au cours des 50 dernières années concorde avec l'émergence d'une alimentation de plus en plus ultra-transformée, une réduction de l'activité physique et du temps passer à cuisiner, un appauvrissement de la qualité nutritionnelle des aliments, une augmentation du télétravail dans certaines professions et des modes de transports passifs ou encore un marketing alimentaire persuasif, parmi tant d'autres (Swinburn *et al.*, 2011 ; Löffler *et al.*, 2017 ; Blüher 2019). De plus, il a été montré que les antécédents familiaux peuvent conduire au développement de l'obésité. En effet, un enfant dont l'un des parents est obèse a trois fois plus de risque de devenir obèse à l'âge adulte, dix fois plus lorsque les deux parents souffrent d'obésité (Corica *et al.*, 2018).

Différents facteurs biologiques peuvent contribuer au développement de l'obésité chez l'Homme. Le principal organe ciblé lors de l'obésité est le tissu adipeux (TA). Ce dernier joue un rôle crucial dans le stockage de l'énergie excédentaire et est sujet à de nombreuses modifications dans un contexte obésogène. En effet, chez un individu sain, le TA est extensible pour répondre aux différents besoins de l'organisme (stocker l'énergie pendant les apports, la libérer pendant les demandes). Pendant l'obésité, de nombreuses études montrent une altération de ce tissu, principalement due au stockage énergétique excessif. Il a également été montré un rôle du système endocrinien et en particulier des hormones thyroïdiennes. En effet, ces dernières contribuent à la régulation du métabolisme et participent à l'équilibre énergétique à travers leurs actions sur l'hypothalamus. Ainsi, des troubles de ce système, et plus précisément une hypothyroïdie, est associée à l'IMC et à la prévalence de l'obésité (Asvold *et al.*, 2009). Parmi les autres hormones, on retrouve aussi le cortisol dont son augmentation est associée à l'IMC et au tour de taille (Abraham *et al.*, 2013).

L'émergence des études sur le microbiote intestinal révèle une connexion entre celui-ci et l'obésité. En effet, le microbiote intestinal, chez un individu sain, a de nombreux bénéfices pour l'hôte en participant notamment au métabolisme du glucose et des lipides, à la synthèse de vitamines, à la prolifération de cellules épithéliales, à la protection contre les agents pathogènes et à la digestion en hydrolysant les molécules indigestes comme les fibres et sucres végétaux (Jandhyala *et al.*, 2015). De ce fait, une dysbiose, définie par une altération qualitative et quantitative du microbiote, impacte les multiples fonctions de cet éco-système et est associée au développement de l'obésité. De façon intéressante, la transplantation fécale à partir de souris ou humains obèses chez des souris minces dépourvues de microbiote intestinal aboutit au développement de l'obésité avec une altération

métabolique, sans augmentation de la prise alimentaire chez les souris receveuses (Ridaura 2013). De plus, cette dysbiose microbienne peut conduire à une inflammation de l'épithélium intestinal à travers la signalisation de TLR4 (*Toll-like receptor 4*). Cette signalisation est activée notamment par la présence de lipopolysaccharides et d'acide gras (notamment les acides gras saturés) et peut aboutir *in fine* à une inflammation systémique (Chassaing *et al.*, 2017 ; Lee *et al.*, 2001).

Enfin, une multitude d'autres facteurs communs à d'autres pathologies peuvent influencer directement ou indirectement le développement de l'obésité comme le tabagisme, la consommation d'alcool, le rythme circadien ou encore le sommeil (en qualité et en quantité) et le stress, mettant en lumière toute la difficulté et subtilité dans l'identification des causes de l'obésité.

1.3. L'hétérogénéité phénotypique de l'obésité

Comme décrit précédemment, toute la complexité de l'obésité résulte en l'intrication d'une multitude de facteurs qui conduisent à une hétérogénéité phénotypique chez les personnes souffrant d'obésité. En effet, les conséquences d'un bilan énergétique positif se traduisent différemment chez l'Homme et ne suivent pas nécessairement un schéma classique ou linéaire dans l'installation et le développement de cette pathologie, ce qui ajoute un niveau de complexité supplémentaire. Ainsi, les multiples études sur l'obésité ont conduit à l'identification de différents sous-types d'obésité dont les plus fréquents sont (i) les obésités métaboliquement malsaines, (ii) les obésités métaboliquement saines, (iii) les obésités métaboliques de poids normal et (iv) les obésités sarcopéniques (ces deux dernières catégories ne seront que peu détaillées dans ce manuscrit). Toutefois, il est important de noter qu'il n'existe pas de consensus clair sur la terminologie et les critères de sélection de ces catégories (Mayoral *et al.*, 2020, Preda *et al.*, 2023).

i. Les obésités métaboliquement malsaines

Il s'agit du phénotype le plus commun et celui auquel on pense lorsque l'on parle de la physiopathologie de l'obésité au sens large. Ce qui caractérise cette obésité est notamment l'altération des différentes fonctions métaboliques physiologiques et la présence de comorbidités associées à l'obésité agissant sur le statut sanitaire des personnes obèses. Un des moteurs clés dans le développement des obésités métaboliquement malsaines est la répartition des graisses. En effet, l'excès calorique se distribue de façon différentielle dans les dépôts de TA. Cette distribution est dépendante notamment du sexe, de l'âge, du développement des individus mais également leur capacité à répondre aux hormones et médicaments (Sakers *et al.*, 2022). Ainsi, les personnes stockant les graisses principalement au niveau central ont une morphologie semblable à une pomme et sont définies comme des personnes atteintes d'obésité androïde. Cette obésité viscérale est associée à un risque plus élevé de développer des complications métaboliques. À l'inverse, ce risque diminue chez les personnes

caractérisées par un stockage au niveau périphérique (particulièrement en région glutéo-fémorale) et adopte une morphologie en forme de poire appelée obésité gynoïde (Lee *et al.*, 2013 ; Mayoral *et al.*, 2020) (**Figure 1**). Cette différence peut être expliquée par une activité métabolique plus importante du TA viscéral comparativement au TA sous-cutané (Sakers *et al.*, 2022). Les personnes souffrant d'obésité métaboliquement malsaine sont donc caractérisées par une augmentation du volume du TA viscéral qui est associée à une résistance à l'insuline, une inflammation chronique et à des variations lipidiques plasmatiques (Zhang *et al.*, 2015).

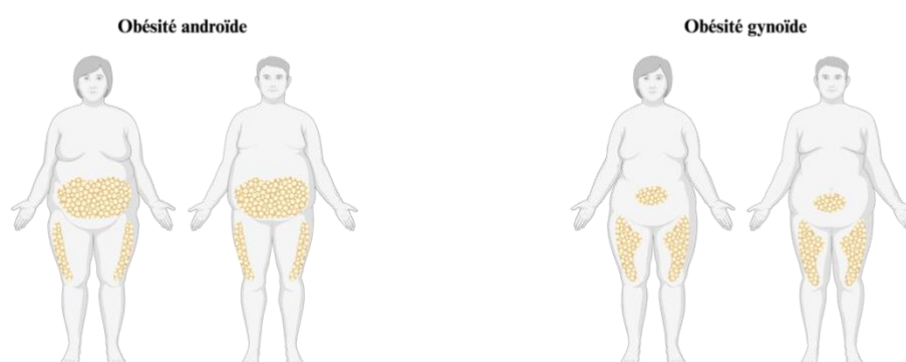


Figure 1 : Illustration de la répartition des graisses entre l'obésité androïde et gynoïde.

ii. Les obésités métaboliquement saines

Ces obésités représentent 10 à 35% des personnes en situation d'obésité et sont caractérisées de façon intrigante par l'absence ou une présence en moindre mesure des complications métaboliques liées à l'obésité (Muñoz-Garach *et al.*, 2016). En effet, les patients ayant une obésité métaboliquement saine présentent par exemple des taux d'insuline et une sensibilité à l'insuline similaires à la population saine (Phillips *et al.*, 2013). Ces observations sont accompagnées d'un état inflammatoire réduit traduit par une réduction de biomarqueurs pro-inflammatoires et l'augmentation de biomarqueurs anti-inflammatoires (Doumatey *et al.*, 2016). De façon intéressante, les obésités métaboliquement saines sont caractérisées par des niveaux réduits de protéines BET (*Bromodomain and extra-terminal proteins*) dont il a été montré que leurs inhibitions permettaient de réduire la résistance à l'insuline en protégeant les cellules β pancréatiques (sécrétrices de l'insuline) d'un dysfonctionnement qui peut s'observer au cours du développement de l'obésité et du diabète de type 2 (Deeney *et al.*, 2016). Toutefois, les personnes obèses métaboliquement saines conservent un risque bien plus élevé de développer des complications métaboliques comparativement aux personnes de poids normal et en bonne santé et sont susceptibles de basculer préférentiellement vers une obésité métaboliquement malsaine au fil des années, suggérant que ce sous-type d'obésité n'est que transitoire (Bradshaw *et al.*, 2013 ; Goossens, 2017).

iii. *Les obésités de poids normal*

La terminologie de ce sous-type d'obésité n'est pas clairement établie : en fonction des groupes de recherches, les personnes peuvent être qualifiées de « personnes métaboliquement anormal sans obésité » ou souffrant de « pré-obésité » ou d'une « dyslipidémie de poids normal » (Højland *et al.*, 2016 ; Nagatomo *et al.*, 2015). Les individus souffrant d'obésité de poids normal sont caractérisés par un IMC normal (compris entre 18,5 et 24,9 kg/m²) sans signe apparent d'obésité mais présentent un tour de taille supérieur aux personnes de poids normal saine, illustrant un développement plus important de TA viscéral (Madeira *et al.*, 2013). Ce sous-groupe partage les altérations métaboliques similaires au sous-groupe de personnes souffrant d'obésité malsaine (Romero-Corral *et al.*, 2010). Ces personnes sont sujettes à développer un pré-diabète et une dyslipidémie et sont à risque de développer des maladies cardiovasculaires et cancers (Okada *et al.*, 2016 ; Wildman *et al.*, 2008 ; Abraham *et al.*, 2023). Ce sous-type d'obésité est le plus sous-diagnostiqué en raison d'une part, d'une difficulté à accéder aux outils permettant de caractériser qualitativement et quantitativement les dépôts de graisses et d'autre part, par manque d'une définition claire (Preda *et al.*, 2023).

iv. *Les obésités sarcopéniques*

Les obésités sarcopéniques sont illustrées par une augmentation de la masse grasseuse simultanément à une réduction de la masse musculaire squelettique et la force musculaire (Sakuma *et al.*, 2013). Ce sous-type d'obésité est dépendant de l'âge et est davantage observé chez les personnes âgées (Tyrovolas *et al.*, 2016). La réduction de la masse musculaire peut être expliquée par l'influence de l'homéostasie du TA sur les muscles, notamment à travers l'inflammation et la résistance à l'insuline du TA (Hong 2020). Les personnes souffrant d'obésité sarcopénique sont plus à risque de chutes et fractures, d'une mobilité réduite et d'une mauvaise qualité de vie (Baumgartner *et al.*, 2004).

2. Les comorbidités associées à l'obésité

Il est bien défini que l'obésité est associée à un large éventail de comorbidités. Au-delà de l'altération cellulaire et tissulaire de différents organes, l'excès de graisses conduit généralement à un accroissement du risque de maladies métaboliques (comme le syndrome métabolique, le diabète de type 2 ou encore la stéatose hépatique non alcoolique), de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, athérosclérose, fibrillation auriculaire), des maladies musculo-squelettiques telles que l'arthrose ou encore certains cancers (ovaires, foie, rein ou encore côlon) (Blüher *et al.*, 2019) (**Figure 2**). Bien que certaines de ces comorbidités soient améliorées de façon concomitante avec les stratégies de perte de poids corporel, la présence d'autres ajoute un niveau de complexité supplémentaire dans la prise en charge des personnes souffrant d'obésité. Ici, nous aborderons les comorbidités les plus communes associées au développement de l'obésité.

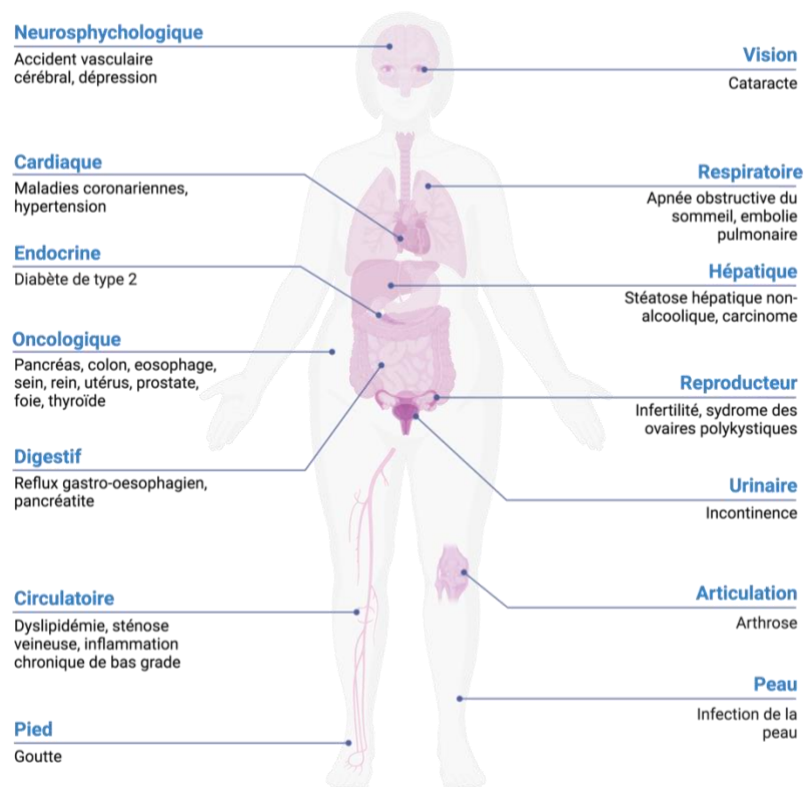


Figure 2 : Comorbidités associées à l'obésité.

Liste non exhaustive de la diversité des comorbidités associées à l'obésité. Adapté de Cypess *et al.* 2022.

2.1. La résistance à l'insuline et le diabète de type 2

L'insuline est une hormone jouant un rôle important dans l'homéostasie énergétique. Sécrétée par les cellules β pancréatiques, elle a pour principale action de réduire la glycémie, favoriser le stockage des graisses sous forme de triglycérides, inhiber la production hépatique de glucose et le relargage d'acides gras libre par le TA. La résistance à l'insuline est définie par une réduction des réponses aux taux normaux d'insuline (dont les mécanismes sous-jacents seront détaillés ultérieurement) et est le processus initiateur au développement du diabète de type 2. Les causes de cette résistance à l'insuline sont multiples bien qu'il ait été montré une forte contribution de l'inflammation chronique en modulant directement les différents acteurs de la voie de signalisation à l'insuline (Tanti et Jager, 2009).

Le diabète de type 2 est une pathologie caractérisée par une hyperglycémie sanguine chronique et résulte d'une altération du métabolisme du glucose. Contrairement au diabète de type 1 qui correspond à la destruction auto-immune des cellules β pancréatiques, le diabète de type 2 n'est pas la conséquence directe d'un défaut de sécrétion d'insuline. Il s'agit d'une pathologie qui se développe progressivement pour laquelle on peut différencier trois stades de développement. Dans un premier temps, l'apparition d'une résistance à l'insuline des tissus insulino-sensibles (TA, foie et muscles) conduit à une augmentation de la production d'insuline par le pancréas afin de palier à la mauvaise réponse des tissus périphériques. Les personnes à ce stade sont qualifiées d'hyperinsulinémique-normoglycémique. Dans un second temps, on observe un échec dans le maintien d'une glycémie stable conduisant à l'apparition d'une hyperglycémie chronique qui s'installe progressivement. Les cellules β pancréatiques vont alors sécréter davantage d'insuline jusqu'à l'épuisement total et la destruction des îlots pancréatiques qui ne parviennent plus à répondre efficacement à l'hyperglycémie, aboutissant ainsi à l'installation chronique du diabète de type 2 (Kahn *et al.*, 2014).

L'obésité est un facteur de risque important pour le développement du diabète de type 2. De façon intéressante, le diabète de type 2 est davantage corrélé à la présence de TA viscéral et au rapport taille/hanches, quel que soit les niveaux d'IMC. En effet, les patients atteints de diabète de type 2 ont une adiposité viscérale et un tour de taille plus élevés comparativement à des individus de même IMC sans diabète de type 2 (Balkau *et al.*, 2007, Tchernof et Després, 2013). De plus, la présence simultanée d'une obésité et d'un diabète de type 2 accroît le risque de développer des maladies cardiovasculaires (Haffner *et al.*, 1998).

2.2. L'inflammation chronique de bas grade

Une des caractéristiques de l'obésité est l'installation d'une inflammation systémique. Contrairement aux processus inflammatoires aigus qui sont transitoires et nécessaires pour contrer les possibles dérèglements de l'organisme, dans le contexte de l'obésité, on observe une inflammation systémique qui perdure dans le temps et de faible intensité. Cette inflammation peut contribuer au développement des pathologies associées à l'obésité comme la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 (Matulewicz *et al.*, 2016 ; Donath *et al.*, 2011). Il existe de nombreux biomarqueurs inflammatoires dans l'obésité dont les taux systémiques sont augmentés. Parmi ceux-ci, on retrouve les cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α (*Tumor necrosis factor α*), l'interleukine 1 β et 6 (IL-1 β et IL-6), la protéine C réactive, l'amyloïde sérique A ou encore l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1). Ces marqueurs sont également positivement corrélés à la résistance à l'insuline, au diabète de type 2 ou encore au syndrome métabolique, et ce indépendamment (dans la plupart des cas) au stade d'obésité (Esser *et al.*, 2014). Cette inflammation chronique systémique dérive notamment de la dysfonction des tissus impliqués dans l'homéostasie énergétique tels que le TA, le foie, le muscle et le pancréas. En effet, au cours de l'obésité, il est observé une infiltration importante de cellules immunitaires (notamment de macrophages) dans ces différents tissus conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires qui seront sécrétées dans le système sanguin. La plupart des connaissances acquises sur l'inflammation chronique liée à l'obésité proviennent d'études sur le TA (qui seront détaillées dans le chapitre III). Il existe toutefois des études qui montrent la contribution du tissu hépatique dans cette inflammation liée à l'obésité. En effet, à l'état mince, les cellules de Kupffer (les macrophages résidents du foie) jouent un rôle dans la surveillance immunitaire. Pendant l'obésité, les cellules de Kupffer activent différentes voies de signalisation inflammatoires qui s'accompagnent par un recrutement de nouvelles cellules immunitaires entraînant la production locale accrue de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui peuvent conduire à la résistance à l'insuline du foie (Lanthier *et al.*, 2010 ; Obstfeld *et al.*, 2010).

2.3. Les dyslipidémies

Les dyslipidémies résultent d'une altération du métabolisme des lipides (en particulier du métabolisme des lipoprotéines) et sont souvent associées à l'obésité et augmentent, de façon générale, le risque de développer des maladies cardiovasculaires. Les lipides étant des molécules hydrophobes, ils nécessitent une association avec des protéines spécifiques permettant leurs transports dans le sang, formant ainsi des lipoprotéines. De façon simplifiée, les lipides alimentaires et synthétisés de façon endogène (notamment les triglycérides et le cholestérol) sont pris en charge respectivement par les chylomicrons (synthétisés au niveau de l'intestin) et les *Very-low density lipoproteins* (VLDL, synthétisés au niveau du foie) pour être acheminés vers les tissus périphériques. Les triglycérides

contenus dans ces lipoprotéines seront hydrolysés au niveau de l'endothélium vasculaire sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL). Cette dernière est synthétisée principalement par le TA, les muscles et le cœur et est exportée vers les capillaires sanguins pour se lier à la surface de l'endothélium (Preiss-Landl *et al.*, 2002). La fixation de la LPL à l'endothélium est facilitée par la protéine GPIHBP1 (*Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein-1*) (Kersten *et al.*, 2014). Les acides gras ainsi relargués seront captés par les organes périphériques pour participer à la production d'énergie (c'est le cas par exemple du muscle et du cœur) ou pour être stockés (cas du TA). Cela aboutit à la formation séquentielle de lipoprotéines de plus en plus petites et plus denses en cholestérol, les IDL (*Intermediate-density lipoprotein*) et les LDL (*Low-density lipoprotein*). Quant aux HDL (*High-density lipoprotein*), elles sont les lipoprotéines spécialisées dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, seul tissu permettant l'élimination du cholestérol excédentaire (Bruckert et Le Goff, 2018). Chacune des lipoprotéines est caractérisée par une composition lipidique en triglycérides et cholestérol distincte : les chylomicrons et VLDL sont plus riches en triglycérides et leurs hydrolyses conduit à la formation de LDL et HDL pauvres en triglycérides mais riches en cholestérol, conduisant à l'abréviation clinique LDL-cholestérol (LDL-C) et HDL-cholestérol (HDL-C).

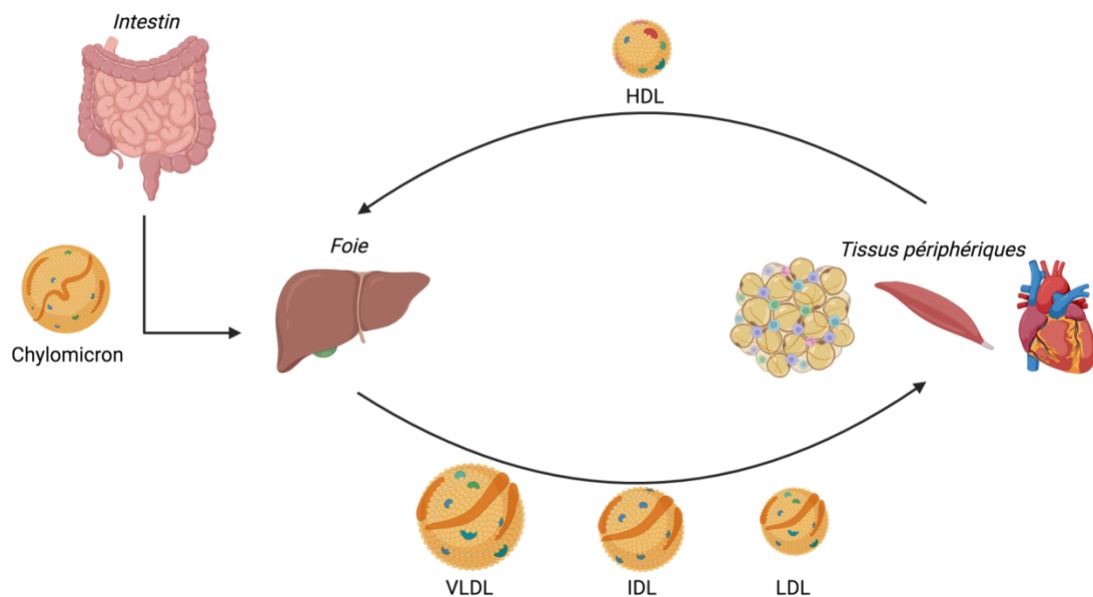


Figure 3 : Métabolisme des lipoprotéines.

HDL : *high-density lipoprotein*, IDL : *intermediate-density lipoprotein*, LDL : *low-density lipoprotein*, VLDL : *very-low-density lipoprotein*. D'après de Bruckert et Le Goff, 2018.

Il existe différents types de dyslipidémies mais les principales caractéristiques de la dyslipidémie observée au cours de l'obésité sont une augmentation des concentrations plasmatiques de triglycérides (TG) et d'acides gras libres (AGL) à jeun et en post-prandiale, accompagnée par une augmentation des niveaux plasmatiques de LDL-C et une réduction des niveaux HDL-C (Klop *et al.*, 2013). L'un des facteurs contributifs le plus important est la libération des acides gras de façon incontrôlée par le TA hypertrophique et dysfonctionnel. En effet, une augmentation de la concentration en AGL peut diminuer l'expression et l'activité de la LPL au niveau adipeux et musculaire et favorise la production hépatique de VLDL, contribuant à une hypertriglycémie (Clemente-Postigo *et al.*, 2011 ; Klop *et al.*, 2012). Cette hypertriglycémie entraîne également un échange des TG contre des esters de cholestérol entre les lipoprotéines riches en TG (VLDL) et celles riches en cholestérol (LDL et HDL) par la protéine de transfert d'esters de cholestérol (CETP pour *cholesterylester-transfer-protein*). Cela aboutit à une baisse du cholestérol dans les HDL et une augmentation des TG dans les LDL. De plus, l'hydrolyse des TG contenus dans les particules LDL par la lipase hépatique conduit à la formation de LDL plus denses riches en cholestérol et augmente le risque de maladies cardiovasculaires (Klop *et al.*, 2013 ; Guendouzi *et al.*, 1999).

2.4. La stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (en anglais NAFLD pour *Non alcoholic fatty liver disease*, terme remplacé récemment par MAFLD pour *Metabolic-associated fatty liver disease*) représente la principale maladie chronique du foie et il est estimé qu'un milliard de personnes dans le monde sont touchées par cette pathologie (Loomba *et al.*, 2021). La stéatose hépatique est la résultante de l'accumulation lipidique dans les hépatocytes. Si cette accumulation lipidique hépatocytaire n'est pas maîtrisée, la stéatose hépatique peut évoluer en stéato-hépatite (en anglais NASH pour *Non-alcoholic steatohepatitis*) caractérisée par la présence d'une inflammation et/ou d'une fibrose tissulaire, et dans les cas les plus graves, progresser en cirrhose du foie ou carcinome hépatocellulaire. La stéatose hépatique est étroitement liée à l'obésité, à la résistance à l'insuline, au diabète de type 2 ou encore aux dyslipidémies (Yu *et al.*, 2013). Dans le contexte de l'obésité, il est estimé qu'environ 75% des personnes obèses ont une stéatose hépatique dont environ 30% d'entre elles ont développé une stéato-hépatite (Quek *et al.*, 2023). Le développement de la stéatose hépatique non-alcoolique est le reflet de la dysfonction du TA au cours de l'obésité. En effet, au cours de l'obésité, la capacité du TA à stocker les calories excédentaires est dépassée. Associé à une lipolyse adipocytaire inefficacement contrôlée, cela a pour conséquence d'augmenter les taux d'AGL systémiques qui vont être stockés de façon ectopique, notamment au niveau du cœur, du foie ou des muscles squelettiques. Cette accumulation de graisses est amplifiée par la production intrinsèque de TG hépatiques à travers la lipogenèse *de novo*. En effet, cette voie métabolique a été montrée comme étant trois fois plus active chez les patients souffrant de stéatose hépatique comparativement à des personnes saines (Lambert *et al.*, 2014).

2.5. Les maladies cardiovasculaires

Il est bien connu que l'excès de poids corporel est un facteur de risque de développer des complications cardiovasculaires. Les personnes obèses sont plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires comme l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire ou l'athérosclérose (Piché *et al.*, 2020). Ces maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui la première cause de mortalité mondiale représentant 32% des décès dans le monde (OMS 2021).

La régionalisation des dépôts de graisses chez les personnes obèses est importante dans la contribution du risque cardiovasculaire. En effet, l'obésité viscérale est davantage associée au risque de maladies cardiovasculaires, alors que l'accumulation sous-cutanée de graisses n'a pas / peu d'effets sur ce risque (Koster *et al.*, 2015). Cet argument renforce la notion d'obésité « métaboliquement saine » : un groupe d'individus obèses métaboliquement sains a un risque de maladie cardiovasculaire et de mortalité 30 à 50% plus faible comparativement au groupe d'individus métaboliquement malsains (Ortega 2013). Cette différence de distribution des graisses chez les personnes obèses a également permis de mettre en évidence le « paradoxe de l'obésité » dans le contexte des maladies cardiovasculaires (Antonopoulos *et al.*, 2017). Aujourd'hui, il existe une association forte entre l'IMC et le risque de mortalité : plus l'IMC augmente, plus le risque cardiovasculaire augmente. Ainsi, il a été déterminé que la plage d'IMC associée au risque de mortalité le plus faible est comprise entre 20 et 25 kg/m² (Aune *et al.*, 2016). Mais de façon surprenante, cette plage favorable d'IMC est décalée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires établies. En effet, chez ces patients, la plage d'IMC associée au risque de mortalité le plus faible est comprise entre 25 et 30 kg/m², permettant à différents groupes de chercheurs d'émettre l'hypothèse que l'obésité pourrait être protectrice contre le risque de mortalité (Romero-Corral *et al.*, 2006). Néanmoins, ce « paradoxe de l'obésité » n'est pas observé lorsque d'autres outils anthropométriques pour déterminer l'obésité sont utilisés comme le tour de taille ou le rapport taille/hanches (Coutinho *et al.*, 2011 ; Niedziela *et al.*, 2014). Ces outils sont associés de façon indépendante et linéaire au risque de mortalité cardiovasculaire, démontrant l'importance de l'utilité de ces outils de mesures dans la prédiction du risque cardiovasculaire des personnes obèses (Gelber *et al.*, 2008).

Alors que l'on parle principalement de l'impact des dépôts adipeux viscéral et sous-cutané, d'autres dépôts adipeux sont également importants dans le risque de maladie cardiovasculaire. C'est le cas par exemple du TA périvasculaire, qui se trouve en contact direct avec l'adventice de la plupart des gros vaisseaux sanguins, et du TA épicardique apposé directement à la paroi du myocarde. Au cours de l'obésité, la dysfonction et le volume de ces dépôts contribuent à l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (Preda *et al.*, 2023).

3. Les traitements

L'obésité n'étant pas une maladie linéaire unifactorielle, la prise en charge des personnes souffrant d'obésité est délicate et complexe. Afin qu'ils puissent être efficaces pour les personnes obèses (d'un point de vue sanitaire mais également économique), ces traitements doivent cibler plusieurs facteurs simultanément pour favoriser la perte de poids (Frühbeck *et al.*, 2018). Parmi les facteurs les plus courants, on retrouve les modifications du mode de vie, la pharmacothérapie et la chirurgie bariatrique. Toutefois, il est important de noter que les stratégies actuelles pour limiter la pandémie de l'obésité sont davantage axées sur la prévention de cette pathologie.

3.1. Les modifications du mode de vie

Il s'agit de la principale stratégie pour lutter contre l'excès de graisses. Elle repose sur une augmentation des dépenses énergétiques à travers l'activité physique et une intervention diététique. Cette dernière consiste en une restriction calorique et un changement dans la composition du régime alimentaire. Toutefois, il est difficile d'établir un régime alimentaire type pour favoriser la prise de poids et l'amélioration des complications métaboliques. En effet, il existe une diversité de régimes alimentaires (régime pauvre en glucides, régime pauvre en acides gras saturés, régime cétogène, jeûne intermittent, etc.) qui conduisent à des résultats sur la perte de poids et l'amélioration des complications métaboliques différents. De plus, chaque patient ne répond pas de la même façon au régime, dû notamment à la génétique, au microbiote intestinal ou encore à la prise de médicament, soulignant l'intérêt important d'une personnalisation des recommandations alimentaires (Heffron *et al.*, 2020).

L'exercice physique est certainement la recommandation la plus efficace dans la perte et/ou le maintien du poids corporel mais également sur l'amélioration des comorbidités associées à l'obésité (Swift *et al.*, 2018). En effet, l'activité physique permet – entre autres – d'améliorer la dyslipidémie (réduction des taux plasmatiques de TG, de LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol), la sensibilité à l'insuline et de l'inflammation systémique (Magkos *et al.*, 2009 ; Katznel *et al.*, 1995, Kraus *et al.*, 2002 ; Bradley *et al.*, 2008), résultats amplifiés avec un régime alimentaire adéquat. De façon intéressante, l'activité physique reste efficace dans la réduction du risque de maladies cardiovasculaires, indépendamment de la perte de poids (Heffron *et al.*, 2020).

Cependant, malgré les nombreux bénéfices de l'activité physique et de l'intervention nutritionnelle, les modifications du mode de vie ne sont pas toujours concluantes et sont souvent difficiles à mettre en place ou à maintenir au quotidien. Cela s'explique par divers facteurs externes qui influencent ces efforts comme la réponse physiologique des personnes obèses, le soutien psychologique de leur entourage, leur statut socio-économique voire même la politique / culture de leur pays de résidence (Blüher *et al.*, 2019).

3.2. La pharmacothérapie

Il existe aujourd'hui de nombreux médicaments favorisant la perte de poids. Il s'agit d'une alternative aux modifications du mode de vie afin d'aider les patients à maintenir une perte de poids sur le long terme (Chao *et al.*, 2021). Bien qu'il existe plusieurs médicaments déjà sur le marché, de nombreux essais cliniques qui sont actuellement en cours visent à développer des traitements plus efficaces (Mathiesen *et al.*, 2022 ; Coskun *et al.*, 2022 ; Gonzalez-Ortiz *et al.*, 2017). Il est intéressant de noter que les directives politiques diffèrent entre les pays quant à la prescription des traitements anti-obésité. Par exemple, en Amérique et Europe, les médicaments anti-obésité sont recommandés pour les adultes ayant un IMC supérieur 30 kg/m² ou supérieur à 27 kg/m² avec la présence d'une comorbidité associée à l'obésité. En Asie, ces traitements sont accessibles pour les obèses ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² ou supérieur à 23 kg/m² avec une comorbidité (Zhang *et al.*, 2023).

Parmi les différents médicaments mis sur le marché, l'Orlistat est celui qui est le plus utilisé dans le traitement de l'obésité. Il permet de réduire jusqu'à 30% l'absorption des graisses en inhibant l'hydrolyse des TG par l'inhibition des lipases pancréatiques et hépatiques (Heck *et al.*, 2000). Il est, à l'heure actuelle, le seul médicament n'entraînant pas de réduction de l'appétit et reste le médicament le plus sûr dans le traitement de l'obésité chez les adolescents (Chanoine *et al.*, 2005). Le naltrexone/bupropion est un autre médicament qui lui, de façon synthétique, augmente les concentrations de neuropeptides pro-opiomélanocortine (POMC) pour réduire l'appétit. Il est associé à l'amélioration de divers paramètres métaboliques comme la sensibilité à l'insuline, le profil lipidique ou encore le tour de taille (Apovian *et al.*, 2013). Une nouvelle classe de médicaments sont appelés les agonistes GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*). Le GLP-1 est une hormone intestinale sécrétée en réponse à la digestion des lipides et glucides et qui envoie un signal de satiété lorsqu'il se fixe sur son récepteur. Les agonistes GLP-1 (Liraglutide ou Sémaglutide) se lient au récepteur du GLP-1, stimulant les neurones POMC et aboutissant à la réduction de l'appétit et donc de l'apport calorique (Kastin *et al.*, 2002). Ils pourraient également contribuer à la régulation de la glycémie en équilibrant les sécrétions d'insuline et de glucagon au niveau du pancréas et peuvent également retarder la vidange gastrique (Son *et al.*, 2020). Il est à noter que ces agonistes GLP-1 sont, en premier lieu, préconisés dans le contexte du diabète de type 2, bien que leurs effets anti-obésogènes soient bien démontrés. De plus, des essais cliniques sont en cours pour étudier son potentiel thérapeutique dans le contexte de stéatose hépatique (Zhang *et al.*, 2023).

Une autre classe de médicament a été identifiée pour permettre notamment une intervention pharmacologique des personnes souffrant d'obésité génétique. C'est le cas du Setmelanotide qui est un agoniste du récepteur 4 à la mélanocortine (MC4R) et cible la voie leptine / mélanocortine. Il permet notamment de favoriser les dépenses énergétiques et de réduire l'apport alimentaire suite à l'activation

du récepteur, se traduisant par une perte de poids chez les patients atteints de mutation dans la voie leptine / mélanocortine (Clément *et al.*, 2020).

3.3. La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est une opération efficace contre l'obésité et ses comorbidités associées. Elle confère notamment une plus grande perte de poids sur le long terme. Il existe différents types de chirurgie bariatrique dont les plus courantes sont le bypass gastrique en Y de Roux (RYGB) et la gastrectomie qui permet de réduire la taille de l'estomac (Brethauer *et al.*, 2009). Toutefois, cette intervention chirurgicale n'est réservée qu'à certains patients réunissant ces trois conditions : (i) les patients ont un IMC supérieur à 40 kg/m² ou supérieur à 35 kg/m² avec la présence d'au moins une comorbidité associée à l'obésité, (ii) pour lesquels les autres techniques de réduction de poids (modifications de mode de vie et traitements médicamenteux) ont échoué et (iii) qui ne présentent aucune contre-indication à la chirurgie ou l'anesthésie générale. Le bypass gastrique est une technique permettant de contourner le système digestif ce qui conduit à une réduction de l'apport calorique à l'organisme (Olbers *et al.*, 2003). En plus d'entraîner une grande perte de poids significative, ce type de chirurgie permet de réduire certaines comorbidités associées à l'obésité comme le diabète de type 2, les dyslipidémies ou encore l'incidence de l'hypertension chez les patients souffrants d'obésité sévère / morbide jusqu'à 12 ans après opération. Toutefois, les bénéfices d'une telle intervention nécessitent d'être maintenus par un régime particulier, parfois supplémenté en vitamine et minéraux (Heffron *et al.*, 2020).

CHAPITRE II : Le tissu adipeux

Un des organes déterminants dans l'obésité est le tissu adipeux (TA). Alors que pendant longtemps le TA n'était résumé qu'à sa fonction de stockage de graisses, son étude fait aujourd'hui l'objet d'une recherche grandissante. En effet, les différentes fonctions de ce tissu sont de plus en plus mises en lumière classant le TA comme un organe à part entière. Contrairement aux autres organes, le TA est caractérisé par de nombreux dépôts dont la régulation est dépendante du contexte métabolique, illustrant la complexité de ce tissu. Ces dépôts, de couleurs différentes, sont caractérisés par des localisations et fonctions distinctes. Parmi les différentes couleurs de TA, nous détaillerons dans ce chapitre les TA blanc, brun et beige. Il est à noter qu'il existe une quatrième couleur de TA mise en évidence chez la souris gestante et pendant la lactation : le TA rose. Ce dernier est caractérisé par sa capacité à synthétiser et sécréter du lait mais ne sera pas davantage détaillé dans la suite de ce manuscrit (Fève *et al.*, 2024).

1. Le tissu adipeux blanc

1.1. Localisation et morphologie du tissu adipeux blanc

Le TA blanc est le TA majoritaire chez l'Homme. Il représente 10 à 20% chez les hommes et 15 à 30% chez les femmes du poids total en condition physiologique (Frigolet *et al.*, 2020). En fonction de sa localisation, le TA blanc peut être subdivisé en plusieurs catégories dont celles qui nous intéressent : le TA sous-cutané (TASC) et le TA viscéral (TAV).

Le TASC est réparti sur l'ensemble du corps dans les couches superficielles et profondes sous la peau. Ainsi, il est retrouvé au niveau facial, thoracique ou encore autour des hanches et cuisses (TASC glutéo-fémoral), ce dernier représentant le principal dépôt de TASC (Kahn *et al.*, 2019). En condition physiologique, le TASC représente environ 80% du TA total d'un individu (Sakers *et al.*, 2022).

Le TAV, quant à lui, se trouve au niveau des viscères. Il est défini en fonction de l'organe autour duquel il s'organise (péri-gonadique, péri-cardiaque, mésentérique, etc.). Il représente entre 10 et 20% du TA total d'un individu en condition physiologique (Gastaldelli *et al.*, 2010). Il est à noter que ce TAV est bien conservé entre les espèces de vertébrés mais qu'il existe plusieurs différences entre ces espèces. En comparaison avec la souris, le TA omental (situé en intra-abdominal) est exclusivement retrouvé chez l'Homme et représente le principal dépôt de graisse viscérale. À l'inverse, le TA gonadique est particulièrement développé chez la souris alors qu'il n'est peu voire pas présent chez l'Homme. Par ailleurs, il est montré une différence dans la prise en charge des graisses entre l'Homme et la souris : alors que l'Homme sain stocke principalement ses graisses en sous-cutané, les souris

stockent près de la moitié de leurs graisses en viscéral (Papademetris *et al.*, 2005). Toutefois, bien qu'il existe de nombreuses autres différences entre ces espèces, la littérature admet une comparaison des TASC et TAV entre l'Homme et la souris (Hagberg *et al.*, 2024) (**Figure 4**).

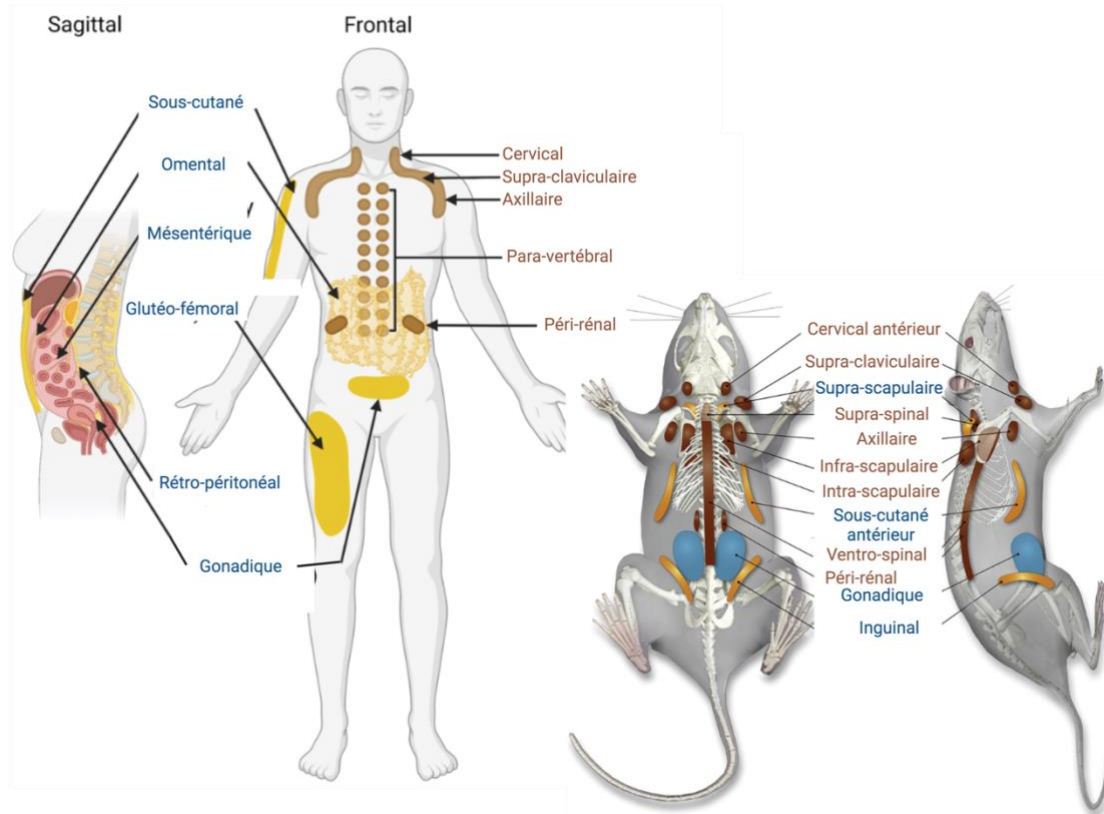


Figure 4 : Localisation des principaux dépôts adipeux chez l'Homme et la souris.

Les tissus adipeux blancs sont indiqués en bleu et les tissus adipeux brun en marron. De Mukherjee *et al.*, 2022 et Zhan *et al.*, 2018.

Le TA blanc est composé en grande majorité par les cellules graisseuses appelées adipocytes. Cette fraction adipocytaire représente chez un individu sain environ 70% des cellules composant le TA. Les 30% restants correspondent à la fraction stromale vasculaire qui regroupe tous les autres types cellulaires non-adipocytaires présents dans le TA qui sont – entre autres – les précurseurs adipocytaires, les cellules souches, les cellules endothéliales, les cellules nerveuses, les cellules immunitaires et la matrice extracellulaire.

1.1.1. La fraction adipocytaire

La fraction adipocytaire est composée en majorité d'adipocytes matures mais également de jeunes adipocytes en cours de maturation. Ces cellules spécialisées dans le stockage des graisses ont la particularité d'être composées d'une gouttelette lipidique unique, sphérique et centrale repoussant le noyau en périphérie. Cette vacuole lipidique, contenant principalement des triglycérides, est entourée par une mince couche de cytoplasme renfermant l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique et les mitochondries (**Tableau 2**). Étant des cellules dotées d'une grande plasticité dépendante de leur environnement métabolique, la taille des adipocytes blancs est très hétérogène. En moyenne, chez un individu sain, le diamètre des adipocytes blancs est compris entre 50 et 90 μm (Verboven *et al.*, 2018). Toutefois, bien qu'il n'existe pas de consensus dans la catégorisation de la taille des adipocytes, Stenkula et Erlandson-Albertsson proposent que les adipocytes blancs puissent être considérés comme de petits adipocytes avec un diamètre moyen inférieur à 70 μm , entre 70 et 120 μm ils sont considérés comme larges et lorsque leur diamètre est supérieur à 120 μm , les adipocytes blancs sont classés comme très larges (Stenkula et Arlandson-Albertsson 2018).




	Adipocyte blanc	Adipocyte brun	Adipocyte beige
			
Gouttelette lipidique	Uniloculaire	Multiloculaire	Uni- ou multiloculaire
Densité mitochondriale	Faible	Haute	Intermédiaire
Expression UCP1	-	+++	+
Fonctions	Stockage - Endocrine	Thermogenèse - Endocrine	Thermogenèse - Endocrine ?

Tableau 2 : Récapitulatif des différences morphologiques et fonctionnelles entre les adipocytes blanc, brun et beige.

UCP1 : *Uncoupling protein 1*. Adapté de An *et al.*, 2023.

i. *La genèse des adipocytes : l'adipogenèse*

Les adipocytes blancs du TASC et TAV sont originaires de précurseurs multipotents dérivés du mésoderme, les cellules souches mésenchymateuses appelées aussi *adipose stem cells* (Chen *et al.*, 2016). L'adipogenèse est le processus permettant la formation d'adipocytes matures à partir des cellules souches mésenchymateuses. Cette étape est composée de deux phases principales : l'engagement des cellules souches mésenchymateuses vers la lignée adipocytaire suivi par la différenciation terminale des précurseurs adipocytaires en adipocytes matures (Ye *et al.*, 2023). Les différents mécanismes moléculaires de ce processus ont pu être identifiés grâce aux différents modèles cellulaires pré-adipocytaires issus de rongeurs tels que les 3T3-L1 ou encore les 3T3-F442A (Fève 2005). L'engagement des cellules souches mésenchymateuses vers le phénotype adipocytaire est médiée par différents facteurs. Parmi ceux-ci, les protéines BMP (*Bone morphogenetic protein*) 2 et 4 ont été montrées comme des acteurs nécessaires pour la différenciation adipocytaire (Huang *et al.*, 2009). Ces protéines, en se liant à leurs récepteurs, permettent l'activation du facteur de transcription SMAD4 qui activera à son tour le facteur de transcription PPAR γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor γ*), régulateur principal de l'adipogenèse (Ghaben et Scherer 2019).

Une fois les cellules pluripotentes engagées vers la lignée adipocytaire, ces pré-adipocytes vont alors devenir des adipocytes matures sous l'influence de facteurs pro- et anti-adipogéniques. C/EBP β et C/EBP δ (*CCAAT-enhancer-binding protein β et δ*) sont les premiers facteurs de transcription induits et correspondent à l'initiation de la différenciation terminale des adipocytes. Ils permettent de médier par la suite l'expression de C/EBP α et PPAR γ . Ces derniers se régulent mutuellement afin de maintenir leurs expressions malgré la diminution d'expression de C/EBP β et δ (Shao *et al.*, 1997). C/EBP α et PPAR γ , séparément et/ou ensemble, vont ensuite induire l'expression de leurs gènes cibles impliqués dans le phénotype adipocytaire (Gregoire *et al.*, 1998).

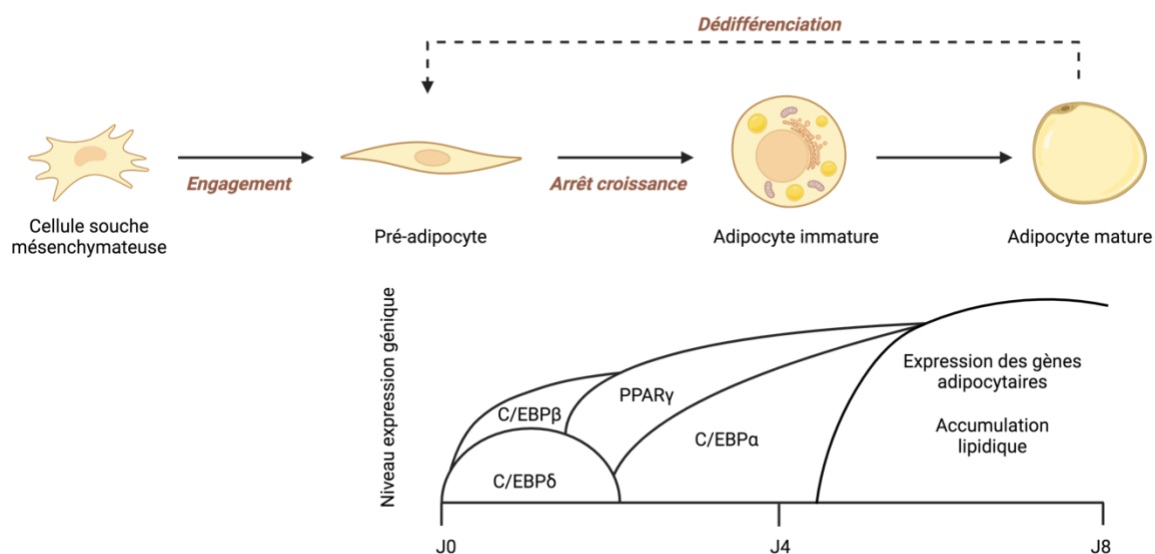


Figure 5 : Les différentes étapes de l'adipogenèse et les principaux facteurs de transcription impliqués.

Les cellules souches mésenchymateuses s'engagent dans un premier temps vers un phénotype pré-adipocytaire sous l'influence de l'environnement cellulaire. Lorsque les signaux sont adéquats, les pré-adipocytes arrêtent de se diviser, activant l'expression en cascade de différents facteurs de transcription formant des adipocytes immatures, peu chargés en lipides. La maturation des adipocytes est initiée par PPAR γ et C/EBP α qui vont favoriser l'expression des gènes clés adipocytaires et l'accumulation lipidique. C/EBP : *CCAAT-enhancer-binding protein*, PPAR γ : *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* . Adapté de Ntambi *et al.*, 2000 et Ghaben and Scherer 2019.

Parmi les principaux régulateurs pro-adipogéniques, on retrouve l'insuline et l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1). En se fixant sur son récepteur et/ou le récepteur d'IGF-1, l'insuline va favoriser la formation d'adipocytes matures en activant sa voie de signalisation qui implique différentes protéines telles que IRS-1 (*Insulin receptor substrate-1*), les PI3 kinases (*Phosphoinositide 3 kinases*) et AKT (Protéine kinase B). Les glucocorticoïdes circulants permettent également la régulation de la différenciation adipocytaire : ils participent à l'arrêt de la prolifération des pré-adipocytes indispensable pour la différenciation terminale et augmentent l'activation des facteurs de transcription C/EBPs (Wiper-Bergeron *et al.*, 2007 ; Tomlinson *et al.*, 2006). La voie de signalisation Wnt quant à elle, a été montrée comme inhibitrice de l'adipogenèse. Par la stabilisation de la β -caténine, les protéines Wnt empêchent l'induction de PPAR γ et C/EBP α (Ross *et al.*, 2000). Des facteurs extrinsèques comme l'inflammation, le cycle circadien ou encore les espèces réactives de l'oxygène régulent également l'adipogenèse (Ye *et al.*, 2023). Les acides gras (notamment les acides gras oméga-3) ont également été montrés comme des ligands activateurs de PPAR γ suggérant un rôle dans la régulation de l'adipogenèse (Hilgendorf *et al.*, 2019). Il est à noter que les adipocytes matures sont capables de se dédifférencier

vers un phénotype de précurseurs fibroblastiques remettant en cause la spécialisation terminale de ces cellules (Plikus *et al.*, 2017 ; Marangoni *et al.*, 2015).

ii. L'hétérogénéité des adipocytes blancs

Au-delà de la différence sur la taille, les analyses du transcriptome de cellule unique ou de noyau unique (*single cell-RNA sequencing* et *single nuclei-RNA sequencing*) ont mis en lumière l'existence de sous-populations d'adipocytes blancs (Maniyadath *et al.*, 2023). Sárvári *et al.* ont mené une première étude chez la souris montrant l'existence de trois populations d'adipocytes distingués par l'expression de marqueurs spécifiques en plus des marqueurs conventionnels adipocytaires tels que l'adiponectine ou la périlipine. La première a été nommée *Lipogenic adipocytes* (LGA) qui sont caractérisés par la forte expression de gènes en relation avec la biosynthèse lipidique et la réponse à l'insuline (*Acaca*, *Acly*, *Igf2r*, etc.) ainsi que les facteurs de transcription spécifiques des adipocytes comme *Pparg*, indiquant que ce sont des adipocytes sensibles à l'insuline avec une grande capacité de lipogenèse *de novo*. Les deux autres populations sont appelées *Lipid-scavenging adipocytes* (LSA) et *Stressed lipid-scavenging adipocytes* (SLSA) distingués par l'expression de gènes impliqués dans l'absorption et le transport des lipides (*Cd36*, *Apoe*, *Abcg1*, etc.) ce qui suggère que les lipides accumulés sont plutôt originaires de l'absorption de ces derniers issus de la circulation que de la lipogenèse *de novo*. Les SLSA se différencient des LSA par l'expression supplémentaire de gènes liés à la réponse au stress, à l'hypoxie et l'autophagie. Ces SLSA correspondraient en fait aux adipocytes hypertrophiés : le volume de ces adipocytes est plus important que les LGA et LSA et augmente significativement avec le développement de l'obésité. Dans des conditions minces, la proportion de ces trois sous-populations adipocytaires est équivalente (Sárvári *et al.*, 2021). Une autre étude, cette fois-ci chez l'Homme, identifie également trois sous-populations d'adipocytes matures : Adipo^{PLIN}, Adipo^{SAA} et Adipo^{LEP} qui partagent une signature transcriptomique similaire avec les LGA, les LSA et les SLSA, respectivement (Bäckdahl 2021). De façon intéressante, à travers des expériences de mesure de lipolyse et de lipogenèse stimulée par l'insuline, les auteurs identifient la sous-population Adipo^{PLIN} comme ayant une réponse insulinaire plus prononcées que les deux autres sous-populations. Il est à préciser cependant que, contrairement à l'étude de Sárvári *et al.*, le diamètre de ses adipocytes est similaire et ne permet pas de distinguer proprement les trois sous-populations adipocytaires (Bäckdahl *et al.*, 2021). Toutefois, d'autres groupes de recherche distinguent d'autres sous-populations adipocytaires, que cela soit chez l'Homme ou la souris. Mais néanmoins, les différentes études de *single cell/nuclei-RNA sequencing* tendent vers la même catégorisation des adipocytes issus du TAV ou TASC (Sárvári *et al.*, 2021 ; Backdahl *et al.*, 2021 ; Emont *et al.*, 2023). Ainsi, cette hétérogénéité adipocytaire pourrait expliquer les différentes réponses métaboliques du TA avec l'intervention d'une sous-population par rapport à une autre dans la réponse aux conditions environnementales du TA. En effet, les proportions de ses sous-populations peuvent varier en fonction du contexte physiopathologique, notamment au cours de l'obésité (Sárvári *et al.*, 2021).

1.1.2. La fraction stromale vasculaire

La fraction stromale vasculaire comprend tous les autres composants du TA à l'exception des adipocytes matures. Dans cette partie, nous détaillerons les composants principaux : la matrice extracellulaire, les cellules immunitaires et les précurseurs adipocytaires.

i. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) est un composant essentiel du TA permettant le maintien structurel des différents types cellulaires composant ce tissu. En plus de son rôle de soutien, elle participe aux différentes voies de signalisation cellulaire du TA (Sun *et al.*, 2023). Afin de répondre correctement à la capacité d'expansion du TA, il existe une régulation fine des différents éléments de la MEC qui subit un remodelage en continu.

L'un des composants majoritaires de la MEC sont les collagènes (Khan *et al.*, 2009). Ils sont produits par les adipocytes, les pré-adipocytes, les cellules endothéliales mais également les cellules souches du TA (Ruiz-Ojeda *et al.*, 2019). Ce sont les collagènes I, IV, V, VI, VII, VIII et IX que l'on trouve principalement dans le TA (Sun *et al.*, 2023). La MEC est également composée de protéines non collagéniques telles que l'ostéonectine (aussi appelée SPARC pour *Secreted protein acidic cystein-Rich*) qui agit de façon étroite avec le collagène I en stabilisant les fibrilles et dont l'expression est régulée par la leptine, l'insuline et le glucose (Kos *et al.*, 2009 ; Bradshaw *et al.*, 2003). La fibronectine est également une protéine nécessaire à la stabilisation de la MEC de par son interaction avec le collagène I et la thrombospondine-1. Cette dernière participe aux voies de signalisation cellulaire impliquées dans le remodelage de la MEC du TA (Kong *et al.*, 2013). Enfin, la dynamique de la MEC du TA est également permise par les protéines MMPs (*Matrix metalloproteinases*) et TIMPs (*Tissue inhibitors of metalloproteinases*) qui sont impliquées dans la dégradation des différents composants de la MEC. Les MMPs ont la capacité de solubiliser les protéines de la MEC tandis que les TIMPs inhibent l'activité des MMPs (DeBari et Abbott 2020).

ii. Les cellules immunitaires

La fraction stromale vasculaire du TA comprend également de multiples cellules du système immunitaire adaptatif et inné. Parmi ce dernier, les macrophages représentent la plus forte population de cellules immunitaires du tissu (jusqu'à 10% des cellules issues de la fraction stromale vasculaire chez l'Homme sain) (Weisberg *et al.*, 2003). Ils ont un rôle important dans le maintien de l'homéostasie tissulaire à travers diverses fonctions telles que la sécrétion de cytokines et chimiokines, le remodelage du TA ou encore l'élimination des acides gras libérés par les adipocytes morts (Cildir *et al.*, 2013). Un très grand nombre d'études chez la souris ont contribué à la caractérisation de cette population immunitaire. Initialement, il a été identifié deux sous-populations de macrophages dans le TA sur la base de marqueurs cellulaires spécifiques : les macrophages résidents et les macrophages recrutés

dérivés des monocytes. Les macrophages résidents sont situés principalement autour des vaisseaux sanguins et entre les adipocytes (Chen *et al.*, 2021). Ces cellules ont un profil anti-inflammatoire dans le TA en permettant l'élimination des cellules apoptotiques et participent à la régulation du métabolisme lipidique par la production d'*interleukine-10* (IL-10) et de catécholamines (Russo et Lumeng, 2018). Les macrophages recrutés dérivés des monocytes se distinguent des résidents d'une part par leurs expressions de marqueurs de surface mais également par leurs localisations. En effet, ces macrophages s'organisent principalement autour des adipocytes morts sous une structure caractéristique de couronne avec un profil plutôt pro-inflammatoire marqué par la production de cytokines telles que le TNF α , IL-6 et IL-1 β (Murano *et al.*, 2008, Weisberg *et al.*, 2003). Néanmoins, l'avancé technologique a permis de mettre en évidence un profil d'activation de ces macrophages bien plus complexe que la simple dichotomisation entre macrophages pro- (de type « M1 ») et anti-inflammatoires (de type « M2 »), identifiant ainsi de nouvelles populations de macrophages. En effet, les macrophages du TA sont des cellules sensibles à leur environnement et aux divers stimuli métaboliques comme les acides gras libres, l'insuline ou encore le glucose. Ces différents signaux métaboliques génèrent ainsi une nouvelle palette d'état d'activation des macrophages (Russo et Lumeng, 2018).

Outre les macrophages, les autres types de cellules immunitaires comme les cellules dendritiques, les mastocytes, les neutrophiles ou encore les lymphocytes T et B, sont des acteurs clés de la réponse inflammatoire du TA, notamment en condition pathologique (Cildir *et al.*, 2013). Leurs rôles seront brièvement détaillés ultérieurement.

iii. Les précurseurs adipocytaires

Comme décrit précédemment, il existe une diversité d'adipocytes blancs matures. Il est donc naturel de se questionner sur leur origine. La présence dans la fraction stromale vasculaire de progéniteurs adipeux est essentielle pour assurer une fonctionnalité optimale du TA. Différentes études, principalement chez la souris, ont mis en évidence l'existence de deux groupes majeurs de précurseurs adipocytaires (Maniyadath *et al.*, 2023). Le premier groupe est constitué de cellules exprimant les gènes adipocytaires tels que *Pparg* et *Cd36* et a été montré comme ayant un fort potentiel adipogénique. La littérature s'accorde à les caractériser comme les « vrais pré-adipocytes ». Le second groupe est plutôt associé à l'expression de gènes impliqués dans le remodelage de la MEC et l'inflammation et perdent peu à peu l'expression de *Pparg*. Chez l'Homme, cette catégorisation est en partie retrouvée même si certaines études identifient davantage de clusters (Emont *et al.*, 2022). Ces dernières années, de nouvelles sous-populations de pré-adipocytes ont été identifiées et ont été rapportées comme étant inhibitrices de l'adipogenèse. On retrouve parmi celles-ci les FIPs (*Fibro-inflammatory progenitors*), les ARCs (*Aging-dependant regulatory cells*) et les AREGs (*Adipogenesis regulatory cells*) (Hepler *et al.*, 2018 ; Schwalie *et al.*, 2018 ; Nguyen *et al.*, 2021).

1.2. Fonctions du tissu adipeux blanc

Le TA blanc est un organe dynamique avec différentes fonctions qui lui sont associées. La principale est sa capacité remarquable à stocker l'excès d'énergie sous forme de triglycérides (TG). Ces TG seront ensuite mobilisés lorsque l'organisme est en demande énergétique. S'ajoute à ce rôle énergétique, un rôle de soutien et de protection mécanique des organes ainsi qu'un rôle endocrine. Aujourd'hui, il est bien admis que le TA est un organe métabolique central dans la régulation systémique métabolique et énergétique (Hagberg *et al.*, 2024).

1.2.1. Fonction énergétique / métabolique

Le TA joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie énergétique à travers une fine balance entre les voies métaboliques. Cette fonction est majoritairement assurée par les adipocytes qui ont la capacité de neutraliser et stocker les lipides sous forme de TG dans leurs gouttelettes lipidiques, limitant ainsi la lipotoxicité et le stockage ectopique des graisses. Lors d'une forte demande énergétique (jeûne, effort physique, période de stress, etc.), ces TG sont mobilisés suite à leurs hydrolyses en AGL. Ces derniers représentent une plus forte valeur énergétique comparativement aux glucides en libérant quatre fois plus d'ATP (Adénosine triphosphate) après oxydation complète (Judge et Dodd, 2020). Le TA est également un acteur clé dans l'homéostasie glucidique à travers l'expression des transporteurs de glucose GLUT1 et GLUT4 (*Glucose transporter type 1 et 4*). Toutefois, la contribution du TA dans cette fonction est moindre comparativement aux muscles squelettiques qui représentent les tissus principaux dans l'absorption du glucose sensible à l'insuline (DeFronzo *et al.*, 2004). Il est à noter que la présence du récepteur GLUT4 à la surface des adipocytes, contrairement à GLUT1, est dépendante de l'action de l'insuline. En effet, l'activation du récepteur à l'insuline entraîne la translocation à la membrane de GLUT4, augmentant ainsi l'absorption de glucose systémique par l'adipocyte (Govers *et al.*, 2004 ; Zeigerer *et al.*, 2002). Le métabolisme du glucose est un processus clé dans la production d'énergie sous forme d'ATP. Dans un premier temps, dans le cytosol, le glucose est métabolisé en pyruvate à travers la voie de la glycolyse, produisant deux molécules d'ATP et du NADH. En présence d'oxygène, le pyruvate est converti en acétyl-CoA et entre dans la mitochondrie pour être utilisé dans le cycle de Krebs, augmentant la production d'ATP, NADH et FADH₂. Ces molécules sont les substrats essentiels pour la chaîne respiratoire mitochondriale permettant de générer davantage d'ATP à travers la phosphorylation oxydative (Fennie *et al.*, 2004). En absence d'oxygène, le pyruvate est métabolisé en lactate. Ce dernier peut être utilisé par d'autres cellules comme substrat énergétique ou comme métabolite et en particulier par les adipocytes bruns et beiges (Lagarde *et al.*, 2021 ; Santoro *et al.*, 2021). En effet, le lactate a été montré comme étant un puissant inducteur de la protéine découplante UCP1 (*Uncoupling protein 1*), augmentant l'activité thermogénique de ces cellules (qui sera détaillée ultérieurement) (Carrière *et al.*, 2014 ; Lagarde *et al.*, 2020). Il est à préciser qu'une faible quantité du

glucose absorbé par les adipocytes ($\approx 5\%$) peut être stockée sous forme de glycogène dans ces cellules (Flatt et Ball 1964) et que l'augmentation de l'absorption du glucose médiée par l'insuline contribue principalement à la synthèse de TG dans l'adipocyte (Santoro *et al.*, 2021).

i. Synthèse et stockage des lipides

Les TG sont composés d'une molécule de glycérol dont les trois groupes hydroxyles sont estérifiés avec des acides gras. Il s'agit d'une forme permettant de neutraliser les lipides, d'où leur catégorisation de lipides neutres. La majorité des TG stockés dans les adipocytes sont issus de l'absorption des AGL circulants issus de l'alimentation et les différentes étapes du stockage des lipides sont stimulées par l'insuline et résumées dans la **figure 6**. À la suite d'un repas, les acides gras alimentaires sont transportés par des lipoprotéines riches en TG (TRL pour *Triglyceride-rich lipoprotein*) telles que les chylomicrons et VLDL qui sont synthétisées respectivement par l'intestin et le foie. Elles sont ensuite acheminées vers le TA où elles seront hydrolysées par la lipoprotéine lipase (LPL) (Kersten, 2014). Les AGL issus de l'hydrolyse de la LPL seront ensuite captés par l'adipocyte de manière passive et à travers des transporteurs lipidiques spécifiques tels que CD36 (*Fatty acid translocase*) et les FATPs (*Fatty acid transport protein*) (Kersten, 2014 ; Thompson *et al.*, 2010). Une fois dans l'adipocyte, les AG seront convertis en acyl-CoA grâce à l'action des ACSs (*Acyl-CoA synthetases*) qui agissent de concert avec les FATPs (Coleman *et al.*, 2011). Les acyl-CoA produits seront ensuite estérifiés au squelette carboné des TG par différentes enzymes dont la glycérol-3-phosphate acyltransférase (GPAT), la 1-acylglycérol-3-phosphate acyltransférase (AGPAT1) et la diacylglycérol acyltransférase (DGAT) (Coleman *et al.*, 2011). Les DGAT1 et 2 sont des régulateurs importants de cette voie : en condition physiologique chez la souris, l'invalidation adipocytaire de l'une ou l'autre isoforme n'affectent pas le développement du TA, suggérant que l'une des deux isoformes est suffisante pour la synthèse de TG. Toutefois, lorsque les souris invalidées pour *Dgat1* sont soumises à un régime riche en graisses, il est observé une diminution du TA qui s'accompagne par un stockage ectopique et une résistance à l'insuline (Chitraju *et al.*, 2017). L'activité de la LPL sécrétée par les adipocytes est également nécessaire pour l'accumulation intracellulaire de lipides dans ces cellules. En effet, l'inhibition de l'expression de la *Lpl* dans des pré-adipocytes 3T3-L1 est associée à une réduction de son activité et du stockage intracellulaire de TG (Gonzales *et al.*, 2007). De plus, des mutations de la LPL chez l'Homme sont associées à une hypertriglycémie sévère plasmatique (Ullrich *et al.*, 2001). Il est important de préciser qu'à travers le métabolisme des lipoprotéines, les adipocytes sont également capables de stocker du cholestérol libre. En effet, le TA représente la plus grande réserve de cholestérol libre de l'organisme (Kraus *et al.*, 1984 ; Schreibman *et al.*, 1975). Le contenu en cholestérol est quasiment proportionnel à la quantité de TG stockés et il joue notamment un rôle important dans la composition de la bicouche lipidique membranaire ainsi que la membrane formant la gouttelette lipidique dans l'adipocyte (Le Lay *et al.*, 2004).

En plus de l'apport alimentaire, les lipides peuvent être synthétisés par voie endogène à partir de précurseurs glucidiques : c'est la lipogenèse *de novo*. Elle a lieu principalement dans le foie et le TA (Eissing *et al.*, 2013). Dans les grandes étapes, le glucose (produit de façon endogène ou issus de l'alimentation) entre dans l'adipocyte à travers ses transporteurs spécifiques GLUT4 et GLUT1. Ce glucose sera ensuite métabolisé en citrate à travers la glycolyse et le cycle de Krebs. Le citrate sera ensuite converti en acétyl-CoA puis en malonyl-CoA par ACLY (*ATP citrate lyase*) et ACC1 (*Acetyl-CoA carboxylase*) respectivement. L'acétyl-CoA et le malonyl-CoA sont les substrats nécessaires à la *Fatty acid synthase* (FAS) pour la génération d'acide palmitique. Ce dernier sera ensuite élongué (augmentation du nombre de carbone) et/ou désaturé (augmentation du nombre d'insaturation) (Morigny *et al.*, 2021). Cette lipogenèse *de novo* est régulée par différents facteurs tels que la concentration intracellulaire en malonyl-CoA (son accumulation inhibe l'oxydation des AG) ou encore des facteurs de transcription comme SREBP1c (*Sterol response element binding protein 1c*) et ChREBP (*Carbohydrate response element binding protein*) qui stimulent l'expression des enzymes FAS et ACC1 (Herman *et al.*, 2012 ; Sakers *et al.*, 2022). Le facteur de transcription ChREBP est régulé par le métabolisme du glucose (l'expression de ces deux isoformes α et β est inversement proportionnelle à la glycémie) et est positivement corrélé à la sensibilité à l'insuline (Herman *et al.*, 2012 ; Kursawe *et al.*, 2013). Lors de la lipogenèse *de novo*, sont produits différentes espèces lipidiques telles que les esters d'acides gras ramifiés d'acides gras hydroxylés (*Branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids* (FAHFA)) dont il a été montré leurs propriétés insulino-sensibilisantes et sont neutralisés par les acides aminés à chaîne ramifiés qui eux sont décrits comme étant liés à la résistance à l'insuline (Yoon *et al.*, 2016 ; Zhou *et al.*, 2019). Ainsi, la lipogenèse *de novo* joue un rôle important dans la sensibilité à l'insuline des adipocytes et de l'organisme entier. En effet, les enzymes lipogènes sont régulées à la baisse chez des personnes souffrant d'obésité et résistantes à l'insuline (Eissing *et al.*, 2013). De plus, l'augmentation de la lipogenèse *de novo* est associée à une augmentation de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline (Kuriyama *et al.*, 2005 ; Cao *et al.*, 2008). De façon intéressante, la lipogenèse *de novo* dans les adipocytes blancs joue un rôle dans la fonction thermogénique du TA brun et le brunissement des adipocytes blancs en adipocytes beiges (Guilherme *et al.*, 2017 et 2018).

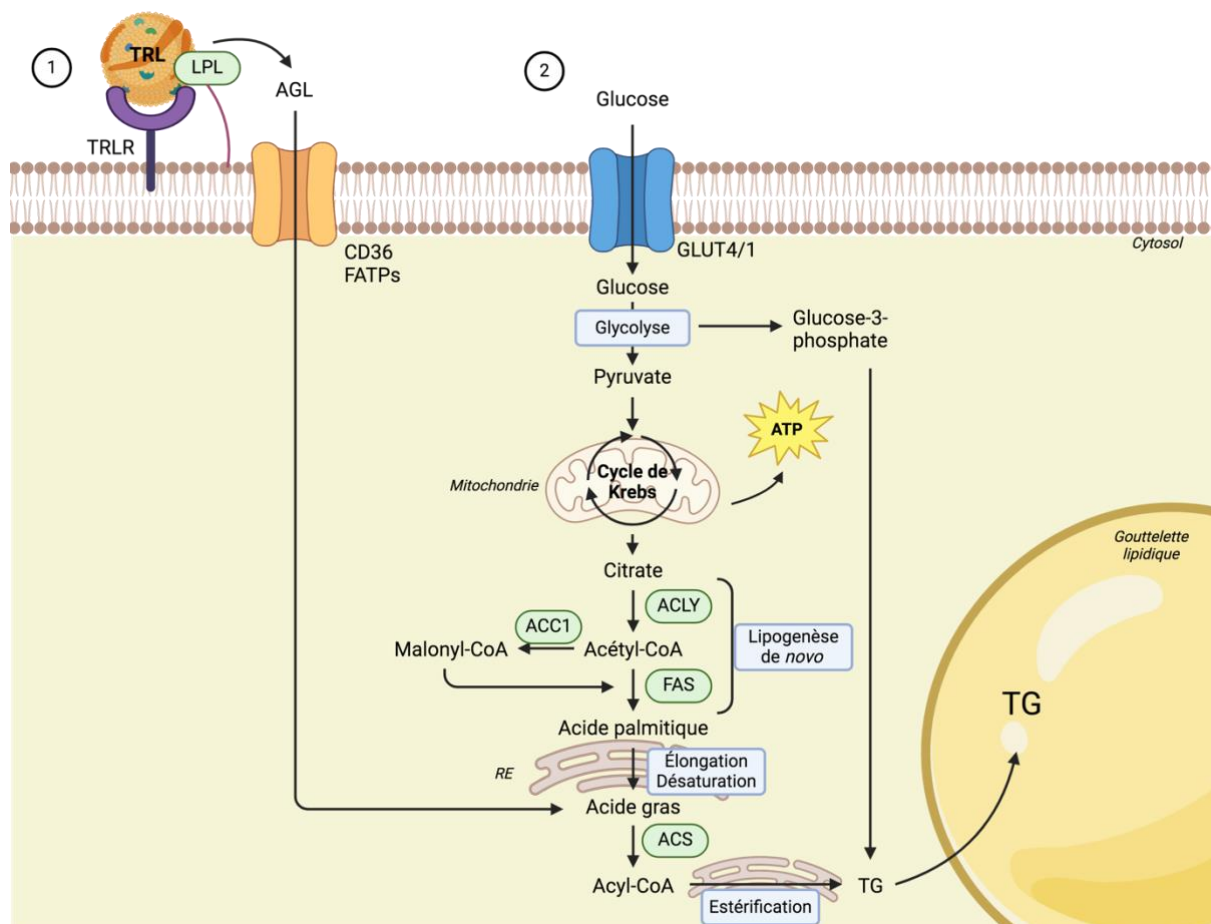


Figure 6 : Synthèse et stockage des triglycérides dans l'adipocyte blanc.

Il existe deux voies principales permettant la synthèse et le stockage des TG dans l'adipocyte. (1) La majorité des TG proviennent de l'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG (TRL) médiée par la LPL, relarguant des AGL qui seront captés et stockés par l'adipocyte. (2) La lipogenèse *de novo* est la voie métabolique permettant la synthèse d'acides gras à partir de précurseur glucidique. Une fois absorbés ou synthétisés, les acides gras seront estérifiés pour être stockés sous forme de TG dans la gouttelette lipidique adipocytaire. ACC1 : *acetyl-CoA carboxylase*, ACLY : *ATP citrate lyase*, ACS : *acyl-CoA synthetase*, AGL : *acide gras libres*, ATP : *adénosine triphosphate*, CD36 : *cluster of differentiation 36*, FAS : *fatty acid synthase*, FATP : *fatty acid transport protein*, LPL : *lipoprotein lipase*, TG : *triglycérides*, TRL : *triglyceride rich lipoprotein*, TRLR : *triglyceride rich lipoprotein receptor*. Adapté de Morigny *et al.*, 2021.

ii. La gouttelette lipidique

Une fois synthétisés au niveau du réticulum endoplasmique, les TG sont donc stockés dans la gouttelette lipidique des adipocytes. Les gouttelettes lipidiques sont présentes de façon ubiquitaire dans les types cellulaires avec toutefois une grande variation de leurs tailles, nombres et leurs contenus mais une composition structurale similaire (Olzmann et Carvalho, 2019). Elles sont formées d'une simple couche de phospholipides renfermant le cœur lipidique composé de lipides neutres (en majorité des TG et cholestérol qui représentent les lipides les plus abondants chez les eucaryotes (Thiam *et al.*, 2021). L'analyse protéomique de gouttelettes lipidiques isolées d'adipocytes matures ont permis d'identifier presque 200 protéines intégrées ou liées à la monocouche phospholipidiques nécessaires à la structure

et la dynamique de la gouttelette, la considérant de ce fait comme un organelle à part entière (Ding *et al.*, 2012). En plus du stockage énergétique, les gouttelettes lipidiques sont essentielles pour protéger la cellule face à de nombreux stress cellulaires comme la lipotoxicité, le stress du réticulum endoplasmique ou encore le stress oxydatif et il a été montré qu'une dérégulation de ces gouttelettes était associée à de nombreuses maladies comme l'obésité, la lipodystrophie ou encore la stéatose hépatique (Nguyen *et al.*, 2017 ; Liu *et al.*, 2015 ; Zadoorian *et al.*, 2023).

La synthèse de lipides neutres est un élément indispensable pour la biogenèse de la gouttelette lipidique. En effet, l'absence des enzymes responsables de la synthèse des lipides neutres (*DGAT1* et *DGAT2* pour les TG, *ACAT1* et *ACAT2* pour les esters de cholestérol) conduit à une absence de gouttelette lipidique chez la souris et la levure (Harris *et al.*, 2011 ; Sandager *et al.*, 2002). Les lipides neutres synthétisés vont alors s'accumuler sous une forme de lentille lipidique entre les feuillettes de la bicouche du réticulum endoplasmique (Khandelia *et al.*, 2010). Cette gouttelette naissante va ensuite bourgeonner et maturer en accumulant davantage de lipides notamment par synthèse locale et/ou par fusion avec d'autres gouttelettes lipidiques (Olzmann et Carvalho, 2019). La biogenèse de la gouttelette lipidique est un mécanisme complexe incomplètement défini et qui fait intervenir de nombreux acteurs moléculaires. Parmi ces acteurs, on retrouve la seipine qui participe à la définition des sites où la formation de la gouttelette lipidique sera initiée et favorise le contact entre le réticulum endoplasmique et la gouttelette lipidique afin d'orienter le flux de TG de leur lieu de synthèse vers la gouttelette (Salo *et al.*, 2019 ; Prasanna *et al.*, 2021). L'invalidation totale chez la souris et la mutation nulle de son gène *BSCL2* (*Berardinelli-seip congenital lipodystrophy type 2*) se traduit par une quasi-absence de TA (Magré *et al.*, 2001 ; Prieur *et al.*, 2013). De plus, cette protéine joue un rôle dans le métabolisme énergétique mitochondriale et l'absence de la seipine dans le TA conduit à une réduction de la production d'ATP accompagnée d'une altération de la fonction des adipocytes (Combot *et al.*, 2022).

Une autre protéine majoritaire de la composition structurale et la fonction de la gouttelette lipidique est la périlipine codée par le gène *PLIN*. Il existe cinq isoformes de cette protéine chez les mammifères (notée de 1 à 5). La périlipine recouvre la gouttelette lipidique la protégeant contre l'action des lipases et joue un rôle important dans la mobilisation des lipides à travers la lipolyse (Cho *et al.*, 2023 ; Sztalryd et Brasaemle, 2017). On peut également retrouver les cavéolines qui sont des protéines présentes à la surface de la gouttelette lipidique et participent à la formation de cavéoles. Elles ont été montrées comme jouant un rôle essentiel dans le stockage de TG et la formation de la gouttelette lipidique puisque leur invalidation conduit à la formation de petites gouttelettes dans les adipocytes (Razani *et al.*, 2002).

iii. Mobilisation des lipides

En période de forte demande énergétique et lorsque les ressources glucidiques sont épuisées, l'organisme est capable d'utiliser les lipides stockés dans l'adipocyte en les hydrolysant. La lipolyse repose sur l'action de trois enzymes : l'*Adipose triglyceride lipase* (ATGL), l'*Hormone sensitive lipase* (HSL) et la *Monoglyceride lipase* (MAGL). Ces enzymes permettent respectivement la conversion des TG en diacylglycérides, puis en monoacylglycérides et enfin, la séparation entre le glycérol et le dernier acide gras (Morigny *et al.*, 2021). Cette molécule de glycérol et les trois AG ainsi libérés seront acheminés *via* la circulation sanguine pour servir de substrats énergétiques après oxydation aux autres tissus de l'organisme (Cho *et al.*, 2023). Il est à noter qu'une grande partie des AGL issus de la lipolyse seront ré-estérifier au sein même de l'adipocyte permettant ainsi un contrôle dans le relargage des AGL dans la circulation (Forest *et al.*, 2003). Une des protéines qui médie cette ré-estérification est DGAT1 permettant de limiter le stress lipotoxique du réticulum endoplasmique (qui est le lieu de synthèse des TG) et les désordres associés tels que l'inflammation ou la résistance à l'insuline (Chitraju *et al.*, 2019).

Chacune de ses enzymes joue un rôle dans la régulation de l'homéostasie lipidique. La surexpression d'ATGL (codée par le gène *PNPLA2*) permet de protéger contre l'obésité en augmentant la dépense énergétique (Ahmadian *et al.*, 2009). L'inhibition d'ATGL chez la souris réduit la lipolyse basale des TG et augmente la masse du TA et le stockage ectopique des graisses, notamment au niveau du cœur altérant la fonctionnalité cardiaque responsable d'une mort prématurée. Ces souris ont également une adaptation défectueuse au froid, soulignant la contribution de la lipolyse dans l'activité thermogénique (Haemmerle *et al.*, 2006). Quant à HSL (codée par le gène *LIPE*), son invalidation totale conduit à une réduction de la lipolyse stimulée qui s'accompagne d'une accumulation de diacylglycérol dans le TA chez l'Homme et la souris (Haemmerle *et al.*, 2002 ; Albert *et al.*, 2014).

L'activité de ces trois lipases est finement régulée et dépend de leurs interactions avec des co-facteurs. ATGL forme un complexe avec son co-activateur CGI-58 (*Comparative gene identification-58*) et l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) favorise la phosphorylation d'ATGL, lui permettant une activité optimale (Lass *et al.*, 2006 ; Ahmadian *et al.*, 2011). La mutation d'ABHD5 (gène codant pour CGI-58) conduit à une accumulation de TG dans le TA chez la souris et l'Homme (Lass *et al.*, 2006). Quant à HSL, FABP4 (*Fatty Acid-Binding Protein 4*) permet sa translocation jusqu'à la gouttelette lipidique en se fixant à elle. Les TG se trouvant dans la gouttelette lipidique, les enzymes de la lipolyse nécessitent une interaction avec les protéines de la gouttelette lipidique. PLIN1 (périlipine 1) est un important régulateur de la lipolyse. Lorsqu'elle est phosphorylée, PLIN1 va libérer le co-activateur CGI-58 (initialement séquestré à la membrane de la gouttelette en condition basale) pour qu'il puisse interagir avec ATGL et va également se fixer à HSL permettant ainsi l'hydrolyse des TG (Granneman *et al.*, 2009 ; Wang *et al.*, 2011). La lipolyse est également régulée de façon hormonale par l'insuline, les catécholamines et les peptides natriurétiques. Alors que l'insuline inhibe cette voie métabolique, les

catécholamines et les peptides natriurétiques l'active en permettant, de façon indirecte, la phosphorylation d'HSL et de PLIN1 (Morigny *et al.*, 2021) (**Figure 7**).

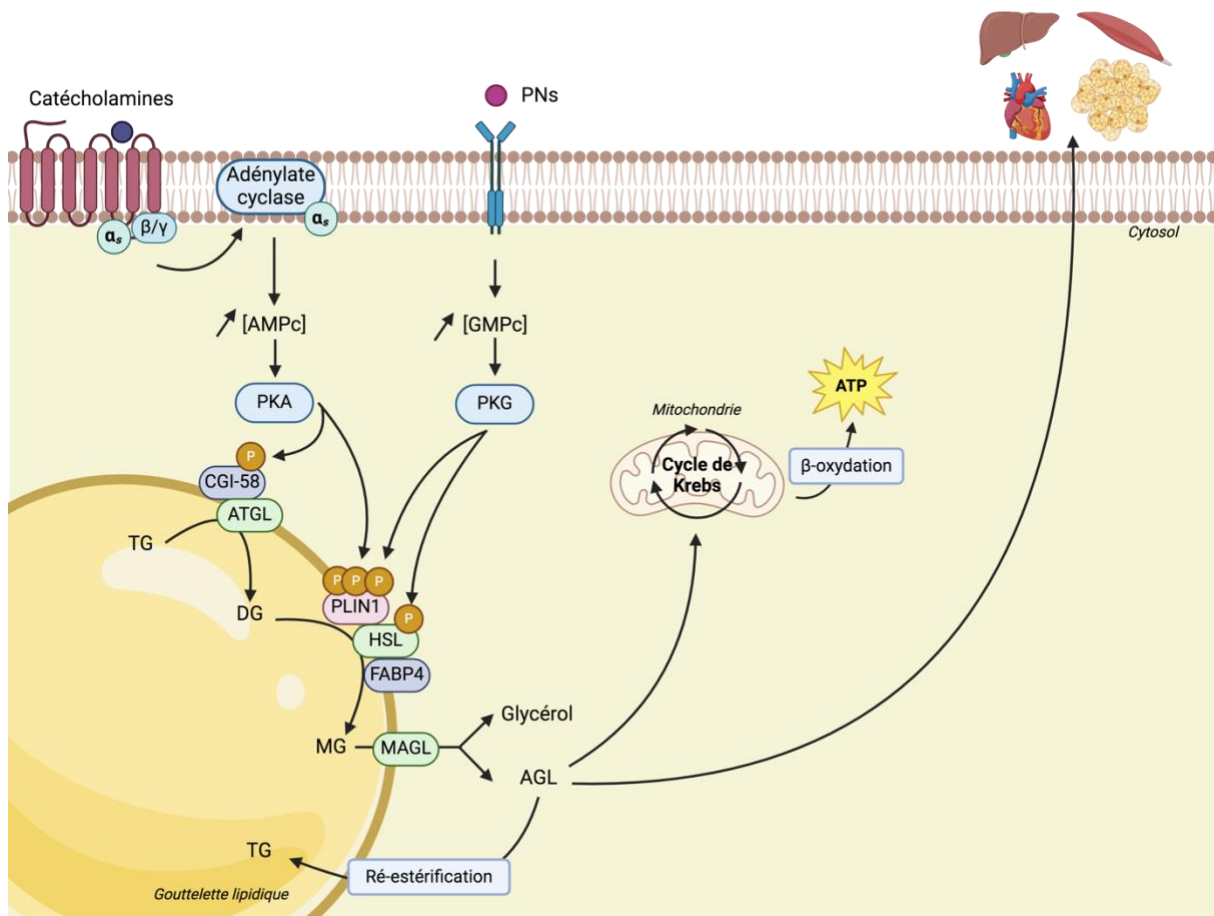


Figure 7 : Mobilisation des triglycérides dans l'adipocyte blanc.

Les catécholamines (à travers leur fixation aux récepteurs β -adrénergique couplés à $G\alpha_s$) et les peptides natriurétiques (par l'intermédiaire de leurs récepteurs) vont permettre l'augmentation des concentrations cellulaires en AMPc et GMPc, activant les protéines kinases A (PKA) et G (PKG), respectivement. Ces dernières vont alors phosphoryler HSL, favorisant sa translocation du cytosol vers la gouttelette lipidique pour interagir avec PLIN1. La phosphorylation de PLIN1 entraîne la translocation de CGI-58 qui pourra de ce fait se coupler à ATGL. AGL : Acides gras libre, AMPc : Adénosine monophosphate cyclique, ATGL : *adipose triglyceride lipase*, ATP : adénosine triphosphate, CGI-58 : *comparative gene identification-58*, DG : diglycéride, FABP4 : *fatty acid binding protein 4*, GMPc : guanosine monophosphate cyclique, HSL : *hormone sensitive lipase*, MAGL : *monoglyceride lipase*, MG : monoglycéride, PLIN1 : périlipine 1, PNs : peptides natriurétiques, TG : triglycéride. Adapté de Morigny *et al.*, 2021.

La lipolyse représente la principale voie de libération des AGL dans la circulation mais il a été montré que ces AGL pouvaient également être exportés des cellules adipeuses sous forme de vésicules extracellulaires (notamment des exosomes). Ces derniers sont considérés comme un signal pour la différenciation des macrophages. Chez la souris, 1 à 2% de la teneur en lipides est libérée chaque jour par les adipocytes (Flaherty *et al.*, 2019). Une autre voie lipolytique décrite est la lipophagie qui est un processus autophagique dépendant de la lipase lysosomale acide où les lysosomes dégradent les TG

contenus dans la gouttelette lipidique (Zechner *et al.*, 2009). Cette lipase possède un rôle métabolique dans le TA : son invalidation dans les adipocytes favorise l'accumulation des graisses et affecte la dynamique de la gouttelette lipidique. En revanche, sa surexpression dans les adipocytes atténue le développement de l'obésité induite par le régime et les complications métaboliques associées (Gamblin *et al.*, 2021).

1.2.2. Fonction endocrine

La fonction endocrine du TA blanc est maintenant assez bien caractérisée. Les adipocytes ainsi que les différentes cellules de la fraction stromale vasculaire sont capables de sécréter différents facteurs de nature peptidique ou non appelés adipokines. Ces adipokines agissent au niveau systémique mais peuvent aussi avoir une action locale avec un rôle autocrine et paracrine participant à la régulation de différents processus biologiques, démontrant ainsi l'importance métabolique du TA (Kershaw *et al.*, 2004). La taille des adipocytes influence la capacité sécrétoire du TA : de façon générale, plus les adipocytes sont gros, plus la sécrétion adipokines est importante (Skurk *et al.*, 2007). Aujourd'hui, bien qu'elles ne soient pas toutes encore caractérisées, on estime à plus de 600 le nombre de protéines sécrétées par le TA (Lehr *et al.*, 2012). Parmi celles-ci, l'adiponectine et la leptine sont les adipokines les mieux caractérisées et dont la sécrétion provient majoritairement des adipocytes.

i. L'adiponectine

Une des adipokines caractéristiques du TA est l'adiponectine. Elle est l'adipokine la plus abondante avec une sécrétion plus importante du TASC par rapport au TAV. Alors que l'on pensait que cette protéine était exclusivement produite par les adipocytes, de nombreuses études montrent que le gène de l'adiponectine, ADIPOQ, peut être induit dans les hépatocytes, les muscles squelettiques, les os ou encore les cardiomyocytes (Yadav *et al.*, 2013). En se fixant à ses récepteurs spécifiques (AdipoR1 et AdipoR2 exprimés préférentiellement dans le muscle squelettique et le foie respectivement), l'adiponectine systémique exerce de nombreuses actions et cible différents organes. Elle est notamment impliquée dans la régulation du métabolisme du glucose et des AG mais également dans la sensibilité à l'insuline du TA, du foie et du muscle (Straub et Scherer 2019 ; Shklyaeve *et al.*, 2021). Lorsqu'elle se fixe à AdipoR1, l'adiponectine stimule l'oxydation des AG et la dépense énergétique dans le muscle squelettique en activant séquentiellement les voies d'AMP-K, MAP-K (*Mitogen-activated protein kinase*) et PPAR α (Yoon *et al.*, 2006). Par le biais des mêmes voies métaboliques, l'adiponectine réduit la néoglucogenèse et la lipogenèse *de novo* hépatique. En se couplant à AdipoR2, l'adiponectine active PPAR α qui favorise l'expression de la protéine découplante UCP-2 aboutissant à une meilleure β -oxydation des AG (Shklyaeve *et al.*, 2021). Il a même été montré un effet antidépresseur de cette adipokine dans le système nerveux central (Liu *et al.*, 2013). Il existe une communication étroite entre l'adiponectine et l'inflammation. En effet, elle favorise l'activation des macrophages vers un phénotype

anti-inflammatoire et bloque l'activation vers un phénotype pro-inflammatoire (Luo *et al.*, 2016). Elle permet également de réduire la sécrétion de leptine et de cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 et TNF α , la qualifiant d'adipokine anti-inflammatoire. Les taux plasmatiques d'adiponectine sont également négativement corrélés aux niveaux de TG et d'HDL-C plasmatiques et favorise l'action de la LPL (Kanda *et al.*, 2006 ; Berneis *et al.*, 2002). Cependant, dans un contexte physiopathologique tel que l'obésité, la capacité de sécrétion d'adiponectine par les adipocytes est réduite et est accentuée par l'action des cytokines pro-inflammatoires (Choi *et al.*, 2020).

ii. La leptine

Une autre hormone majeure du TA est la leptine. Cette hormone est codée par le gène *OB* et est synthétisée principalement par les adipocytes du TA bien qu'il ait été montré une synthèse, en moindre mesure, par l'intestin et le muscle squelettique (Mix *et al.*, 2000 ; Wang *et al.*, 1998). La sécrétion de leptine est proportionnelle à la masse du TA et est différente en fonction du dépôt adipeux considéré : le TASC sécrète davantage de leptine que le TAV. Elle exerce son action en se fixant sur le récepteur à la leptine, ce dernier étant présent dans de nombreux tissus comme le foie, le cœur, l'hypothalamus ou encore les médullo-surrénales et évidemment le TA (Dornbush *et al.*, 2023). L'expression et la sécrétion de la leptine sont régulés par différents facteurs dont le principal est l'état nutritionnel de l'organisme. La leptinémie est différente en fonction du sexe (plus importante chez les femmes) et est soumise au cycle circadien (plus élevée pendant la nuit) (Pereira *et al.*, 2021). La principale fonction de la leptine est le contrôle de l'appétit et de l'homéostasie énergétique en servant de signal métabolique de suffisance énergétique à l'organisme. En effet, appelée « hormone de la satiété », elle stimule les neurones POMC (*proopiomelanocortin*) anorexigènes et inhibe les neurones AgRP/NPY (*agouti-related protein / neuropeptide Y*) orexigènes situés dans le noyau arqué, diminuant ainsi l'appétit (Dornbush *et al.*, 2023). Il existe de nombreuses autres actions de la leptine. Parmi celles-ci, la leptine diminue la production d'insuline par les cellules β des îlots pancréatiques (Kieffer *et al.*, 1997). Au niveau du muscle squelettique, elle augmente l'absorption du glucose et des AGL et leurs oxydations (Muoio *et al.*, 1997). Au niveau du TA, la leptine augmente chez les rongeurs la lipolyse et atténue l'absorption de glucose stimulée par l'insuline (Frühbeck *et al.*, 1997 ; Müller *et al.*, 1997). Toutefois, il a été montré que la leptine était capable de favoriser la maturation des adipocytes (Palhinha *et al.*, 2019). Enfin, la leptine joue un rôle dans la réponse immunitaire : elle augmente notamment le recrutement de monocyte et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) et la phagocytose (Abella *et al.*, 2017).

iii. Les autres adipokines

Une multitude d'autres facteurs sont sécrétés par le TA mais, contrairement à l'adiponectine et la leptine qui sont préférentiellement produites par le TA, ces adipokines sont communes à quasiment tous les tissus. On retrouve parmi celles-ci des cytokines inflammatoires comme TNF α et IL-6, la résistine et la vistafine (qui ont un rôle dans la résistance à l'insuline et l'inflammation du TA), le

Plasminogen activator inhibitor-1 PAI-1 qui est un inhibiteur de la fibrinolyse et contribue à l'angiogenèse ou encore des protéines du système rénine-angiotensine qui contribuent à la régulation de la pression artérielle (Jung *et al.*, 2014 ; Kershaw *et al.*, 2004 ; Goossens *et al.*, 2003).

Le TA, et notamment les adipocytes, est également capable de sécréter des vésicules extracellulaires. Ces dernières font partie intégrante du sécrétome du TA en transportant une variété de matériel biologique (protéines, lipides, acides nucléiques) et sont capables de cibler et transférer leur contenu à d'autres cellules réceptrices, permettant ainsi d'assurer une communication autocrine, paracrine et endocrine avec d'autres organes (Hartwig *et al.*, 2019 ; Rome *et al.*, 2021). Il a été montré que les adipocytes étaient capables de sécréter différentes vésicules extracellulaires (des petites et des grandes vésicules, chacune caractérisée par une signature transcriptomique distincte) et cette sécrétion est dépendante de l'environnement physiopathologique (Durcin *et al.*, 2017 ; Cannolly *et al.*, 2018 ; Rome *et al.*, 2021).

La fonction endocrine du TA fait aujourd'hui l'objet de plus en plus d'études identifiant ainsi les nombreux facteurs sécrétés par le TA et leurs rôles notamment dans un contexte pathologique comme l'obésité, qui sera détaillé dans le chapitre III (Kershaw *et al.*, 2004 ; Sahu *et al.*, 2023).

2. Le tissu adipeux brun

Longtemps après avoir pensé que seuls les nouveaux-nés en possédaient, des dépôts de TA brun ont été retrouvés et décrits chez l'Homme adulte (Frigolet *et al.*, 2020). Le TA brun diffère du TA blanc par sa localisation, sa morphologie et sa fonction.

2.1. Localisation et morphologie du tissu adipeux brun

Comparativement au TA blanc, les dépôts de TA brun ne représentent que 1 à 2% de la masse grasse chez l'Homme adulte (Kahn *et al.*, 2019). On les retrouve principalement au niveau cervical, supra-claviculaire, autour d'organes profonds tels que le cœur ou les reins et le long de gros vaisseaux (carotide, aorte, vascularisation pulmonaire) (Lee *et al.*, 2013) (**Figure 4**). Ces dépôts sont bien développés à la naissance mais s'atrophient au cours du temps jusqu'à devenir difficilement détectables chez l'Homme adulte sain en condition physiologique, contrairement à la souris où le TA brun reste bien présent tout au long de sa vie (Lidell *et al.*, 2013). De plus, il s'agit d'un tissu qui est hautement vascularisé favorisant ainsi un accès plus important aux substrats énergétiques. Il présente également une forte innervation par les fibres du système nerveux central sympathique avec une expression des récepteurs β 3-adrénergiques (Bhatt *et al.*, 2017). La vascularisation et l'innervation du TA brun sont étroitement liées lors de la genèse tissulaire brune et sont des processus clés pour le fonctionnement de ce tissu. Un défaut de l'un de ces deux paramètres résulte en une perte de l'activité du TA brun pouvant aller jusqu'à l'acquisition d'un phénotype blanc de ce tissu comme c'est le cas par exemple lors de l'obésité (Shimizu *et al.*, 2014 ; Scheele *et al.*, 2020).

Comme le TA blanc, le TA brun est composé d'une fraction adipocytaire (représentant 20 à 30% du tissu) et d'une fraction stromale vasculaire (Müller *et al.*, 2016). La spécificité de ce tissu réside dans ses adipocytes. En effet, les adipocytes bruns sont de taille plus petite (15 à 50 μ m de diamètre), caractérisés par la position centrale de leur noyau entouré par de multiples gouttelettes lipidiques ainsi que la présence d'un grand nombre de mitochondries chargées en cytochromes qui confèrent au tissu sa couleur brune (car les mitochondries sont riches en fer) (Frigolet *et al.*, 2020) (**Tableau 2**). Les adipocytes bruns sont aussi issus de cellules souches mésenchymateuses dérivées du mésoderme qui vont s'engager en précurseur adipocytaire (Chen *et al.*, 2016). De façon intéressante, les adipocytes bruns partagent une origine commune avec les myocytes, caractérisé par l'expression de Myf5 (*Myogenic factor 5*) et En1 (*Engrailed 1*), les différenciant des précurseurs des adipocytes blancs (qui eux n'expriment pas Myf5 et En1) (Atit *et al.*, 2006). Par ailleurs, le TA brun et le muscle squelettique expriment des gènes particulièrement similaires (Timmons *et al.*, 2007), appuyant l'origine commune des adipocytes bruns et des myocytes. L'adipogenèse brune partage les mêmes gènes que l'adipogenèse blanche. Ce qui va engager les précurseurs Myf5-positifs vers la lignée adipocytaire brune est

l'expression de PRDM16 (*PR-domain containing 16*). Ce facteur de transcription contrôle l'adipogenèse brune en se couplant à C/EBP β et permet ainsi une formation plus importante du nombre de mitochondries et augmente la consommation d'oxygène des cellules (Seale *et al.*, 2007 ; Kajimura *et al.*, 2009). Un autre régulateur important de l'adipogenèse brune est PGC1 α (*PPAR γ coactivator 1 α*) qui va interagir avec PPAR γ participant à la biogenèse mitochondriale et à l'expression de la protéine caractéristique des adipocytes bruns, UCP1 (*Uncoupling protein 1*), en stimulant son promoteur (Lin 2004).

L'adipogenèse brune est régulée par de nombreux facteurs. Parmi ceux-ci, on retrouve les protéines impliquées dans la voie de signalisation de TGF- β (*Transforming growth factor- β*). En effet, il a été montré la contribution de BMP4 et BMP7 dans l'engagement des cellules souches en pré-adipocytes bruns (Tseng *et al.*, 2008). On retrouve également GDF2 et GDF5 (*Growth differentiation factor 2 et 5*), une autre sous-famille de protéine de TGF- β , qui jouent un rôle dans la différenciation des adipocytes bruns. Enfin, une stimulation β -adrénergique induit directement la prolifération des cellules brunes (Wang *et al.*, 2014).

Il est intéressant de noter que la morphologie du TA brun chez l'Homme adulte est différente de celle observée chez le nourrisson. Alors que chez ce dernier, les adipocytes sont quasiment tous multiloculaires, on retrouve chez l'Homme adulte une hétérogénéité adipocytaire avec des adipocytes bruns multi- et uniloculaires avec une teneur en graisses plus élevée. Ces derniers sont caractérisés par une faible expression de la protéine thermogénique UCP1. Ainsi, la littérature s'accorde à comparer le TA brun des nourrissons à celui du TA brun intra-scapulaire de la souris gardée en condition inférieure à sa thermoneutralité (30°C), alors que le TA brun de l'Homme adulte correspondrait davantage au TA brun des souris hébergées en condition de thermoneutralité voire au TA blanc inguinal de souris maintenues dans des conditions de froid (Scheele *et al.*, 2020).

2.2. Fonctions du tissu adipeux brun

Malgré la présence de gouttelettes lipidiques au sein des adipocytes bruns, la fonction principale du TA brun n'est pas le stockage de l'énergie mais sa dissipation sous forme de chaleur afin de maintenir la température corporelle de l'organisme (Ladoux *et al.*, 2021). Ce processus est appelé thermogenèse non frissonnante (en opposition à la thermogenèse frissonnante réalisée par les muscles squelettiques). Cette thermogenèse contribue à la dépense énergétique à hauteur de 10 à 20% (Pilkington *et al.*, 2021) et est inversement corrélée à l'IMC permettant de suggérer l'activité du TA brun comme cible thérapeutique dans l'obésité (Cypess *et al.*, 2009). Cette activité est permise par la protéine UCP1 présente dans la membrane interne mitochondriale (Nicholls *et al.*, 1978). Le principal inducteur de la thermogenèse est l'exposition au froid. D'un point de vue mécanistique, lorsque les signaux sont adéquats pour l'activation du TA brun, cela va activer la signalisation β -adrénergique à travers les

récepteurs $\beta 3$ -adrénergiques présents à la surface des adipocytes bruns. Ceci aura pour conséquence d'augmenter la concentration en AMP cyclique dans l'adipocyte brun entraînant la lipolyse des TG contenus dans les gouttelettes lipidiques brunes. Les AGL seront ensuite convertis en acyl-CoA qui traversera la membrane mitochondriale pour y être β -oxydés pour générer de l'acétyl-CoA. Ce dernier entre dans le cycle de Krebs pour produire du NADH/FADH, substrats pour la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette respiration mitochondriale a pour but initial de produire de l'énergie grâce à la présence de l'ATP synthase qui utilise les protons produits au cours de la phosphorylation oxydative. Au cours de la thermogenèse, la protéine UCP1 va découpler l'ATP synthase pour dissiper les protons, produisant ainsi de la chaleur (Halabi *et al.*, 2019) (**Figure 8**). La lipolyse des TG est donc un processus indispensable pour la fonction thermogénique du TA brun. En effet, l'invalidation adipocytaire d'ATGL conduit à une altération de l'activité thermogénique traduit par une diminution des gènes thermogéniques et oxydatifs (Ahmadian 2011). Par ailleurs, la dynamique des gouttelettes lipidiques brunes potentialise la production de chaleur par le TA brun : lors d'une exposition au froid, les gouttelettes lipidiques brunes augmentent leurs expressions de PLIN, ATGL et HSL et s'associent de façon étroite avec les mitochondries activées (Yu *et al.*, 2015). Il est intéressant de noter que le TA brun est capable d'utiliser le glucose et les AGL circulants pour sa fonction thermogénique, suggérant ainsi que la lipolyse au sein même des adipocytes bruns n'est pas la seule source de substrats thermogéniques (Shin *et al.*, 2017). La TA brun participe également à l'élimination des TG plasmatiques par l'action de la LPL à la surface de ses adipocytes et de l'expression de CD36, qui vont permettre respectivement l'hydrolyse des TG issus des lipoprotéines et l'absorption des AGL dans les gouttelettes lipidiques brunes (Bartelt *et al.*, 2011).

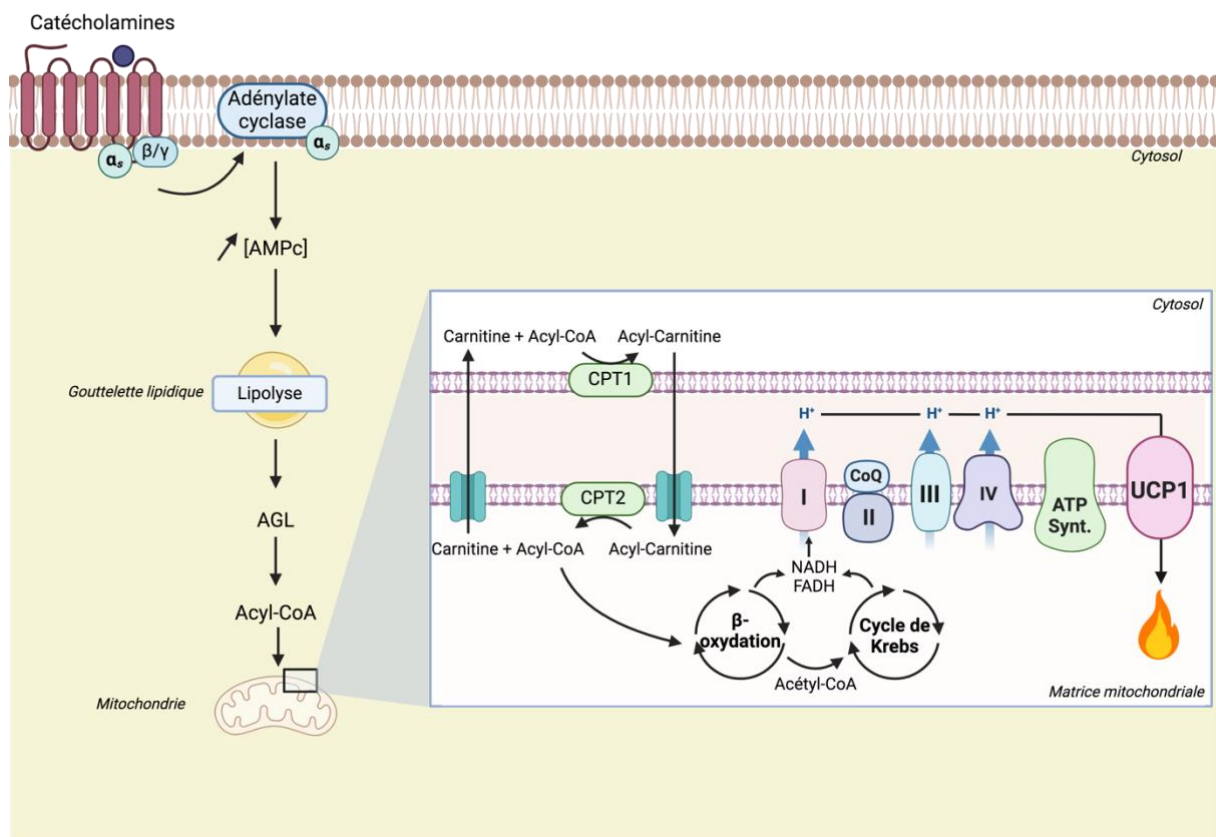


Figure 8 : Mécanisme de la thermogénèse dans l'adipocyte brun.

L'augmentation des concentrations cellulaires d'AMPc suite à la stimulation des récepteurs β -adrénergiques favorise la lipolyse des TG contenus dans les gouttelettes lipidiques brunes. Les AG libérés seront convertis en acyl-CoA. Ce dernier nécessite de se coupler à la carnitine (à travers l'action de CPT1) afin de traverser les membranes mitochondriales. CPT2 permet la dissociation entre la carnitine et l'acyl-CoA. La cascade de conversion métabolique de l'acyl-CoA aboutira *in fine* à la production de NADH et FADH, substrats de la respiration mitochondriale. Les électrons produits par les différents complexes (I, II, III et IV) de la chaîne respiratoire seront dissipés par UCP1, produisant ainsi de la chaleur. AGL : acide gras libre, AMPc : adénosine monophosphate cyclique, ATP Synt : ATP synthase, CPT : carnitine palmitoyltransférase, UCP1 : *uncoupling protein 1*. Adapté de Halabi *et al.*, 2020.

Afin de maintenir une activité optimale, la thermogénèse est accompagnée par un remodelage tissulaire du TA brun. En effet, lors d'une exposition au froid, l'arborisation sympathique et la densité vasculaire augmentent considérablement et très rapidement (en quelques jours, quelques semaines) (Cao *et al.*, 2018 ; Xue *et al.*, 2009). Ces paramètres sont réversibles lors de période de réchauffement démontrant une grande plasticité du TA brun. La croissance neuronale et l'angiogenèse sont régulées par les adipocytes eux-mêmes à travers l'expression de PRDM16 et VEGFA (*Vascular endothelial growth factor A*). L'inhibition de ces facteurs altère la croissance et la ramification des fibres sympathiques et entraîne le blanchiment des adipocytes bruns, respectivement (Chi *et al.*, 2018 ; Shimizu *et al.*, 2014).

Cette thermogénèse est potentialisée par l'hormone thyroïdienne T3. En effet, le TA brun exprime grandement l'iodothyronine désiodase de type 2 (appelée aussi D2) qui est l'enzyme catalysant la conversion de la pro-hormone thyroïdienne T4 (qui est peu active) en T3 qui est la forme la plus active (Bhatt *et al.*, 2017). Le succinate, un produit du cycle de Krebs, participe également à la thermogénèse médiée par UCP1. L'oxydation du succinate va produire des espèces réactives de l'oxygène dans la mitochondrie qui vont induire UCP1 directement (Chouchani *et al.*, 2016 ; Mills *et al.*, 2018). De façon intéressante, il a récemment été décrit une nouvelle sous-population d'adipocytes dans le TA brun. Cette dernière, mise en évidence chez l'Homme et la souris, inhibe la thermogénèse des adipocytes bruns thermogéniques par la production locale d'acétate. Cette sous-population est davantage observée en condition de thermoneutralité c'est-à-dire en condition non stimulée. Ceci suggère qu'il existe une régulation de l'activité du BAT coordonnée par les différentes sous-populations adipocytaires brunes (Sun *et al.*, 2020).

Outre sa fonction thermogénique et son rôle dans le métabolisme lipidique, plusieurs études argumentent sa contribution dans le métabolisme du glucose. L'insuline, à travers sa signalisation, va induire la translocation du transporteur GLUT4 à la membrane des adipocytes bruns. De façon intéressante, contrairement à l'adipocyte blanc dont la captation du glucose met en jeu préférentiellement GLUT4, les adipocytes bruns expriment principalement GLUT1. Toutefois, la transcription des transporteurs de glucose est augmentée suite à la stimulation adrénergique par une exposition au froid, permettant au TA brun de contribuer à hauteur de 75% dans l'absorption du glucose chez la souris obèse (Bartelt *et al.*, 2011 ; Olsen *et al.*, 2014). De part cette fonction, le TA brun a été qualifié de « puits de glucose » qui peut être mobilisé, notamment par le muscle, lors de période de forte demande énergétique de l'organisme (Carson *et al.*, 2020).

Les nombreuses études sur le TA brun ont démontré son rôle endocrine avec la sécrétion d'une multitude de peptides et métabolites. Ces facteurs sécrétés sont appelés batokines et exercent des effets autocrines, paracrines et endocrines sur d'autres organes comme le cœur, le foie, le TA blanc ou encore le cerveau (Gavalda-Navarro *et al.*, 2022). Par exemple, FGF-21 (*Fibroblast growth factor 21*) et IL-6 permettent d'augmenter la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques et protégerait de l'hypertrophie et du stress oxydatif adipocytaire. FGF-21 possède également un rôle autocrine en favorisant la thermogénèse et l'oxydation des lipides dans les adipocytes bruns (Hondares *et al.*, 2010). Parmi les autres batokines, on retrouve GDF15 (*Growth and differentiation factor 15*) qui est libéré en réponse à une activité thermogénique. GDF15 cible principalement les macrophages et y régule à la baisse l'expression de gènes pro-inflammatoires comme *TNFA* et *MCP-1* (Campderrós *et al.*, 2019). Le TA brun est capable de produire aussi la neuréguline 4 (NRG4) qui favorise la formation de neurites et régule la lipogenèse hépatique (Villarroya *et al.*, 2017). Le TA brun libère également des molécules dérivées des lipides, plus communément appelées lipokines. Parmi celles-ci, on retrouve l'acide 12,13-

dihydroxy-9Z-octadécénoïque (12,13 diHOME) qui régule à la hausse la thermogénèse et favorise une bonne fonctionnalité cardiaque (Pinckard *et al.*, 2021). Tous ces facteurs sécrétés par le TA brun soulignent un rôle central de ce tissu dans le métabolisme systémique de par sa communication et ses actions sur les différents organes (An *et al.*, 2023).

3. Le tissu adipeux beige

3.1. Localisation et morphologie du tissu adipeux beige

Il n'existe pas de dépôt adipeux beige à proprement parlé. Cette couleur adipeuse est en fait attribuée aux adipocytes qui possèdent un profil mixte entre les adipocytes blancs et les adipocytes bruns. On retrouve ces adipocytes au sein des dépôts adipeux blancs (généralement dans le TASC) avec une expression caractéristique et inductible de la protéine UCP1, leur conférant une capacité thermogénique. Morphologiquement, les adipocytes beiges sont multiloculaires avec une densité mitochondriale plus faible comparativement à ses homologues bruns (Frigolet *et al.*, 2020) (**Tableau 2**). La littérature montre deux origines possibles dans la genèse des adipocytes beiges. Les progéniteurs adipocytaires Myf5-négatifs sont communs aux lignées blanches et beiges. Ce sont les stimuli environnementaux qui vont orienter la différenciation vers une lignée ou une autre. Les adipocytes beiges peuvent aussi être issus de la transdifférenciation des adipocytes blancs matures, mécanisme illustrant la grande plasticité de ces cellules. Cette transdifférenciation est dépendante du contexte métabolique (Cinti *et al.*, 2009). Ce phénomène est appelé « brunissement » (*browning* ou *beiging* en anglais) et s'accompagne d'une modulation métabolique des adipocytes avec une régulation à la hausse de l'anabolisme et du catabolisme des AG. Il est observé également une redirection du glucose absorbé de l'oxydation vers la synthèse de TG promouvant l'utilisation de ces derniers pour le découplage mitochondrial (Barquissau *et al.*, 2016). Il est intéressant de noter que cette transdifférenciation est réversible et dans ce sens, on parle alors de « blanchiment » des adipocytes ou *whitening* en anglais (Sakers *et al.*, 2022).

3.2. Fonction du tissu adipeux beige

La présence d'UCP1 octroie aux adipocytes beiges une fonction thermogénique comme les adipocytes bruns. Toutefois, l'expression d'UCP1 n'est observée dans les adipocytes beiges uniquement en réponse aux stimuli extérieurs comme l'exposition au froid ou une stimulation β -adrénergique, alors qu'UCP1 est présente de façon constitutive dans les adipocytes bruns, en présence ou non de stimuli extérieurs. Cette expression inductible d'UCP1 confère alors à l'adipocyte beige un phénotype flexible : il pourra soit dissiper, soit stocker l'énergie en fonction des signaux métaboliques (Wang et Seale, 2016). Dans cette seconde option, les adipocytes beiges perdent l'expression d'UCP1 et leur densité mitochondriale par mitophagie qui sont accompagnés par un remodelage de la gouttelette lipidique passant de multi- à uniloculaire (Roh *et al.*, 2018). Il est à noter la présence d'une « mémoire cellulaire » des adipocytes beiges qui se développent en fonction de l'historique d'exposition des cellules aux stimuli extérieurs. En effet, Shao *et al.* montrent que chez la souris n'ayant jamais été exposée au froid, on observe plutôt une différenciation *de novo* des précurseurs adipocytaires beiges ; alors que chez une

souris déjà exposée au froid, il y aurait une réactivation du programme thermogénique dans les adipocytes beiges caractérisés de dormants (Shao *et al.*, 2019). Cette thermogénèse dans les adipocytes beiges est accompagnée d'une angiogenèse et d'une augmentation de l'arborisation nerveuse dans le tissu (Sakers *et al.*, 2022).

De façon intéressante, le TA beige est capable de réaliser une activité thermogénique indépendamment d'UCP1 (**Figure 9**). Cette dernière a été mise en évidence chez des souris déficientes pour UCP1 qui meurent d'hypothermie lors d'une exposition aigüe au froid mais survivent lorsque la température ambiante diminue progressivement, démontrant ainsi l'existence d'un mécanisme compensatoire en l'absence d'UCP1 (Ukropec *et al.*, 2006). Celui-ci implique un cycle futile de la créatine. Bien que la mécanistique ne soit pas totalement claire, il a été observé que la dépense énergétique était diminuée lorsque les niveaux de créatine sont réduits pharmacologiquement. De plus, lorsque la thermogénèse dépendante d'UCP1 est supprimée, l'expression des gènes du métabolisme de la créatine sont induits de façon compensatoire. Ces arguments démontrent un lien entre la thermogénèse et le métabolisme de la créatine (Kazak *et al.*, 2015). Il existe également une autre voie thermogénique indépendante d'UCP1 qui repose cette fois-ci sur un cycle futile du calcium Ca^{2+} dans les adipocytes à travers la protéine membranaire SERCA (*Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*) qui transporte de façon active le Ca^{2+} du cytosol vers le réticulum endoplasmique de la cellule (Ikeda *et al.*, 2017). Il est à noter que cette thermogénèse indépendante d'UCP1 a été observée, en moindre mesure, dans les adipocytes bruns (Kazak *et al.*, 2015 ; Rahbani *et al.*, 2021).

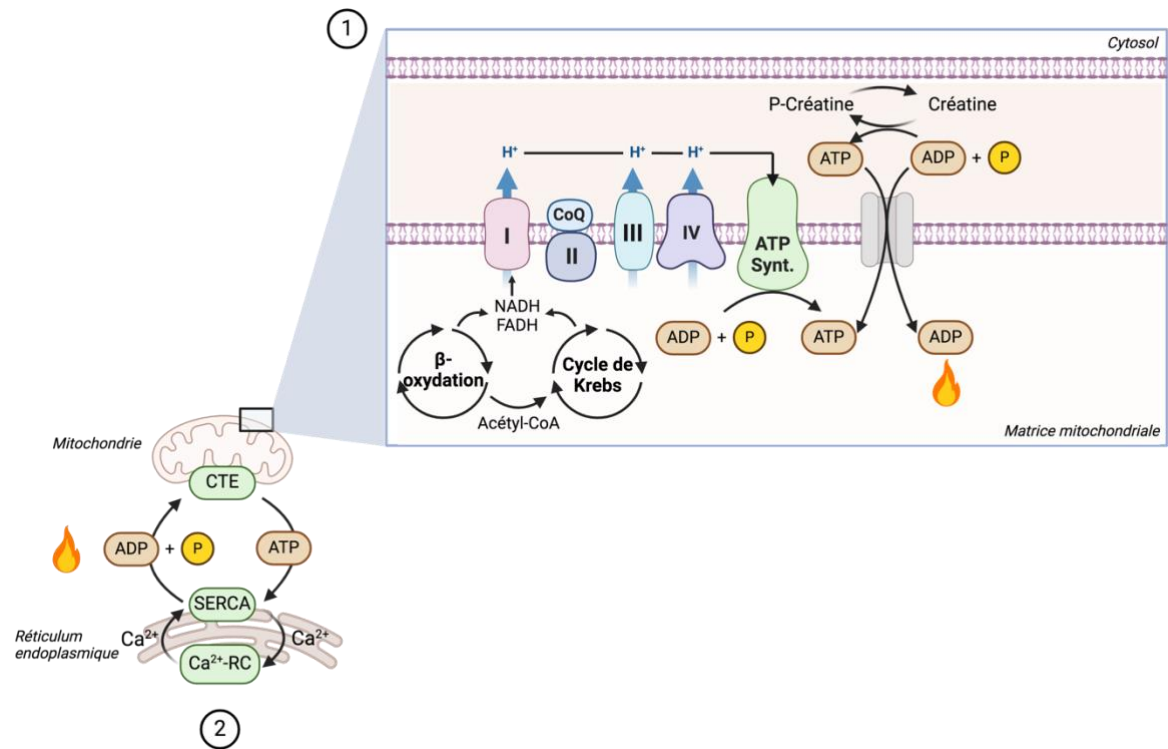


Figure 9 : Mécanismes de la thermogenèse indépendante d'UCP1 dans l'adipocyte beige.

(1) La conversion de la créatine en phospho-créatine (P-créatine) aboutit à la libération d'une molécule ADP. Cet ADP sera transféré dans la matrice mitochondriale pour participer à la phosphorylation oxydative. La P-créatine sera ensuite déphosphorylée par une P-créatinase et sera de nouveau disponible pour un autre cycle futile. (2) La translocation (consommatrice d'ATP) par SERCA de calcium du cytosol dans le réticulum endoplasmique permet d'augmenter la disponibilité en ADP pour la phosphorylation oxydative. ADP : adénosine diphosphate, ATP : adénosine triphosphate, Ca²⁺-RC : Ca²⁺ release channel, SERCA : sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, CTE : chaîne de transport des électrons. Adapté de An *et al.*, 2023 et Betz *et al.*, 2018.

CHAPITRE III : Physiopathologie du tissu adipeux au cours de l'obésité

Le TA sain possède une plasticité cellulaire et tissulaire remarquable lui permettant de réagir de façon efficace à son environnement. En effet, par ces multiples fonctions, c'est un acteur clé dans la régulation métabolique de l'organisme. En condition physiologique, le TA s'expand par hypertrophie et par hyperplasie. L'hypertrophie est définie par l'augmentation de la taille des adipocytes et l'hyperplasie par l'augmentation du nombre des adipocytes par différenciation des précurseurs adipocytaires. Il s'agit de deux processus nécessaires à la plasticité saine du TA. Cependant, lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses énergétiques de façon prolongée – comme c'est le cas au cours de l'obésité induite par le régime – ces mécanismes sont sur-sollicités. En effet, au cours de l'obésité, l'excès calorique est pris en charge par les adipocytes qui atteignent leur capacité de stockage. Cette hypertrophie adipocytaire est un signal puissant pour le recrutement de précurseurs adipocytaires. *In fine*, cette boucle aboutira à l'augmentation du volume du TA qui peut représenter jusqu'à 70% du poids total d'un individu souffrant d'obésité sévère (Vishvanath et Gupta, 2019). Bien que ces processus agissent de concert, il a été montré que le volume du TASC augmente principalement par hyperplasie alors que l'hypertrophie est privilégiée dans le TAV (Tchoukalova *et al.*, 2010). De façon générale, l'hyperplasie adipocytaire est favorable sur le plan métabolique alors que l'hypertrophie adipocytaire est davantage montrée comme étant associée à une mauvaise santé métabolique (Arner *et al.*, 2010). Ainsi, cela montre l'importance de la répartition des graisses chez un individu obèse et a permis d'identifier deux catégories d'obésité : les obésités dites « métaboliquement saines » associées à un développement excessif adipeux par hyperplasie adipocytaire en région sous-cutanée et les obésités « métaboliquement malsaines » ou pathologiques associées à un développement excessif adipeux par hypertrophie adipocytaire en région viscérale (Vishvanath et Gupta, 2019). Paradoxalement, les patients souffrant d'obésité « métaboliquement saine » semblent être protégés contre les complications liées à l'obésité telles que la résistance à l'insuline et l'inflammation, mais conservent tout de même un risque plus élevé de mortalité comparés aux patients non obèses (Hamer et Stamatakis, 2012). De ce fait, favoriser l'hyperplasie et diminuer l'hypertrophie pourrait être bénéfique pour limiter l'obésité. En effet, il a été montré chez la souris obèse que l'induction génétique de l'adipogenèse atténue la résistance à l'insuline et contribue à un meilleur stockage des graisses (Kusminski *et al.*, 2012 ; Barilla *et al.*, 2021). De plus, les traitements pharmacologiques avec des thiazolidinediones (qui ciblent PPAR γ) favorise la captation de glucose dépendante de l'insuline et l'adipogenèse (Saltiel *et al.*, 1996).

L'étude des différents facteurs modulant la plasticité du TA et leurs conséquences est essentielle pour comprendre la physiopathologie de l'obésité. L'obésité est caractérisée par une perte de la fonctionnalité et de la plasticité du TA. La dysfonction des adipocytes, entraînée par leur capacité de

stockage dépassée, est accompagnée par un défaut de l'angiogenèse qui palie difficilement à la croissance rapide du TA. Ce défaut d'angiogenèse conduit à l'apparition d'une hypoxie locale, à un remodelage matriciel inadapté et à la production de cytokines inflammatoires par les adipocytes hypertrophiés. Par conséquent, le TA devient dysfonctionnel en étant résistant à l'insuline, enflammé et fibrotique. Toutefois, il est difficile d'établir une chronologie stricte dans l'installation de ces processus de par leur forte connexion et leur renforcement mutuel (Crewe *et al.*, 2017) (**Figure 10**).

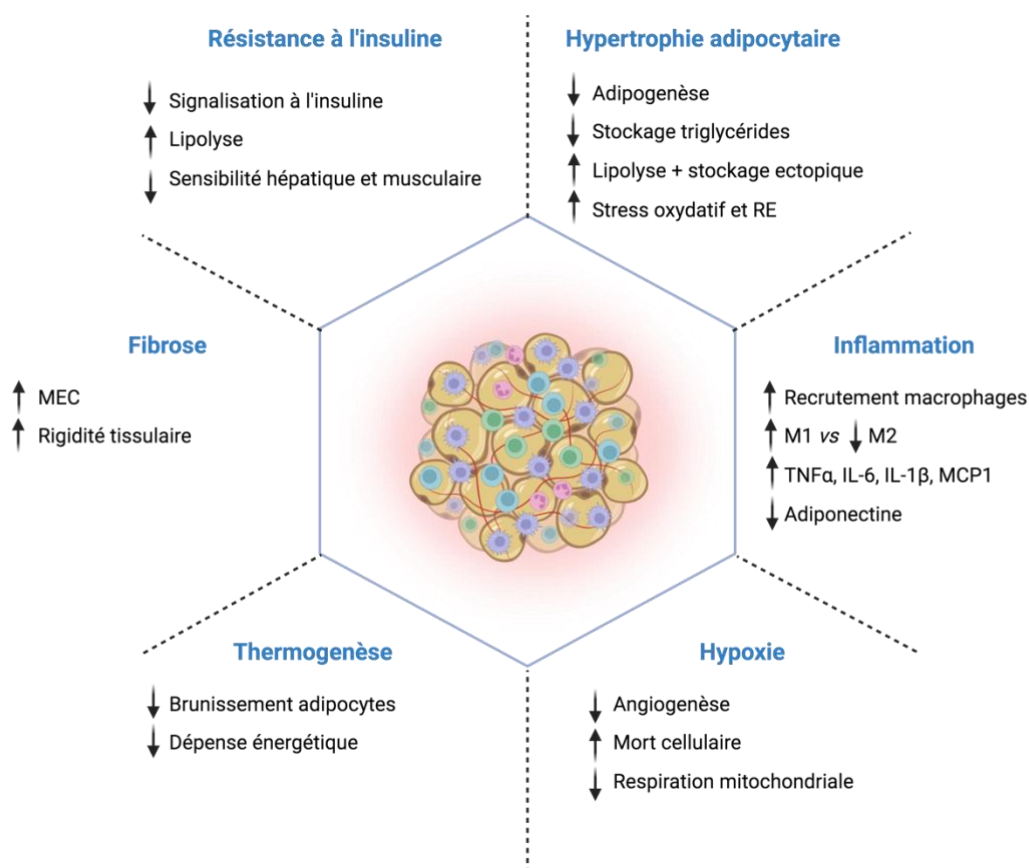


Figure 10 : Caractéristiques du remodelage pathologique du tissu adipeux dans le contexte de l'obésité.

Liste non exhaustive. Adapté de Sakers *et al.*, 2022.

1. L'hypertrophie adipocytaire

L'hypertrophie adipocytaire est associée à un profil de risque défavorable et est à lui seul un facteur de risque de complications métaboliques, indépendamment de l'IMC (Weyer *et al.*, 2000). La taille des adipocytes est corrélée de façon linéaire à l'IMC des individus et il est admis que l'augmentation de la taille des adipocytes est l'un des marqueurs les plus pertinents du dysfonctionnement métabolique (Ye *et al.*, 2022 ; Lundgren *et al.*, 2007 ; Ryden *et al.*, 2017). La comparaison de la taille des adipocytes chez une même personne a permis de mettre en évidence les altérations fonctionnelles des adipocytes de grande taille. Ces derniers ont montré des niveaux importants de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, MCP-1) et de leptine, et présente un défaut dans le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline pouvant conduire à la résistance à l'insuline de ces cellules (Farnier *et al.*, 2003). L'insulino-résistance des cellules adipeuses réduit la capacité de l'insuline à inhiber efficacement la lipolyse basale adipocytaire ce qui s'illustre par une fuite d'AGL continue du TA vers la circulation, favorisant ainsi le stockage ectopique des graisses (notamment au niveau du pancréas, du cœur, du foie, des muscles et la paroi des vaisseaux sanguins) et la résistance à l'insuline systémique (Boden, 1997 ; Mileti *et al.*, 2021 ; Brookheart *et al.*, 2009). L'accumulation ectopique des lipides dans les tissus non adipeux est responsable de la lipotoxicité de ces tissus. L'augmentation des AGL conduit à une augmentation de la synthèse *de novo* de TG et de VLDL au niveau du foie ainsi qu'une inhibition de l'expression et de l'activité de la LPL, favorisant ainsi l'hypertriglycéridémie plasmatique (Jung *et al.*, 2014). S'ajoute à cela, une capacité de stockage réduite des adipocytes hypertrophiques illustrée par une diminution des taux d'absorption des AGL de la circulation. Cette observation peut s'expliquer par la réduction de l'activité de la LPL au cours de l'obésité et simplement par le fait que l'adipocyte hypertrophique est saturé (Serra *et al.*, 2015 et 2017). Cette hypertrophie adipocytaire est renforcée par la réduction de la formation de nouveaux adipocytes au cours de l'obésité (Arner *et al.*, 2010 ; Gustafson *et al.*, 2012). Ainsi, un très grand nombre de recherches place l'hypertrophie adipocytaire au cœur des différentes dysfonctions métaboliques qui se développent au cours de l'obésité.

L'obésité entraîne de nombreuses autres modifications au sein même de l'adipocyte. En effet, la surcharge calorique peut conduire à la dysfonction des mitochondries (de Mello *et al.*, 2018). Les mitochondries étant impliqués dans tous les processus biologiques de l'adipocytes (adipogenèse, lipogenèse, lipolyse), leurs dysfonctionnements modifient invariablement la dynamique énergétique des adipocytes (Kusminski *et al.*, 2012 ; Lee *et al.*, 2019). Chez des personnes obèses, le nombre de mitochondries et d'enzymes mitochondriales responsables de la phosphorylation oxydative sont réduits. Ceci est accompagné d'une altération dans l'oxydation mitochondriale des AG, dans la production d'énergie sous forme d'ATP et une augmentation des peroxydes lipidiques et d'acétyl-CoA mitochondriaux qui renforcent l'hypertrophie des adipocytes (Cortés-Royo *et al.*, 2020 ; Kobayashi *et*

al., 2021). Cet acétyl-CoA conduit, à travers plusieurs réactions biochimiques, à la production d'espèces réactives de l'oxygène. Alors que dans l'adipocyte sain cette production d'espèces réactives de l'oxygène est contrôlée grâce à l'intervention de protéines anti-oxydantes, dans le cas de l'obésité, on observe une surproduction de ces espèces qui altèrent la respiration mitochondriale, les membranes lipidiques et endommagent l'ADN et la régulation de l'expression des gènes conduisant à la mort cellulaire (Rogge *et al.*, 2009). Le système de défense anti-oxydant devenant submergé, l'obésité conduit au développement d'un stress oxydatif (Masschelin *et al.*, 2020). Ce dernier combiné à une dysfonction mitochondriale aboutit à l'activation de différentes cascades de signalisation inflammatoires comme NF- κ B, interféron- γ ou encore IL-1 β (Picca *et al.*, 2017). De plus, la production d'espèces réactives de l'oxygène altère la signalisation à l'insuline en inhibant la phosphorylation du récepteur à l'insuline et des protéines IRS (Qatanani *et al.*, 2007).

On peut également observer un stress du réticulum endoplasmique (RE) dans les adipocytes hypertrophiques en conséquence d'une surcharge en lipides et en protéines mal dépliées/repliées. Le stress du RE contribue au développement de la résistance à l'insuline des adipocytes en altérant la phosphorylation des protéines IRS1 et AKT (Li *et al.*, 2014) et est associé à une réduction de la sécrétion d'adiponectine, aggravant le risque de développement de la résistance à l'insuline systémique (Torre-Villalvazo *et al.*, 2018). De plus, il a été montré que le stress du RE favorise la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dans les adipocytes (Kawasaki *et al.*, 2012 ; Boden *et al.*, 2013). Ces cytokines accentuent le stress du RE et la résistance à l'insuline systémique (Xu *et al.*, 2010). En parallèle, la résistance à l'insuline et le stress du RE augmentent la lipolyse, entraînant la libération d'AGL qui, à leur tour, aggravent ces processus dans le TA (Zhou *et al.*, 2009).

Les stress oxydatif et du RE sont des facteurs favorisant la sénescence des adipocytes qui augmente avec le développement de l'obésité. La sénescence est définie comme un arrêt irréversible du cycle cellulaire associés à des dommages de l'ADN. Les dommages à l'ADN dans l'adipocyte dans un contexte obésogène contribuent *in fine* à la perte de fonction adipocytaire et au développement de la résistance à l'insuline, au recrutement de cellules immunitaires et à la production de cytokines pro-inflammatoires (Smith *et al.*, 2021 ; Nerstedt *et al.*, 2023).

Comme décrit précédemment, il a été identifié différentes sous-populations d'adipocytes dont les trois principales sont les LGA, les LSA et les SLA (Sárvári *et al.*, 2021). Alors que dans des conditions physiologiques chez la souris mince les proportions de ces sous-populations sont équivalentes, il est observé une modification de ces proportions chez la souris soumise à un régime riche en graisses marqué par un enrichissement de LSA et SLA et une perte quasi-totale du phénotype LGA. Cette bascule entre ces phénotypes est observée entre 8 à 20 semaines de régime riche en graisses. De façon intéressante, cette observation coïncide avec le pic inflammatoire médié par l'obésité qui se situe entre 5 et 12 semaines de régimes riche en graisses chez la souris obèse (Jaitin *et al.*, 2019 ; Kintscher *et al.*, 2008). Ces résultats ont été confirmés dans le TA de patients souffrant d'obésité, bien qu'ils soient

moins prononcés (Sárvári *et al.*, 2021). En plus d'augmenter les proportions de LSA et SLSA, l'obésité induit un changement transcriptomique important dans ces cellules. D'une part, il a été observé une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la synthèse lipidique (*Lpl*, *Plin1*), dans la réponse à l'insuline (*Irs1*, *Insr*) et la différenciation adipocytaire (*Pparg* et *Nr3c1* codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes). D'autre part, l'obésité régule à la hausse l'expression de gènes liés à la réponse immunitaire (*Ccl2*, *Ccl8*) et au remodelage de la MEC (*Colla1*, *Col6a1*).

2. L'hypoxie du tissu adipeux

Chez un individu sain, le TA est bien vascularisé et chaque adipocyte est en contact avec au moins un capillaire sanguin. L'hypoxie tissulaire est définie par une diminution de la concentration en oxygène au sein d'un tissu. Ainsi, elle est étroitement liée à la vascularisation du tissu (Hammarstedt *et al.*, 2018). L'hypoxie est médiée principalement par le facteur de transcription HIF-1 α (*Hypoxia-inducible factor-1 α*). Ce dernier va former un complexe avec HIF-1 β qui sera alors transloqué dans le noyau pour se fixer sur la région promotrice des gènes cibles. Ce complexe est inversement proportionnel à la concentration en oxygène tissulaire (Jiang *et al.*, 1996). Une de ces cibles principales est VEGF-A (*Vascular endothelial growth factor-A*) qui est le principal facteur de l'angiogenèse qui permet la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants (Wang *et al.*, 1995). En condition physiologique, l'hypoxie tissulaire est bénéfique puisqu'elle permet de suivre l'expansion du TA de façon contrôlée en étant un signal précurseur pour l'angiogenèse, en favorisant un remodelage de MEC adapté et en initiant l'infiltration de macrophages au sein du TA pour moduler l'inflammation (Crewe *et al.*, 2017). Elle favorise également la différenciation adipocytaire, la lipogenèse et la lipolyse (Weiszenstein *et al.*, 2016). Cependant, dans le cadre de l'obésité, l'hypoxie devient chronique et s'accompagne d'une densité de capillaires réduite suite à la réduction de l'expression de VEGF-A par les adipocytes hypertrophiques. Cette hypoxie est associée à l'installation de la fibrose et au recrutement de macrophages pro-inflammatoires au niveau des sites hypoxiques (Halberg *et al.*, 2009). À l'échelle cellulaire, l'hypoxie diminue l'absorption de glucose par les adipocytes en altérant la signalisation à l'insuline, suggérant un lien entre l'hypoxie du TA et la résistance à l'insuline des adipocytes. De plus, l'hypoxie tissulaire s'accompagne d'une réduction de l'absorption des AGL (traduite par une diminution des transporteurs lipidiques comme CD36 et FATP1 et du facteur de transcription PPAR γ) et augmente leur libération, pouvant contribuer à l'hypertriglycémie systémique. Enfin, il a été montré que l'hypoxie entraîne la mort des adipocytes par nécrose dans le modèle *in vitro* 3T3-L1 (Yin *et al.*, 2009). Ainsi, l'hypoxie chronique est considérée comme un facteur de risque de la dysfonction adipocytaire observée au cours de l'obésité (Trayhurn *et al.*, 2014). D'un point de vue sécrétoire, ceci est accompagné par l'augmentation de la leptine et d'IL-6 et une diminution de molécules anti-inflammatoires comme l'adiponectine (Chen *et al.*, 2006). Toutefois, il est à noter que ces observations ne sont pas toujours

retrouvées dans les études chez l'Homme obèse démontrant une relation entre l'hypoxie, l'angiogenèse et les conséquences observées beaucoup plus complexe (Hodson *et al.*, 2013 ; Goossens *et al.*, 2011).

3. La fibrose du tissu adipeux

La fibrose résulte d'une accumulation de MEC dans le tissu dû à un défaut dans le remodelage de la matrice. Plus précisément, la MEC accumule des fibres de collagènes qui forment des agrégats épais. Chez l'Homme, le collagène VI est utilisé comme marqueur de dysfonction du TA. Ajouté à un remodelage altéré, la fibrose est caractérisée par un niveau de réticulation entre les différents composants de la MEC plus élevé, la rendant plus rigide et qui aboutit à une réduction de l'élasticité du TA (Khan *et al.*, 2009). Le développement de la fibrose tissulaire impacte le TA par différents mécanismes. Dans un premier temps, la MEC fibrotique rend le tissu plus rigide et limite ainsi l'expansion saine du TA par hypertrophie pouvant aboutir à un stockage ectopique des graisses (Khan *et al.*, 2009). Dans un second temps, les adipocytes étant des cellules mécanosensibles, leurs compressions physiques altèrent leurs capacités lipolytiques et sécrétoires, favorisent la production de cytokines et augmentent la nécrose des adipocytes et le recrutement de macrophages pro-inflammatoires (Pellegrinelli *et al.*, 2014 ; Sun *et al.*, 2011). De plus, une MEC fibrotique affecte les voies de signalisation intercellulaires limitant la bonne communication entre les différentes cellules du TA (Marcelin *et al.*, 2019).

Plusieurs acteurs sont impliqués dans le devenir fibrotique du TA. Parmi ceux-ci, il a été montré ces dernières années un rôle des progéniteurs adipocytaires dans le développement de la fibrose. En effet, certains progéniteurs ont la capacité d'adopter un devenir pro-fibrogénique au détriment d'un devenir adipogénique (Marcelin *et al.*, 2017 ; Hepler *et al.*, 2018). HIF-1 α et le facteur de croissance transformant TGF β (*Transforming growth factor β*) ont été montrés comme les signaux pro-fibrotiques prédominants (Ye *et al.*, 2007 ; Rausch *et al.*, 2008). L'inhibition d'HIF-1 α réduit la dysfonction du TA observée au cours de l'obésité et en particulier la fibrose tissulaire (Sun *et al.*, 2013). D'autres études mettent aussi en évidence la nécessité de la signalisation du facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF α (*Platelet-derived growth factor subunit A*) et de son récepteur PDGFR α des cellules périvasculaires (les péricytes et les cellules adventitielles) dans la mise en place de la fibrose. L'inhibition de PDGFR α dans un modèle murin permet de réduire le développement de la fibrose tissulaire, et l'activation de cette voie dans les cellules périvasculaires les amène à se transformer en cellules pro-fibrotiques synthétisant de la MEC (Iwayama *et al.*, 2015). On retrouve également le facteur de croissance de tissu conjonctif CTGF (*Connective tissue growth factor*) dont l'expression est associée au développement de la masse grasse au cours de l'obésité. Cette protéine matricielle joue un rôle important dans la fibrogenèse en augmentant la production de MEC et en inhibant les protéines de dégradation de la matrice (Yoshino *et al.*, 2019). De façon intéressante, Hasegawa *et al.* montrent un rôle puissant du facteur de transcription PRDM16 dans la régression de la fibrose adipeuse. En formant un complexe avec EHMT1 (*Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1*), PRDM16 va se lier à

GTF2IRD1 (*General transcription factor II-I repeat domain-containing protein 1*), un facteur inductible par le froid présent abondamment dans les TA brun et beige, ce qui aura pour conséquence de réprimer l'expression des gènes dépendants de TGF β limitant ainsi le développement de la fibrose du TA et ce, indépendamment d'UCP1 (Hasegawa *et al.*, 2018).

4. L'inflammation chronique de bas grade

L'inflammation est un processus complexe et non linéaire impliquant une fine régulation entre les facteurs pro- et anti-inflammatoires. L'obésité est caractérisée par un état inflammatoire chronique de faible intensité au sein même du TA pouvant s'élargir à une inflammation systémique et contribuer à la dysfonction d'autres tissus tels que le foie ou le muscle. De nombreuses études s'intéressent au système immunitaire dans un contexte métabolique pathologique mais la compréhension des réponses inflammatoires n'est pas entièrement définie (Ferrante *et al.*, 2013).

L'inflammation du TA est marquée par une forte infiltration de cellules immunitaires dérivées de la moelle osseuse dans la fraction stromale vasculaire du TA médiée par les adipocytes hypertrophiques dysfonctionnels et l'hypoxie locale (Hotamisligil, 2006 ; Lumeng *et al.*, 2007). Cette inflammation est davantage observée dans le TAV que le TASC, que cela soit chez la souris ou chez l'Homme, s'expliquant par le fait que l'expansion par hypertrophie est plus importante dans le TAV que le TASC (Kawai *et al.*, 2021). L'un des principaux acteurs de cette méta-inflammation sont les macrophages du TA qui peuvent représenter jusqu'à 50% des cellules du tissu en condition d'obésité (Weisberg *et al.*, 2003). Cette proportion est directement proportionnelle avec la masse du TA et est étroitement liée à la résistance à l'insuline : les personnes obèses qui présentent une résistance à l'insuline ont une infiltration monocytaire plus importante que les personnes obèses qui restent sensibles à l'insuline (Cancello *et al.*, 2005). Les adipocytes hypertrophiques dysfonctionnels sécrètent différentes cytokines et chimiokines dont MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*) qui initie le recrutement monocytaire dans le TA et la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que TNF α , IL-6 et IL-1 β , responsables d'une augmentation de l'altération de la fonction adipocytaire et de la réponse inflammatoire. Ce signal est accentué par l'expression de cytokines par les macrophages résidents du TA (Weisberg *et al.*, 2003). De plus, l'augmentation des AGL systémiques observées au cours de l'obésité favorise la signalisation TLR4 (*Toll-like receptor 4*) conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires aussi bien par les macrophages que les adipocytes (Shi *et al.*, 2006). La signalisation TLR4 favorise également l'expression accrue des différentes enzymes responsables de la biosynthèse des céramides dont il a été montré leurs contributions dans les processus inflammatoires (Schilling *et al.*, 2013).

La majorité des macrophages recrutés s'accumulent spécifiquement autour des adipocytes mourants / nécrotiques en suivant une structure spécifique en forme de couronne (Murano *et al.*, 2008).

Au cours de l'obésité, il a été décrit un changement phénotypique des macrophages (Lumeng *et al.*, 2007). De façon simple, à l'état maigre, les macrophages du TA sont caractérisés par un profil anti-inflammatoire M2 exprimant des cytokines telles qu'IL-10 et favorisent la réparation tissulaire et l'angiogenèse du TA contribuant ainsi à préserver la fonction physiologique des adipocytes. Cependant, lors des états de surnutrition, les macrophages du TA adoptent un profil pro-inflammatoire M1 avec l'expression de cytokines telles que CD11c, TNF α , Il-6 ou encore CCR2 (Lumeng *et al.*, 2007). Ce changement phénotypique est associé à une augmentation de l'action pro-inflammatoire des AGL et à la résistance à l'insuline qui se développe au cours de l'obésité (Shoelson *et al.*, 2006). De plus, les macrophages pro-inflammatoires du TA favorisent la formation de nouveaux monocytes, augmentant leurs niveaux systémiques et créant de ce fait un cycle d'auto-alimentation d'infiltration monocyttaire qui entretient l'inflammation chronique de bas gras observée lors de l'obésité.

Plusieurs études récentes de séquençage d'ARN sur cellule unique mettent aujourd'hui en lumière l'existence de différentes sous-populations de macrophages du TA au cours de l'obésité, avec des profils transcriptomiques hétérogènes. Les macrophages étant des cellules sensibles aux stimuli environnementaux et métaboliques, il a été montré que les AGL (et particulièrement les AG saturés comme l'acide palmitique), l'insulinémie élevée et la glycémie élevée permettaient d'activer les macrophages. Ces macrophages ne présentent ni les marqueurs de surface commun de l'activation classique M1, ni ceux de l'activation alternative M2. Ils ont alors été appelés macrophages métaboliquement activés (Kratz *et al.*, 2014 ; Coats *et al.*, 2017 ; Xu *et al.*, 2013). Ces macrophages métaboliquement activés (MMe pour *Macrophage metabolically activated*) surexpriment le transporteur ABCA1 (*ATP-binding cassette A1*), PLIN2 et CD36 leur permettant d'accumuler des lipides issus de la circulation générale ou des adipocytes mourants. Cette sous-population est spécifiquement présente dans le TA de personnes souffrant d'obésité comparé aux personnes minces (Kratz *et al.*, 2014 ; Coats *et al.*, 2017). Ces AGL accumulés peuvent être catabolisés par la voie lysosomale ou encore contribuer à la synthèse de d'autres lipides et notamment de médiateurs lipidiques pro-inflammatoires comme les eicosanoïdes (Dahik *et al.*, 2020 ; Norris *et al.*, 2011). Comparativement aux macrophages présents chez les individus minces, les MMe ont un métabolisme énergétique plus important. En réponse à des niveaux élevés de glucose sanguin, l'expression du transporteur de glucose GLUT1 est augmentée conduisant à une augmentation des voies de glycolyse, accompagnée par une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (Freemerman *et al.*, 2014). De plus, cette sous-population de macrophages est caractérisée par une augmentation du nombre et de l'activité des mitochondries qui est associée à une augmentation de la phosphorylation oxydative (Sharma *et al.*, 2020 ; Wentworth *et al.*, 2010). Les MMe peuvent également contribuer à la résistance à l'insuline qui s'opère au cours de l'obésité : l'absence du récepteur IGF-1R (*Insulin-like growth factor 1 receptor*) dans ces cellules conduit à une phosphorylation plus faible de la protéine AKT (Castoldi *et al.*, 2016 ; Wentworth *et al.*, 2010). Par ailleurs, il est observé dans les macrophages MMe une accumulation de succinate. Ce dernier

contribue à la stabilisation du facteur de transcription HIF-1 α , renforçant de ce fait l'hypoxie locale tissulaire (Tannahill *et al.*, 2013).

Ces macrophages MMe présentent de nombreuses similarités avec les macrophages associés aux lipides (LAM pour *Lipid-associated macrophages*) récemment décrits (Sárvári *et al.*, 2021). Ces LAM sont issus des monocytes recrutés dans le TA et s'organisent préférentiellement dans les structures en forme de couronne. Ils sont caractérisés par l'expression de gènes impliqués dans l'activité lysosomale, le métabolisme des lipides (comme la LPL, FABP4, CD36 ou encore TREM2) ainsi que des gènes de la phosphorylation oxydative (ATP6V0D2) et possèdent, contrairement aux MMe, les marqueurs de l'activation classique et alternative M1 et M2 (Hill *et al.*, 2018 ; Jaitin *et al.*, 2019). Ces LAM présentent également une activité glycolytique et phospho-oxydative importante (Serbulea *et al.*, 2018 ; Boutens *et al.*, 2018).

D'autres populations de cellules de l'immunité sont également recrutées et jouent un rôle dans l'entretien de l'inflammation au cours de l'obésité. C'est le cas par exemple des lymphocytes T dont leur nombre augmente avec le développement de l'obésité et peuvent contribuer au chimiotactisme et à la polarisation des macrophages (Nishimura *et al.*, 2009 ; Vijay *et al.*, 2020). Ces lymphocytes T expriment notamment CCL5 (*Chemokine C-C motif ligand 5*) dont l'expression est associée positivement à l'IMC (Wu *et al.*, 2007 ; Vijay *et al.*, 2020). Un sous-ensemble de lymphocytes T, les lymphocytes T régulateurs (Treg), contribue à cette inflammation. En condition mince, les Treg présents dans le TA limitent la réponse du système immunitaire innée en freinant l'infiltration monocytaire et leur polarisation pro-inflammatoire. Mais dans le contexte de l'obésité, le nombre de Treg étant réduit, leur rôle est dépassé contribuant à l'installation de l'inflammation dans le TA (Feuerer *et al.*, 2009).

L'obésité conduit également à une réduction du nombre de lymphocyte NKT (*Natural killer T*) dans le TA. Ces cellules ont un rôle bénéfique dans l'inflammation suite à la production de cytokines anti-inflammatoires comme IL-4 et IL-10 (Ji *et al.*, 2012 ; Choe *et al.*, 2016).

Toutefois, bien que l'inflammation soit démontrée de façon générale comme délétère pour le TA, il est important de noter qu'elle est en première intention nécessaire à une expansion et un remodelage sain de ce tissu. En effet, l'absence de la sécrétion locale de *Tnfa* et *Il-1 β* chez la souris entraîne divers dysfonctionnements métaboliques dans un contexte obésogène (défaut d'adipogenèse, intolérance au glucose, stockage ectopique des lipides, etc.) (Wernstedt Asterholm *et al.*, 2014). Ces observations démontrent l'importance de l'équilibre entre les facteurs pro- et anti-inflammatoires et bien que de nombreuses recherches soient menées dans ce sens, la bascule d'une inflammation physiologique à une inflammation pathologique n'est aujourd'hui pas totalement élucidée.

5. La résistance à l'insuline du tissu adipeux

La fonction énergétique du TA est principalement régulée par une hormone clé synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques : l'insuline. Chez un individu sain, la sécrétion de l'insuline est régulée par l'état nutritionnel. Après la prise d'un repas, l'hyperglycémie systémique est le signal initiant la sécrétion d'insuline dont son action cible différents organes qui sont principalement impliqués dans le métabolisme du glucose. Au niveau du TA blanc, l'insuline va favoriser l'absorption du glucose sanguin, stimuler la lipogenèse et inhiber la lipolyse (Moore *et al.*, 1991, Petersen *et al.*, 2018). Dans le TA brun, l'insuline favorise également le métabolisme du glucose et augmente la dépense énergétique thermogénique. À l'échelle systémique, elle contribue à la réduction de l'appétit à travers son action sur le système nerveux central et inhibe la sécrétion de glucagon, une hormone hyperglycémisante produite par les cellules α des îlots de Langerhans pancréatiques (Asplin *et al.*, 1981).

La signalisation de l'insuline fait intervenir de nombreux acteurs responsables des multiples effets de l'insuline. Dans les grandes lignes, dans l'adipocyte, l'insuline se fixe à son récepteur ce qui provoque l'auto-phosphorylation de ce récepteur. Cette phosphorylation induit l'activation des substrats du récepteur à l'insuline (IRS pour *insulin receptor substrate*). Ces derniers vont alors activer la PI3K (*Phosphoinositide-3-kinase*) qui va permettre la conversion de PIP2 (*Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) en PIP3 (*Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*). PIP3 va alors se fixer sur PDK1 (*Phosphoinositide dependent kinase*) qui elle-même va permettre la phosphorylation d'AKT (Protéine kinase B). Afin qu'AKT soit totalement active, elle nécessite une seconde phosphorylation par le complexe mTORC2. Une fois AKT activée, elle va inactiver l'AS160 (*Akt substrate of 160 kDa*) ce qui aboutit au déclenchement de la translocation de GLUT4 à la membrane. Elle entraîne également une réduction de l'activité de la protéine kinase A (PKA) conduisant à l'inhibition de la lipolyse en empêchant la phosphorylation des lipases adipocytaires. Enfin, elle favorise l'expression du gène SREBP1c aboutissant à l'augmentation de la lipogenèse *de novo* (**Figure 11**). Il est à noter qu'il existe

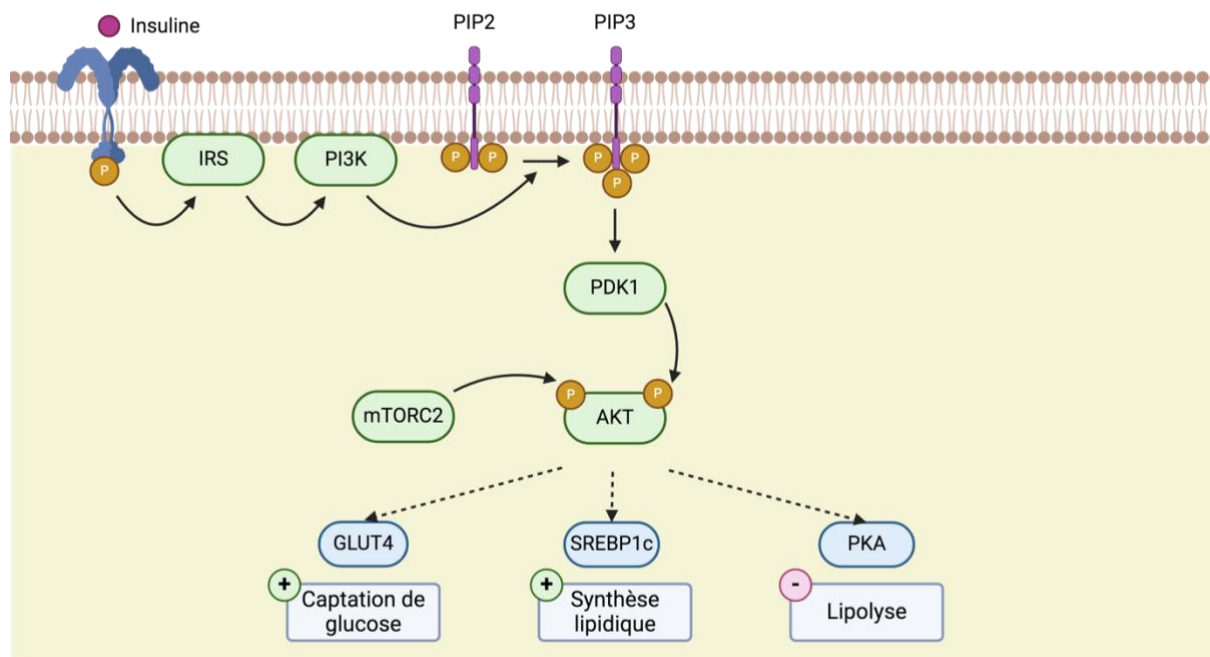


Figure 11 : Les principaux acteurs de la signalisation à l'insuline et leurs fonctions.

de nombreux autres effets de l'insuline (anti-apoptotique, sur la synthèse protéique ou encore la prolifération) qui ne seront pas davantage détaillé (Tan-Chen *et al.*, 2020 ; Lee *et al.*, 2022).

AKT : protéine kinase B, GLUT4 : *glucose transporter 4*, IRS : *insulin receptor substrat*, mTORC2 : *mTOR complex 2*, PDK1 : *phosphoinositide dependent kinase*, PI3K : *phosphoinositide-3-kinase*, PIP2 : *phosphatidylinositol 4,5-biphosphate*, PIP3 : *phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*, PKA : protéine kinase A, SREBP1c : *sterol regulatory element-binding protein 1*. Adapté de Li *et al.*, 2022.

La résistance à l'insuline est définie par la Haute Autorité de Santé comme une diminution des réponses cellulaires et tissulaires à l'insuline. Cela engendre une augmentation de la sécrétion d'insuline systémique par le pancréas afin de palier à ce défaut de réponse. La résistance à l'insuline met en jeu deux voies métaboliques au niveau cellulaire et tissulaire : la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline. Un défaut dans l'une des voies ou les deux participent au développement de la résistance à l'insuline. Au cours de l'obésité, il est bien décrit que le TA devient résistant à l'insuline. Bien que de plus en plus d'hypothèses émergent, les mécanismes sous-jacents de l'insulino-résistance sont difficiles à élucider de par la multitude d'acteurs affectant la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline lors de l'obésité. Un des mécanismes proposés est que la résistance à l'insuline du TA peut provenir d'une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline situés à la membrane des cellules adipocytaires. Cette réduction de récepteurs est médiée par la protéine MARCH1 (*Membrane-associated RING-CH protein1*) dont il a été montré que son expression était augmentée au cours de l'obésité (Nagarajan *et al.*, 2016). De plus, différents travaux montrent un défaut dans la cascade de signalisation même de l'insuline. En effet, des mutations monogéniques chez l'Homme sur les protéines clés de la signalisation à l'insuline (récepteur à l'insuline, PI3K, AKT) entraînent le développement d'une résistance à l'insuline sévère chez ces patients (Parker *et al.*, 2011 ; Czech *et al.*, 2017). S'ajoute à cela l'action de protéines

tyrosine phosphatases qui peuvent déphosphoryler les différents acteurs de la signalisation insulinaire. C'est le cas par exemple de la protéine PTP1B (*Protein-tyrosine phosphatase 1B*) dont l'expression et l'activité augmentent au cours de l'obésité et qui déphosphoryle notamment le récepteur à l'insuline (Goldstein *et al.*, 1998).

L'inflammation, par effet paracrine des cytokines pro-inflammatoires, conduit également à la résistance à l'insuline du TA. La signalisation de TNF α a été montrée comme positivement corrélée à la résistance à l'insuline au cours de l'obésité (Hotamisligil *et al.*, 1993). Elle modifie notamment la phosphorylation d'IRS1, réduit l'expression de GLUT4 et augmente l'action de PTP1B (Hotamisligil, 1999, Nieto-Vazquez *et al.*, 2008). Toutefois, il est à noter que chez des individus sains présentant un syndrome métabolique ou une résistance à l'insuline, la neutralisation de TNF α n'améliore pas la résistance à l'insuline (Wascher *et al.*, 2011). Il en est de même pour IL-6 qui augmente la production de protéines SOCS 1 et 3 (*Suppressor of cytokine signaling protein 1 et 3*), ces dernières empêchant l'interaction des protéines IRS avec le récepteur à l'insuline (Ueki *et al.*, 2004).

Comme vu précédemment, l'insuline a pour action d'inhiber la lipolyse des adipocytes. Ces derniers devenant moins sensibles aux actions de l'insuline au cours du développement de l'obésité, l'inhibition de la lipolyse est alors moins efficace aboutissant à un relargage continu et de faible intensité des AGL (à préciser que ce phénomène est soutenu par la capacité de stockage dépassée des adipocytes). Parmi les lipides relargués par les adipocytes, on peut trouver les céramides qui ont la capacité d'inhiber l'activation d'AKT, de façon directe ou à travers la signalisation NLRP3 (*NOD-like receptor family pyrin domain containing 3*), rendant inefficace la signalisation à l'insuline (Stratford *et al.*, 2004 ; Vandanmagsar *et al.*, 2011). L'accumulation des céramides dans l'adipocyte est potentialisée par le TNF α qui permet l'hydrolyse de la sphingomyéline en céramide en activant la sphingomyélinase (Dressler *et al.*, 1992 ; Teruel *et al.*, 2001). Les AG saturés contribuent à l'insulino-résistance à travers la signalisation de TLR4 qui va stimuler les kinases JNK (*Jun N-terminal kinase*) qui elles, favorisent la phosphorylation inhibitrice d'IRS1 (Tanti et Jager, 2009). De plus, les AG saturés stimulent la synthèse adipocytaire de céramides (Holland *et al.*, 2007). D'autres lipides ont été montrés comme biologiquement actifs capables d'affecter la signalisation à l'insuline comme les Acyl-CoA à longue chaîne et les diacylglycérides (Kojta *et al.*, 2020). Ainsi, ces résultats illustrent un phénomène de « cercle vicieux » dans la résistance à l'insuline du TA. De plus, l'insuline est un inducteur de la LPL adipocytaire. Il a été montré qu'une faible sensibilité à l'insuline des adipocytes est associée à une réduction de l'activité de la LPL. Ceci aurait pour conséquence de réduire l'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG qui pourrait favoriser le stockage ectopique et le développement de dyslipidémie (Huang *et al.*, 2013).

Le TA est un régulateur central dans l'homéostasie du glucose et est en étroite communication avec les deux grands autres tissus sensibles au glucose et à l'insuline : le foie et le muscle. À travers les

adipokines sécrétées, le TA peut impacter négativement la fonction métabolique hépatique et musculaire au cours de l'obésité (Funcke *et al.*, 2019 ; Czech *et al.*, 2020). En effet, les facteurs sécrétés par le TA ayant un effet bénéfique sur la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline sont généralement régulés à la baisse au cours de l'obésité. C'est le cas de l'adiponectine qui a une action insulino-sensible. Son absence est liée au développement d'une résistance à l'insuline dans le foie chez la souris soumise à un régime riche en graisse (Nawrocki *et al.*, 2006). Les batokines, comme la neuréguline 4, peuvent également contribuer à la sensibilité à l'insuline systémique. La production de neuréguline 4 étant réduite dans un contexte obésogène, cela conduit au développement d'une stéatose hépatique et impacte la tolérance au glucose des muscles squelettiques (Wang *et al.*, 2014). De ce fait, la résistance à l'insuline du TA est fortement corrélée au développement d'une résistance à l'insuline des autres organes et de l'organisme entier.

6. Le sécrétome du tissu adipeux

Il est bien connu maintenant que la dysfonction du TA observée dans l'obésité est associée à des changements de son profil sécrétoire. Les différentes adipokines sécrétées par le TA jouent un rôle important dans le développement et/ou le maintien des désordres métaboliques associée à l'obésité comme la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dyslipidémie ou encore la stéatose hépatique (Kawai *et al.*, 2021).

L'un des premiers changements dans le profil sécrétoire du TA au cours de l'obésité est la diminution de l'adiponectine diminuant ainsi son effet insulino-sensibilisant dans le TA (Kern *et al.*, 2003). Les taux faibles d'adiponectine ont été montrés comme étant associés à la dyslipidémie et au risque de maladie cardiovasculaire (Matsubara *et al.*, 2002 ; Okamoto *et al.*, 2006). Quant à la leptine, son expression dans le TA et ses niveaux systémiques sont augmentés chez les sujets obèses (Considine *et al.*, 1996). Il a été montré que des niveaux élevés de leptine altèrent la signalisation à l'insuline dans des adipocytes murins (Pérez *et al.*, 2004). De plus, elle présente une action pro-inflammatoire en favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2, l'interféron- γ ou encore TNF α et inhibe la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4. Cette relation est bidirectionnelle puisque les cytokines pro-inflammatoires augmentent la synthèse de leptine (Paz-Filho *et al.*, 2012 ; Lord *et al.*, 1998 ; Grunfeld *et al.*, 1996).

La résistine est une adipokine sécrétée par les adipocytes chez la souris. Chez la souris obèse, les niveaux de résistine augmentent et sont associés à la résistance à l'insuline notamment en réduisant la phosphorylation du récepteur à l'insuline et d'IRS-1 et en activant la protéine SOCS-3 (Steppan *et al.*, 2005). Toutefois, le rôle de la résistine chez l'Homme est controversé. Bien que plusieurs études montrent un lien entre la résistine, l'obésité et la résistance à l'insuline, d'autres n'observent aucune corrélation (McTernan *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2002 ; Kielstein *et al.*, 2003). Il est à préciser que, contrairement à la souris, la résistine humaine est principalement exprimée par les macrophages et elle

exacerbe l'inflammation et la résistance à l'insuline du TA chez la souris (Patel *et al.*, 2003 ; Qatanani *et al.*, 2009).

Les niveaux plasmatiques de PAI-1 augmentent en cas d'obésité et de résistance à l'insuline et il a été montré que des niveaux élevés de cette protéine permettent de prédire le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (Juhan-Vague *et al.*, 2003). Chez la souris obèse, l'inhibition de PAI-1 réduit l'adiposité et améliore les paramètres métaboliques (Ma *et al.*, 2004). La vistafine est une protéine très exprimée par le TA chez la souris comme chez l'Homme dont les niveaux sériques augmentent au cours de l'obésité et sont associés à la résistance à l'insuline chez les personnes obèses et diabétiques de type 2 (Chang *et al.*, 2010). La vistafine joue un rôle dans l'inflammation puisqu'elle est positivement corrélée au taux d'IL-6 et de protéine C-réactive, marqueurs de l'inflammation (Oki *et al.*, 2007).

Il a été montré que les acides gras saturés, les cytokines pro-inflammatoires et l'hypoxie entraînent une augmentation de la sécrétion de vésicules extracellulaires par les adipocytes (Durcin *et al.*, 2017 ; Sano *et al.*, 2014 ; Camino *et al.*, 2020). Par ailleurs, l'augmentation de vésicules extracellulaires plasmatiques chez des patients obèses est associée à l'IMC et à l'indice HOMA-IR (Amosse *et al.*, 2018). Le contexte physiopathologique de l'obésité influence la composition lipidique des vésicules extracellulaires dérivés des adipocytes de souris obèses (Blandin *et al.*, 2023). Il a également été montré *in vivo* et *in vitro* la capacité de ces vésicules à recruter des monocytes et macrophages par chimiotactisme, suggérant la contribution de ces particules à l'inflammation du TA (Eguchi *et al.*, 2015). Enfin, l'injection de petites vésicules extracellulaires dérivées du TA de souris obèses altère la sensibilité à l'insuline chez une souris maigre, ce qui n'est pas observé avec ces mêmes particules issues de TA de souris maigres, suggérant le rôle potentiel des vésicules extracellulaires issues du TA comme perturbateurs métaboliques (Deng *et al.*, 2009).

Enfin, les différents acides gras sécrétés par l'adipocyte hypertrophique peuvent également avoir des conséquences dans le contexte obésogène. De façon générale, il est bien connu que les AG saturés sont davantage délétères pour l'organisme que les AG mono-insaturés et poly-insaturés. Ainsi, de nombreux groupes de recherche s'intéressent à l'impact des différentes classes de lipides dans divers contextes physiopathologiques. Une des classes de lipides bien caractérisée sont les céramides. Il est observé une augmentation accrue des céramides dans le TA de souris et patients obèses (Turpin *et al.*, 2014 ; Kolak *et al.*, 2007). Les céramides sont en étroite relation avec le développement de la résistance à l'insuline et de l'inflammation dans le TA au cours de l'obésité. En effet, l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires augmente la production de céramides qui eux-mêmes, conduisent à l'activation de différentes voies de signalisation pro-inflammatoire (Majumdar *et al.*, 2012). L'invalidation de la biosynthèse des céramides chez la souris obèse a permis de réduire la taille des adipocytes qui s'accompagne d'un recrutement de macrophages anti-inflammatoires M2 et

d'adipocytes beiges et une amélioration de la respiration mitochondriale (Chaurasia *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2020).

CHAPITRE IV : Le transporteur ATP-Binding Cassette G1

1. Généralités sur les transporteurs ABC

Les transporteurs ABC (*Adenosine triphosphate-Binding Cassette*) représentent une des plus grandes familles de protéines transmembranaires (Dean *et al.*, 2001) et sont présents à la fois chez les procaryotes et les eucaryotes. Ces transporteurs sont spécialisés dans le transport d'une multitude de molécules allant de petites molécules organiques jusqu'aux hormones, acides aminés, vitamines ou encore lipides (Theodoulou *et al.*, 2015). Ce sont des transporteurs actifs qui nécessitent donc l'hydrolyse de l'ATP pour fournir de l'énergie afin de faire passer leurs substrats à travers les membranes. Chez l'Homme, il existe 49 transporteurs ABC classés selon leurs homologues structurales en sept sous-familles nommées de A à G (Theodoulou *et al.*, 2015). Ces transporteurs sont présents de façon ubiquitaire dans l'organisme et sont particulièrement exprimés dans le cerveau, le foie, le TA, l'intestin ou encore le pancréas (Ye *et al.*, 2020). La majorité de ces protéines ont une structure similaire composée de deux domaines transmembranaires (appelés TMD pour *Transmembrane domains*) suivis deux domaines NBD (*Nucleotide binding domain* aussi appelé ABC). Les transporteurs ABC possédant cette configuration sont catégorisés de « transporteur complet » mais il existe des hémi-transporteurs qui sont caractérisés par la présence d'un seul TMD et un NBD. Afin que ces derniers puissent être fonctionnels, ils devront s'homo- ou s'hétérodimériser (Kerr *et al.*, 2011). De façon simplifiée, les TMD forment ainsi un port à travers la membrane plasmique dans lequel se fixe le substrat. L'ATP se liera, quant à lui, sur les motifs NBD fournissant l'énergie nécessaire au transport généralement contre le gradient de concentration. Les NBD sont des structures caractéristiques de ces transporteurs et possèdent trois domaines hautement conservés : Walker A, Walker B et un motif signature. À l'inverse, la structure des TMD peut varier d'un transporteur ABC à un autre. Ils sont composés d'hélices α transmembranaires dont le nombre varie entre six et douze, bien que la majorité des transporteurs ABC possède six hélices (Wilkens *et al.*, 2015).

De par leurs fonctions, les ABC transporteurs sont donc essentiels pour le maintien de l'homéostasie cellulaire et tissulaire. Parmi ceux-ci, certains jouent un rôle clé dans le transport d'espèces lipidiques. Ainsi, une mutation dans les gènes codants pour ces transporteurs ABC associés aux lipides peut contribuer à une dérégulation du métabolisme des lipides pouvant conduire au développement de maladies métaboliques qui sont des facteurs de risque pour le développement de maladies cardiovasculaires (Tarling *et al.*, 2013 ; Schumacher *et al.*, 2017). C'est le cas par exemple du transporteur ABCA1 qui est un des ABC transporteurs les mieux caractérisés et dont la mutation est responsable de la maladie de Tangier qui se caractérise par un très faible taux de HDL plasmatique. ABCA1 – avec d'autres transporteurs – participe à la formation des HDL en faisant de l'efflux de

cholestérol à partir du foie et de l'intestin (Lawn *et al.*, 1999). Ces HDL sont impliquées dans le transport inverse du cholestérol c'est-à-dire le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie pour qu'il puisse être éliminé. De ce fait, la mutation perte de fonction d'ABCA1 est associée à un stockage ectopique du cholestérol et au développement prématuré de l'athérosclérose en favorisant l'accumulation de cholestérol intracellulaire dans les macrophages de la paroi artérielle (Bochem *et al.*, 2013). Le dimère ABCG5/ABCG8 fait également de l'efflux de cholestérol et de stérols végétaux dans les hépatocytes vers la bile et dans les entérocytes vers la lumière intestinale. Il a été montré que des patients porteurs de mutations dans les gènes codant ces transporteurs présentent un taux élevé de stérols végétaux plasmatiques, pathologie appelée sitostérolémie qui est associée au développement prématuré d'athérosclérose et une augmentation du risque cardiovasculaire (Berge *et al.*, 2000 ; Lee *et al.*, 2001 ; Tzavella *et al.*, 2017). Les mutations sur les transporteurs ABCB4 et ABCB11 (qui permettant le transport de phospholipides et de sels biliaires respectivement) conduisent au développement de cholestases caractérisées par une diminution de la sécrétion de sels biliaires (Linton *et al.*, 2015, Theodoulou *et al.*, 2015). De façon intéressante, d'autres ABC transporteurs lipidiques contribuent à des maladies de prime abord non métaboliques. On peut prendre pour exemple ABCA2 et ABCA7 dont leurs mutations sont associées à la maladie d'Alzheimer et qui aujourd'hui sont considérées comme des pistes thérapeutiques dans cette pathologie (Aikawa *et al.*, 2019 ; Davis *et al.*, 2018).

Il a également été mis en évidence la contribution d'autres transporteurs ABC non associés aux lipides dans le développement d'une variété de pathologie. C'est le cas d'ABCC7, aussi connu sous le nom de CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui est impliqué dans le transport d'ions chlorures et qui est responsable de la mucoviscidose (Riordan *et al.*, 1989). Enfin, les transporteurs ABC peuvent être impliqués dans la résistance aux médicaments comme ABCB1, ABCC1 et ABCG2 dans un contexte cancérigène (Coyle *et al.*, 2015 ; Callaghan *et al.*, 2015). Aujourd'hui, 20 protéines ABC sont associées à des maladies humaines, démontrant l'intérêt de l'étude de ces transporteurs, notamment dans un contexte physiopathologique (Theodoulou *et al.*, 2015 ; Alam *et al.*, 2023).

2. L'ATP-Binding Cassette G1 (ABCG1)

2.1. Structure d'ABCG1

Le transporteur ABCG1 a été initialement identifié chez la drosophile comme l'homologue du gène *white* qui participe à la pigmentation oculaire de cette espèce (Savary *et al.*, 1996). La protéine ABCG1 est composée de six domaines TMD et d'un domaine NBD formant ainsi un héli-transporteur (Sun *et al.*, 2021 ; Skarda *et al.*, 2021 ; Xu *et al.*, 2022) (**Figure 12**). De ce fait, il a besoin d'être dimérisé pour former un transporteur complet actif. Il est capable de s'hétérodimériser avec ABCG4, bien qu'il puisse exister d'autres partenaires qui ne sont, à ce jour, pas caractérisés (Cserepes *et al.*, 2004, Hegyi

et al., 2016). Toutefois, dû à l'expression différentielle tissulaire entre ABCG1 et ABCG4, ABCG1 aura davantage tendance à s'homodimériser (Jessup *et al.*, 2006). Chez l'Homme, la protéine ABCG1 possède deux isoformes dépendantes de l'épissage alternatif de son transcrit. L'épissage alternatif de l'ARN messager donne naissance à un variant épissé avec 12 acides aminés en moins dans la partie cytoplasmique du transporteur, communément abrégé ABCG1(-12). Les isoformes ABCG1(+12) et ABCG1(-12) sont toutes deux fonctionnelles avec une activité similaire. Toutefois, il a été montré qu'ABCG1(+12) est plus rapidement dégradé comparé à l'isoforme courte. De ce fait, on retrouve davantage la forme courte que la forme longue chez l'Homme (Engel *et al.*, 2006 ; Gelissen *et al.*, 2010).

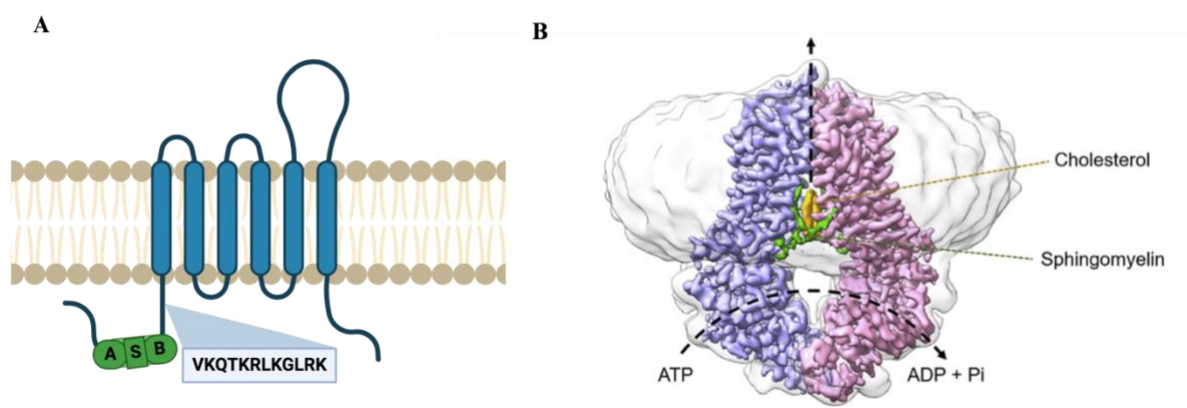


Figure 12 : Structure du transporteur ABCG1.

(A) Représentation schématisée de l'hémi-transporteur ABCG1. (B) Structure par microscopie électronique à 3,26 Å du transporteur membranaire ABCG1 humain. D'après Hardy *et al.*, 2017 et Xu *et al.*, 2022.

ABCG1 est exprimé de façon ubiquitaire mais principalement dans les poumons, le foie, la rate et le cœur (Kennedy *et al.*, 2005). Il est retrouvé à la surface des cellules dans la membrane plasmique mais également dans les compartiments intracellulaires comme l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique et le compartiment de recyclage endosomal (Pandzic *et al.*, 2017 ; Harris *et al.*, 2018). L'expression d'ABCG1 est majoritairement stimulée par le cholestérol et les oxystérols (dérivés oxydés du cholestérol) à travers la voie de signalisation LXR/RXR (*Liver X receptor*) (Sabol *et al.*, 2005). Ces facteurs de transcription agissent comme des capteurs de la teneur en cholestérol et oxystérols et vont aller se fixer sur les éléments de réponses aux LXR sur les régions promotrices d'ABCG1, entraînant ainsi sa transcription (Kennedy *et al.*, 2001). Les agonistes PPAR peuvent également induire l'expression d'ABCG1 de façon dépendante et indépendante de la signalisation LXR (Akiyama *et al.*, 2002 ; Ozasa *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2004). Parmi les autres facteurs de régulation, GPS2 (*G protein pathway suppressor 2*) est un puissant inhibiteur de l'expression d'ABCG1 (Jakobsson *et al.*, 2009 ;

Barilla *et al.*, 2020). Certains microARN comme le miR-33 et le miR-23a-5p diminuent l'expression d'ABCG1 qui est associée à une accentuation du développement de l'athérosclérose et de l'inflammation (Yang *et al.*, 2018 ; Niesor *et al.*, 2015). Les acides gras, et en particulier les acides gras insaturés comme l'acide palmitoléique (C16 : 1), l'acide oléique (C18 : 1), l'acide linoléique (C18 : 3), l'acide eicosapentaénoïque (connu sous le nom EPA, C20 : 5) ou encore l'acide docosahexaénoïque (connu sous le nom DHA, C22 : 6) régulent à la baisse l'expression d'ABCG1, avec un effet davantage marqué pour les acides gras polyinsaturés comme l'EPA et DHA. Cet effet serait dépendant de l'histone désacétylase puisque son inhibition supprime l'effet répressif des acides gras insaturés sur l'expression d'ABCG1 (Ku *et al.*, 2011). D'un point de vue post-traductionnel, ABCG1 est dégradé par la voie des protéases calpaïnes et du protéasome (Hori *et al.*, 2011 ; Ogura *et al.*, 2011).

2.2. Fonction d'ABCG1 dans l'homéostasie lipidique cellulaire

ABCG1 permet le transport unidirectionnel de nombreuses espèces lipidiques telles que le cholestérol, les oxystérols, la sphingomyéline et les phospholipides (en particulier la phosphatidylcholine) (Kobayashi *et al.*, 2006 ; Engel *et al.*, 2007 ; Vaughan *et al.*, 2006 ; Sano *et al.*, 2007). D'autres travaux montrent également qu'il intervient dans le transport de protéines liposolubles comme la vitamine E (Olivier *et al.*, 2014). La fonction la mieux caractérisée d'ABCG1 est sa capacité à faire de l'efflux de cholestérol vers les HDL à partir de macrophages. Cette fonction est essentielle pour le maintien de l'homéostasie lipidique et un défaut de cette fonction conduit à une toxicité intracellulaire et à la formation de cellules spumeuses pouvant aboutir au développement de maladies coronariennes telles que l'athérosclérose (Schaftenaar *et al.*, 2016). Toutefois, l'invalidation d'ABCG1 dans les macrophages chez la souris conduit à des résultats contradictoires concernant le développement de l'athérosclérose, suggérant un rôle différentiel de ce transporteur en fonction de l'état d'avancement de la pathologie. Dans les macrophages, l'efflux de cholestérol fait intervenir de façon séquentielle ABCA1 et ABCG1 (Luo *et al.*, 2020). Dans un premier temps, ABCA1 transfère le cholestérol cellulaire à l'apolipoprotéine A1, la protéine principale des HDL, ce qui permet la formation d'HDL dites naissantes et qui sont de forme discoïdale (Favari *et al.*, 2009). ABCG1 rentre ensuite en jeu en exportant davantage de cholestérol vers les HDL naissantes permettant ainsi la maturation de ces HDL qui seront ensuite libérées dans le plasma (Vaughan *et al.*, 2006). Cependant, il est intéressant de noter que dans les macrophages humains chargés en cholestérol, la contribution d'ABCG1 dans l'efflux de cholestérol vers les HDL n'est pas indispensable contrairement à celle d'ABCA1. En effet, l'invalidation d'ABCG1 dans ces macrophages (dérivés de monocytes humains et murins) n'a eu aucun impact sur la capacité d'efflux de cholestérol de ces cellules (Larrede *et al.*, 2009).

Xu *et al.* ont permis de mettre en évidence la conformation moléculaire sous-jacente d'ABCG1 humain grâce à la cryomicroscopie électronique, résumée en cinq étapes (**Figure 13**). À l'état

de repos, le dimère ABCG1 se trouve tourné vers l'intérieur cellulaire (Skarda *et al.*, 2021). Deux molécules de cholestérol, qui peuvent provenir du contenu intracellulaire ou de la membrane plasmique, viennent se fixer aux domaines TMD. De façon simultanée, deux molécules de sphingomyéline viennent également se fixer sur ces mêmes domaines. Ces sphingomyélines participent au recrutement et à la stabilité du cholestérol une fois fixé. Lorsque l'ATP se fixe sur les domaines NBD, ABCG1 change de conformation pour être tourné vers l'espace extracellulaire. Les HDL naissantes viennent alors se fixer sur ABCG1 pour prendre en charge les molécules de cholestérol. Il est à noter qu'il existe trois paires de résidus phénylalanine qui ont pour but de renforcer les liaisons entre les molécules de cholestérol et les domaines TMD et servent de mécanisme de blocage à la libération du cholestérol en l'absence d'accepteur de cholestérol (Xu *et al.*, 2022). De plus, bien que les HDL soient les meilleures acceptrices pour le cholestérol médié par ABCG1, l'efflux peut également se réaliser avec des accepteurs moins spécifiques tels que l'albumine sérique par exemple (Kobayashi *et al.*, 2006).

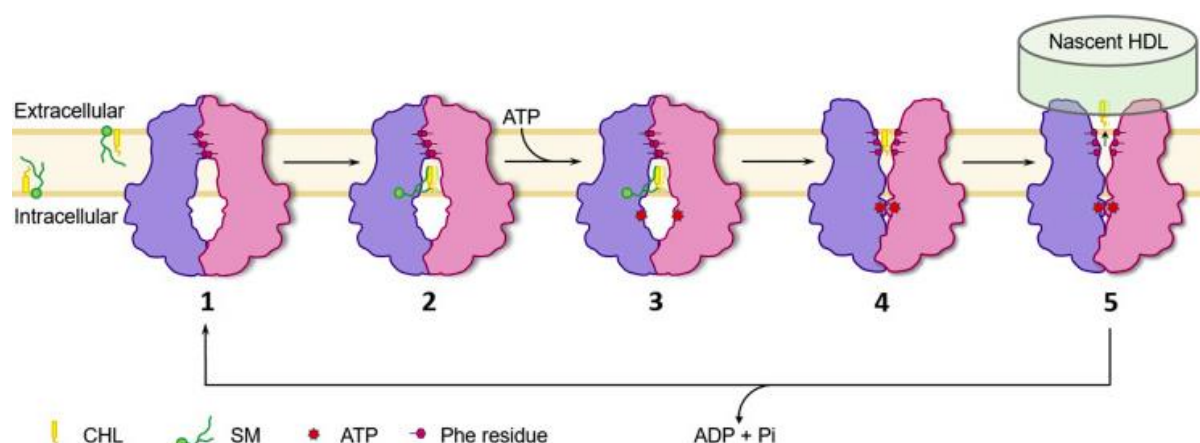


Figure 13 : Mécanisme d'action d'ABCG1 dans l'efflux de cholestérol vers les HDL.

(1) À l'état de repos, le transporteur ABCG1 adopte une conformation moléculaire tournée vers l'intérieur cellulaire lui permettant (2) la liaison simultanée du cholestérol (CHL) et de la sphingomyéline (SM). (3) La fixation de l'ATP oriente alors la conformation d'ABCG1 vers le milieu extracellulaire (4) où le cholestérol est maintenu par les résidus phénylalanine (Phe residue). (5) Une fois que les HDL naissantes sont fixées sur la partie extracellulaire d'ABCG1, le cholestérol est alors transféré. D'après Xu *et al.*, 2022.

Cet efflux de cholestérol par d'ABCG1 est en étroite relation avec la composition de la bicouche phospholipidique membranaire et notamment les radeaux lipidiques membranaires. Ces microdomaines sont riches en cholestérol, glycérophospholipides et sphingolipides, particulièrement en sphingomyéline. Les radeaux lipidiques contribuent à la rigidité membranaire et par conséquent, à la régulation protéique et la signalisation cellulaire (Mayor *et al.*, 2004 ; Ho *et al.*, 2022). Il a été montré qu'ABCG1 est localisé au niveau de ces microdomaines et qu'une diminution de la concentration cellulaire en sphingomyéline modifie la rigidité membranaire et altère la fonction d'ABCG1. Ainsi, ABCG1 contribue à une réorganisation lipidique de la membrane plasmique pouvant conduire à des modifications dans la transduction de différents signaux métaboliques (Sano *et al.*, 2014).

Cette fonction d'ABCG1 met en évidence son rôle important dans la régulation de l'homéostasie lipidique cellulaire. Cette observation a été confirmée par d'autres études chez la souris déficiente pour ABCG1 ou surexprimant la forme humaine du transporteur. Les souris invalidées pour *Abcg1*, lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en graisses et en cholestérol, présentent une accumulation de lipides neutres et de phospholipides dans les hépatocytes et les macrophages de certains tissus (notamment le foie et les poumons) sans modification des taux plasmatiques lipidiques. Ceci est accompagné d'une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol et de la synthèse d'AG. Cependant, ces résultats ne sont pas retrouvés chez les souris exprimant la forme humaine d'ABCG1 appuyant la contribution de ce transporteur dans le métabolisme des lipides cellulaires et tissulaires où ABCG1 pourrait protéger contre l'accumulation de lipides induite par l'alimentation (Kennedy 2005).

Afin d'évaluer la contribution d'ABCG1 dans le métabolisme lipidique chez l'Homme, de nombreux travaux se sont intéressés à l'association de ce transporteur (plus précisément ses SNP) avec les taux de lipides circulants (TG, cholestérol total, HDL-C, LDL-C, etc.). Alors que certaines études trouvent une relation modeste entre des variants d'ABCG1 et un taux réduit d'HDL-cholestérol, la plupart des études ne montrent pas d'association entre les lipides circulants et les différents variants d'*ABCG1* (Furuyama *et al.*, 2009 ; Abellan *et al.*, 2010 ; Xu *et al.*, 2011). Toutefois, Olivier *et al.* démontrent une association positive entre deux SNP et l'activité de la LPL chez l'Homme, résultat complété par une analyse chez la souris dont la déficience en *Abcg1* conduit à une réduction de l'activité de la LPL. Cette observation est expliquée par la modulation de la rigidité membranaire médiée par ABCG1 : ABCG1 permet de fluidifier la membrane plasmique facilitant ainsi la sécrétion de la LPL qui est initialement piégée dans les radeaux lipidiques membranaires (Olivier *et al.*, 2012).

Les études épigénétiques sur la méthylation de l'ADN sur les sites CpG du gène *ABCG1* ont été montrées plus informatives à la caractérisation d'ABCG1 dans le métabolisme des lipides. La méthylation de l'ADN est la modulation épigénétique la plus courante et conduit la plupart du temps à une diminution de l'expression de son gène cible (Jones *et al.*, 2021). Dans le cas du gène *ABCG1*, sa méthylation se traduit par une réduction de l'expression de ce transporteur au niveau du sang total mais également dans le TA (Gomez-Alonso 2021 ; Pfeiffer *et al.*, 2015). De façon générale, la méthylation d'*ABCG1* est largement associée aux métabolismes des lipides (Jones *et al.*, 2021). Elle est notamment associée négativement au taux d'HDL-C et positivement aux concentrations de TG circulants, ce qui est cohérent avec la fonction d'ABCG1 dans l'efflux de cholestérol et son contrôle de la LPL respectivement (Olivier *et al.*, 2012, Pfeiffer *et al.*, 2015). Néanmoins, la relation inverse existe : les taux de HDL-C et de TG circulants modulent également la méthylation d'ABCG1 (Dekkers *et al.*, 2016).

Par conséquent, il est possible de penser qu'un défaut d'ABCG1 puisse conduire à une altération du métabolisme des lipides, notamment au niveau cellulaire, élément précurseur au risque de développer des maladies cardiovasculaires. Bien qu'il n'existe à ce jour aucune pathologie génétique associée à une mutation d'ABCG1, de nombreuses études ont permis d'affiner la contribution d'ABCG1 dans un contexte pathologique (entre autres athérosclérose, obésité, diabète de type 2) permettant une meilleure caractérisation de ce transporteur dans l'homéostasie lipidique. Toutefois, il faut garder à l'esprit qu'un bon nombre de ces études sont réalisées chez la souris chez qui il a été reporté qu'elle n'exprimait que l'isoforme courte d'ABCG1 (ABCG1(-12)), nuancant davantage la translation des mécanismes chez l'Homme (Burns *et al.*, 2013 ; Hardy *et al.*, 2017).

2.3. ABCG1 dans le contexte de l'obésité

Malgré le rôle bénéfique d'ABCG1 contre l'accumulation lipidique intracellulaire à travers leurs exports, Buchmann *et al.* ont été les premiers à décrire qu'une absence totale d'ABCG1 permettait de protéger les souris contre le développement de l'obésité induite par un régime riches en sucres et en graisses mais ne contenant pas de cholestérol. En effet, l'inactivation totale d'*Abcg1* chez la souris réduit la prise de poids et la masse du TA, soutenues par une réduction de la taille des adipocytes. Ces résultats sont accompagnés d'une amélioration de la tolérance au glucose et de la dépense énergétique et d'une réduction de la prise alimentaire (Buchmann *et al.*, 2007). Ce phénotype peut résulter de l'expression spécifique d'*Abcg1* dans les adipocytes. En effet, notre laboratoire a mis en évidence la contribution de l'expression d'ABCG1 adipocytaire dans le stockage de TG dépendant de la LPL : l'inactivation spécifique d'*Abcg1* dans le TA épидидymal par des particules lentivirales chez la souris conduit à une réduction de la prise de poids et de la masse du TA épидидymal. Ces résultats sont confirmés par des analyses *in vitro* où l'expression d'*Abcg1* est positivement corrélée à la concentration intracellulaire de TG tout au long de la différenciation des pré-adipocytes 3T3-L1 et son inactivation dans ce modèle s'accompagne par une diminution de l'expression de gènes clés impliqués dans le stockage de TG, à savoir *Pparg*, *Plin* ou encore *Fabp4* (Frisdal *et al.*, 2015). Ce travail a permis à notre laboratoire d'identifier le mécanisme sous-jacent d'ABCG1 dans le stockage de TG dans l'adipocyte : cette contribution est portée par la capacité d'ABCG1 à exporter les sphingomyélines membranaires. Ces dernières entrant dans la composition des radeaux lipidiques membranaires, une variation de leur concentration aboutit à la modulation de la rigidité membranaire. Ainsi, l'efflux de sphingomyélines médié par ABCG1 permet de fluidifier la membrane plasmique en réduisant la présence de radeaux lipidiques, aboutissant à une meilleure biodisponibilité de la LPL (qui était initialement piégée dans les radeaux lipidiques membranaires). L'activité de la LPL étant optimale, elle va pouvoir ensuite hydrolyser les lipoprotéines riches en TG (chylomicrons et VLDL). Les AG libérés seront captés par l'adipocyte pour y être stockés sous forme de TG dans les gouttelettes lipidiques. Les particules résiduelles des lipoprotéines riches en TG (qui sont appauvries en TG mais riches en cholestérol)

peuvent, quant à elles, être absorbées par l'adipocyte à travers le récepteur au VLDL, augmentant les concentrations intracellulaires de TG et de cholestérol dans la cellule. Cette accumulation de cholestérol et de TG entraîne l'expression et l'activation de PPAR γ et de ces gènes cibles tels que C/EBP α , CD36, la périlipine ou encore HSL promouvant de ce fait l'adipogenèse et la formation de masse grasse (**Figure 14**). Cette contribution d'ABCG1 dans le stockage de TG a été confirmée suite à l'analyse d'un régulateur de ce transporteur : GPS2. L'invalidation de GPS2 régule positivement l'expression d'ABCG1 et l'activité de la LPL dans des cellules souches adipeuses différenciées en adipocyte mature. Cela aboutit à une accumulation plus importante de TG et une diminution de sphingomyélines dans les adipocytes, cohérent avec la capacité d'efflux de sphingomyélines d'ABCG1. Ces résultats *in vitro* ont été confirmés dans le TA de patients obèses où GPS2 était régulé à la baisse et était associé négativement à l'expression d'ABCG1 (Barilla *et al.*, 2020). Par ailleurs, ABCG1 a été décrit comme étant un marqueur spécifique de deux sous-populations d'adipocytes qui sont les *Lipid-scavenging adipocytes* (LSA) et les *Stress lipid-scavenging adipocytes* (SLSA) caractérisés par une origine des lipides stockés issus de la circulation générale, confirmant le rôle d'ABCG1 dans le stockage de TG dans l'adipocyte (Sárvári *et al.*, 2021). ABCG1 a également été décrit comme étant un marqueur spécifique d'une sous-population de progéniteurs adipocytaires, les Aregs. Ces Aregs possèdent une capacité paracrine inhibitrice de l'adipogenèse (Schwalie *et al.*, 2018). Bien que ces cellules n'aient pas été étudiées dans un contexte obésogène, il est possible d'envisager que l'expression d'ABCG1 dans ces cellules puisse accentuer l'hypertrophie adipocytaire en inhibant la formation de nouveaux adipocytes matures à partir de précurseurs adipogéniques.

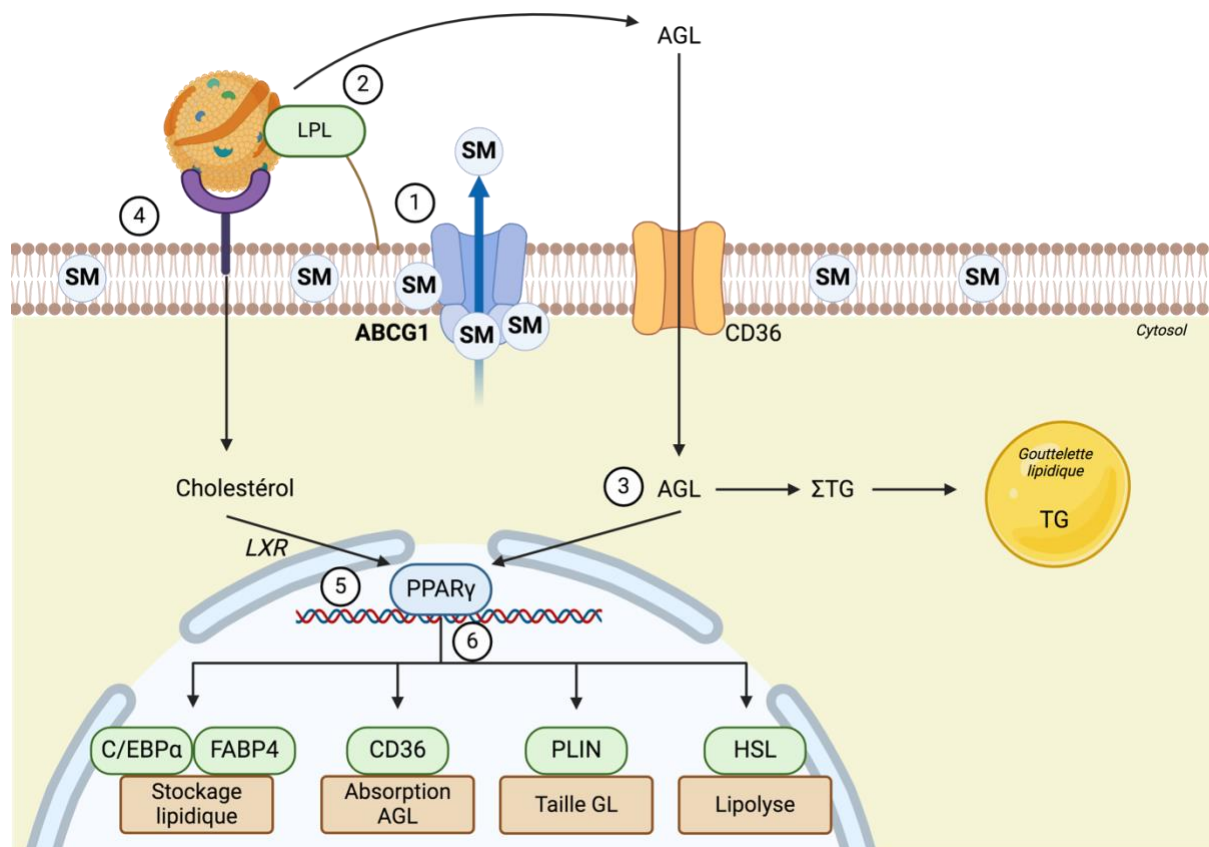


Figure 14 : Fonction d'ABCG1 dans l'adipocyte.

(1) L'expression d'ABCG1 dans l'adipocyte promeut l'efflux de sphingomyélines membranaires (SM) qui va favoriser la biodisponibilité de la lipoprotéine lipase (LPL). (2) L'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG par la LPL libèrent des acides gras (AGL) qui seront (3) captés par l'adipocyte et stockés sous forme de TG dans la gouttelette lipidique. (4) L'activité optimale de la LPL s'accompagne également d'une augmentation de la captation des particules résiduelles des lipoprotéines riches en TG, augmentant ainsi les concentrations intracellulaires de cholestérol dans l'adipocyte. (5) L'abondance AG et de cholestérol conduit à l'expression et l'action de PPARγ (6) ainsi que de ses gènes cibles impliqués dans l'absorption et le stockage lipidique, la taille de la gouttelette lipidique (GL) et la lipolyse aboutissant à l'augmentation de la maturation adipocytaire. C/EBP : CCAAT-enhancer-binding protein, HSL : hormone sensitive lipase, LXR : liver X receptor, PPARγ : peroxisome proliferator-activated receptor, TG : triglycérides. D'après Frisdal and Le Goff, 2015.

Cependant, ces résultats diffèrent de ceux obtenus par Kennedy *et al.* sur le modèle de souris *Abcg1*^{-/-}. Dans leur cas, l'inactivation totale d'*Abcg1* conduit à une accumulation de lipides neutres principalement dans les poumons et le foie (bien que le TA ne soit pas analysé dans cette étude) chez la souris nourrie avec un régime riche en graisses et en cholestérol. Ces oppositions pourraient en fait dépendre du contexte métabolique dans lequel se trouve ABCG1. La principale différence entre les études menées par Buchmann *et al.* et Frisdal *et al.* et celle de Kennedy *et al.* résulte en la teneur en cholestérol des différents régimes employés, suggérant un double rôle d'ABCG1. Ainsi, dans un contexte riche en cholestérol, ABCG1 protège de l'accumulation lipidique cellulaire et tissulaire à travers l'efflux de cholestérol alors que dans un contexte riche en graisses, il favorise le stockage de TG

(Frisdal *et al.*, 2015). De ce fait, dans un environnement physiopathologique lipidique tel que l'obésité, ABCG1 pourrait présenter une cible thérapeutique prometteuse. De façon intéressante, alors que l'invalidation spécifique d'Abcg1 dans le TA épидидymal des souris ou dans les adipocytes différenciés 3T3-L1 entraîne une réduction de l'expression des gènes associés à l'adipogenèse et à la maturation des adipocytes (Frisdal *et al.*, 2015), la déficience totale d'Abcg1 *in vivo* a l'effet inverse (Buchmann *et al.*, 2007). Ce contraste sous-entend une contribution de l'expression d'Abcg1 par les autres types cellulaires non adipocytaires (Hardy *et al.*, 2017).

ABCG1 pourrait également avoir un rôle dans l'inflammation chronique de bas grade qui se développe au cours de l'obésité. En effet, ce transporteur est fortement présent à la surface des macrophages et est préférentiellement exprimé par les macrophages anti-inflammatoires de type M2 chez la souris obèse (Edgel *et al.*, 2012 ; Wei *et al.*, 2015). L'invalidation d'Abcg1 dans les cellules myéloïdes par transplantation de moelle osseuse chez la souris obèse ne s'accompagne pas d'une réduction du nombre de macrophages au sein du TA comparativement aux souris obèses transplantées à partir de souris sauvages, mais diminue le rapport M1/M2 suggérant une augmentation de la polarisation des macrophages vers un profil anti-inflammatoire expliquée par une altération du chimiotaxisme des macrophages (Wei *et al.*, 2015). Toutefois, il a été montré que l'efflux de cholestérol vers les HDL médié par Abcg1 à partir des adipocytes entraîne une réponse anti-inflammatoire traduite par une réduction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs chimio-attractants (Umemoto *et al.*, 2013). Par ailleurs, il a été montré que l'expression d'ABCG1 dans les macrophages réduit l'inflammation en modulant la composition de la membrane plasmique dans laquelle sont situées les protéines TLR impliquées dans la réponse inflammatoire (Sano *et al.*, 2014). Ainsi, l'inhibition d'ABCG1 dans les macrophages amplifie la réponse inflammatoire en stimulant TLR4 (Yvan-Charvet *et al.*, 2008 ; Westerterp *et al.*, 2016). En revanche, la surexpression de ce transporteur réduit l'inflammation (Münch *et al.*, 2012). Cependant, il est important de préciser que ces études liant ABCG1 et la signalisation TLR4 ont été menées dans le contexte physiopathologique de l'athérosclérose et non de l'obésité.

Chez l'Homme, les résultats quant au rôle d'ABCG1 dans le contexte de l'obésité sont controversés. Comme chez la souris, l'expression d'ABCG1 est retrouvée dans le TA (Dayeh *et al.*, 2016). Frisdal *et al.* montrent que des SNP fonctionnels d'ABCG1 sont associés positivement aux diamètres des adipocytes, à la masse grasse et à l'IMC chez des patients souffrant d'obésité morbide ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$). Ces associations sont confirmées dans deux autres populations de patients : des patients souffrant d'obésité sévère (IMC compris entre 30 et 35 kg/m^2) et des patients obèses diabétiques (Frisdal *et al.*, 2015). D'autres auteurs trouvent une association entre deux autres variants d'ABCG1 et un profil lipidique défavorable (des taux élevés de TG et VLDL) et une circonférence abdominale plus importante chez des femmes obèses (Teixeira *et al.*, 2020). Par ailleurs, chez des patients dont l'IMC est inférieur à 30 kg/m^2 , on ne retrouve aucune association négative entre les polymorphismes d'ABCG1

et l'IMC (Olivier *et al.*, 2012 ; Liu *et al.*, 2014 ; Zago *et al.*, 2015). De façon intéressante, les SNP du gène *ABCG1* sont associés à une réduction plus importante de la circonférence abdominale chez des femmes obèses ayant suivi un régime hypocalorique pour perdre du poids pendant sept semaines (Teixeira *et al.*, 2020). Ces observations, prises dans leur ensemble, sous-entendent une contribution importante du transporteur ABCG1 dans le développement de l'obésité.

Les études épigénomiques d'*ABCG1* modèrent cette hypothèse. Bien qu'il ait été montré que la méthylation du gène *ABCG1* puisse être un bon prédicteur de risque de développer de l'obésité et les désordres métaboliques associés (Lee *et al.*, 2021), de nombreuses autres études démontrent une association positive entre le niveau de méthylation d'*ABCG1* et l'IMC ou encore le tour de taille (Dayeh *et al.*, 2016 ; Demerath *et al.*, 2015 ; Mendelson *et al.*, 2017 ; Kriebel *et al.*, 2016). Cette association est conservée qu'elle soit analysée dans le sang total ou dans le TA (Wahl *et al.*, 2017). Il est à noter que l'évaluation de la méthylation de l'ADN dans le sang total correspond à la méthylation dans le TA suggérant que la méthylation de l'ADN mesurée dans le sang peut être un indicateur de la méthylation au niveau du TA (Demerath *et al.*, 2015 ; Wahl *et al.*, 2017). Le niveau de méthylation du gène *ABCG1* pourrait être impliqué dans la réponse à une intervention nutritionnelle pour perdre du poids. En effet, dans une étude sur des patients en situation de surpoids ou d'obésité suivant un régime amaigrissant, une faible méthylation d'*ABCG1* est associée à une réduction plus importante de l'adiposité (poids corporel, tour de taille et poids de la graisse abdominale), contrairement aux patients présentant un fort niveau de méthylation d'*ABCG1* sanguin où cette association disparaît (Li *et al.*, 2023). Ces résultats sont soutenus par une étude montrant une régulation positive de l'expression d'*ABCG1* dans le TASC au cours de la perte et du maintien de poids suite à un régime hypocalorique chez des sujets obèses (Johansson *et al.*, 2012), ainsi que chez des souris obèses ayant suivi une restriction calorique (Edgel *et al.*, 2012).

Par ailleurs, il semble que le niveau de méthylation d'*ABCG1* puisse être influencé par la composition nutritionnelle des repas. Li *et al.* émettent l'hypothèse qu'un régime hypocalorique riche en protéines favoriserait la méthylation de l'ADN, masquant de ce fait les bénéfices d'une faible méthylation d'*ABCG1* dans un contexte de perte de poids chez des personnes obèses (Li *et al.*, 2023). Cette hypothèse pourrait être expliquée par la méthionine qui est un acide aminé très présent dans les protéines alimentaires et est un élément précurseur dans la synthèse de groupements méthyles (Zhang *et al.*, 2018 ; Ducker *et al.*, 2017). Ces éléments soutiennent un rôle différentiel d'*ABCG1* dépendant de l'environnement métabolique dans lequel il se trouve. De plus, il a été montré que l'adiposité influence la méthylation de l'ADN : la méthylation de l'ADN serait alors plutôt la conséquence qu'une cause de l'obésité (Wahl *et al.*, 2017).

Finalement, les études murines et humaines n'aboutissent pas à un consensus clair quant à la contribution du transporteur ABCG1 dans le contexte de l'obésité. D'une part, ABCG1 contribue au

stockage de TG dans l'adipocyte. Bien que ce rôle puisse être bénéfique en première intention en permettant la neutralisation des lipides, il pourrait contribuer au développement de l'obésité à long terme en participant au stockage excessif des graisses dans l'adipocyte. Cependant, ABCG1 pourrait avoir un rôle protecteur, suggéré par les études épigénomiques et de perte de poids chez les personnes souffrant d'obésité. Ces résultats soulignent donc que le rôle d'ABCG1 doit être clarifié, nécessitant des recherches supplémentaires pour mieux comprendre sa contribution dans le contexte de l'obésité.

Il est à noter également qu'ABCG1 possède un rôle dans la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 chez la souris et l'Homme, qui sont des complications métaboliques associées à l'obésité. La régulation du métabolisme du cholestérol est importante dans la fonctionnalité des îlots β pancréatiques (Brunham *et al.*, 2008). Ainsi, l'absence d'Abcg1 dans ces cellules conduit à une altération de la tolérance au glucose et de la sécrétion d'insuline chez les souris invalidées pour ce transporteur (Sturek *et al.*, 2010). Cependant, lorsque les souris sont soumises à un régime riche en graisses, l'invalidation totale d'Abcg1 semblent les protéger de l'intolérance au glucose (Buchmann *et al.*, 2007). Chez l'Homme, la méthylation d'ABCG1 est associée à la glycémie et insulínémie à jeun et à deux heures après un repas, ainsi qu'à l'indice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) (Kriebel *et al.*, 2016 ; Kulkarni *et al.*, 2015). La méthylation d'ABCG1 est également associée à la résistance à l'insuline dans le sang total, le foie ou encore le TAV (Krause *et al.*, 2019) et à un plus grand risque de développer un diabète de type 2 (Chambers *et al.*, 2015 ; Dayeh *et al.*, 2016). Par ailleurs, il a été montré que l'expression d'ABCG1 était régulée à la hausse chez dans le TA de patients obèses diabétiques comparés à des patients obèses non diabétiques (Barilla *et al.*, 2020).

Toutes ces études soutiennent un rôle majeur du transporteur ABCG1 dans le développement de l'obésité et les désordres métaboliques associés, bien que les résultats apparaissent parfois en désaccord. Ces discordances témoignent vraisemblablement des rôles multiples du transporteur ABCG1 en fonction des différents types cellulaires présents, notamment dans le TA. Des études ciblant spécifiquement l'expression d'ABCG1 dans ces types cellulaires s'avèrent donc indispensables pour une meilleure compréhension du rôle d'ABCG1 dans le développement de l'obésité et des désordres métaboliques associés.

Objectifs

L'obésité est une pathologie ayant atteint des niveaux pandémiques, avec une prévalence en constante augmentation à l'échelle mondiale. Cette hausse alarmante incite de nombreux groupes de recherches à explorer de nouvelles pistes thérapeutiques pour ralentir et limiter la progression de cette maladie. Dans cette optique, notre laboratoire a mis en lumière la contribution du transporteur membranaire ABCG1 dans le stockage de TG dans l'adipocyte et la formation de masse grasse (Frisdal *et al.*, 2015). Bien que ce rôle puisse être bénéfique en condition physiologique en participant à la fonction normale du TA, il est possible d'envisager qu'il puisse s'avérer délétère en exacerbant l'hypertrophie adipocytaire. Cette augmentation de la taille des adipocytes pourrait, en retour, favoriser le remodelage pathologique du TA dans le contexte de l'obésité induite par le régime. Ainsi, mes travaux de thèse visent à approfondir la compréhension du rôle d'ABCG1 dans l'adipocyte, en se concentrant sur son impact sur la fonctionnalité adipocytaire et la plasticité du TA au cours de l'évolution de l'obésité. De plus, j'ai examiné les conséquences du stockage de TG médié par ABCG1 dans les adipocytes sur l'apparition des désordres métaboliques associés à l'obésité tels que la résistance à l'insuline, la dyslipidémie ou encore la stéatose hépatique. Cette étude est permise grâce à la génération d'un modèle murin dans lequel l'expression d'*Abcg1* est ciblée de manière inductible et spécifique aux adipocytes matures. Ce modèle innovant nous a également permis d'explorer une potentielle approche thérapeutique grâce à l'induction de l'invalidation d'*Abcg1* dans les adipocytes de souris déjà obèses, nous permettant de caractériser la contribution de notre transporteur dans le contexte d'une obésité installée.

Remodeling of lipid homeostasis in adipocytes by ATP-Binding Cassette G1 protects from glucose intolerance and adipose tissue dysfunctions in diet-induced obesity

Authors: Canelle Reydellet¹, Veronica D. Dahik¹, Clément Materne¹, Éric Frisdal¹, Éric Bun¹, Marie Lhomme², Maharajah Ponnaiah², Lise M. Hardy¹, Lucie Poupel¹, Hervé Durand¹, Isabelle Guillas¹, Maryse Guérin¹, Wilfried Le Goff^{1*}.

Affiliations:

¹Sorbonne Université, INSERM, Foundation for Innovation in Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), UMR_S1166, F-75013 Paris, France.

²Foundation for Innovation in Cardiometabolism and Nutrition (IHU ICAN), ICAN I/O data science (MP), ICAN omics (ML), 75013 Paris, France.

*Corresponding author email: wilfried.le_goff@sorbonne-universite.fr

ABSTRACT

Obesity is a major health issue worldwide leading to multiple metabolic disorders. Among them, glucose intolerance is a key event in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. We previously uncovered the key role of ABCG1 in fat mass formation by promoting lipoprotein lipase-dependent triglyceride storage in adipocytes. Such a role suggests that ABCG1 could contribute to adipocyte hypertrophy in the context of diet-induced obesity with consequences in the obesity-associated metabolic disorders. To investigate the role of adipose ABCG1 in obesity, we generated inducible mice lacking for *Abcg1* in adipocytes under a high-fat diet. While adipocyte-specific *Abcg1* invalidation did not appear to modulate parameters related to insulin resistance in early stage of obesity, glucose tolerance was improved in advanced stages of the pathology. In adipocytes, *Abcg1* deficiency was accompanied by a major remodeling of lipid homeostasis and an enhanced insulin-independent glucose uptake and signaling pathways. Furthermore, invalidation of *Abcg1* reduced adipocyte hypertrophy and restored adipocyte health and functions. Additionally, adipose-specific *Abcg1* invalidation in obese mice improved glucose tolerance and the overall plasticity of gonadal adipose tissue. Overall, our study highlights the critical role of adipocyte-*Abcg1* in adipose tissue remodeling and glucose homeostasis in diet-induced obesity.

INTRODUCTION

Obesity is one of the most critical health challenges of the 21st century. According to the World Health Organization, one in eight individuals was classified as obese in 2022, with its prevalence more than doubling in adults and quadrupling in adolescents since 1990, reaching pandemic levels. Obesity is a multifactorial disease driven by an imbalance between caloric intake and energy expenditure, where caloric intake exceeds energy output. It is strongly associated with several metabolic disorders, including insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia, and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), all of which are major risk factors for cardiovascular diseases (1, 2).

Obesity is defined by excessive fat accumulation, primarily within adipose tissue (AT) (3). The two main types of adipose tissue are white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT), which differ in their functions. Thus, WAT primarily stores energy in the form of neutral lipids, while BAT dissipates energy via thermogenesis through heat production (4). WAT is composed predominantly of adipocytes, which governs its storage function, and a stromal vascular fraction containing non-adipocyte cells such as immune cells, endothelial cells, and adipogenic precursors. In fed states, fatty acids stored in WAT primarily originate from circulating triglycerides (TG) carried by triglyceride-rich lipoproteins (TRL) such as chylomicrons and very low-density lipoproteins (VLDL). These TRLs are hydrolyzed by lipoprotein lipase (LPL), releasing free fatty acids (FFA) that are captured by adipocytes and stored as TG in their lipid droplet (5, 6). Additionally, adipocytes can synthesize FFA from glucose through *de novo* lipogenesis (7). During energy demand, TG stored in adipocytes undergo lipolysis, releasing fatty acids that are oxidized via β -oxidation to meet the body's energy needs (8). These dynamic processes reflect the plasticity of AT, essential for maintaining energy homeostasis under physiological conditions.

However, when energy intake chronically exceeds expenditure, as in diet-induced obesity, AT plasticity becomes compromised. The over-accumulation of TG in adipocytes leads to cell hypertrophy, diminishing their storage capacity and causing cellular senescence and death. This loss of adipocyte function disrupts AT remodeling (9). As AT expands, insufficient vascularization leads to hypoxia, triggering stress responses and the release of pro-inflammatory cytokines (10). This inflammatory state is exacerbated by macrophages infiltration, which organize into crown-like structures around dead adipocytes, perpetuating chronic low-grade inflammation (11,12). Consequently, AT becomes dysfunctional, insulin-resistant, inflamed, and fibrotic. Additionally, hypertrophic adipocytes exhibit impaired lipolytic regulation, resulting in uncontrolled FFA release, contributing to dyslipidemia and ectopic fat deposition in non-adipose tissues like the liver, increasing the risk of cardiovascular diseases (13).

The membrane ATP-binding cassette G1 (ABCG1) transporter was initially identified as promoting cholesterol efflux to high-density lipoproteins (HDL) notably in the context of cardiovascular

disease (14). However, total deletion of *Abcg1* in mice was reported to protect against diet-induced obesity (15) and our group demonstrated the important role of ABCG1 expression in adipocyte on TG storage, fat mass growth and human obesity (16). Mechanistically, we uncovered that ABCG1 controls LPL activity by promoting sphingomyelin efflux, TRL hydrolysis, FFA release and TG storage in adipocytes. However, we also observed that elevated ABCG1 expression is associated with increased fat mass and corpulence in three independent cohorts of obese patients (16). Taken together, these findings suggest a potential dual role for ABCG1 in adipocyte (17). Thus, under physiological conditions, ABCG1 would ensure a proper AT function by facilitating fat storage in adipocytes, whereas in the context of obesity, ABCG1 expression could exacerbate TG accumulation and promote adipocyte hypertrophy. This uncontrolled hypertrophy could lead to impaired functions of both adipocyte and AT and to the development of metabolic disorders in the context of obesity.

To address this hypothesis, the aim of this study was to investigate the consequences of the specific *Abcg1*-mediated TG storage in adipocytes on the onset of metabolic disorders associated with obesity development. Our findings in a mouse model with an inducible specific deletion of *Abcg1* in adipocyte shed light on the critical role of *Abcg1* on glucose intolerance and AT dysfunctions in the advanced stage of diet-induced obesity. Interestingly, our study suggests that mitigating *Abcg1* expression in installed obesity could attenuate these deleterious effects.

MATERIALS AND METHODS

Mice

Abcg1^{flox/flox} mice on a C57/BL6 background (Jackson Laboratories) were crossed with *Adipoq*CreER^{T2} mice (provided by Dr. Stephan Offermanns, Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research, Germany) to generate tamoxifen inducible adipocyte-specific *Abcg1* knockout mice (*Abcg1^{ADIPKO}*). DNA was extracted from tail sample (NucleoSpin DNA RapidLyse, Macherey-Nagel) and the presence of Cre recombinase was verified by PCR (DreamTaq Green PCR Master Mix (2X), ThermoFisher Scientific) with Cre recombinase specific primers. *Abcg1^{ADIPKO}* mice and their controls littermate controls (Ctrl, *Abcg1^{flox/flox}*) were housed in a controlled environment (22°C, 12h light-dark cycle, specific pathogen-free conditions) with *ad libitum* access to a standard chow diet and water. At the age of 7 weeks, tamoxifen dilute in oil was administered by oral gavage (100 mg/kg) to *Abcg1^{ADIPKO}* mice and their control littermates on 5 consecutive days then one injection every 3 weeks to maintain Cre activity. At the age of 8 weeks, mice were fed a high-fat diet (60% fat, Research Diet D12492) for a maximum 30 weeks to reach the late stage of diet-induced obesity. To mimic a therapeutic strategy, tamoxifen injections (as describe above) were performed in an independent group of *Abcg1^{flox/flox} / Adipoq*CreER^{T2} mice after 8 weeks under high-fat diet. Mice were sacrificed by cervical dislocation and tissues were collected, snap frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C for further analysis.

In vivo measurement

For oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin tolerance test (ITT), mice were fasted for 5h and administered 2g/kg of glucose by oral gavage and 1 UI/kg of insulin (Eli Lilly) by intraperitoneal injection, respectively. Glycemia was measured at indicated time points using the Accu-Check Guide system (Roche). Fasting plasma insulin levels were quantified using the Mouse Ultrasensitive Insulin ELISA (Alpco). Plasma adipokines and cytokines were measured with the MILLIPLEX Mouse Metabolic Hormone Expanded Panel assay (Millipore) and the MAGPIX device (Luminex) system according to the manufacturer's instructions. Plasma triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and free cholesterol (FC) concentrations were quantified with an autoanalyzer (Indiko+) using specific reagents (ThermoFisher).

Adipocytes and stromal vascular fraction isolation

Gonadal adipose tissues were excised, minced and digested in DMEM containing 2.5mg/ml collagenase D (Roche) for 30 min at 37°C. The lysate was dissociated through a 70µm pored cell strainer and centrifuged at 1,800 rpm for 5min. The supernatant containing mature adipocytes was collected, snap frozen and stored for further studies. The stromal vascular fraction (cell pellet) was washed, resuspended in ACK lysis buffer for 5 min at room temperature and centrifuged. Recovered cells were kept on ice for staining or snap frozen and stored for further analysis.

Quantitative RT-PCR

Total RNA was extracted from adipose cell culture or tissues or isolated adipocytes using the RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen) according to the manufacturer's instructions. Reverse transcription (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, ThermoFisher Scientific) and real-time quantitative PCR were performed using a LightCycler LC480 (Roche) with sequence specific primers. mRNA expression levels were normalized to 3-4 housekeeping genes. Data were expressed as a fold change in mRNA levels relative to control values.

Western blot

Mice were fasted for 5h and injected with 8 UI/kg of Insulin (Eli Lilly). After 5 minutes, mice were sacrificed and tissues were collected. Samples were extracted in RIPA lysis buffer (1mM EDTA, 1mM EGTA, 50mM NaF, 50mM Tris, 10mM glycerophosphate, 20mM pyrophosphate, Triton 1%, pH 7.4) containing protease and phosphatase inhibitors (Roche). Proteins were separated on a 4-12% Bis-Tris gel (Invitrogen) and transferred onto nitrocellulose membranes. Membranes were subsequently blocked with casein for 1h at RT, then incubated with primary antibodies against pAKT-Ser473 (Cell Signaling, 9271) and AKT (Cell Signaling, 9272) overnight. After incubation with fluorescent secondary antibodies, proteins were visualized with the Odyssey infrared imaging system (LI-COR Bioscience) and quantified with ImageJ (Fiji).

Quantification of liver fat content

Quantification of liver lipid content was performed by a modified Folch method. Briefly, approximately 50mg of tissue were mechanically homogenized in chloroform-methanol (3:1) solution, agitated for 2h and centrifuged at 2200rpm for 20min. The supernatant was collected and added to 50µl of chloroform-methanol (3:1) solution containing 1% Triton X-100. Solvents were evaporated at 60°C and the remaining fatty phase was resuspended in water and used for quantification of TG content. Quantification was performed using colorimetric assay using reagent kit (ThermoFisher).

Culture of 3T3-L1 adipocytes

The 3T3-L1 preadipocytes (provided by Dr. J. Pairault, Paris) were maintained in DMEM supplemented with 10% calf serum and 2 mmol/L glutamine. Differentiation of confluent preadipocytes was initiated with 0.25 µmol/L insulin, 1.25 µmol/L dexamethasone, and 250 µmol/L 3-isobutyl-methyl-1-xanthine in DMEM (4.5 g/L glucose) supplemented with 10% FBS. After 3 days, the culture medium was switched to DMEM (4.5 g/L glucose) supplemented with 10% FBS and 100 nmol/L insulin, which was replaced every other day for 15 days in order to obtain mature adipocytes.

Generation of stable *Abcg1* knockdown 3T3-L1 adipocytes

Lentiviral particles expressing control short hairpin RNAs (shRNA) or targeting the cDNA sequence of the murine *Abcg1* gene were generated as previously described (16). 3T3-L1 preadipocytes were plated in 6-well plates (1×10^5 cells per plate) in DMEM supplemented with 10% calf serum. After 48 h, the medium was aspirated and cells were infected with 1 mL containing lentiviral particles expressing control shRNA (Ctrl) or shRNAs targeting the cDNA sequence of the murine *Abcg1* gene (NM_009593) (*Abcg1* KD) (Sigma). Selection of virus-transduced 3T3-L1 preadipocytes was achieved by incubation with 4 μ g/mL puromycin (Invitrogen) for 6 days. Stable control and *Abcg1* KD 3T3-L1 clones then were trypsinized and reseeded into DMEM (4.5 g/L glucose) supplemented with 10% FBS and differentiated into adipocytes, as described above.

Glucose uptake

For glucose uptake, stable control and *Abcg1* KD 3T3-L1 adipocytes were starved overnight then incubated with 10mM of glucose analog 2-deoxyglucose (2-DG) for 20 minutes after a stimulation (or not) of 1 μ M insulin for 20 minutes. Cells were washed and glucose uptake by cells was measured with fluorometric assay kit according to manufacturer's instructions (MAK084, Sigma-Aldrich).

Flow cytometry

Cells from the stromal vascular fraction were stained with viability dye (Fixable Viability Dye, eBiosciences) for 15 min, blocked with an FcR blocking reagent (Miltenyi Biotech) for 30 min and stained for surface markers: CD45 (BD Biosciences, 564279), CD3 (BD Biosciences, 555332), CD11b (eBiosciences, 48-0112-82), CMH-II (eBiosciences, 56-5321-82), F4/80 (eBiosciences, 17-4801-82), CD64 (eBiosciences, 12-0641-82). Acquisition was performed on a LSR II Fortessa Analyzer (BD Biosciences). Data were analyzed with FlowJo software (TreeStar, Ashland, OR, USA).

Lipidomics

For lipidomic analysis, lipids from stable Ctrl and *Abcg1* KD 3T3-L1 cells were extracted using a modified Bligh and Dyer protocol. Briefly samples supplemented with a mixture of internal standards were mixed with 1600 μ L of acidified methanol:0.1N HCl (1:1 v/v) and 800 μ L chloroform as described elsewhere (18, 19). The lower organic phase was dried, lipids were reconstituted into 40 μ L of LC/MS compatible solvent and lipids quantified by LC-ESI/MS/MS using a prominence UFLC and a QTrap 4000 mass spectrometer. For quantification of phospholipid and sphingolipids, sample (4 μ L) was injected to a kinetex HILIC 2.6 μ m 2.1x150mm column. Mobile phases consisted of water and acetonitrile containing 30mM ammonium acetate and 0.2% acetic acid. Lipid species were detected using scheduled multiple reaction monitoring (sMRM) in the positive-ion mode reflecting the headgroup fragmentation of each lipid class. For quantification of neutral lipids (cholesterol esters, diacylglycerides, triacylglycerides), sample (4 μ L) was injected to an Ascentis C18 2.7 μ m 2.1x150mm

column. Mobile phases consisted of A (acetonitrile/water(60:40)) and B (isopropanol/acetonitrile (90:10)) in the presence of ammonium formate and formic acid. Lipid species were detected using sMRM in the positive-ion mode reflecting the neutral loss of (RCOO + NH₃) for DAG and TAG, the product ion scan of m/z 369 (cholesterol – H₂O) for CE. Quantification of phospholipids, sphingolipids and neutral lipids was performed in positive-ion mode. Sample was injected to a Kinetex HILIC 2.6µm 2.1x150mm column (Phenomenex, CA, USA). Mobile phases consisted of water and acetonitrile containing ammonium acetate and acetic acid. Lipid species were detected using scheduled multiple reaction monitoring (sMRM) and quantified using thirty-seven calibration curves specific for the 16 individual lipid subclasses and up to 12 fatty acid moieties. More abundant lipid species were quantified from a 10-fold diluted sample. An in-house developed R script was used to correct for isotopic contribution to MRM signals from HILIC separation as adapted from Ejsing CS *et al.* (20). All internal standards were purchased from Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL, USA). LC/MS grade or UPLC grade solvents were used without further purification and obtained from Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA). Statistical analysis was performed with MetaboAnalyst software 5.0 (21).

Statistical analyses

Data are shown as mean ± SEM. Comparisons of two groups were performed by a 2-tailed Student's test or a Mann-Whitney test according to the normal distribution of data and comparisons of three or more groups were performed by ANOVA test. All statistical analyses and graphs were performed using Prism software from GraphPad (San Diego, CA, USA).

RESULTS

Specific invalidation of *Abcg1* in adipocytes improves glucose tolerance in advanced stages of obesity in mice.

We first aimed to characterize *Abcg1* expression profile in AT of our *Abcg1*^{ADIPKO} mice and their control littermate (*Abcg1*^{flox/flox}) under a high-fat diet (HFD) during the development of obesity. First, we confirmed that *Abcg1* was ubiquitously expressed in all types of AT deposits, with subcutaneous white AT (scWAT) showing the highest expression compared to gonadal white AT (gWAT) and brown AT (BAT) of control mice (Fig. 1A). In gWAT, *Abcg1* was more expressed in adipocytes rather than in the stromal vascular fraction (Fig. 1B and C). Furthermore, *Abcg1* mRNA levels increased in adipocytes during the diet-induced obesity development in control mice, whereas an augmentation was mainly observed at 8-week of HFD in stromal vascular fraction (Fig. 1B and C). We also confirmed that *Abcg1* expression was significantly strongly reduced, specifically in mature adipocytes from *Abcg1*^{ADIPKO} mice (Fig. 1B), its expression remained unaltered in stromal vascular fraction (Fig. 1C). The invalidation of *Abcg1* is observed in white AT deposit (Fig. 1D, -44% (p<0.0005) in gWAT, -70% (p<0.005) in scWAT), with a trend towards *Abcg1* invalidation in BAT (Fig. 1D, -30%, p = 0.09).

To assess the impact of adipose *Abcg1* deficiency in diet-induced obesity and associated metabolic disorders, we placed *Abcg1*^{ADIPKO} mice and their control littermates on a HFD for 30 weeks. No difference was observed on the weight gain (Fig. 1E-F) and gWAT weight (Fig. 1G) between both groups during this period. While HFD was without effect on glucose tolerance, insulin sensitivity and fasting blood glucose after 10 weeks of diet (Fig. 1H, I and J), we observed that glucose tolerance and fasting blood glucose were significantly improved after 28 weeks of diet in *Abcg1*^{ADIPKO} mice (Fig. 1K and M), without any modification on insulin sensibility (Fig. 1L). However, improved insulin-independent phosphorylation of AKT protein was observed in gWAT from *Abcg1*^{ADIPKO} mice compared to Ctrl animals, such an effect being not detected upon induction with insulin (Fig. 1N). Together, these results indicate that specific *Abcg1* invalidation in adipocytes attenuates glucose tolerance in advanced stages of obesity potentially through a mechanism involving the pAKT pathway in a non-insulin-sensitive pathway.

Specific invalidation of *Abcg1* in adipocytes promotes a persistent alteration of fatty acid metabolism in diet-induced obesity in mice.

Loss of adipocyte function in response to excessive hypertrophy and adipocyte senescence are features to obesity. Indeed, lipid synthesis and storage are altered which is accompanied by an increase of lipolysis and a decrease of the formation of new adipocytes by adipogenesis. To investigate these functions, we isolated adipocytes from gWAT of *Abcg1*^{ADIPKO} mice and their control littermate after 10 and 30 weeks of HFD to study the contribution of *Abcg1* during obesity progression. At an early

stage of obesity (10 weeks of HFD), no difference on mRNA levels of genes involved in adipogenesis was observed (*C/ebpa* and *C/ebpβ*) although a trend to the decrease of *Pparγ* was noted (- 57%, $p = 0.09$, Fig. 2A). In adipocytes from *Abcg1*^{ADIPKO} mice, the expression of *Lpl* (-32%, $p < 0.005$), *Fasn* (-72%, $p < 0.05$) and *Elovl6* (- 44%, $p < 0.05$) was reduced highlighting a potential alteration of FA metabolism in *Abcg1*^{ADIPKO} mice (Fig. 2B). Additionally, *Glut1* mRNA level was significantly upregulated (+50%, $p < 0.05$), suggesting that insulin-independent glucose uptake could be increased in *Abcg1*^{ADIPKO} mice (Fig. 2B) in early stages of diet-induced obesity. However, expression of key genes involved in TG lipolysis (*Atgl* and *Hsl*) and lipophagy (*Lipa*) gene expression were not modulated between *Abcg1*^{ADIPKO} and control mice (Fig. 2C). Specific invalidation of *Abcg1* in adipocytes appeared to reduce adipocyte senescence illustrated by a reduction of *Cdkn2a* expression (- 42%, $p < 0.05$, Fig. 2D). In agreement with a role of *Abcg1* in TG storage, adipocyte diameter was smaller in *Abcg1*^{ADIPKO} mice than in Ctrl animals at early stages of obesity (Fig. 2E).

Those effects were confirmed and even amplified in advanced stages of obesity following 30 weeks of HFD. Thus and as expected, *Pparγ* expression was significantly reduced (-58%, $p < 0.05$) in *Abcg1*-deficient adipocytes whereas that of genes related to adipogenesis was not altered (Fig. 2E). A more marked alteration of FA metabolism including uptake (*Cd36*), lipogenesis (*Fasn* and *Chrebp*) and storage (*Plin1* and *Plin4*) was evidenced in *Abcg1*-deficient adipocytes in advanced stages of obesity (Fig. 2G). Interestingly, a significant upregulation of *Lipa* was also observed in adipocytes from *Abcg1*^{ADIPKO} mice as compared to control mice (Fig. 2H), which is coherent with the reduced TG storage in those adipocytes (22). However, and similarly to the early stage, no alteration of the expression of genes involved in lipolysis was noted (Fig. 2H) whereas *Cdkn1a* mRNA levels, a marker of senescence, were found more elevated in *Abcg1*^{ADIPKO} mice (Fig. 2I). Finally, the lower adipocyte diameter still persisted in *Abcg1*^{ADIPKO} mice after 30 weeks of HFD (Fig. 2J).

To conclude, these findings suggest that adipocyte-specific *Abcg1* invalidation in mice allows a marked alteration of fatty acid storage which could reduce adipocyte hypertrophy in advanced stages of obesity.

Invalidation of *Abcg1* expression leads to a major modulation of the lipidome and an improved glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes.

To elucidate mechanisms underlying the impact of *Abcg1* deficiency on glucose and fatty metabolism in adipocytes, we generated stable *Abcg1* knock-down (KD) 3T3-L1 adipocytes using lentiviral particles expressing short hairpin RNA targeting the *Abcg1* gene as previously described (16). First of all, we validated the efficacy of the silencing of *Abcg1* into mature adipocytes (Supp. Fig. 1A) as well as our previous observations that *Abcg1* KD led to a marked reduction of the expression of key genes expression involved in adipogenesis including *Pparγ* (Supp. Fig. 1B). In addition, and in agreement with our findings in *Abcg1*^{ADIPKO} mice, *Abcg1* KD cells led to a marked decrease of mRNA levels of genes involved in FA uptake, synthesis and storage (Supp. Fig. 1C). Moreover, the significant

reduction of *Atgl* and *Hsl* expression upon *Abcg1* silencing reinforced the role of *Abcg1* in TG storage in 3T3-L1 adipocytes (Supp. Fig. 1D).

In order to further explore the impact of the *Abcg1* deficiency in lipid homeostasis, we performed lipidomic analysis by ESI-LC-MS/MS in both control and *Abcg1* KD 3T3-L1 adipocytes. Consistent with the role of ABCG1 in SM efflux and TG storage, we observed an enrichment of the abundance of sphingomyelin (SM) together with a reduction of that of TG in *Abcg1* KD adipocytes in comparison to control cells (Fig. 3A). An overall increase of sphingolipid (SM, DHSM, Cer and DHC) and phospholipid (LPC, LPE, PEp, PC, PI, PS and PG) classes were detected upon *Abcg1* silencing in 3T3-L1 adipocytes (Fig. 3A), underlying the major role of *Abcg1* in lipid metabolism in adipocytes. Elevation of the amount of the PE class was accompanied by an increase of the PC/PE ratio (Fig. 3B) reflecting potential modification in membrane fluidity. This hypothesis was reinforced by the observation that the saturation level of FA (SFA+MUFA/PUFA) in phospholipids was significantly reduced in *Abcg1* KD 3T3-L1 adipocytes (Fig. 3C), an effect showing a higher abundance of PUFA species.

As detected in gWAT from *Abcg1*^{ADIPKO} mice, the silencing of *Abcg1* expression led to an enhanced AKT phosphorylation in mature 3T3-L1 adipocytes (Fig. 3D) which was accompanied by a marked elevation of 2-Deoxyglucose uptake, both in a non-insulin-sensitive pathway (Fig. 3E). These effects being not detectable upon stimulation with insulin.

These findings demonstrated that beyond the modulation of the SM and TG content, *Abcg1* has a profound impact on lipid homeostasis in mature adipocytes which triggers an improvement of the glucose uptake.

Specific invalidation of *Abcg1* in adipocytes triggers the remodeling of gonadal adipose tissue in diet-induced obesity in mice.

In obesity, uncontrolled adipocyte hypertrophy is the driving force behind altered AT plasticity. This latter being illustrated by the development of hypoxia, fibrosis and inflammation in AT, especially in gWAT in mice, which further contribute to the loss of adipose tissue plasticity (23). In this context, we evaluated the impact of adipocyte-*Abcg1* deficiency on the structure of gWAT from *Abcg1*^{ADIPKO} mice and their control littermate during obesity progression. In both early (10-week HFD) and late (30-week HFD) stages of obesity, specific *Abcg1* invalidation in adipocyte led to a significant decrease of *Hif1a* mRNA levels (-43%, $p < 0.005$ and -35%, $p < 0.05$, respectively, Fig. 4A and B), which is the key marker of hypoxia. However, this result was very likely not accompanied with a potential increase of angiogenesis, as illustrated by the absence of effect on *Vegfa* expression (Fig. 4A and B). In addition, the expression of genes involved in tissue fibrosis development was found randomly either upregulated or downregulated (Fig. 4C-D) in gWAT from *Abcg1*^{ADIPKO} mice suggesting that *Abcg1* deficiency did not impact fibrosis of gWAT during diet-induced obesity. Also, no differences were observed in the mRNA levels of genes contributing to low-grade inflammation between the two groups of mice (Fig.

4E-F). These observations were reflected in the plasma concentrations of pro-inflammatory cytokine TNF α et chemokine CCL2 in mice at the late stage of obesity (Supp. Fig. 2A). Finally, quantification of circulating hormones, adipokines and incretins at the late stage of obesity revealed a significant reduction of plasma pancreatic peptide (PP) and leptin concentrations in *Abcg1*^{ADIPOKO} mice as compared to control animals (Supp. Fig. 2B).

Taken together, these results suggest that specific invalidation of *Abcg1* in adipocyte may attenuate adipose tissue hypoxia during all stages of obesity.

Adipose-*Abcg1* invalidation improves adipocyte metabolic health and promote adipose tissue remodeling in obese *Abcg1*^{ADIPOKO} mice.

Because our findings on the invalidation of *Abcg1* expression in adipocytes prior the development of diet-induced obesity support a beneficial role of *Abcg1* on glucose homeostasis and AT remodeling, we next tested the impact of such an intervention in diet-induced obese mice exhibiting all the features of installed obesity. To achieve this goal, we took advantage of our tamoxifen-inducible adipocyte-specific *Abcg1* knockout mouse model. A new independent group of *Abcg1*^{fl α /fl α} / *Adipoq*CreER^{T2} and their control littermates were subjected to an 8-week HFD and injected afterwards with tamoxifen (using a similar protocol than above). Then, *Abcg1*^{ADIPOKO} mice were maintained on HFD up to 20 weeks. As shown in figure 5A, this approach led to a robust reduction of *Abcg1* expression in gWAT from obese *Abcg1*^{ADIPOKO} mice (- 69%, p<0.05). Similarly, to what observed in *Abcg1*^{ADIPOKO} mice fed a HFD (Fig.1), no differences were detected between the two groups of mice on body weight (Fig. 5B), weight gain (Fig. 5C) and gWAT weight (Fig. 5D) after 20 weeks of HFD. Moreover, in this model, the effect of *Abcg1* invalidation in adipocytes in obese mice on the improvement of glucose tolerance was maintained (Fig. 5E) while insulin sensitivity (Fig. 5F) and fasting glycemia (Fig. 5G) were unaffected.

At the cellular level, invalidation of *Abcg1* in adipocytes from obese mice led to significant reduction of the expression of adipogenic genes (*C/ebpa* and *C/ebp β*) as well as genes involved in FA metabolism, including transport (*Fabp4*), lipogenesis (*Acc1*, *Fasn*, *Elovl6* and *Chrebp*) and storage (*Plin2* and *Plin4*) (Fig. 5I), and TG hydrolysis (*Atgl*) (Fig. 5J). Interestingly, a marked reduction in mRNA levels of senescence-associated genes such as *Cdkn2a* and *Trp53* was detected in adipocytes from obese *Abcg1*^{ADIPOKO} mice (Fig. 5K). Collectively, these findings indicate that specific *Abcg1*-invalidation in adipocytes in obese mice can enhance adipocyte metabolic health by reducing their hypertrophy and senescence.

At the tissue level, *Abcg1* invalidation in adipocyte in obese mice led to a significant decrease in *Hif1 α* gene expression as observed in *Abcg1*^{ADIPOKO} mice fed a HFD (Fig. 4), though this effect was not accompanied with an improved angiogenesis, as suggested by the decreased *Vegfa* mRNA levels in gWAT of obese *Abcg1*^{ADIPOKO} mice (Fig. 5L). Strikingly, mRNA levels of two types of collagens, *Col1a1* and *Col6a1*, were significantly lower in obese *Abcg1*^{ADIPOKO} mice than in control mice,

suggesting a reduced AT fibrosis (Fig. 5M). In addition, obese *Abcg1*^{ADIPKO} mice exhibited a significant reduction of macrophage marker (*F4/80*) and pro-inflammatory cytokine (*Il-6*) expression (Fig. 5N) in gWAT suggesting a lower amount of pro-inflammatory macrophages in this tissue than in obese control mice. This was further confirmed by a reduced macrophage count, as assessed by flow cytometry, in the stromal vascular fraction isolated from gWAT of *Abcg1*^{ADIPKO} mice as compared to control animals (Fig. 5O). Moreover, the number of leucocytes (Fig. 5P) and antigen-presenting cells (Fig. 5Q) was significantly decreased in the stromal vascular fraction of obese *Abcg1*^{ADIPKO} mice whereas no differences were observed for lymphocytes and monocytes count (Fig. 5R and 5S). Despite a lower inflammation in gWAT, and similarly to what observed in *Abcg1*^{ADIPKO} mice fed a HFD (Fig. 4), no difference in the plasma concentrations of chemokine CCL2 and pro-inflammatory cytokine TNF α was detected (Supp. Fig. 2C). Additionally, quantification of circulating hormones, adipokines and incretins highlighted a lower concentration of glucagon and pancreatic polypeptide (PPY) in plasma from *Abcg1*^{ADIPKO} mice than in control mice (Supp. Fig. 2D).

Taken together, these findings first suggest that invalidation of *Abcg1* in adipocytes at the obese state recapitulates the beneficial effects of the invalidation observed prior to the development of diet-induced obesity. More importantly, the delayed lack of *Abcg1* appears to restore AT plasticity and functionality by decreasing tissue hypoxia, fibrosis and inflammation.

Impact of *Abcg1* deficiency in adipocytes on circulating lipids and HFD-induced steatosis.

We next intended to examine whether *Abcg1*-deficiency in adipocyte may affect obesity-associated metabolic disorders such as dyslipidemia and liver steatosis in mice. No differences were observed on plasma total and free cholesterol concentrations (Fig. 6A and D) as well as on liver weight (Fig. 6B and E) and hepatic triglyceride content (Fig. 6C and F) in both models of *Abcg1* deficiency in adipocytes (before and after diet-induced obesity). It is however noteworthy that *Abcg1* invalidation in adipocytes from obese mice led to a significant decrease of plasma triglycerides concentration (Fig. 6D).

Overall, despite a major role in gWAT, specific invalidation of *Abcg1* in adipocyte appears to have no effect on obesity-associated metabolic disorders such as dyslipidemia and liver steatosis.

DISCUSSION

In this study, we identified a new pathway controlled by *Abcg1* affecting glucose and FA metabolism in adipocytes that contributes to a deterioration of adipocyte health, gonadal AT dysfunctions and non-insulin-sensitive glucose intolerance. Interestingly, the specific inhibition of *Abcg1* in adipocytes from diet-induced obese mice allows an attenuation of these metabolic disorders opening new insights in the therapeutic management of obese individuals.

Generation of an original mouse model of inducible specific deletion of *Abcg1* in adipocytes made us able to explore the impact of *Abcg1* deficiency at all stages of diet-induced obesity including early and late stages as well as before and after the diet-induced obesity. This approach uncovered the sequential role of *Abcg1* on adipocyte phenotype, glucose intolerance and adipose tissue dysfunctions, respectively. As soon as the early stage of the diet-induced obesity, our *in vivo* findings confirmed our previous observation that *Abcg1* plays a key role in adipocyte size by promoting TG storage (16). This effect persists all along the development of obesity and is also apparent when *Abcg1* expression is targeted in obese mice, highlighting the robustness of this mechanism. Lipidomic analysis in 3T3-L1 mature adipocytes confirmed the *Abcg1*-mediated export of SM and the subsequent TG accumulation but equally brought to light the major impact of *Abcg1* in lipid homeostasis in adipocytes. Thus, *Abcg1* promotes a major lipid remodeling characterized by an overall increase of the amount of phospholipid classes, except PE, together with a decrease of that of sphingolipid classes other than SM. Interestingly, such a modification in the lipidome of adipocytes is in total coherence with findings in human adipocytes exhibiting an induced ABCG1 expression upon G protein pathway suppressor 2 (GPS2) deficiency (24). Although the consequences of the alteration of the lipidome in adipocytes lacking *Abcg1* needs to be further explored, it is tempting to propose that this latter allows a profound modification of membrane lipid remodeling with consequences in membrane structure and functions. This is further supported by our observation that PC/PE ratio and PUFA content of phospholipids, which were described to modulate membrane fluidity and proteome (25, 26), were markedly altered in *Abcg1*-deficient adipocytes. Although the reduced SM export together with the increased TG storage contributes to the modification of lipidome in adipocytes lacking *Abcg1*, this latter very likely also resulted from the marked decrease of lipogenesis in those cells.

Recent studies using single-nucleus resolution (27) or spatial transcriptomic (28) identified several subpopulations of adipocytes from WAT. *Abcg1* was proposed to be a marker of stressed lipid-scavenging adipocytes (SLSA) expressing genes involved in lipid absorption and transport suggesting that accumulated lipids originated from absorption rather *de novo* lipogenesis (27). This is in total accordance with the previous described role of *Abcg1* in the LPL-mediated uptake and storage of FFA in adipocytes (16). Moreover, SLSA exhibited a higher expression of genes involved in hypoxia and were subjected to hypertrophy during obesity. However, the present study reveals that *Abcg1* plays also an important role in lipogenic adipocytes (LGA) characterized by a high expression of *Pparγ* and a high

capacity of *de novo* lipogenesis (27), these pathways being strongly repressed in Abcg1-deficient adipocytes during obesity.

Our study also demonstrated that the alteration of FA metabolism in Abcg1-deficient adipocytes is followed by an induction of glucose uptake in the adipocyte and an improvement of glucose tolerance at a later stage of diet-induced obesity and in already installed obesity. Interestingly, the increase of glucose uptake in adipocyte lacking Abcg1 is non-insulin-sensitive, a finding in adequation with the unaltered insulin sensitivity in *Abcg1*^{ADIPKO} mice fed an HFD. However, the *Chrebp* expression in adipocyte was markedly downregulated upon invalidation of Abcg1. Although a reduced *Chrebp* expression is in line with the impaired lipogenesis, this result is however in disagreement with the elevation of the glucose pool in Abcg1-deficient adipocytes. Taken together, these findings led us to suggest that the overloading of glucose could be redirected in others metabolic pathways such as gluconeogenesis, lactate production or used for energy production. Further investigations are then needed to decipher this apparently contrasting observations. In addition, the mechanism underlying the increased glucose uptake in adipocytes lacking Abcg1 is still unknown. We propose that the major membrane lipid remodeling observed upon Abcg1 deficiency could favor the formation of specific membrane lipid domains favoring the surface localization of a non-insulin-sensitive glucose transporter such as Glut1. Another mechanism could involve the activation of cAMP-dependent protein kinase (PKA) and the production of cAMP which was previously reported to release Glut1 for surface localization and to stimulate glucose uptake in adipocyte (29).

Our working hypothesis was based on the idea that the reduction of TG storage in adipocyte lacking Abcg1 might attenuate hypertrophy and protect against AT dysfunction during obesity. This was confirmed in the late stage of diet-induced obesity in *Abcg1*^{ADIPKO} mice who exhibited an improved glucose tolerance and a potential reduction of hypoxia in gWAT. However, this protective effect was exacerbated upon invalidation of Abcg1 expression in adipocytes from obese mice through an improvement of adipocyte health and attenuation of AT dysfunctions characterized by a reduction of senescence, hypoxia, fibrosis and inflammation, respectively. Thus, a decrease of the amount of macrophages in gWAT was detected but without affecting the previously described metabolically activated phenotype identified through the presence of Trem2 and Cd9 markers (30). This inflammation attenuation could be originated from different roots. The first one could involve the reduced release of FFA consecutive to the diminished Lpl activity upon Abcg1 deficiency in adipocytes which would attenuate the induction of inflammatory pathways in adipose tissue macrophages and adipocytes. The second one could result from a reduction of lipid raft formation through the impaired cholesterol efflux to HDL in Abcg1-deficient adipocytes (16) which was previously reported to activate palmitate-induced inflammatory pathways in adipocytes (31).

However, these beneficial effects on glucose tolerance, adipocyte health and AT functions upon Abcg1 deficiency in adipocytes from diet-induced obesity was surprisingly not accompanied by a decrease in the obesity-associated metabolic disorders, including insulin resistance and liver steatosis.

To note that circulating TG concentrations were reduced in obese *Abcg1*^{ADIPKO} mice suggesting a potential attenuation of circulating dyslipidemia. A more complete analysis of the consequences of Abcg1-deficiency in adipocytes in others tissues targeted in diet-induced obesity such as skeletal muscles, heart and pancreas appears therefore needed. When compared to results from studies investigating knockout of Abcg1 in mice fed a HFD (15) or *ABCG1* single-nucleotide polymorphisms (SNP) in obese patients (16), our findings help to elucidate the cell- and tissue-specific role of Abcg1 during obesity. Then, our present study reveals that the specific expression of Abcg1 in adipocyte contributes to glucose intolerance, adipocyte hypertrophy and AT dysfunction in obesity without affecting the effects of whole body Abcg1 expression previously reported on locomotor activity, gain weight, insulin sensitivity and resistance as well as liver steatosis (15). Taken together, the present and previous studies highlighted the major role of Abcg1 in the development of obesity through action in different metabolic pathways in specific cells or tissues.

To conclude, our study put forward the potential beneficial action of inhibiting Abcg1 specifically in adipocyte in order to lessen adipocyte hypertrophy and unhealth as well as AT deterioration and glucose intolerance in obese individuals opening new perspectives for future therapies.

REFERENCES

- 1 - Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* **15**, 288–298 (2019). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s41574-019-0176-8>
- 2 - Harvey I, Boudreau A, Stephens JM. Adipose tissue in health and disease. *Open Biol.* 2020 Dec;10(12):200291. doi: 10.1098/rsob.200291. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33292104; PMCID: PMC7776562.
- 3 - Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, Leibel RL. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017 Aug 1;38(4):267-296. doi: 10.1210/er.2017-00111. PMID: 28898979; PMCID: PMC5546881.
- 4 - Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):142-149. English. doi: 10.24875/GMM.M20000356. PMID: 32285854.
- 5 - Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jul;1841(7):919-33. doi: 10.1016/j.bbaliip.2014.03.013. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24721265.
- 6 - Thompson BR, Lobo S, Bernlohr DA. Fatty acid flux in adipocytes: the in's and out's of fat cell lipid trafficking. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Apr 29;318(1-2):24-33. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.015. Epub 2009 Aug 29. PMID: 19720110; PMCID: PMC2826553.
- 7 - Eissing L, Scherer T, Tödter K, Knippschild U, Greve JW, Buurman WA, Pinnschmidt HO, Rensen SS, Wolf AM, Bartelt A, Heeren J, Buettner C, Scheja L. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- β and metabolic health. *Nat Commun.* 2013;4:1528. doi: 10.1038/ncomms2537. PMID: 23443556; PMCID: PMC3740744.
- 8 - Kolditz CI, Langin D. Adipose tissue lipolysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 Jul;13(4):377-81. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833bed6a. PMID: 20531174.
- 9 - Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187. PMID: 31573548; PMCID: PMC6763230.
- 10 - Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, Wang ZV, Landskroner-Eiger S, Dineen S, Magalang UJ, Brekken RA, Scherer PE. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol.* 2009 Aug;29(16):4467-83. doi: 10.1128/MCB.00192-09. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19546236; PMCID: PMC2725728.
- 11 - Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007 Jan;117(1):175-84. doi: 10.1172/JCI29881. PMID: 17200717; PMCID: PMC1716210.
- 12 - Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research.* 2008;49(7):1562-1568. doi:10.1194/jlr.M800019-JLR200
- 13 - Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMra1011035. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2241. PMID: 25229917.
- 14 - Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun

29;101(26):9774-9. doi: 10.1073/pnas.0403506101. Epub 2004 Jun 21. PMID: 15210959; PMCID: PMC470750.

15 - Buchmann J, Meyer C, Neschen S, Augustin R, Schmolz K, Kluge R, Al-Hasani H, Jürgens H, Eulenberg K, Wehr R, Dohrmann C, Joost HG, Schürmann A. Ablation of the cholesterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1 reduces adipose cell size and protects against diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2007 Apr;148(4):1561-73. doi: 10.1210/en.2006-1244. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17194745.

16 - Frisdal E, Le Lay S, Hooton H, Poupel L, Olivier M, Alili R, Plengpanich W, Villard EF, Gilibert S, Lhomme M, Superville A, Miftah-Alkhair L, Chapman MJ, Dallinga-Thie GM, Venteclef N, Poitou C, Tordjman J, Lesnik P, Kontush A, Huby T, Dugail I, Clement K, Guerin M, Le Goff W. Adipocyte ATP-binding cassette G1 promotes triglyceride storage, fat mass growth, and human obesity. *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):840-55. doi: 10.2337/db14-0245. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25249572.

17 - Frisdal E, Le Goff W. Adipose ABCG1: A potential therapeutic target in obesity? *Adipocyte*. 2015 Mar 9;4(4):315-8. doi: 10.1080/21623945.2015.1023491. PMID: 26451289; PMCID: PMC4573181.

18 - Camont L, Lhomme M, Rached F, Le Goff W, Nègre-Salvayre A, Salvayre R, Calzada C, Lagarde M, Chapman MJ, Kontush A. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Dec;33(12):2715-23. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301468. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24092747.

19 - Rached F, Santos RD, Camont L, Miname MH, Lhomme M, Dauteuille C, Lecocq S, Serrano CV Jr, Chapman MJ, Kontush A. Defective functionality of HDL particles in familial apoA-I deficiency: relevance of alterations in HDL lipidome and proteome. *J Lipid Res*. 2014 Dec;55(12):2509-20. doi: 10.1194/jlr.M051631. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25341944; PMCID: PMC4242444.

20 - Ejlsing CS, Duchoslav E, Sampaio J, Simons K, Bonner R, Thiele C, Ekroos K, Shevchenko A. Automated identification and quantification of glycerophospholipid molecular species by multiple precursor ion scanning. *Anal Chem*. 2006 Sep 1;78(17):6202-14. doi: 10.1021/ac060545x. PMID: 16944903.

21 - Pang Z, Zhou G, Ewald J, Chang L, Hacariz O, Basu N, Xia J. Using MetaboAnalyst 5.0 for LC-HRMS spectra processing, multi-omics integration and covariate adjustment of global metabolomics data. *Nat Protoc*. 2022 Aug;17(8):1735-1761. doi: 10.1038/s41596-022-00710-w. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35715522.

22 - Gamblin C, Rouault C, Lacombe A, Langa-Vives F, Farabos D, Lamaziere A, Clément K, Gautier EL, Yvan-Charvet L, Dugail I. Lysosomal Acid Lipase Drives Adipocyte Cholesterol Homeostasis and Modulates Lipid Storage in Obesity, Independent of Autophagy. *Diabetes*. 2021 Jan;70(1):76-90. doi: 10.2337/db20-0578. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33139329.

23 - Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 May;17(5):276-295. doi: 10.1038/s41574-021-00471-8. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33627836.

24 - Barilla S, Liang N, Mileti E, Ballaire R, Lhomme M, Ponnaiah M, Lemoine S, Soprani A, Gautier JF, Amri EZ, Le Goff W, Venteclef N, Treuter E. Loss of G protein pathway suppressor 2 in human adipocytes triggers lipid remodeling by upregulating ATP binding cassette subfamily G member 1. *Mol Metab*. 2020 Dec;42:101066. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101066. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798719; PMCID: PMC7509237.

- 25 - van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017 Sep;1859(9 Pt B):1558-1572. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.04.006. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28411170.
- 26 - Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 May;19(5):281-296. doi: 10.1038/nrm.2017.138. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Nov;20(11):715. doi: 10.1038/s41580-019-0171-x. PMID: 29410529.
- 27 - Sárvári AK, Van Hauwaert EL, Markussen LK, Gammelmark E, Marcher AB, Ebbesen MF, Nielsen R, Brewer JR, Madsen JGS, Mandrup S. Plasticity of Epididymal Adipose Tissue in Response to Diet-Induced Obesity at Single-Nucleus Resolution. *Cell Metab.* 2021 Feb 2;33(2):437-453.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.12.004. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33378646.
- 28 - Bäckdahl J, Franzén L, Massier L, Li Q, Jalkanen J, Gao H, Andersson A, Bhalla N, Thorell A, Rydén M, Ståhl PL, Mejhert N. Spatial mapping reveals human adipocyte subpopulations with distinct sensitivities to insulin. *Cell Metab.* 2021 Sep 7;33(9):1869-1882.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.07.018. Epub 2021 Aug 10. Erratum in: *Cell Metab.* 2021 Nov 2;33(11):2301. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.012. PMID: 34380013.
- 29 - Beg M, Zhang W, McCourt AC, Enerbäck S. ATGL activity regulates GLUT1-mediated glucose uptake and lactate production via TXNIP stability in adipocytes. *J Biol Chem.* 2021 Jan-Jun;296:100332. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100332. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33508319; PMCID: PMC7949114.
- 30 - Jaitin DA, Adlung L, Thaïss CA, Weiner A, Li B, Descamps H, Lundgren P, Bleriot C, Liu Z, Deczkowska A, Keren-Shaul H, David E, Zmora N, Eldar SM, Lubezky N, Shibolet O, Hill DA, Lazar MA, Colonna M, Ginhoux F, Shapiro H, Elinav E, Amit I. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell.* 2019 Jul 25;178(3):686-698.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.054. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31257031; PMCID: PMC7068689.
- 31 - Umemoto T, Han CY, Mitra P, Averill MM, Tang C, Goodspeed L, Omer M, Subramanian S, Wang S, Den Hartigh LJ, Wei H, Kim EJ, Kim J, O'Brien KD, Chait A. Apolipoprotein AI and high-density lipoprotein have anti-inflammatory effects on adipocytes via cholesterol transporters: ATP-binding cassette A-1, ATP-binding cassette G-1, and scavenger receptor B-1. *Circ Res.* 2013 May 10;112(10):1345-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300581. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23501697; PMCID: PMC3767575.

Fundings:

Société Francophone du Diabète (SFD).

Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA)

CR and VDD were recipients of doctoral contract from Sorbonne Université.

CM was recipient of doctoral contract from Fondation pour la Recherche Médicale (FRM).

LMH was recipient of a doctoral contract from CORDDIM.

Author contributions:

Conceptualization: CR, VDD, EF, MG, WLG

Methodology and data collection: CR, VDD, CM, EF, EB, LMH, LP, HD, IG.

Data analysis: CR, VDD, ML, MP, WLG

Funding acquisition and supervision: WLG

Writing – original draft: CR, WLG

Competing interests: the authors declare no competing financial interests.

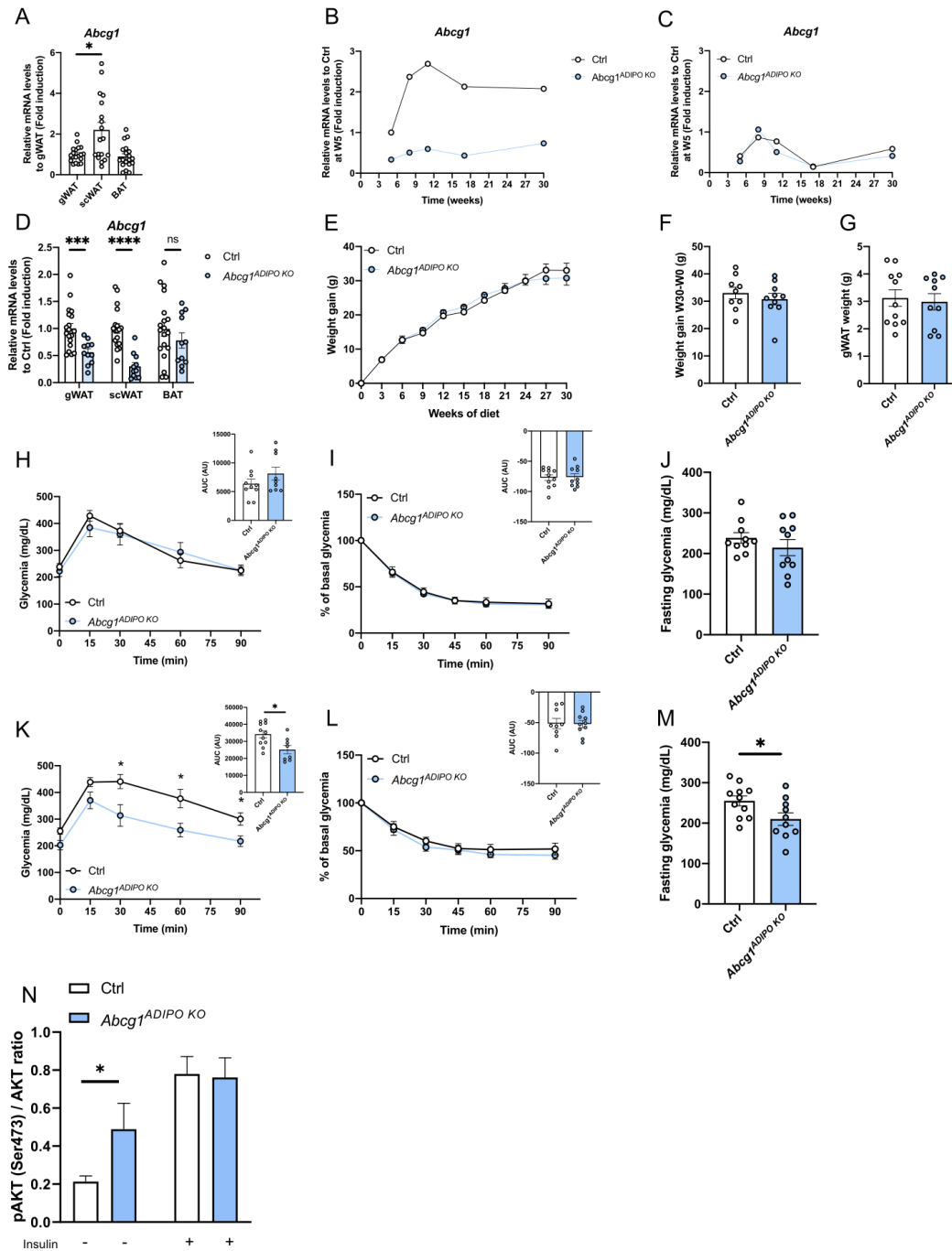


Figure 1: specific *Abcg1* invalidation in adipocytes attenuates glucose intolerance in mice in advanced stages of obesity. (A) *Abcg1* mRNA levels in different fat deposits from Ctrl mice fed a high-fat diet (HFD) for 30 weeks. (B) *Abcg1* mRNA levels in adipocytes and (C) the stromal vascular fraction isolated from gonadal white adipose tissue from Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice during 30 weeks of HFD. (D) Expression of *Abcg1* in gonadal, subcutaneous white adipose tissues (gWAT and scWAT) and brown adipose tissue (BAT) in Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice. (E) Weight gain during and (F) at the end of HFD. (G) Weight of gWAT after 30 weeks of HFD. (H) Oral glucose tolerance test (OGTT), (I) insulin tolerance test (ITT) and (J) fasting glycemia of Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice after 10 weeks of HFD. (K) OGTT, (L) ITT and (M) fasting glycemia of Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice after 28 weeks of HFD. (N) Phosphorylated AKT (Ser 473) to total AKT ratio in total gWAT after 17 weeks of HFD. Results are expressed as mean \pm SEM. n = 19-11 mice per group (A, D), 11-10 per group (E to M), 4-5 per condition (N). *p < 0.05, ***p < 0.0005 and ****p < 0.00005 versus Ctrl. Mann-Whitney test or two-way ANOVA.

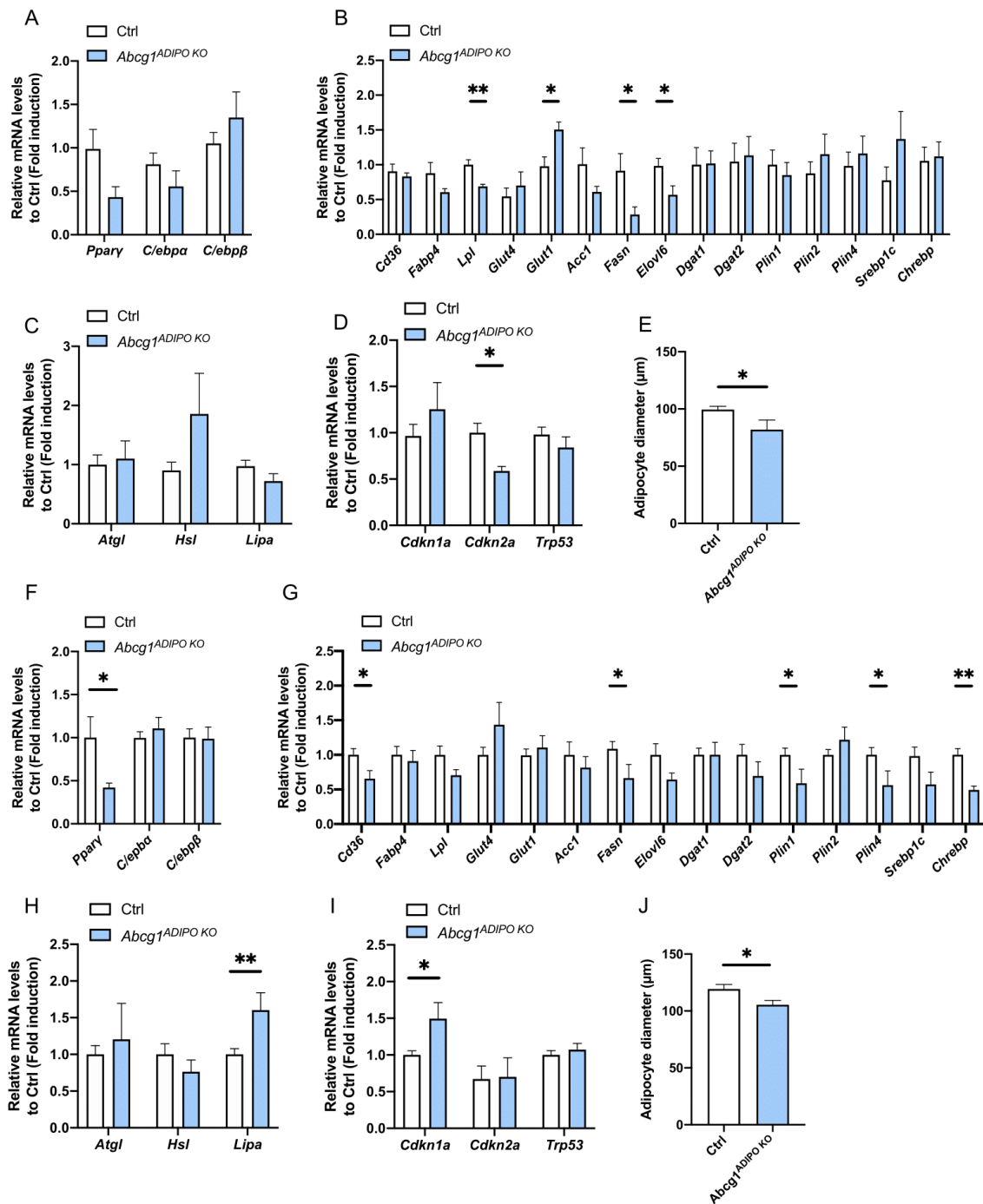


Figure 2: specific *Abcg1* invalidation in adipocytes modulates adipocyte function and reduces adipocytes diameters during diet-induced obesity in mice. mRNA levels of genes involved in (A) adipogenesis, (B) storage and *de novo* lipogenesis, (C) lipolysis and lipophagy and (D) senescence in adipocytes isolated from gWAT of mice after 10 weeks of HFD. (E) Adipocyte diameter from gWAT at 10 weeks of HFD. mRNA levels of genes involved in (F) adipogenesis, (G) storage and *de novo* lipogenesis, (H) lipolysis and lipophagy and (I) senescence in adipocytes isolated from gWAT of mice after 30 weeks of HFD. (J) Adipocyte diameter from gWAT at 30 weeks of HFD. Results are expressed as mean \pm SEM. n = 11-6 mice per group (A to D), 11-10 per group (E to G). *p < 0.05 and **p < 0.005 versus Ctrl. Mann-Whitney test.

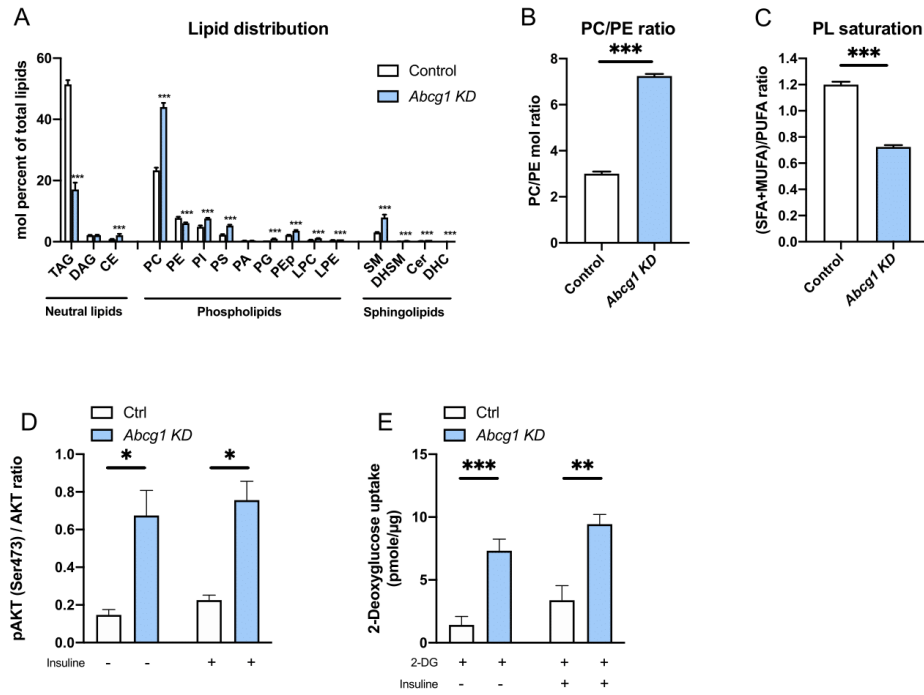


Figure 3: Invalidation of Abcg1 induce membrane remodeling and enhance insulin signaling and glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes.

(A) Distribution of lipids classes by lipidomic analysis of mature 3T3-L1 adipocytes Ctrl and *Abcg1* KD. (B) Phosphatidylcholine (PC) to phosphatidylethanolamine (PE) ratio in mature 3T3-L1 adipocytes. (C) Ratio of saturated and mono-unsaturated fatty acids (SFA and MUFA) over poly-unsaturated fatty acids (PUFA) in mature 3T3-L1 adipocytes Ctrl and *Abcg1* KD. (D) Phosphorylated AKT (Ser 473) to total AKT ratio in mature 3T3-L1 adipocytes treated with or without insulin. (E) 2-deoxy-glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes treated with or without insulin. Results are expressed as mean \pm SEM. $n = 6$ per group (A to C), $n = 5$ per condition (D and E). * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$ and *** $p < 0.0005$ versus Ctrl. Student *t*-test. TAG: triacylglycerol ; DAG: diacylglycerol ; CE: cholesteryl esters ; PI: phosphatidylinositol ; PS: phosphatidylserine ; PA: phosphatidic acid ; pEP: plasmalogen phosphatidylethanolamine ; LPC: lysophosphatidylcholine ; LPE: lysophosphatidylethanolamine ; SM: sphingomyelin ; DHSM: dihydrosphingomyelin ; Cer: ceramide ; DHC: dihydroceramide.

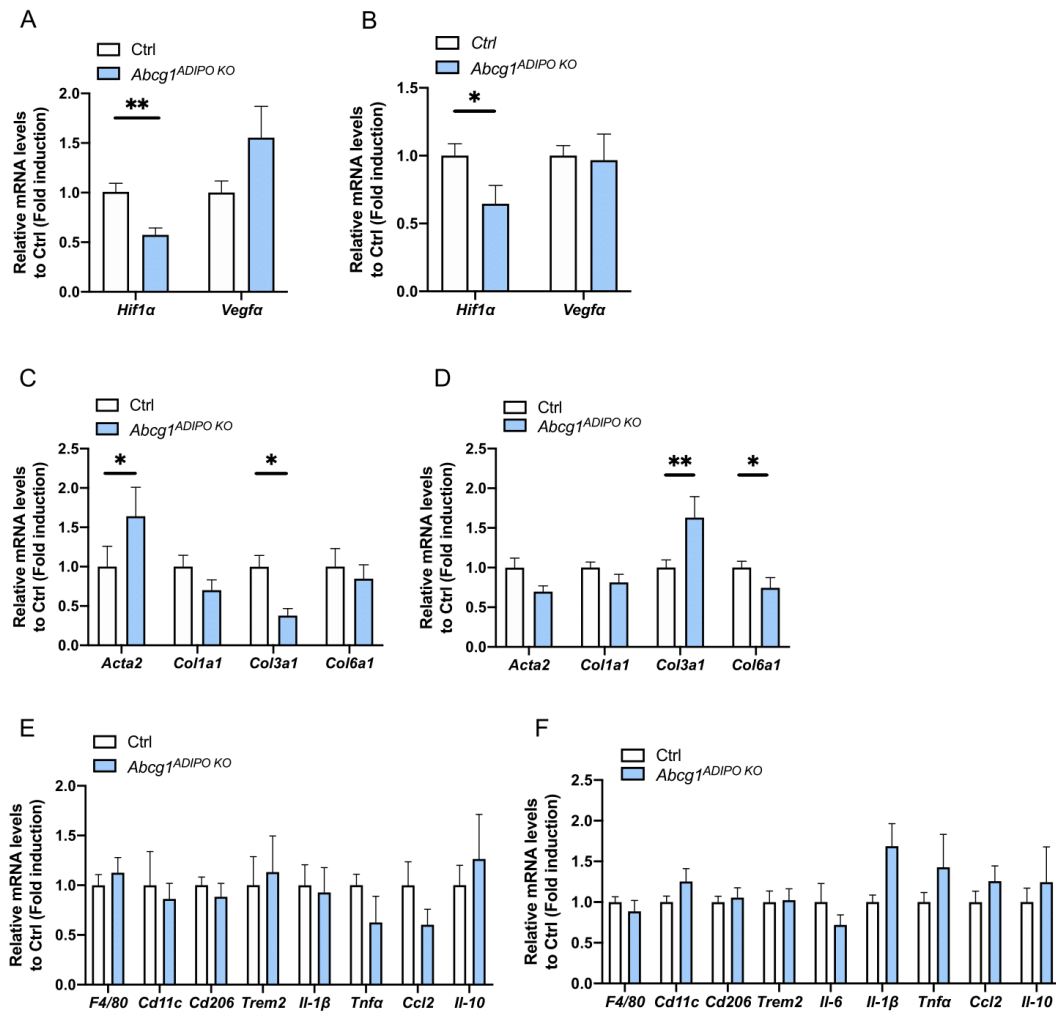


Figure 4: Specific *Abcg1* invalidation in adipocytes modulates hypoxia in gonadal adipose during the development of diet-induced obesity in mice. mRNA levels of genes involved in (A-B) hypoxia and angiogenesis, (C-D) fibrosis and (E-F) inflammation in total gWAT of mice after 10 weeks or 30 weeks of HFD, respectively. Results are expressed as mean \pm SEM. n = 11-6 mice per group (A, C and E), 11-10 per group (B, D and F). *p < 0.05 and **p < 0.005 versus Ctrl. *Mann-Whitney test*.

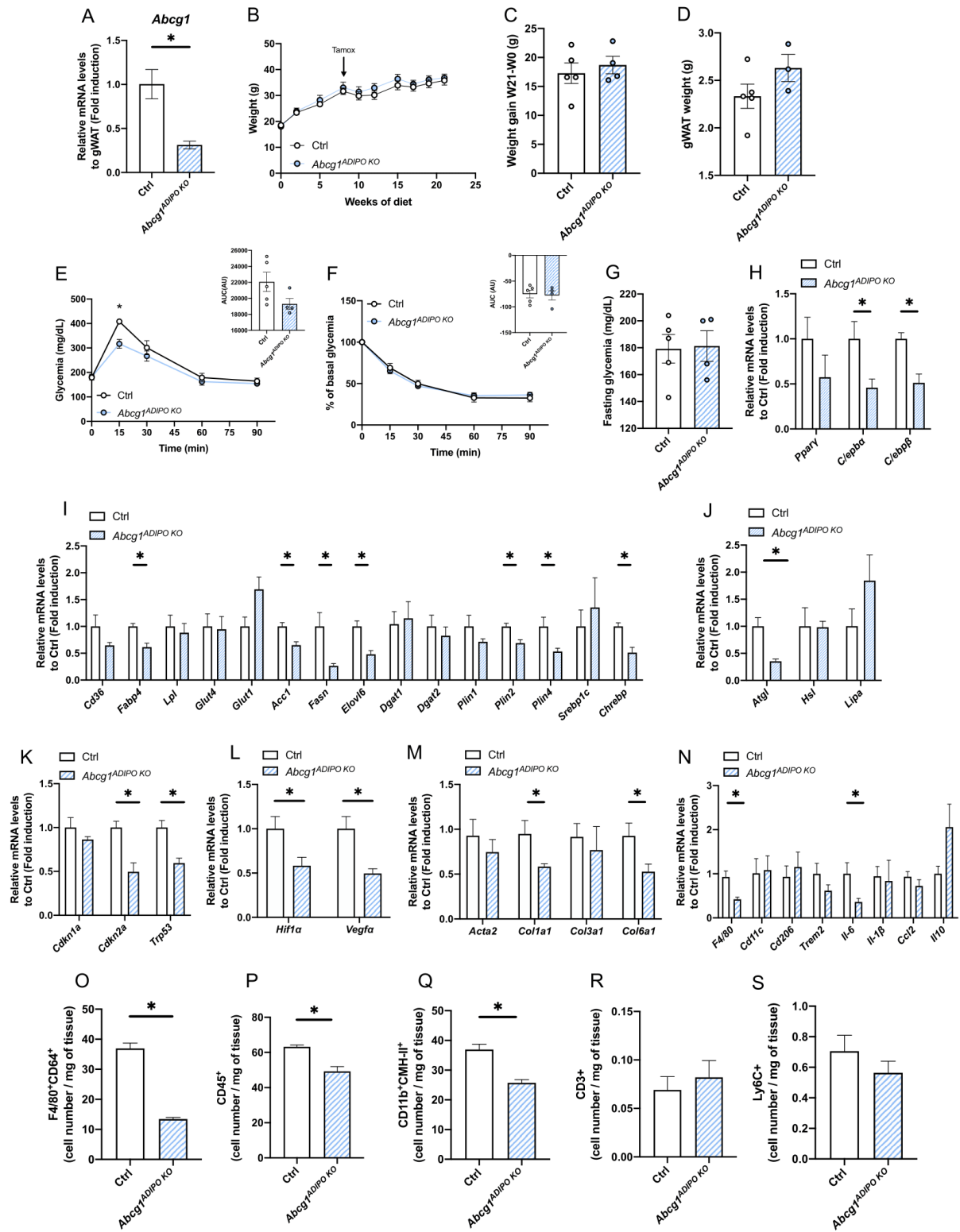


Figure 5: specific *Abcg1* invalidation in adipocytes improves glucose tolerance and attenuates adipocyte dysfunction and pathological adipose tissue remodeling in obese mice. (A) *Abcg1* expression in adipocytes isolated from gWAT of obese mice after 21 weeks of HFD. (B) Weight and (C) weight gain of mice at the end of the diet. (D) Weight of gWAT. (E) Oral glucose tolerance test (OGTT), (F) insulin tolerance test (ITT) and (G) fasting glycemia of obese Ctrl and *Ab*, (J) lipolysis and lipophagy and (K) senescence in adipocytes isolated from gWAT of obese Ctrl and *Abcg1*^{ADIPKO} mice after 20 weeks of HFD. mRNA levels of genes involved in (L) hypoxia and angiogenesis, (M) fibrosis and (N) inflammation in total gWAT of obese Ctrl and *Abcg1*^{ADIPKO} mice after 20 weeks of HFD. Count of (O) macrophages, (P) leucocytes, (Q) antigen-presenting cells (R) lymphocytes and (S) monocytes in the stromal vascular fraction isolated from gWAT of obese mice after 20 weeks of HFD. Results are expressed as mean \pm SEM. n = 5-4 mice per group. *p < 0.05 versus Ctrl. *Mann-Whitney test or two way ANOVA.* *cg1*^{ADIPKO} mice after 20 weeks of HFD. mRNA levels of genes involved in (H) adipogenesis, (I) storage and *de novo* lipogenesis

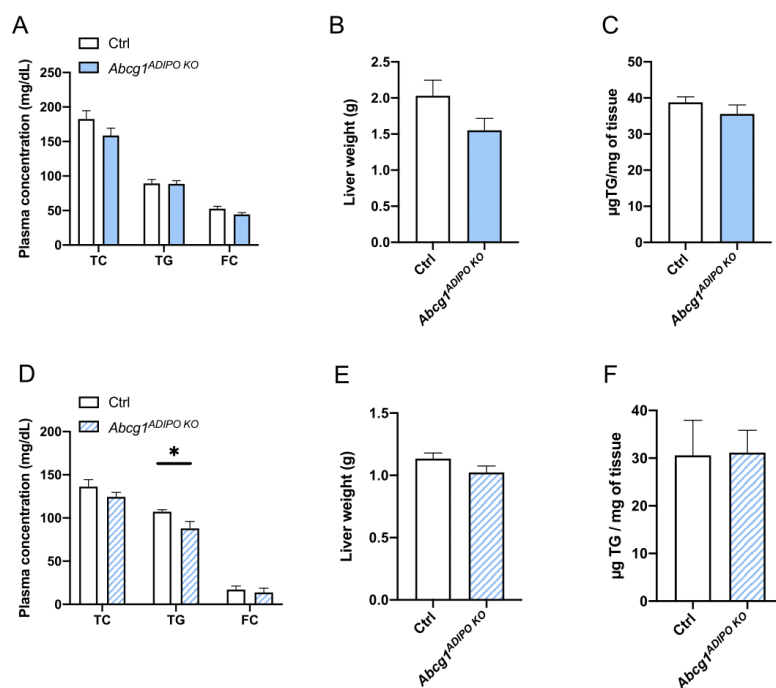
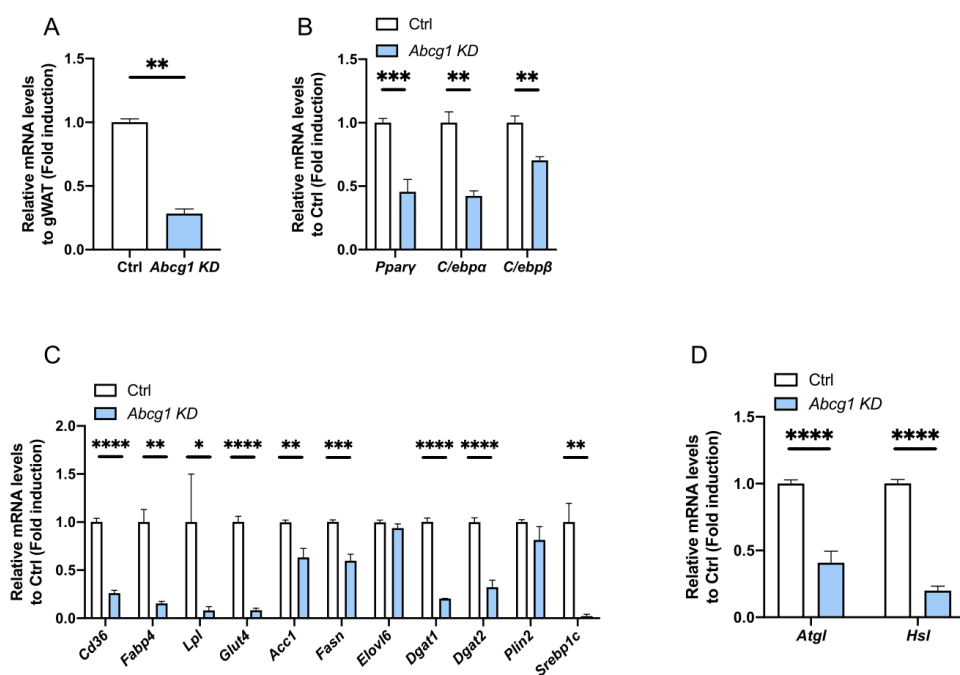
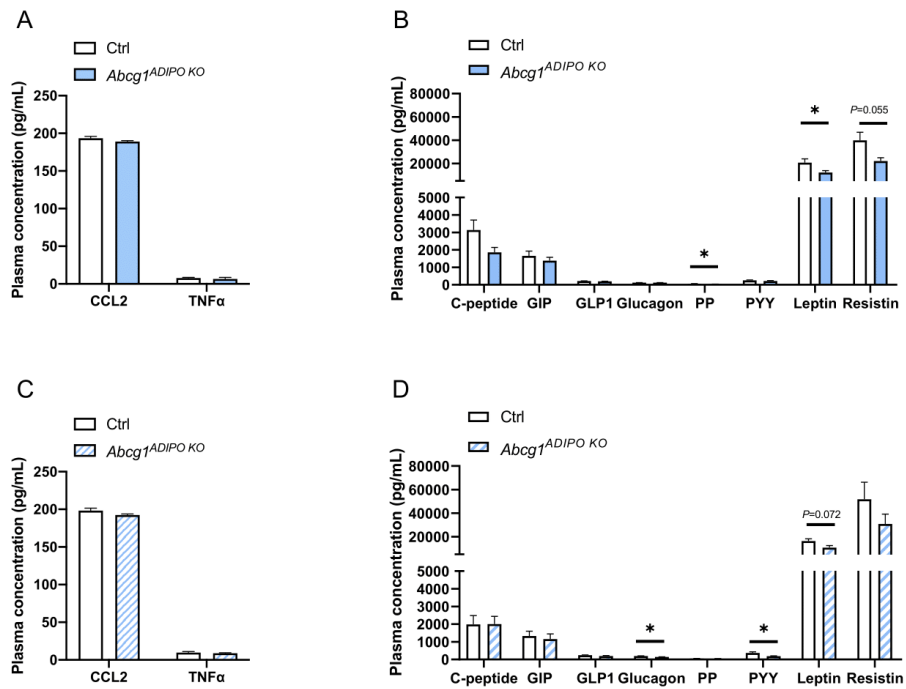


Figure 6: specific *Abcg1* invalidation in adipocytes has no effect on HFD-induced liver steatosis in mice in advanced stages of obesity. (A) Plasma lipid concentration, (B) liver weight and (C) hepatic triglyceride concentration of Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice after 30 weeks of HFD. (D) Plasma lipid concentration, (E) liver weight and (F) hepatic triglyceride concentration of obese Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice after 20 weeks of HFD. Results are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ versus Ctrl. *Mann-Whitney test*. TC: total cholesterol ; TG: triglyceride ; FC: free cholesterol.



Supplemental figure 1: expression profile in mature 3T3-L1 adipocytes controls and *Abcg1* knock-down (KD). (A) *Abcg1* mRNA levels from mature 3T3-L1 adipocytes controls and *Abcg1* KD. mRNA levels of genes involved in (B) adipogenesis, (C) storage and *de novo* lipogenesis and (D) lipolysis in mature 3T3-L1 adipocytes Ctrl and *Abcg1* KD. Results are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$ and **** $p < 0.00005$ versus Ctrl. *Student t-test*.



Supplemental figure 2: effect of adipocyte-specific *Abcg1* invalidation on circulating metabolic hormones and cytokine/chemokine. (A) Plasma concentration of chemokine CCL2 and cytokine TNFα and (B) metabolic hormones of Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice after 30 weeks of HFD. (C) Plasma concentration of chemokine CCL2 and cytokine TNFα and (D) metabolic hormones of obese Ctrl and *Abcg1*^{ADIPO KO} mice after 20 weeks of HFD. Results are expressed as mean ± SEM. *p < 0,05 versus Ctrl. *Mann-Whitney test*. GIP: gastric inhibitory peptide ; GLP1: glucagon-like peptide 1 ; PP: pancreatic polypeptide ; PYY: peptide YY.

Discussion générale et conclusion

En raison de l'augmentation préoccupante de sa prévalence ces dernières années, l'obésité représente aujourd'hui un des plus grands enjeux sanitaires. Actuellement, de nombreuses pistes thérapeutiques sont explorées afin de limiter son développement. Parmi celles-ci, le transporteur membranaire ABCG1 a été rapporté comme contribuant au développement de l'obésité induite par le régime. En effet, notre laboratoire a démontré que l'expression accrue d'ABCG1 était associée à l'obésité dans trois populations indépendantes (patients obèses diabétiques, souffrant d'obésité sévère ou morbide) (Frisdal *et al.*, 2015). Par ailleurs, il a été décrit que son invalidation complète chez la souris permet de protéger les animaux contre le développement de l'obésité et les désordres métaboliques associés (Buchmann *et al.*, 2007). Ce rôle d'ABCG1 résulterait de son expression spécifique dans l'adipocyte puisque notre laboratoire a montré que ce transporteur, à travers l'efflux de sphingomyélines (SM) membranaires, favorise le stockage de TG dépendant de la LPL dans l'adipocyte et la formation de masse grasse dans un contexte riche en graisses (Frisdal *et al.* 2015 ; Frisdal et Le Goff, 2015). Pris ensemble, ces résultats suggèrent donc un rôle bivalent de ce transporteur. En condition physiologique, ABCG1 aurait un rôle protecteur puisqu'il participe à la neutralisation des graisses en favorisant le stockage de TG dans l'adipocyte, contribuant ainsi à la fonction normale du TA. En revanche, dans un contexte obésogène, ABCG1 pourrait avoir un rôle délétère en favorisant l'hypertrophie adipocytaire, accentuant le remodelage pathologique du TA qui s'opère au cours de l'obésité. De ce fait, le but de ce projet de thèse était de déterminer si le stockage de TG médié par ABCG1 dans les adipocytes pourrait contribuer à l'apparition des désordres métaboliques associés au développement de l'obésité et d'évaluer si l'invalidation d'ABCG1 dans les adipocytes confère un effet protecteur contre l'obésité induite par le régime.

Afin de répondre à cette hypothèse, nous avons généré un modèle murin inductible permettant de cibler l'expression du gène *Abcg1* spécifiquement dans les adipocytes (souris *Abcg1*^{ADIPOKO} issues du croisement *Adipoq*CreER^{T2} x *Abcg1*^{flox/flox}). Après induction de l'invalidation d'*Abcg1* par le tamoxifène, les souris *Abcg1*^{ADIPOKO} et leurs littermates contrôles (*Abcg1*^{flox/flox}) ont ensuite été soumises à un régime riche en graisses (60 en kcal) pendant 30 semaines. Notre étude montre que l'invalidation d'*Abcg1* spécifiquement dans les adipocytes permet de réduire de façon significative l'hypertrophie de ces cellules à des stades précoces (10 semaines de régime) mais également dans des stades avancés d'obésité (30 semaines de régime). Ce résultat est cohérent avec le rôle d'*Abcg1* dans la régulation de l'activité LPL précédemment décrit (Frisdal *et al.* 2015) mais pourrait également impliquer la diminution de l'expression de gènes impliqués dans le stockage et la synthèse lipidique, ces voies contribuant toutes au stockage de TG. De façon intéressante, l'analyse lipidomique des adipocytes 3T3-

L1 matures invalidés pour Abcg1 par particules lentivirales a révélé une forte modulation du lipidome de ces cellules comparativement aux adipocytes 3T3-L1 contrôles. Comme attendu, l'invalidation d'Abcg1 dans les 3T3-L1 matures conduit à une réduction de l'abondance de TG dans ces cellules et s'accompagne d'un enrichissement en SM. Nous observons également une nette modulation dans les proportions relatives de la phosphatidylcholine (PC) et la phosphatidyléthanolamine (PE). Ces phospholipides sont formés d'un résidu glycérol estérifié par deux AG et un résidu phosphocholine ou phosphoéthanolamine respectivement. Les PC et PE sont les deux espèces de phospholipides les plus abondants dans la composition des membranes cellulaires de mammifères et une modulation dans l'abondance de ces phospholipides impactait la fluidité / rigidité membranaire. Ainsi, des changements dans la composition lipidique des membranes cellulaires induisent naturellement des changements dans les propriétés de celles-ci, pouvant affecter l'activité des protéines membranaires intégrales (van der Veen *et al.*, 2017 ; Harayama *et al.*, 2018 ; Li *et al.*, 2006). Par ailleurs, il est notamment bien décrit que la fluidité / rigidité membranaire est influencée par le niveau de saturation / insaturation des AG membranaires : plus les AG sont insaturés, plus la membrane est fluide (Wei *et al.*, 2016). L'invalidation d'Abcg1 dans les adipocytes 3T3-L1 matures conduit à une augmentation des AG poly-insaturés (PUFA pour *polyunsaturated fatty acid*) et une réduction des AG saturés et mono-insaturés (respectivement SFA et MUFA pour *saturated* et *monounsaturated fatty acid*), accentuant la présence d'un remodelage membranaire important dans les cellules 3T3-L1 KD et par conséquent, entraînant une modulation de la signalisation cellulaire. De plus, il a été montré que les phospholipides, notamment le PE, étaient capables de modifier directement la conformation des protéines membranaires (Bogdanov and Dowhan, 1995 ; Bogdanov *et al.*, 2008). Notre étude montre que l'invalidation d'*Abcg1* dans les adipocytes conduit à une meilleure captation de glucose et de la tolérance au glucose et ce, de manière indépendante de l'insuline. Ainsi, il est envisageable de penser que le remodelage membranaire médié par l'invalidation d'*Abcg1* puisse favoriser la présence à la surface des adipocytes des récepteurs au glucose, en particulier le transporteur GLUT1 dont l'activité est indépendante de l'insuline. Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer la présence de ce transporteur à la surface des adipocytes.

La modulation dans les proportions relatives des phospholipides affecte également la membrane des différents organites cellulaires, comme le réticulum endoplasmique (RE) et la mitochondrie. Un déséquilibre dans la composition lipidique de la membrane du RE peut conduire à des modifications de la courbure et tension de la membrane, affectant ainsi des processus comme la synthèse de protéines, le repliement et la sécrétion de protéines et pouvant potentiellement conduire à un stress du RE (van der Sanden *et al.*, 2003 ; Testerink *et al.*, 2009). Par ailleurs, le RE est le site majeur de la synthèse et de l'export des sphingolipides (Lagace *et al.*, 2013). Au niveau de la mitochondrie, les phospholipides, en particulier le PE, jouent un rôle crucial. En effet, le PE influence directement la fonction mitochondriale puisqu'il participe l'organisation et la composition des différents complexes de la chaîne respiratoire, à l'efficacité de la production d'énergie ou encore à la fusion mitochondriale (Shinzawa-Itoh *et al.*, 2007 ;

Böttinger *et al.*, 2012 ; van der Veen *et al.*, 2014 ; Chan *et al.*, 2012). De ce fait, il est fort probable que les variations dans l'abondance des phospholipides médiées par *Abcg1* modulent la fonction mitochondriale et la fonction du RE. Ainsi, nous prévoyons d'évaluer ces différentes fonctions sur notre modèle *in vitro* 3T3-L1. La technologie Seahorse est un outil permettant d'évaluer la fonctionnalité mitochondriale notamment la respiration mitochondriale et la glycolyse. Quant à la fonctionnalité du RE, elle peut être reflétée par la quantification d'espèce réactive de l'oxygène produite par les cellules, ou encore par la quantification de la protéine CHOP (*C/EBP homologous protein*) qui est un marqueur pro-apoptotique qui est induit par un stress du RE.

Notre étude montre également que l'invalidation d'*Abcg1* dans l'adipocyte conduit à une amélioration de l'homéostasie du glucose et une meilleure signalisation à l'insuline *in vivo* et *in vitro*, illustrée par une meilleure phosphorylation de la protéine AKT. La protéine AKT joue un rôle central dans la régulation de nombreux processus cellulaires comme la survie ou la croissance cellulaire et, bien évidemment, le métabolisme énergétique. Par conséquent, une meilleure phosphorylation d'AKT reflète une optimisation des signaux de croissance et des facteurs de survie, renforçant les mécanismes de protection contre divers stress (Abeyrathna et Su, 2015). Mais de manière intéressante, l'augmentation de la phosphorylation AKT, et donc de son activité, n'est pas dépendante de l'action de l'insuline. De nombreux acteurs peuvent intervenir dans la régulation post-traductionnelle d'AKT. Parmi ceux-ci, une augmentation de l'activité du complexe mTORC2 pourrait conduire à une augmentation de la phosphorylation d'AKT de façon indépendante de l'insuline (Moschella *et al.*, 2013). La phosphorylation de la protéine AKT peut également être modulée de façon indirecte par l'activation de l'AMPK qui a un rôle important dans le métabolisme cellulaire et la réponse énergétique (Schultze *et al.*, 2012). Ainsi, leur étude nous permettra d'expliquer la phosphorylation indépendante de l'insuline d'AKT observée dans les adipocytes déficients pour *Abcg1*.

L'invalidation adipocytaire d'*Abcg1* chez la souris obèse permet de réduire le remodelage pathologique du TA, témoignée par la diminution de l'expression de gènes impliqués dans l'hypoxie, la fibrose et l'inflammation dans le TA gonadique des souris *Abcg1*^{ADIPKO} obèses. Toutefois, ces résultats reposent sur l'analyse par RT-qPCR des gènes clés et nécessitent d'être confirmés. Pour cela, des coupes de TA gonadique des souris *Abcg1*^{ADIPKO} et leurs littermates contrôles ont été réalisées pour être colorées au rouge sirius. Le rouge sirius est un colorant qui teinte en rouge les fibres de collagènes. Ce marquage histologique permet donc de mettre en évidence la présence d'une fibrose tissulaire. Un second marquage immunohistochimique F4/80 sera réalisé, permettant de détecter la présence de macrophages au sein du tissu. Ainsi, cette méthode nous permettra confirmer nos effets observés sur le profil inflammatoire des souris *Abcg1*^{ADIPKO} obèses en nous renseignant sur le recrutement de macrophages et leur distribution dans les structures en forme de couronne.

Au cours de ce projet, nous avons eu l'opportunité de collecter des biopsies de patients obèses. La création de ce groupe de patients a été réalisée en collaboration avec le Dr. Nicolas Venticlef (laboratoire IMMEDIAB, Paris) et le Dr. Antoine Soprani (clinique Geoffroy Saint Hillaire, Paris). Au total, nous avons pu collecter 48 biopsies de TAV et TASC (dont 6 patients présentaient un diabète de type 2). Après analyses transcriptomiques et lipidomiques sur les échantillons totaux, cette approche nous permettra de valider chez l'homme le rôle de l'expression d'Abcg1 avec les voies clés de la fonction adipocytaire mais également avec le remodelage du TA. De plus, nous regarderons s'il existe une corrélation entre le profil d'expression d'Abcg1 chez ces patients avec leurs paramètres cliniques (poids, IMC, diabète, paramètres lipidiques circulants). Il est à préciser que les adipocytes et la fraction stromale vasculaire pour chacun des échantillons ont été isolés et conservés.

Comme décrit en introduction, au cours de l'obésité est observé un puissant recrutement de macrophages dérivés des monocytes au sein du TA. Ces macrophages s'organisent autour des adipocytes en structure en forme de couronne (Hotamisligil *et al.*, 2006 ; Murano *et al.*, 2008). Pour cette étude, les adipocytes isolés ont été obtenus suite à la digestion par la collagénase D du TA gonadique des animaux. Bien que cette technique soit communément utilisée, elle présente certaines limites et notamment l'impossibilité de détacher totalement les macrophages adhérant aux adipocytes isolés. Les macrophages du TA exprimant le transporteur ABCG1, il persiste donc une expression résiduelle de cette protéine dans la fraction adipocytaire isolée des souris *Abcg1*^{ADIPOKO}. Une des technologies permettant de s'affranchir de cette expression résiduelle est le tri cellulaire par FACS (*Fluorescence-activated cell sorting*). Cette technique permet de séparer et d'isoler des cellules en fonction de leurs caractéristiques spécifiques (comme la taille, la forme ou la présence de marqueurs spécifiques), en utilisant des anticorps fluorescents et un laser pour identifier et trier chaque cellule individuellement. Le tri cellulaire par FACS est communément utilisé pour l'identification de (sous)-populations immunitaires. Cependant, l'utilisation de cette technologie est plus complexe à réaliser sur des adipocytes matures. En effet, les adipocytes sont de grandes cellules avec une morphologie fragile et une densité lipidique élevée, les rendant sensibles aux dommages mécaniques exercées par le trieur. Ces caractéristiques peuvent entraîner une difficulté à obtenir une séparation fiable et précise. Toutefois, le groupe de recherche de Sanz E. a développé un modèle animal, appelé RiboTag, qui permet l'isolation pure des transcrits d'un type cellulaire donné *in vivo* (Sanz *et al.*, 2009). Les souris RiboTag sont des souris porteuses d'un allèle *Rpl22* modifié permettant de marquer la protéine ribosomique RPL22 avec l'épitope de l'hémagglutinine (HA). Il est important de préciser qu'aucun phénotype n'a été détecté chez les souris RiboTag (Sanz *et al.*, 2009 et 2019). Lorsqu'une souris RiboTag est croisée avec une souris exprimant la recombinaise Cre spécifique à un type cellulaire, cette recombinaise active l'expression de la protéine RPL22 marquée par HA qui s'intègre aux ribosomes actifs lors de la traduction. L'isolation pure des ARN messagers propres au type cellulaire ciblé est alors permise par immunoprécipitation des ribosomes en utilisant un anticorps anti-HA. En collaboration avec le Dr. Philippe Lesnik de notre

équipe de recherche, nous avons eu l'opportunité d'avoir accès à ces souris RiboTag que nous sommes actuellement en train de croiser avec des souris *AdipoQCreER^{T2}-Abcg1^{flox/flox}*. Ce modèle murin RiboTag - *Abcg1^{ADIPKO}* (soumis par la suite à un régime riche en graisses) nous permettra ainsi d'analyser le transcriptome et le lipidome dans une population pure d'adipocytes invalidés pour *Abcg1* au cours de l'obésité en s'affranchissant de l'expression résiduelle d'*Abcg1* des macrophages (ou possiblement des autres types cellulaires de la fraction stromale vasculaire) accrochés aux adipocytes.

L'invalidation totale d'*Abcg1* chez la souris a été décrite comme ayant un effet protecteur contre l'obésité induite par le régime, se traduisant par une réduction du gain de poids corporel, la masse du TA, ainsi qu'une amélioration de l'homéostasie du glucose et de la stéatose hépatique (Buchmann *et al.* 2007). Il est intéressant de préciser que cette étude a été menée avec des souris mâles uniquement. Nos travaux, qui portent sur l'analyse de souris mâles et femelles, ne montrent aucun effet de l'invalidation d'*Abcg1* adipocytaire sur le poids et la masse du TA gonadique des animaux. Cependant, lorsque nous analysons en séparant les sexes, seuls les mâles *Abcg1^{ADIPKO}* ont une prise de poids et une formation de masse grasse réduite comparés aux contrôles, et ce à un temps tardif (**Figure 15 A, B et C**). Cette observation peut être attribuée à de nombreux facteurs biologiques et hormonaux, bien qu'il soit difficile pour le moment d'identifier le(s)quel(s) précisément. En effet, l'existence d'un dimorphisme sexuel (chez le rongeur et l'Homme) est maintenant bien établie quant à la réponse à un régime riche en graisses (Huang *et al.*, 2020 ; Maric *et al.*, 2022 ; Andrews 2024). Il semble que les souris femelles aient tendance à être protégées des altérations métaboliques à court terme médiées par une alimentation riche en graisses comparativement aux souris mâles. Il a été proposé que cela pouvait résulter d'une capacité des souris femelles à maintenir une dépense énergétique plus élevée et l'absence d'hyperphagie (Huang *et al.*, 2020 ; Fernandez-Peña *et al.*, 2023). Ainsi, il est possible d'envisager que ces paramètres puissent limiter l'effet de l'invalidation d'*Abcg1* dans l'adipocyte sur la prise de poids et la formation de masse grasse chez les femelles *Abcg1^{ADIPKO}*.

Les résultats observés sur le gain de poids de nos souris mâles *Abcg1^{ADIPKO}* sont en accord avec ceux obtenus par Buchmann *et al.* et sous-entendent que la réduction de la prise poids puisse être attribuée en partie à l'expression adipocytaire d'*Abcg1*. Dans un second temps, nous avons cherché à expliquer cette différence de poids. Cette dernière ne peut résulter que d'une modification de la balance énergétique chez les souris mâles *Abcg1^{ADIPKO}* : soit les apports énergétiques sont diminués, soit les dépenses énergétiques sont augmentées. Afin de répondre à cette hypothèse, nous avons placé les souris mâles *Abcg1^{ADIPKO}* et leurs littermates contrôles dans des cages calorimétriques permettant de mesurer les apports et dépenses énergétiques. Alors que nous n'observons pas de différences entre les deux génotypes sur la prise alimentaire, la prise hydrique et la respiration (illustrée par le quotient respiratoire calculé par la formule VCO_2/VO_2) (**Figure 15 D, E et F**), les souris *Abcg1^{ADIPKO}* ont une activité locomotrice et une dépense énergétique significativement plus importante (**Figure 15 G et H**). Par

ailleurs, la différence de poids ne semble pas résulter d'un changement dans le métabolisme intestinal témoigné par l'évaluation de la réponse post-prandiale des souris et la quantification des TG fécaux illustrant l'absorption intestinale (**Figure 15 I et J**). Ces résultats montrent que la perte de poids observée entre les deux génotypes résulte d'une modulation dans les dépenses énergétiques, sans changement observé dans les apports énergétiques.

Une autre voie métabolique importante dans la dépense énergétique est la thermogenèse. Une limite supplémentaire dans la translation des résultats de la souris à l'Homme est que ces deux espèces ne possèdent pas la même zone de thermoneutralité. Cette zone correspond à la plage de température ambiante dans laquelle un organisme n'a pas besoin de dépenser de l'énergie pour maintenir sa température corporelle. Alors que pour l'Homme, cette zone de thermoneutralité est située aux alentours de 25°C, chez la souris elle se situe davantage entre 28 et 30°C (Fernandez-Peña *et al.*, 2023). Les conditions classiques d'hébergement des animaleries maintiennent une température ambiante d'environ 22°C, signifiant que les animaux sont soumis à une situation de stress chronique thermique, s'illustrant par une augmentation de leur dépense énergétique pour maintenir leur température corporelle, notamment de la thermogenèse. Ceci entraîne donc des modifications dans les réponses métaboliques, l'homéostasie énergétique et par conséquent, la prise de poids. Afin d'évaluer la possible contribution de la thermogenèse dans notre modèle sur la prise de poids, nous avons placé un groupe indépendant de souris mâles *Abcg1*^{ADIPKO} et leurs littermates contrôles soumis à un régime riche en graisses en cage de thermoneutralité qui permet de maintenir une température ambiante de 30°C (30% d'humidité, cycle jour-nuit de 12h). À cette température, l'activité thermogénique est donc limitée / inhibée. À la fin du régime, plus aucune différence sur la prise de poids entre les souris contrôles et *Abcg1*^{ADIPKO} n'est observée, indiquant une contribution de la thermogenèse dans le phénotype métabolique des souris *Abcg1*^{ADIPKO} dans un contexte obésogène (**Figure 15 K et M**). Pour approfondir nos résultats, nous nous sommes naturellement intéressés au TA brun qui est le tissu principal de l'activité thermogénique. Chez les souris maintenues en condition de thermoneutralité, aucune modulation dans l'expression des gènes clés thermogéniques n'est observée (**Figure 15N**). De façon surprenante, l'expression de ces gènes dans le TA brun est significativement réduite chez les souris *Abcg1*^{ADIPKO} maintenues à 22°C (**Figure 15L**). Bien que ces résultats semblent être contradictoires avec notre hypothèse, ils ne sont toutefois pas incohérents. Les études menées par Bartelt *et al.* démontrent l'importance de l'activité locale de la LPL et du transporteur membranaire CD36 dans l'approvisionnement en substrats énergétiques du TA brun. En effet, l'activité optimale de la LPL favorise l'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG, augmentant ainsi l'apport en AGL pour le TA brun qui les utilise comme substrats énergétiques pour la thermogenèse et l'oxydation des acides gras (Bartelt *et al.*, 2011). Ainsi, nous pouvons supposer qu'en condition non thermoneutre, la diminution de l'activité de la LPL médiée par l'invalidation d'*Abcg1* dans l'adipocytes, limite l'approvisionnement en substrats énergétiques au niveau du TA, réduisant de ce fait son activité thermogénique. Nous envisageons d'éclaircir cette hypothèse en

par une approche *in vitro* en utilisant une lignée pré-adipocytaire brune, les T37i. Ces cellules nous ont été données par le Dr. Say Viengchareun (unité de recherche 1185, Kremlin-Bicêtre, Paris). Les T37i sont des pré-adipocytes dérivés d'un hibernome d'une souris transgénique portant le promoteur proximal du récepteur aux minéralocorticoïde humain couplé à l'antigène T SV40, un oncogène viral. La présence de cet oncogène permet d'immortaliser cette lignée (Penfornis *et al.*, 2000). En ajoutant un cocktail composé d'insuline et d'hormone thyroïdienne T3, les pré-adipocytes T37i peuvent se différencier en adipocytes bruns matures avec une forte induction de la protéine UCP1 et une accumulation lipidique multiloculaire caractéristique (Penfornis *et al.*, 2000 ; Zennaro *et al.*, 1998). Actuellement, nous avons déjà validé la présence du transporteur ABCG1 et son invalidation fonctionnelle en utilisant des particules lentivirales (les mêmes qu'utilisées dans notre étude sur les 3T3-L1). Nous évaluerons le métabolisme énergétique des T37i contrôles et invalidés pour *Abcg1* en utilisant la technologie du Seahorse et les différents kits développés reflétant l'activité mitochondriale.

Par ailleurs, il est à noter que l'expression des gènes thermogéniques n'est pas altérée dans le TA gonadique des *Abcg1*^{ADIPKO}, quelles que soient les conditions d'hébergement, éliminant l'hypothèse d'un possible brunissement des adipocytes blancs déficients pour *Abcg1* (données non montrées).

Pour conclure, nos travaux mettent en évidence le rôle bivalent du transporteur membranaire ABCG1 dans l'adipocyte. Alors qu'en condition physiologique, ce transporteur participe à la fonction normale du TA, nous montrons que son rôle devient délétère dans le contexte de l'obésité induite par le régime. En effet, ABCG1 contribue à une hypertrophie exacerbée de l'adipocyte, une intolérance au glucose et participe au remodelage pathologique du TA dans des stades avancés d'obésité. Nous montrons que l'invalidation spécifique d'*Abcg1* dans l'adipocyte permet de limiter son effet délétère et pourrait représenter une potentielle cible thérapeutique pour lutter contre le développement de l'obésité. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'inhibiteur pharmacologiques de ce transporteur. Toutefois, le développement de nanoparticules ou les stratégies permettant de délivrer des siRNA spécifiquement dans le TA pourraient être des pistes prometteuses dans le ciblage spécifique de ce transporteur.

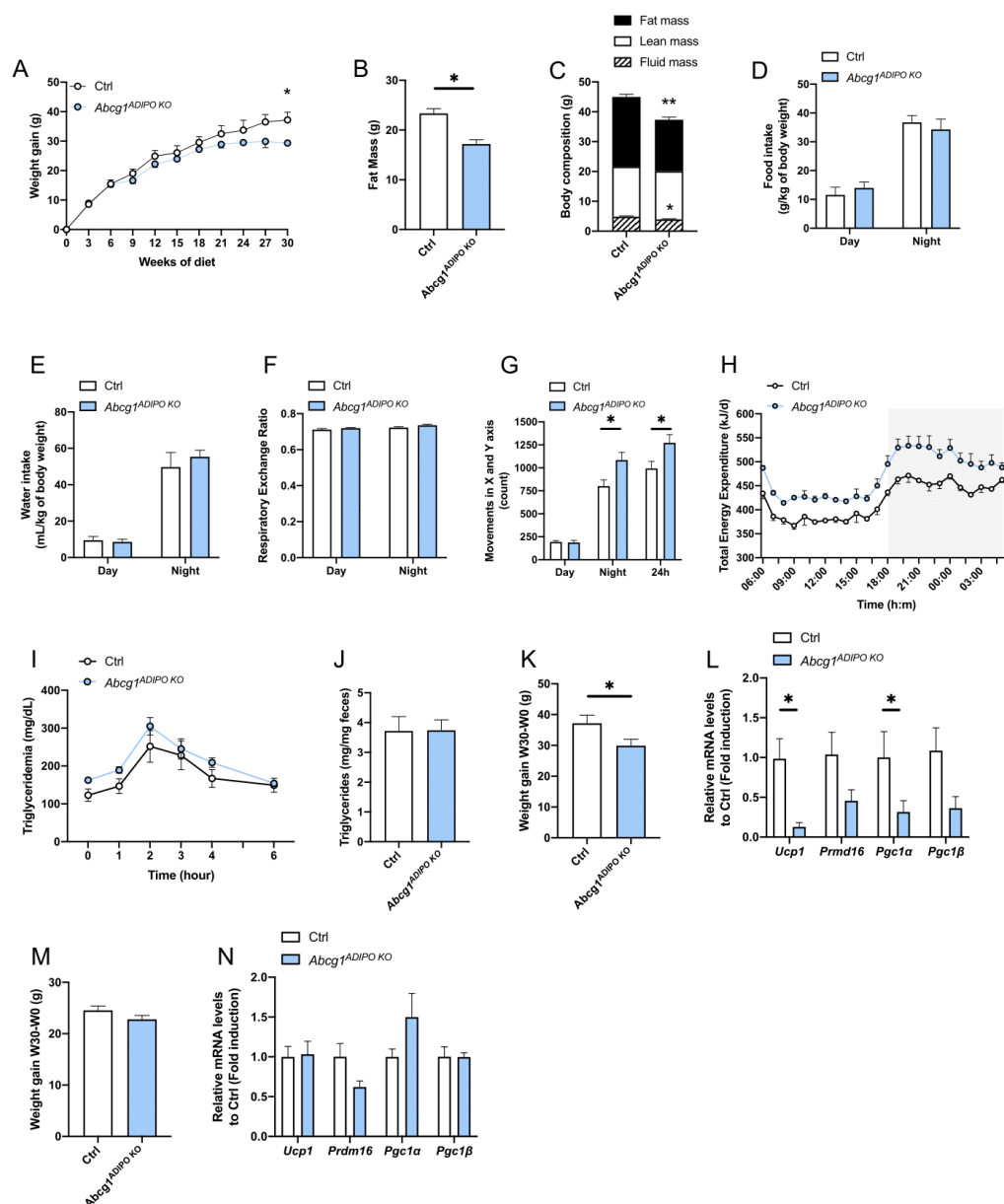


Figure 15 : Contribution d'Abcg1 au phénotype métabolique des souris mâles.

(A) Prise de poids et (B) masse grasseuse des souris mâles contrôles et *Abcg1*^{ADIPOKO} après 30 semaines de régime HFD. (C) Composition corporelle mesurée par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) des souris mâles contrôles et *Abcg1*^{ADIPOKO} après 30 semaines de régime HFD. Mesure de (D) la prise alimentaire, (E) la prise hydrique, (F) du quotient respiratoire, (G) l'activité locomotrice et (H) dépense énergétique des souris mâles contrôles et *Abcg1*^{ADIPOKO} après 30 semaines de régime HFD. (I) Test de tolérance lipidique et (J) dosage des TG fécaux des souris mâles contrôles et *Abcg1*^{ADIPOKO}. (K) Gain de poids et (L) expression des gènes clés thermogéniques des souris mâles contrôles et *Abcg1*^{ADIPOKO} maintenues à une température ambiante de 22°C. (M) Gain de poids et (N) expression des gènes clés thermogéniques des souris mâles contrôles et *Abcg1*^{ADIPOKO} maintenues à une température ambiante de 30°C (thermoneutralité). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$ versus Ctrl. Mann-Whitney test ou two way ANOVA.

Références bibliographiques

Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, Mera A, Lago F, Gómez R, Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Feb;13(2):100-109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28053336.

Abellán R, Mansego ML, Martínez-Hervás S, Martín-Escudero JC, Carmena R, Real JT, Redon J, Castrodeza-Sanz JJ, Chaves FJ. Association of selected ABC gene family single nucleotide polymorphisms with postprandial lipoproteins: results from the population-based Hortega study. *Atherosclerosis*. 2010 Jul;211(1):203-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.030. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20170916.

Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascul Pharmacol*. 2015 Nov;74:38-48. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.008. Epub 2015 May 27. PMID: 26025205; PMCID: PMC4659756.

Abraham A, Yaghootkar H. Identifying obesity subtypes: A review of studies utilising clinical biomarkers and genetic data. *Diabet Med*. 2023 Dec;40(12):e15226. doi: 10.1111/dme.15226. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37704218.

Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Jan;21(1):E105-17. doi: 10.1002/oby.20083. PMID: 23505190; PMCID: PMC3602916.

Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626; PMCID: PMC5486142.

Ahmadian M, Abbott MJ, Tang T, Hudak CS, Kim Y, Bruss M, Hellerstein MK, Lee HY, Samuel VT, Shulman GI, Wang Y, Duncan RE, Kang C, Sul HS. Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell Metab*. 2011 Jun 8;13(6):739-48. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.002. PMID: 21641555; PMCID: PMC3148136.

Ahmadian M, Duncan RE, Varady KA, Frasson D, Hellerstein MK, Birkenfeld AL, Samuel VT, Shulman GI, Wang Y, Kang C, Sul HS. Adipose overexpression of desnutrin promotes fatty acid use and attenuates diet-induced obesity. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):855-66. doi: 10.2337/db08-1644. Epub 2009 Jan 9. PMID: 19136649; PMCID: PMC2661591.

Aikawa T, Ren Y, Yamazaki Y, Tachibana M, Johnson MR, Anderson CT, Martens YA, Holm ML, Asmann YW, Saito T, Saito TC, Fitzgerald ML, Bu G, Kanekiyo T. ABCA7 haploinsufficiency disturbs microglial immune responses in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Nov 19;116(47):23790-23796. doi: 10.1073/pnas.1908529116. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31690660; PMCID: PMC6876254.

Akiyama TE, Sakai S, Lambert G, Nicol CJ, Matsusue K, Pimprale S, Lee YH, Ricote M, Glass CK, Brewer HB Jr, Gonzalez FJ. Conditional disruption of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in mice results in lowered expression of ABCA1, ABCG1, and apoE in macrophages and reduced cholesterol efflux. *Mol Cell Biol*. 2002 Apr;22(8):2607-19. doi: 10.1128/MCB.22.8.2607-2619.2002. PMID: 11909955; PMCID: PMC133709.

Alam A, Locher KP. Structure and Mechanism of Human ABC Transporters. *Annu Rev Biophys*. 2023 May 9;52:275-300. doi: 10.1146/annurev-biophys-111622-091232. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36737602.

Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB, Pollin TI, Sreenivasan UT, Chai S, Blaner WS, Snitker S, O'Connell JR, Gong DW, Breyer RJ 3rd, Ryan AS, McLenithan JC, Shuldiner AR, Sztalryd C, Damcott CM. Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Jun 12;370(24):2307-2315. doi: 10.1056/NEJMoa1315496. Epub 2014 May 21. PMID: 24848981; PMCID: PMC4096982.

Amosse J, Durcin M, Mallocci M, Vergori L, Fleury A, Gagnadoux F, Dubois S, Simard G, Boursier J, Hue O, Martinez MC, Andriantsitohaina R, Le Lay S. Phenotyping of circulating extracellular vesicles (EVs) in obesity identifies large EVs as functional conveyors of Macrophage Migration Inhibitory Factor. *Mol Metab*. 2018

Dec;18:134-142. doi: 10.1016/j.molmet.2018.10.001. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30473096; PMCID: PMC6309717.

An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes Metab J*. 2023 Sep;47(5):595-611. doi: 10.4093/dmj.2023.0011. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482656; PMCID: PMC10555533.

Andrews RR, Anderson KR, Fry JL. Sex-Specific Variation in Metabolic Responses to Diet. *Nutrients*. 2024 Sep 1;16(17):2921. doi: 10.3390/nu16172921. PMID: 39275236; PMCID: PMC11397081.

Antonopoulos AS, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res*. 2017 Jul 1;113(9):1074-1086. doi: 10.1093/cvr/cvx106. PMID: 28549096.

Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May;21(5):935-43. doi: 10.1002/oby.20309. PMID: 23408728; PMCID: PMC3739931.

Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, Bernard S, Arner P. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2010 Jan;59(1):105-9. doi: 10.2337/db09-0942. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846802; PMCID: PMC2797910.

Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest*. 1981 Jul;68(1):314-8. doi: 10.1172/jci110251. PMID: 7019246; PMCID: PMC370801.

Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):5023-7. doi: 10.1210/jc.2009-1180. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846737.

Atit R, Sgaier SK, Mohamed OA, Taketo MM, Dufort D, Joyner AL, Niswander L, Conlon RA. Beta-catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Dev Biol*. 2006 Aug 1;296(1):164-76. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.04.449. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16730693.

Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016 May 4;353:i2156. doi: 10.1136/bmj.i2156. PMID: 27146380; PMCID: PMC4856854.

Bäckdahl J, Franzén L, Massier L, Li Q, Jalkanen J, Gao H, Andersson A, Bhalla N, Thorell A, Rydén M, Ståhl PL, Mejhert N. Spatial mapping reveals human adipocyte subpopulations with distinct sensitivities to insulin. *Cell Metab*. 2021 Sep 7;33(9):1869-1882.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2021.07.018. Epub 2021 Aug 10. Erratum in: *Cell Metab*. 2021 Nov 2;33(11):2301. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.012. PMID: 34380013.

Bairqdar A, Ivanoshchuk D, Shakhtshneider E. Functionally Significant Variants in Genes Associated with Abdominal Obesity: A Review. *J Pers Med*. 2023 Mar 1;13(3):460. doi: 10.3390/jpm13030460. PMID: 36983642; PMCID: PMC10056771.

Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, Barter P, Tan CE, Van Gaal L, Wittchen HU, Massien C, Haffner SM. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007 Oct 23;116(17):1942-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676379. PMID: 17965405; PMCID: PMC2475527.

Barilla S, Liang N, Mileti E, Ballaire R, Lhomme M, Ponnaiah M, Lemoine S, Soprani A, Gautier JF, Amri EZ, Le Goff W, Venteclef N, Treuter E. Loss of G protein pathway suppressor 2 in human adipocytes triggers lipid remodeling by upregulating ATP binding cassette subfamily G member 1. *Mol Metab*. 2020 Dec;42:101066. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101066. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798719; PMCID: PMC7509237.

Barilla S, Treuter E, Venteclef N. Transcriptional and epigenetic control of adipocyte remodeling during obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Dec;29(12):2013-2025. doi: 10.1002/oby.23248. PMID: 34813171.

Baron M, Froguel P, Bonnefond A. Du nouveau dans la génétique des formes monogéniques d'obésité et son impact pour mieux en comprendre la physiopathologie [Something new in the genetics of monogenic obesity and its insights into pathophysiology]. *Med Sci (Paris)*. 2020 Oct;36(10):859-865. French. doi: 10.1051/medsci/2020156. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026327.

Barquissau V, Beuzelin D, Pisani DF, Beranger GE, Mairal A, Montagner A, Roussel B, Tavernier G, Marques MA, Moro C, Guillou H, Amri EZ, Langin D. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming towards fatty acid anabolic and catabolic pathways. *Mol Metab*. 2016 Mar 18;5(5):352-365. doi: 10.1016/j.molmet.2016.03.002. PMID: 27110487; PMCID: PMC4837301.

Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H, Waurisch C, Eychmüller A, Gordts PL, Rinninger F, Bruegelmann K, Freund B, Nielsen P, Merkel M, Heeren J. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):200-5. doi: 10.1038/nm.2297. Epub 2011 Jan 23. PMID: 21258337.

Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004 Dec;12(12):1995-2004. doi: 10.1038/oby.2004.250. PMID: 15687401.

Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000 Dec 1;290(5497):1771-5. doi: 10.1126/science.290.5497.1771. PMID: 11099417.

Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002 Sep;43(9):1363-79. doi: 10.1194/jlr.r200004-jlr200. PMID: 12235168.

Betz MJ, Enerbäck S. Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):77-87. doi: 10.1038/nrendo.2017.132. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29052591.

Bhatt PS, Dhillon WS, Salem V. Human brown adipose tissue-function and therapeutic potential in metabolic disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Dec;37:1-9. doi: 10.1016/j.coph.2017.07.004. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28800407.

Blandin A, Dugail I, Hilairet G, Ponnaiah M, Ghesquière V, Froger J, Ducheix S, Fizanne L, Boursier J, Cariou B, Lhomme M, Le Lay S. Lipidomic analysis of adipose-derived extracellular vesicles reveals specific EV lipid sorting informative of the obesity metabolic state. *Cell Rep*. 2023 Mar 28;42(3):112169. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112169. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36862553.

Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* **15**, 288–298 (2019). <https://doi.org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s41574-019-0176-8>

Bochem AE, van Wijk DF, Holleboom AG, Duivenvoorden R, Motazacker MM, Dallinga-Thie GM, de Groot E, Kastelein JJ, Nederveen AJ, Hovingh GK, Stroes ES. ABCA1 mutation carriers with low high-density lipoprotein cholesterol are characterized by a larger atherosclerotic burden. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(4):286-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehs376. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23136402.

Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997 Jan;46(1):3-10. Erratum in: *Diabetes* 1997 Mar;46(3):536. PMID: 8971073.

Boden G, Salehi S. Why does obesity increase the risk for cardiovascular disease? *Curr Pharm Des*. 2013;19(32):5678-83. doi: 10.2174/1381612811319320003. PMID: 23448485.

Bogdanov M, Dowhan W. Phosphatidylethanolamine is required for in vivo function of the membrane-associated lactose permease of *Escherichia coli*. *J Biol Chem*. 1995 Jan 13;270(2):732-9. doi: 10.1074/jbc.270.2.732. PMID: 7822303.

Bogdanov M, Xie J, Heacock P, Dowhan W. To flip or not to flip: lipid-protein charge interactions are a determinant of final membrane protein topology. *J Cell Biol.* 2008 Sep 8;182(5):925-35. doi: 10.1083/jcb.200803097. PMID: 18779371; PMCID: PMC2528571.

Böttinger L, Horvath SE, Kleinschroth T, Hunte C, Daum G, Pfanner N, Becker T. Phosphatidylethanolamine and cardiolipin differentially affect the stability of mitochondrial respiratory chain supercomplexes. *J Mol Biol.* 2012 Nov 9;423(5):677-86. doi: 10.1016/j.jmb.2012.09.001. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22971339; PMCID: PMC3480645.

Boutens L, Hooiveld GJ, Dhingra S, Cramer RA, Netea MG, Stienstra R. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses. *Diabetologia.* 2018 Apr;61(4):942-953. doi: 10.1007/s00125-017-4526-6. Epub 2018 Jan 14. PMID: 29333574; PMCID: PMC6448980.

Bradley RL, Jeon JY, Liu FF, Maratos-Flier E. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Sep;295(3):E586-94. doi: 10.1152/ajpendo.00309.2007. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18577694; PMCID: PMC2536732.

Bradshaw AD, Puolakkainen P, Dasgupta J, Davidson JM, Wight TN, Helene Sage E. SPARC-null mice display abnormalities in the dermis characterized by decreased collagen fibril diameter and reduced tensile strength. *J Invest Dermatol.* 2003 Jun;120(6):949-55. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12241.x. PMID: 12787119.

Bradshaw PT, Monda KL, Stevens J. Metabolic syndrome in healthy obese, overweight, and normal weight individuals: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jan;21(1):203-9. doi: 10.1002/oby.20248. PMID: 23505187; PMCID: PMC4170589.

Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis.* 2009 Jul-Aug;5(4):469-75. doi: 10.1016/j.soard.2009.05.011. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19632646.

Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a matter of fat. *Cell Metab.* 2009 Jul;10(1):9-12. doi: 10.1016/j.cmet.2009.03.011. PMID: 19583949; PMCID: PMC2751821.

Bruckert, E., & Le Goff, W. (2018). Physiologie du métabolisme des lipoprotéines. *Médecine des maladies métaboliques*, 12(1), 50-61.

Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2008 Feb;118(2):403-8. doi: 10.1172/JCI33296. PMID: 18246189; PMCID: PMC2214697.

Buchmann J, Meyer C, Neschen S, Augustin R, Schmolz K, Kluge R, Al-Hasani H, Jürgens H, Eulenberg K, Wehr R, Dohrmann C, Joost HG, Schürmann A. Ablation of the cholesterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1 reduces adipose cell size and protects against diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2007 Apr;148(4):1561-73. doi: 10.1210/en.2006-1244. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17194745.

Burns V, Sharpe LJ, Gelissen IC, Brown AJ. Species variation in ABCG1 isoform expression: implications for the use of animal models in elucidating ABCG1 function. *Atherosclerosis.* 2013 Feb;226(2):408-11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.009. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23290500.

Callaghan R. Providing a molecular mechanism for P-glycoprotein; why would I bother? *Biochem Soc Trans.* 2015 Oct;43(5):995-1002. doi: 10.1042/BST20150131. PMID: 26517914; PMCID: PMC4613492.

Camino T, Lago-Baameiro N, Bravo SB, Sueiro A, Couto I, Santos F, Baltar J, Casanueva FF, Pardo M. Vesicles Shed by Pathological Murine Adipocytes Spread Pathology: Characterization and Functional Role of Insulin Resistant/Hypertrophied Adiposomes. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 24;21(6):2252. doi: 10.3390/ijms21062252. PMID: 32214011; PMCID: PMC7139903.

Campderrós L, Moure R, Cairó M, Gavalda-Navarro A, Quesada-López T, Cereijo R, Giralt M, Villarroya J, Villarroya F. Brown Adipocytes Secrete GDF15 in Response to Thermogenic Activation. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Oct;27(10):1606-1616. doi: 10.1002/oby.22584. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411815.

- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clément K. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2277-86. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2277. PMID: 16046292.
- Connolly KD, Wadey RM, Mathew D, Johnson E, Rees DA, James PE. Evidence for Adipocyte-Derived Extracellular Vesicles in the Human Circulation. *Endocrinology*. 2018 Sep 1;159(9):3259-3267. doi: 10.1210/en.2018-00266. PMID: 30016424; PMCID: PMC6109300.
- Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008 Sep 19;134(6):933-44. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.048. PMID: 18805087; PMCID: PMC2728618.
- Cao Y, Wang H, Wang Q, Han X, Zeng W. Three-dimensional volume fluorescence-imaging of vascular plasticity in adipose tissues. *Mol Metab*. 2018 Aug;14:71-81. doi: 10.1016/j.molmet.2018.06.004. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29914852; PMCID: PMC6034070.
- Carrière A, Jeanson Y, Berger-Müller S, André M, Chenouard V, Arnaud E, Barreau C, Walther R, Galinier A, Wdziekonski B, Villageois P, Louche K, Collas P, Moro C, Dani C, Villarroja F, Casteilla L. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes*. 2014 Oct;63(10):3253-65. doi: 10.2337/db13-1885. Epub 2014 May 1. PMID: 24789919.
- Carson C, Macias-Velasco JF, Gunawardana S, Miranda MA, Oyama S, St Pierre CL, Schmidt H, Wayhart JP, Lawson HA. Brown Adipose Expansion and Remission of Glycemic Dysfunction in Obese SM/J Mice. *Cell Rep*. 2020 Oct 6;33(1):108237. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108237. PMID: 33027654; PMCID: PMC7594587.
- Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*. 2016 Jan 5;6:637. doi: 10.3389/fimmu.2015.00637. PMID: 26779183; PMCID: PMC4700258.
- Chambers JC, Loh M, Lehne B, Drong A, Kriebel J, Motta V, Wahl S, Elliott HR, Rota F, Scott WR, Zhang W, Tan ST, Campanella G, Chadeau-Hyam M, Yengo L, Richmond RC, Adamowicz-Brice M, Afzal U, Bozaoglu K, Mok ZY, Ng HK, Pattou F, Prokisch H, Rozario MA, Tarantini L, Abbott J, Ala-Korpela M, Albetti B, Ammerpohl O, Bertazzi PA, Blancher C, Caiazzo R, Danesh J, Gaunt TR, de Lusignan S, Gieger C, Illig T, Jha S, Jones S, Jowett J, Kangas AJ, Kasturiratne A, Kato N, Kotea N, Kowlessur S, Pitkaniemi J, Punjabi P, Saleheen D, Schafmayer C, Soininen P, Tai ES, Thorand B, Tuomilehto J, Wickremasinghe AR, Kyrtopoulos SA, Aitman TJ, Herder C, Hampe J, Cauchi S, Relton CL, Froguel P, Soong R, Vineis P, Jarvelin MR, Scott J, Grallert H, Bollati V, Elliott P, McCarthy MI, Kooner JS. Epigenome-wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: a nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul;3(7):526-534. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00127-8. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26095709; PMCID: PMC4724884.
- Chami N, Preuss M, Walker RW, Moscati A, Loos RJF. The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLoS Med*. 2020 Jul 21;17(7):e1003196. doi: 10.1371/journal.pmed.1003196. PMID: 32692746; PMCID: PMC7373259.
- Chan EY, McQuibban GA. Phosphatidylserine decarboxylase 1 (Psd1) promotes mitochondrial fusion by regulating the biophysical properties of the mitochondrial membrane and alternative topogenesis of mitochondrial genome maintenance protein 1 (Mgm1). *J Biol Chem*. 2012 Nov 23;287(48):40131-9. doi: 10.1074/jbc.M112.399428. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23045528; PMCID: PMC3504727.
- Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism*. 2010 Jan;59(1):93-9. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.011. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19765775.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2873-83. doi: 10.1001/jama.293.23.2873. Erratum in: *JAMA*. 2005 Sep 28;294(12):1491. PMID: 15956632.

Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1):e140065. doi: 10.1172/JCI140065. PMID: 33393504; PMCID: PMC7773341.

Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, Srinivasan S, Gewirtz AT. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 13;4(2):205-221. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.001. PMID: 28649593; PMCID: PMC5472192.

Chaurasia B, Kaddai VA, Lancaster GI, Henstridge DC, Sriram S, Galam DL, Gopalan V, Prakash KN, Velan SS, Bulchand S, Tsong TJ, Wang M, Siddique MM, Yuguang G, Sigmundsson K, Mellet NA, Weir JM, Meikle PJ, Bin M Yassin MS, Shabbir A, Shayman JA, Hirabayashi Y, Shiow ST, Sugii S, Summers SA. Adipocyte Ceramides Regulate Subcutaneous Adipose Browning, Inflammation, and Metabolism. *Cell Metab*. 2016 Dec 13;24(6):820-834. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.002. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818258.

Chen B, Lam KS, Wang Y, Wu D, Lam MC, Shen J, Wong L, Hoo RL, Zhang J, Xu A. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Mar 10;341(2):549-56. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.004. Epub 2006 Jan 13. PMID: 16427606.

Chen Q, Lai SM, Xu S, Tan Y, Leong K, Liu D, Tan JC, Naik RR, Barron AM, Adav SS, Chen J, Chong SZ, Ng LG, Ruedl C. Resident macrophages restrain pathological adipose tissue remodeling and protect vascular integrity in obese mice. *EMBO Rep*. 2021 Aug 4;22(8):e52835. doi: 10.15252/embr.202152835. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34196465; PMCID: PMC8339675.

Chen Q, Shou P, Zheng C, Jiang M, Cao G, Yang Q, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ*. 2016;23(7):1128–1139. doi: 10.1038/cdd.2015.168.

Chi J, Wu Z, Choi CHJ, Nguyen L, Tegegne S, Ackerman SE, Crane A, Marchildon F, Tessier-Lavigne M, Cohen P. Three-Dimensional Adipose Tissue Imaging Reveals Regional Variation in Beige Fat Biogenesis and PRDM16-Dependent Sympathetic Neurite Density. *Cell Metab*. 2018 Jan 9;27(1):226-236.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.011. PMID: 29320703.

Chitraju C, Mejhert N, Haas JT, Diaz-Ramirez LG, Grueter CA, Imbriglio JE, Pinto S, Koliwad SK, Walther TC, Farese RV Jr. Triglyceride Synthesis by DGAT1 Protects Adipocytes from Lipid-Induced ER Stress during Lipolysis. *Cell Metab*. 2017 Aug 1;26(2):407-418.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.012. PMID: 28768178; PMCID: PMC6195226.

Chitraju C, Walther TC, Farese RV Jr. The triglyceride synthesis enzymes DGAT1 and DGAT2 have distinct and overlapping functions in adipocytes. *J Lipid Res*. 2019 Jun;60(6):1112-1120. doi: 10.1194/jlr.M093112. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30936184; PMCID: PMC6547635.

Cho CH, Patel S, Rajbhandari P. Adipose tissue lipid metabolism: lipolysis. *Curr Opin Genet Dev*. 2023 Dec;83:102114. doi: 10.1016/j.gde.2023.102114. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37738733.

Cho, Y.K., Lee, S., Lee, J. *et al*. Lipid remodeling of adipose tissue in metabolic health and disease. *Exp Mol Med* 55, 1955–1973 (2023). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s12276-023-01071-4>

Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Apr 13;7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030. PMID: 27148161; PMCID: PMC4829583.

Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 12;21(4):1219. doi: 10.3390/ijms21041219. PMID: 32059381; PMCID: PMC7072842.

Choromanska B, Mysliwiec P, Hady HR, Dadan J, Mysliwiec H, Bonda T, Chabowski A, Miklosz A. The implication of adipocyte ATP-binding cassette A1 and G1 transporters in metabolic complications of obesity. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Feb;70(1). doi: 10.26402/jpp.2019.1.14. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31172973.

Chouchani ET, Kazak L, Jedrychowski MP, Lu GZ, Erickson BK, Szpyt J, Pierce KA, Laznik-Bogoslavski D, Vetrivelan R, Clish CB, Robinson AJ, Gygi SP, Spiegelman BM. Mitochondrial ROS regulate thermogenic energy expenditure and sulfenylation of UCP1. *Nature*. 2016 Apr 7;532(7597):112-6. doi: 10.1038/nature17399. Epub

2016 Mar 30. Erratum in: *Nature*. 2016 Aug 18;536(7616):360. doi: 10.1038/nature18279. PMID: 27027295; PMCID: PMC5549630.

Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med*. 2013 Aug;19(8):487-500. doi: 10.1016/j.molmed.2013.05.001. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23746697.

Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Nov;297(5):E977-86. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2009. Epub 2009 May 19. PMID: 19458063.

Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, Quon G, Meuleman W, Haugen C, Glunk V, Sousa IS, Beaudry JL, Puvion-Randall V, Abdennur NA, Liu J, Svensson PA, Hsu YH, Drucker DJ, Mellgren G, Hui CC, Hauner H, Kellis M. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):895-907. doi: 10.1056/NEJMoa1502214. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26287746; PMCID: PMC4959911.

Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, De Waele K, Farooqi IS, Gonneau-Lejeune J, Gordon G, Kohlsdorf K, Poitou C, Puder L, Swain J, Stewart M, Yuan G, Wabitsch M, Kühnen P; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Dec;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33137293.

Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Fernandez-Garcia D, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ, Cardona F. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*. 2011;6(9):e24783. doi: 10.1371/journal.pone.0024783. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21966368; PMCID: PMC3178563.

Coats BR, Schoenfelt KQ, Barbosa-Lorenzi VC, Peris E, Cui C, Hoffman A, Zhou G, Fernandez S, Zhai L, Hall BA, Haka AS, Shah AM, Reardon CA, Brady MJ, Rhodes CJ, Maxfield FR, Becker L. Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity. *Cell Rep*. 2017 Sep 26;20(13):3149-3161. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.096. PMID: 28954231; PMCID: PMC5646237.

Coleman RA, Mashek DG. Mammalian triacylglycerol metabolism: synthesis, lipolysis, and signaling. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):6359-86. doi: 10.1021/cr100404w. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21627334; PMCID: PMC3181269.

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.

Connolly KD, Wadey RM, Mathew D, Johnson E, Rees DA, James PE. Evidence for Adipocyte-Derived Extracellular Vesicles in the Human Circulation. *Endocrinology*. 2018 Sep 1;159(9):3259-3267. doi: 10.1210/en.2018-00266. PMID: 30016424; PMCID: PMC6109300.

Considine RV, Caro JF. Leptin: genes, concepts and clinical perspective. *Horm Res*. 1996;46(6):249-56. doi: 10.1159/000185096. PMID: 8982734.

Corica D, Aversa T, Valenzise M, Messina MF, Alibrandi A, De Luca F, Wasniewska M. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 2;9:187. doi: 10.3389/fendo.2018.00187. PMID: 29770124; PMCID: PMC5941161.

Cortés-Rojo C, Vargas-Vargas MA, Olmos-Orizaba BE, Rodríguez-Orozco AR, Calderón-Cortés E. Interplay between NADH oxidation by complex I, glutathione redox state and sirtuin-3, and its role in the development of insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Aug 1;1866(8):165801. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165801. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32305451.

Coskun T, Urva S, Roell WC, Qu H, Loghin C, Moyers JS, O'Farrell LS, Briere DA, Sloop KW, Thomas MK, Pirro V, Wainscott DB, Willard FS, Abernathy M, Morford L, Du Y, Benson C, Gimeno RE, Haupt A, Milicevic

Z. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022 Sep 6;34(9):1234-1247.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2022.07.013. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35985340.

Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, Park JS, Kober L, Torp-Pedersen C, Cottin Y, Lorgis L, Lee SH, Kim YJ, Thomas R, Roger VL, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 10;57(19):1877-86. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.058. PMID: 21545944.

Coyle B, Kessler M, Sabnis DH, Kerr ID. ABCB1 in children's brain tumours. *Biochem Soc Trans.* 2015 Oct;43(5):1018-22. doi: 10.1042/BST20150137. PMID: 26517917.

Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):74-82. doi: 10.1172/JCI88883. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28045400; PMCID: PMC5199684.

Cserepes J, Szentpétery Z, Seres L, Ozvegy-Laczka C, Langmann T, Schmitz G, Glavinas H, Klein I, Homolya L, Váradi A, Sarkadi B, Elkind NB. Functional expression and characterization of the human ABCG1 and ABCG4 proteins: indications for heterodimerization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jul 30;320(3):860-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.06.037. PMID: 15240127.

Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009 Apr 9;360(15):1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780. PMID: 19357406; PMCID: PMC2859951.

Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *N Engl J Med.* 2022 Feb 24;386(8):768-779. doi: 10.1056/NEJMra2032804. PMID: 35196429.

Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017 Jul 11;23(7):804-814. doi: 10.1038/nm.4350. PMID: 28697184; PMCID: PMC6048953.

Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab.* 2020 Apr;34:27-42. doi: 10.1016/j.molmet.2019.12.014. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32180558; PMCID: PMC6997501.

Dahik VD, Frisdal E, Le Goff W. Rewiring of Lipid Metabolism in Adipose Tissue Macrophages in Obesity: Impact on Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 31;21(15):5505. doi: 10.3390/ijms21155505. PMID: 32752107; PMCID: PMC7432680.

Davis W Jr, Tew KD. ATP-binding cassette transporter-2 (ABCA2) as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol.* 2018 May;151:188-200. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.018. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29223352; PMCID: PMC5899931.

Dayeh T, Tuomi T, Almgren P, Perfilyev A, Jansson PA, de Mello VD, Pihlajamäki J, Vaag A, Groop L, Nilsson E, Ling C. DNA methylation of loci within ABCG1 and PHOSPHO1 in blood DNA is associated with future type 2 diabetes risk. *Epigenetics.* 2016 Jul 2;11(7):482-8. doi: 10.1080/15592294.2016.1178418. Epub 2016 May 5. PMID: 27148772; PMCID: PMC4939923.

de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sci.* 2018 Jan 1;192:26-32. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.019. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29155300.

Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001 Jul;11(7):1156-66. doi: 10.1101/gr.184901. PMID: 11435397.

DeBari MK, Abbott RD. Adipose Tissue Fibrosis: Mechanisms, Models, and Importance. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 21;21(17):6030. doi: 10.3390/ijms21176030. PMID: 32825788; PMCID: PMC7503256.

Deeney JT, Belkina AC, Shirihaï OS, Corkey BE, Denis GV. BET Bromodomain Proteins Brd2, Brd3 and Brd4 Selectively Regulate Metabolic Pathways in the Pancreatic β -Cell. *PLoS One*. 2016 Mar 23;11(3):e0151329. doi: 10.1371/journal.pone.0151329. PMID: 27008626; PMCID: PMC4805167.

DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004 Jul;88(4):787-835, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013. PMID: 15308380.

Dekkers KF, van Itersen M, Sliker RC, Moed MH, Bonder MJ, van Galen M, Mei H, Zhernakova DV, van den Berg LH, Deelen J, van Dongen J, van Heemst D, Hofman A, Hottenga JJ, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Tigchelaar EF, Uitterlinden AG, Willemsen G, Zhernakova A, Franke L, 't Hoen PA, Jansen R, van Meurs J, Boomsma DI, van Duijn CM, van Greevenbroek MM, Veldink JH, Wijmenga C; BIOS Consortium; van Zwet EW, Slagboom PE, Jukema JW, Heijmans BT. Blood lipids influence DNA methylation in circulating cells. *Genome Biol*. 2016 Jun 27;17(1):138. doi: 10.1186/s13059-016-1000-6. PMID: 27350042; PMCID: PMC4922056.

Demerath EW, Guan W, Grove ML, Aslibekyan S, Mendelson M, Zhou YH, Hedman ÅK, Sandling JK, Li LA, Irvin MR, Zhi D, Deloukas P, Liang L, Liu C, Bressler J, Spector TD, North K, Li Y, Absher DM, Levy D, Arnett DK, Fornage M, Pankow JS, Boerwinkle E. Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci. *Hum Mol Genet*. 2015 Aug 1;24(15):4464-79. doi: 10.1093/hmg/ddv161. Epub 2015 May 1. PMID: 25935004; PMCID: PMC4492394.

Deng ZB, Poliakov A, Hardy RW, Clements R, Liu C, Liu Y, Wang J, Xiang X, Zhang S, Zhuang X, Shah SV, Sun D, Michalek S, Grizzle WE, Garvey T, Mobley J, Zhang HG. Adipose tissue exosome-like vesicles mediate activation of macrophage-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2009 Nov;58(11):2498-505. doi: 10.2337/db09-0216. Epub 2009 Aug 12. PMID: 19675137; PMCID: PMC2768161.

Ding Y, Wu Y, Zeng R, Liao K. Proteomic profiling of lipid droplet-associated proteins in primary adipocytes of normal and obese mouse. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2012 May;44(5):394-406. doi: 10.1093/abbs/gms008. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22343379.

Dolinoy DC. The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutr Rev*. 2008 Aug;66 Suppl 1(Suppl 1):S7-11. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00056.x. PMID: 18673496; PMCID: PMC2822875.

Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):98-107. doi: 10.1038/nri2925. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21233852.

Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/>

Doumatey AP, Zhou J, Zhou M, Prieto D, Rotimi CN, Adeyemo A. Proinflammatory and lipid biomarkers mediate metabolically healthy obesity: A proteomics study. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Jun;24(6):1257-65. doi: 10.1002/oby.21482. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27106679; PMCID: PMC4882259.

Dressler KA, Mathias S, Kolesnick RN. Tumor necrosis factor- α activates the sphingomyelin signal transduction pathway in a cell-free system. *Science*. 1992 Mar 27;255(5052):1715-8. doi: 10.1126/science.1313189. PMID: 1313189.

Ducker GS, Rabinowitz JD. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):27-42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27641100; PMCID: PMC5353360.

Durcin M, Fleury A, Taillebois E, Hilairat G, Krupova Z, Henry C, Truchet S, Trötz Müller M, Köfeler H, Mabillet G, Hue O, Andriantsitohaina R, Martin P, Le Lay S. Characterisation of adipocyte-derived extracellular vesicle subtypes identifies distinct protein and lipid signatures for large and small extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2017 Apr 10;6(1):1305677. doi: 10.1080/20013078.2017.1305677. PMID: 28473884; PMCID: PMC5405565.

Edgel KA, McMillen TS, Wei H, Pamir N, Houston BA, Caldwell MT, Mai PO, Oram JF, Tang C, Leboeuf RC. Obesity and weight loss result in increased adipose tissue ABCG1 expression in db/db mice. *Biochim Biophys*

Acta. 2012 Mar;1821(3):425-34. doi: 10.1016/j.bbaliip.2011.11.012. Epub 2011 Dec 10. PMID: 22179025; PMCID: PMC3293702.

Eguchi A, Mulya A, Lazic M, Radhakrishnan D, Berk MP, Povero D, Gornicka A, Feldstein AE. Microparticles release by adipocytes act as "find-me" signals to promote macrophage migration. *PLoS One*. 2015 Apr 7;10(4):e0123110. doi: 10.1371/journal.pone.0123110. PMID: 25849214; PMCID: PMC4388837.

Eissing L, Scherer T, Tödter K, Knippschild U, Greve JW, Buurman WA, Pinnschmidt HO, Rensen SS, Wolf AM, Bartelt A, Heeren J, Buettner C, Scheja L. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- β and metabolic health. *Nat Commun*. 2013;4:1528. doi: 10.1038/ncomms2537. PMID: 23443556; PMCID: PMC3740744.

Ellis BA, Poynten A, Lowy AJ, Furler SM, Chisholm DJ, Kraegen EW, Cooney GJ. Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Sep;279(3):E554-60. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.3.E554. PMID: 10950822.

Emont MP, Jacobs C, Essene AL, Pant D, Tenen D, Colleluori G, Di Vincenzo A, Jørgensen AM, Dashti H, Stefek A, McGonagle E, Strobel S, Laber S, Agrawal S, Westcott GP, Kar A, Veregge ML, Gulko A, Srinivasan H, Kramer Z, De Filippis E, Merkel E, Ducie J, Boyd CG, Gourash W, Courcoulas A, Lin SJ, Lee BT, Morris D, Tobias A, Khera AV, Claussnitzer M, Pers TH, Giordano A, Ashenberg O, Regev A, Tsai LT, Rosen ED. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature*. 2022 Mar;603(7903):926-933. doi: 10.1038/s41586-022-04518-2. Epub 2022 Mar 16. Erratum in: *Nature*. 2023 Aug;620(7973):E14. doi: 10.1038/s41586-023-06445-2. PMID: 35296864; PMCID: PMC9504827.

Engel T, Bode G, Lueken A, Knop M, Kannenberg F, Nofer JR, Assmann G, Seedorf U. Expression and functional characterization of ABCG1 splice variant ABCG1(666). *FEBS Lett*. 2006 Aug 7;580(18):4551-9. doi: 10.1016/j.febslet.2006.07.006. Epub 2006 Jul 13. PMID: 16870176.

Engel T, Kannenberg F, Fobker M, Nofer JR, Bode G, Lueken A, Assmann G, Seedorf U. Expression of ATP binding cassette-transporter ABCG1 prevents cell death by transporting cytotoxic 7 β -hydroxycholesterol. *FEBS Lett*. 2007 Apr 17;581(8):1673-80. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.038. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17408620.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24798950.

Farnier C, Krief S, Blache M, Diot-Dupuy F, Mory G, Ferre P, Bazin R. Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signalling pathway. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Oct;27(10):1178-86. doi: 10.1038/sj.ijo.0802399. PMID: 14513065.

Favari E, Calabresi L, Adorni MP, Jessup W, Simonelli S, Franceschini G, Bernini F. Small discoidal pre-beta1 HDL particles are efficient acceptors of cell cholesterol via ABCA1 and ABCG1. *Biochemistry*. 2009 Nov 24;48(46):11067-74. doi: 10.1021/bi901564g. PMID: 19839639.

Fernández-Peña C, Reimúndez A, Viana F, Arce VM, Señarís R. Sex differences in thermoregulation in mammals: Implications for energy homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 8;14:1093376. doi: 10.3389/fendo.2023.1093376. PMID: 36967809; PMCID: PMC10030879.

Fernie AR, Carrari F, Sweetlove LJ. Respiratory metabolism: glycolysis, the TCA cycle and mitochondrial electron transport. *Curr Opin Plant Biol*. 2004 Jun;7(3):254-61. doi: 10.1016/j.pbi.2004.03.007. PMID: 15134745.

Ferrante AW Jr. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15 Suppl 3(0 3):34-8. doi: 10.1111/dom.12154. PMID: 24003919; PMCID: PMC3777665.

Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S, Mathis D. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009 Aug;15(8):930-9. doi: 10.1038/nm.2002. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19633656; PMCID: PMC3115752.

Fève B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;19(4):483-99. doi: 10.1016/j.beem.2005.07.007. PMID: 16311213.

Fève B, Cintid S, Beaupère C, Vatie C, Vigouroux C, Vali A, Capeau J, Grosfed A, Moldes M. Pink adipose tissue: A paradigm of adipose tissue plasticity. *Ann Endocrinol (Paris).* 2024 Jun;85(3):248-251. doi: 10.1016/j.ando.2024.05.004. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38871512.

Flaherty SE 3rd, Grijalva A, Xu X, Ables E, Nomani A, Ferrante AW Jr. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes. *Science.* 2019 Mar 1;363(6430):989-993. doi: 10.1126/science.aaw2586. PMID: 30819964; PMCID: PMC6579605.

FLATT JP, BALL EG. STUDIES ON THE METABOLISM OF ADIPOSE TISSUE. XV. AN EVALUATION OF THE MAJOR PATHWAYS OF GLUCOSE CATABOLISM AS INFLUENCED BY INSULIN AND EPINEPHRINE. *J Biol Chem.* 1964 Mar;239:675-85. PMID: 14154437.

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):187-93. doi: 10.1001/jama.289.2.187. PMID: 12517229.

Forest C, Tordjman J, Glorian M, Duplus E, Chauvet G, Quette J, Beale EG, Antoine B. Fatty acid recycling in adipocytes: a role for glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Biochem Soc Trans.* 2003 Dec;31(Pt 6):1125-9. doi: 10.1042/bst0311125. PMID: 14641009.

Fox CS, Liu Y, White CC, Feitosa M, Smith AV, Heard-Costa N, Lohman K; GIANT Consortium; MAGIC Consortium; GLGC Consortium; Johnson AD, Foster MC, Greenawalt DM, Griffin P, Ding J, Newman AB, Tylavsky F, Miljkovic I, Kritchevsky SB, Launer L, Garcia M, Eiriksdottir G, Carr JJ, Gudnason V, Harris TB, Cupples LA, Borecki IB. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002695. doi: 10.1371/journal.pgen.1002695. Epub 2012 May 10. PMID: 22589738; PMCID: PMC3349734.

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17576866.

Freemerman AJ, Johnson AR, Sacks GN, Milner JJ, Kirk EL, Troester MA, Macintyre AN, Goraksha-Hicks P, Rathmell JC, Makowski L. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *J Biol Chem.* 2014 Mar 14;289(11):7884-96. doi: 10.1074/jbc.M113.522037. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24492615; PMCID: PMC3953299.

Frigolet M E et Gutiérrez-Aguilar R. (2020). The colors of adipose tissue. *Gaceta Medica De Mexico*, 156(2), 142-149. doi:10.24875/GMM.M20000356

Frisdal E, Le Goff W. Adipose ABCG1: A potential therapeutic target in obesity? *Adipocyte.* 2015 Mar 9;4(4):315-8. doi: 10.1080/21623945.2015.1023491. PMID: 26451289; PMCID: PMC4573181.

Frisdal E, Le Lay S, Hooton H, Poupel L, Olivier M, Alili R, Plengpanich W, Villard EF, Gilibert S, Lhomme M, Superville A, Miftah-Alkhair L, Chapman MJ, Dallinga-Thie GM, Venteclef N, Poitou C, Tordjman J, Lesnik P, Kontush A, Huby T, Dugail I, Clement K, Guerin M, Le Goff W. Adipocyte ATP-binding cassette G1 promotes triglyceride storage, fat mass growth, and human obesity. *Diabetes.* 2015 Mar;64(3):840-55. doi: 10.2337/db14-0245. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25249572.

Frühbeck G, Aguado M, Martínez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Nov 26;240(3):590-4. doi: 10.1006/bbrc.1997.7716. PMID: 9398609.

Frühbeck G, Kiortsis DN, Catalán V. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar;6(3):164-166. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30312-1. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28919063.

Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res*. 2019 Oct;60(10):1648-1684. doi: 10.1194/jlr.R094060. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209153; PMCID: PMC6795086.

Furuyama S, Uehara Y, Zhang B, Baba Y, Abe S, Iwamoto T, Miura S, Saku K. Genotypic Effect of ABCG1 gene promoter -257T>G polymorphism on coronary artery disease severity in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Jun;16(3):194-200. doi: 10.5551/jat.e380. Epub 2009 Jun 26. PMID: 19556716.

Gamblin C, Rouault C, Lacombe A, Langa-Vives F, Farabos D, Lamaziere A, Clément K, Gautier EL, Yvan-Charvet L, Dugail I. Lysosomal Acid Lipase Drives Adipocyte Cholesterol Homeostasis and Modulates Lipid Storage in Obesity, Independent of Autophagy. *Diabetes*. 2021 Jan;70(1):76-90. doi: 10.2337/db20-0578. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33139329.

Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Sep;20(7):481-90. doi: 10.1016/j.numecd.2010.05.005. Epub 2010 Jul 24. PMID: 20659791.

Gavalda-Navarro A, Villarroya J, Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. The endocrine role of brown adipose tissue: An update on actors and actions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Feb;23(1):31-41. doi: 10.1007/s11154-021-09640-6. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33712997.

Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 19;52(8):605-15. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.066. PMID: 18702962; PMCID: PMC2671389.

Gelissen IC, Cartland S, Brown AJ, Sandoval C, Kim M, Dinnes DL, Lee Y, Hsieh V, Gaus K, Kritharides L, Jessup W. Expression and stability of two isoforms of ABCG1 in human vascular cells. *Atherosclerosis*. 2010 Jan;208(1):75-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.028. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19651406.

Ghaben, AL, Scherer, PE Adipogenèse et santé métabolique. *Nat Rev Mol Cell Biol* **20**, 242–258 (2019). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s41580-018-0093-z>

Goldstein BJ, Ahmad F, Ding W, Li PM, Zhang WR. Regulation of the insulin signalling pathway by cellular protein-tyrosine phosphatases. *Mol Cell Biochem*. 1998 May;182(1-2):91-9. PMID: 9609118.

Gomez-Alonso MDC, Kretschmer A, Wilson R, Pfeiffer L, Karhunen V, Seppälä I, Zhang W, Mittelstraß K, Wahl S, Matias-Garcia PR, Prokisch H, Horn S, Meitinger T, Serrano-Garcia LR, Seibert S, Raitakari O, Loh M, Rathmann W, Müller-Nurasyid M, Herder C, Roden M, Hurme M, Jarvelin MR, Ala-Korpela M, Kooner JS, Peters A, Lehtimäki T, Chambers JC, Gieger C, Kettunen J, Waldenberger M. DNA methylation and lipid metabolism: an EWAS of 226 metabolic measures. *Clin Epigenetics*. 2021 Jan 7;13(1):7. doi: 10.1186/s13148-020-00957-8. PMID: 33413638; PMCID: PMC7789600.

Gonzales AM, Orlando RA. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metab (Lond)*. 2007 Oct 30;4:22. doi: 10.1186/1743-7075-4-22. PMID: 17971230; PMCID: PMC2174487.

González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Hernández-Corona DM, Ramírez-Rodríguez AM. Effect of tadalafil administration on insulin secretion and insulin sensitivity in obese men. *Acta Clin Belg*. 2017 Oct;72(5):326-330. doi: 10.1080/17843286.2017.1293759. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28245726.

Goossens GH, Bizzarri A, Venteclaf N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, Jocken JW, Cajlakovic M, Ribitsch V, Clément K, Blaak EE. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation*. 2011 Jul 5;124(1):67-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.027813. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670228.

Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev*. 2003 Feb;4(1):43-55. doi: 10.1046/j.1467-789x.2003.00091.x. PMID: 12608526.

Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207-215. doi: 10.1159/000471488. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28564650; PMCID: PMC5644968.

Govers R, Coster AC, James DE. Insulin increases cell surface GLUT4 levels by dose dependently discharging GLUT4 into a cell surface recycling pathway. *Mol Cell Biol*. 2004 Jul;24(14):6456-66. doi: 10.1128/MCB.24.14.6456-6466.2004. PMID: 15226445; PMCID: PMC434240.

Granneman JG, Moore HP, Krishnamoorthy R, Rathod M. Perilipin controls lipolysis by regulating the interactions of AB-hydrolase containing 5 (Abhd5) and adipose triglyceride lipase (Atgl). *J Biol Chem*. 2009 Dec 11;284(50):34538-44. doi: 10.1074/jbc.M109.068478. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19850935; PMCID: PMC2787315.

Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*. 1998 Jul;78(3):783-809. doi: 10.1152/physrev.1998.78.3.783. PMID: 9674695.

Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*. 1996 May 1;97(9):2152-7. doi: 10.1172/JCI118653. PMID: 8621806; PMCID: PMC507291.

Guendouzi K, Jaspard B, Barbaras R, Motta C, Vieu C, Marcel Y, Chap H, Perret B, Collet X. Biochemical and physical properties of remnant-HDL2 and of pre beta 1-HDL produced by hepatic lipase. *Biochemistry*. 1999 Mar 2;38(9):2762-8. doi: 10.1021/bi9815086. PMID: 10052947.

Guilherme A, Pedersen DJ, Henchey E, Henriques FS, Danai LV, Shen Y, Yenilmez B, Jung D, Kim JK, Lodhi IJ, Semenkovich CF, Czech MP. Adipocyte lipid synthesis coupled to neuronal control of thermogenic programming. *Mol Metab*. 2017 May 31;6(8):781-796. doi: 10.1016/j.molmet.2017.05.012. PMID: 28752043; PMCID: PMC5518709.

Guilherme A, Pedersen DJ, Henriques F, Bedard AH, Henchey E, Kelly M, Morgan DA, Rahmouni K, Czech MP. Neuronal modulation of brown adipose activity through perturbation of white adipocyte lipogenesis. *Mol Metab*. 2018 Oct;16:116-125. doi: 10.1016/j.molmet.2018.06.014. Epub 2018 Jun 27. PMID: 30005879; PMCID: PMC6157614.

Gustafson, B. & Smith, U. The WNT inhibitor Dickkopf 1 and bone morphogenetic protein 4 rescue adipogenesis in hypertrophic obesity in humans. *Diabetes* **61**, 1217–1224 (2012).

Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, Gorkiewicz G, Meyer C, Rozman J, Heldmaier G, Maier R, Theussl C, Eder S, Kratky D, Wagner EF, Klingenspor M, Hoefler G, Zechner R. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science*. 2006 May 5;312(5774):734-7. doi: 10.1126/science.1123965. PMID: 16675698.

Haemmerle G, Zimmermann R, Hayn M, Theussl C, Waeg G, Wagner E, Sattler W, Magin TM, Wagner EF, Zechner R. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. *J Biol Chem*. 2002 Feb 15;277(7):4806-15. doi: 10.1074/jbc.M110355200. Epub 2001 Nov 20. PMID: 11717312.

Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404. PMID: 9673301.

Hagberg, C.E., Spalding, K.L. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nat Rev Mol Cell Biol* **25**, 270–289 (2024). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s41580-023-00680-1>

Halabi D, Ehrenfeld P, Mendez N, Hans Richter Hans G, Torres-Farfan C, Fetal programming of adipose tissue function by gestational chronodisruption. *Spleep Science*. 2020 July. doi: 10.5935/1984-0063.20200014.

Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, Wang ZV, Landskroner-Eiger S, Dineen S, Magalang UJ, Brekken RA, Scherer PE. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin

resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol*. 2009 Aug;29(16):4467-83. doi: 10.1128/MCB.00192-09. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19546236; PMCID: PMC2725728.

Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2482-8. doi: 10.1210/jc.2011-3475. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22508708; PMCID: PMC3387408.

Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):1911-1941. doi: 10.1152/physrev.00034.2017. PMID: 30067159.

Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 May;19(5):281-296. doi: 10.1038/nrm.2017.138. Epub 2018 Feb 7. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Nov;20(11):715. doi: 10.1038/s41580-019-0171-x. PMID: 29410529.

Hardy LM, Frisdal E, Le Goff W. Critical Role of the Human ATP-Binding Cassette G1 Transporter in Cardiometabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 2;18(9):1892. doi: 10.3390/ijms18091892. PMID: 28869506; PMCID: PMC5618541.

Harris CA, Haas JT, Streeper RS, Stone SJ, Kumari M, Yang K, Han X, Brownell N, Gross RW, Zechner R, Farese RV Jr. DGAT enzymes are required for triacylglycerol synthesis and lipid droplets in adipocytes. *J Lipid Res*. 2011 Apr;52(4):657-67. doi: 10.1194/jlr.M013003. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317108; PMCID: PMC3284159.

Harris MT, Hussain SS, Inouye CM, Castle AM, Castle JD. Reinterpretation of the localization of the ATP binding cassette transporter ABCG1 in insulin-secreting cells and insights regarding its trafficking and function. *PLoS One*. 2018 Sep 20;13(9):e0198383. doi: 10.1371/journal.pone.0198383. PMID: 30235209; PMCID: PMC6147399.

Hartwig S, De Filippo E, Göddeke S, Knebel B, Kotzka J, Al-Hasani H, Roden M, Lehr S, Sell H. Exosomal proteins constitute an essential part of the human adipose tissue secretome. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2019 Dec;1867(12):140172. doi: 10.1016/j.bbapap.2018.11.009. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30502511.

Hasegawa Y, Ikeda K, Chen Y, Alba DL, Stifler D, Shinoda K, Hosono T, Maretich P, Yang Y, Ishigaki Y, Chi J, Cohen P, Koliwad SK, Kajimura S. Repression of Adipose Tissue Fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 Complex Improves Systemic Glucose Homeostasis. *Cell Metab*. 2018 Jan 9;27(1):180-194.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.005. PMID: 29320702; PMCID: PMC5765755.

Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, Volckmar AL, Scherag A. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 May;110(19):338-44. doi: 10.3238/arztebl.2013.0338. Epub 2013 May 10. PMID: 23762205; PMCID: PMC3673040.

Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*. 2000 Mar;20(3):270-9. doi: 10.1592/phco.20.4.270.34882. PMID: 10730683; PMCID: PMC6145169.

Heffron SP, Parham JS, Pendse J, Alemán JO. Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1646-1665. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315897. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res*. 2020 Jul 3;127(2):e79. doi: 10.1161/RES.0000000000000417. PMID: 32437303; PMCID: PMC7343291.

Hegyí Z, Homolya L. Functional Cooperativity between ABCG4 and ABCG1 Isoforms. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0156516. doi: 10.1371/journal.pone.0156516. PMID: 27228027; PMCID: PMC4882005.

Hepler C, Shan B, Zhang Q, Henry GH, Shao M, Vishvanath L, Ghaben AL, Mobley AB, Strand D, Hon GC, Gupta RK. Identification of functionally distinct fibro-inflammatory and adipogenic stromal subpopulations in visceral adipose tissue of adult mice. *Elife*. 2018 Sep 28;7:e39636. doi: 10.7554/eLife.39636. PMID: 30265241; PMCID: PMC6167054.

Herman MA, Peroni OD, Villoria J, Schön MR, Abumrad NA, Blüher M, Klein S, Kahn BB. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature*. 2012 Apr 19;484(7394):333-8. doi: 10.1038/nature10986. PMID: 22466288; PMCID: PMC3341994.

Hilgendorf KI, Johnson CT, Mezger A, Rice SL, Norris AM, Demeter J, Greenleaf WJ, Reiter JF, Kopinke D, Jackson PK. Omega-3 Fatty Acids Activate Ciliary FFAR4 to Control Adipogenesis. *Cell*. 2019 Nov 27;179(6):1289-1305.e21. doi: 10.1016/j.cell.2019.11.005. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31761534; PMCID: PMC7332222.

Hill DA, Lim HW, Kim YH, Ho WY, Foong YH, Nelson VL, Nguyen HCB, Chegireddy K, Kim J, Habberthuer A, Vallabhajosyula P, Kambayashi T, Won KJ, Lazar MA. Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 May 29;115(22):E5096-E5105. doi: 10.1073/pnas.1802611115. Epub 2018 May 14. PMID: 29760084; PMCID: PMC5984532.

Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönnner G, Müller TD, Grallert H, Illig T, Wichmann HE, Rief W, Schäfer H, Hebebrand J. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS One*. 2007 Dec 26;2(12):e1361. doi: 10.1371/journal.pone.0001361. PMID: 18159244; PMCID: PMC2137937.

Ho TH, Nguyen TT, Huynh LK. Formation of lipid raft nanodomains in homogeneous ternary lipid mixture of POPC/DPSM/cholesterol: Theoretical insights. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2022 Nov 1;1864(11):184027. doi: 10.1016/j.bbamem.2022.184027. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995208.

Hodson L, Humphreys SM, Karpe F, Frayn KN. Metabolic signatures of human adipose tissue hypoxia in obesity. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1417-25. doi: 10.2337/db12-1032. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23274888; PMCID: PMC3636615.

Højland Ipsen D, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Normal weight dyslipidemia: Is it all about the liver? *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Mar;24(3):556-67. doi: 10.1002/oby.21443. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26868960.

Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH, Karathanasis SK, Fontenot GK, Birnbaum MJ, Summers SA. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab*. 2007 Mar;5(3):167-79. doi: 10.1016/j.cmet.2007.01.002. PMID: 17339025.

Hondares, E. *et al.* Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPAR α in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metab*. **11**, 206–212 (2010).

Hori N, Hayashi H, Sugiyama Y. Calpain-mediated cleavage negatively regulates the expression level of ABCG1. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):383-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.033. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21295304.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87-91. doi: 10.1126/science.7678183. PMID: 7678183.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7. doi: 10.1038/nature05485. PMID: 17167474.

Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999 Jun;245(6):621-5. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00490.x. PMID: 10395191.

Huang H, Song TJ, Li X, Hu L, He Q, Liu M, Lane MD, Tang QQ. BMP signaling pathway is required for commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 4;106(31):12670-5. doi: 10.1073/pnas.0906266106. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19620713; PMCID: PMC2722335.

Huang KP, Ronveaux CC, Knotts TA, Rutkowski JR, Ramsey JJ, Raybould HE. Sex differences in response to short-term high fat diet in mice. *Physiol Behav*. 2020 Jul 1;221:112894. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112894. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32259599; PMCID: PMC7285373.

Huang Y, Li X, Wang M, Ning H, A L, Li Y, Sun C. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Jan 16;12:17. doi: 10.1186/1475-2840-12-17. PMID: 23320821; PMCID: PMC3570389.

Ikedo K, Kang Q, Yoneshiro T, Camporez JP, Maki H, Homma M, Shinoda K, Chen Y, Lu X, Maretich P, Tajima K, Ajuwon KM, Soga T, Kajimura S. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med*. 2017 Dec;23(12):1454-1465. doi: 10.1038/nm.4429. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29131158; PMCID: PMC5727902.

Iwayama T, Steele C, Yao L, Dozmorov MG, Karamichos D, Wren JD, Olson LE. PDGFR α signaling drives adipose tissue fibrosis by targeting progenitor cell plasticity. *Genes Dev*. 2015 Jun 1;29(11):1106-19. doi: 10.1101/gad.260554.115. Epub 2015 May 27. PMID: 26019175; PMCID: PMC4470280.

Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jun;26(6):789-96. doi: 10.1038/sj.ijo.0802006. PMID: 12037649.

Jaitin DA, Adlung L, Thaïss CA, Weiner A, Li B, Descamps H, Lundgren P, Bleriot C, Liu Z, Deczkowska A, Keren-Shaul H, David E, Zmora N, Eldar SM, Lubezky N, Shibolet O, Hill DA, Lazar MA, Colonna M, Ginhoux F, Shapiro H, Elinav E, Amit I. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell*. 2019 Jul 25;178(3):686-698.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.054. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31257031; PMCID: PMC7068689.

Jakobsson T, Venteclef N, Toresson G, Damdimopoulos AE, Ehrlund A, Lou X, Sanyal S, Steffensen KR, Gustafsson JA, Treuter E. GPS2 is required for cholesterol efflux by triggering histone demethylation, LXR recruitment, and coregulator assembly at the ABCG1 locus. *Mol Cell*. 2009 May 14;34(4):510-8. doi: 10.1016/j.molcel.2009.05.006. PMID: 19481530.

Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.

Jessup W, Gelissen IC, Gaus K, Kritharides L. Roles of ATP binding cassette transporters A1 and G1, scavenger receptor BI and membrane lipid domains in cholesterol export from macrophages. *Curr Opin Lipidol*. 2006 Jun;17(3):247-57. doi: 10.1097/01.mol.0000226116.35555.eb. PMID: 16680029.

Ji Y, Sun S, Xia S, Yang L, Li X, Qi L. Short term high fat diet challenge promotes alternative macrophage polarization in adipose tissue via natural killer T cells and interleukin-4. *J Biol Chem*. 2012 Jul 13;287(29):24378-86. doi: 10.1074/jbc.M112.371807. Epub 2012 May 29. PMID: 22645141; PMCID: PMC3397864.

Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, Marti HH. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am J Physiol*. 1996 Oct;271(4 Pt 1):C1172-80. doi: 10.1152/ajpcell.1996.271.4.C1172. PMID: 8897823.

Johansson LE, Danielsson AP, Parikh H, Klintonberg M, Norström F, Groop L, Ridderstråle M. Differential gene expression in adipose tissue from obese human subjects during weight loss and weight maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):196-207. doi: 10.3945/ajcn.111.020578. Epub 2012 May 30. PMID: 22648723.

Jones AC, Irvin MR, Claas SA, Arnett DK. Lipid Phenotypes and DNA Methylation: a Review of the Literature. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Sep 1;23(11):71. doi: 10.1007/s11883-021-00965-w. PMID: 34468868; PMCID: PMC8956278.

Judge A, Dodd MS. Metabolism. *Essays Biochem*. 2020 Oct 8;64(4):607-647. doi: 10.1042/EBC20190041. PMID: 32830223; PMCID: PMC7545035.

Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1575-9. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00279.x. PMID: 12871293.

Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 11;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184. PMID: 24733068; PMCID: PMC4013623.

Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187. PMID: 31573548; PMCID: PMC6763230.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24315620; PMCID: PMC4226760.

Kajimura S, Seale P, Kubota K, Lunsford E, Frangioni JV, Gygi SP, Spiegelman BM. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature*. 2009 Aug 27;460(7259):1154-8. doi: 10.1038/nature08262. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19641492; PMCID: PMC2754867.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S, Egashira K, Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006 Jun;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498. Epub 2006 May 11. PMID: 16691291; PMCID: PMC1459069.

Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J Mol Neurosci*. 2002 Feb-Apr;18(1-2):7-14. doi: 10.1385/JMN:18:1-2:07. PMID: 11931352.

Katzel LI, Bleecker ER, Colman EG, Rogus EM, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1995 Dec 27;274(24):1915-21. doi: 10.1001/jama.1995.03530240025035. PMID: 8568984.

Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Mar 1;320(3):C375-C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33356944; PMCID: PMC8294624.

Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. *Sci Rep*. 2012;2:799. doi: 10.1038/srep00799. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23150771; PMCID: PMC3495279.

Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, Erickson BK, Shinoda K, Cohen P, Vetrivelan R, Lu GZ, Laznik-Bogoslavski D, Hasenfuss SC, Kajimura S, Gygi SP, Spiegelman BM. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell*. 2015 Oct 22;163(3):643-55. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.035. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26496606; PMCID: PMC4656041.

Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, Baldán A, Tarr P, Fishbein MC, Frank J, Francone OL, Edwards PA. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab*. 2005 Feb;1(2):121-31. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.002. PMID: 16054053.

Kennedy MA, Venkateswaran A, Tarr PT, Xenarios I, Kudoh J, Shimizu N, Edwards PA. Characterization of the human ABCG1 gene: liver X receptor activates an internal promoter that produces a novel transcript encoding an alternative form of the protein. *J Biol Chem*. 2001 Oct 19;276(42):39438-47. doi: 10.1074/jbc.M105863200. Epub 2001 Aug 10. Erratum in: *J Biol Chem* 2002 May 10;277(19):17375. PMID: 11500512.

Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes*. 2003 Jul;52(7):1779-85. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1779. PMID: 12829646.

Kerr ID, Haider AJ, Gelissen IC. The ABCG family of membrane-associated transporters: you don't have to be big to be mighty. *Br J Pharmacol*. 2011 Dec;164(7):1767-79. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01177.x. PMID: 21175590; PMCID: PMC3246702.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395. PMID: 15181022.

Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Jul;1841(7):919-33. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.03.013. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24721265.

Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, Zhang BB, Bonaldo P, Chua S, Scherer PE. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009 Mar;29(6):1575-91. doi: 10.1128/MCB.01300-08. Epub 2008 Dec 29. PMID: 19114551; PMCID: PMC2648231.

Khandelia H, Duelund L, Pakkanen KI, Ipsen JH. Triglyceride blisters in lipid bilayers: implications for lipid droplet biogenesis and the mobile lipid signal in cancer cell membranes. *PLoS One*. 2010 Sep 22;5(9):e12811. doi: 10.1371/journal.pone.0012811. PMID: 20877640; PMCID: PMC2943900.

Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, Bragazzi NL. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021 Apr 2;13(4):1180. doi: 10.3390/nu13041180. PMID: 33918360; PMCID: PMC8066826.

Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 1997 Jun;46(6):1087-93. doi: 10.2337/diab.46.6.1087. PMID: 9166685; PMCID: PMC2940064.

Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabant G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul;42(1):62-6. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00409-8. PMID: 12830457.

Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TF, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Blüher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jul;28(7):1304-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165100. Epub 2008 Apr 17. PMID: 18420999.

Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013 Apr 12;5(4):1218-40. doi: 10.3390/nu5041218. PMID: 23584084; PMCID: PMC3705344.

Klop B, Wouter Jukema J, Rabelink TJ, Castro Cabezas M. A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. *Panminerva Med*. 2012 Jun;54(2):91-103. PMID: 22525564.

Kobayashi A, Takanezawa Y, Hirata T, Shimizu Y, Misasa K, Kioka N, Arai H, Ueda K, Matsuo M. Efflux of sphingomyelin, cholesterol, and phosphatidylcholine by ABCG1. *J Lipid Res*. 2006 Aug;47(8):1791-802. doi: 10.1194/jlr.M500546-JLR200. Epub 2006 May 15. PMID: 16702602.

Kobayashi M, Deguchi Y, Nozaki Y, Higami Y. Contribution of PGC-1 α to Obesity- and Caloric Restriction-Related Physiological Changes in White Adipose Tissue. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(11):6025. doi: 10.3390/ijms22116025. PMID: 34199596; PMCID: PMC8199692.

Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305. PMID: 32375231; PMCID: PMC7284998.

Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, Wågsäter D, Yetukuri L, Makkonen J, Rissanen A, Häkkinen AM, Lindell M, Bergholm R, Hamsten A, Eriksson P, Fisher RM, Oresic M, Yki-Järvinen H. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes*. 2007 Aug;56(8):1960-8. doi: 10.2337/db07-0111. Epub 2007 Jul 9. PMID: 17620421.

Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2325-8. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2325. PMID: 12086969.

- Kong P, Gonzalez-Quesada C, Li N, Cavalera M, Lee DW, Frangogiannis NG. Thrombospondin-1 regulates adiposity and metabolic dysfunction in diet-induced obesity enhancing adipose inflammation and stimulating adipocyte proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Aug 1;305(3):E439-50. doi: 10.1152/ajpendo.00006.2013. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23757408; PMCID: PMC3742854.
- Kos K, Wong S, Tan B, Gummesson A, Jernas M, Franck N, Kerrigan D, Nystrom FH, Carlsson LM, Randeva HS, Pinkney JH, Wilding JP. Regulation of the fibrosis and angiogenesis promoter SPARC/osteonectin in human adipose tissue by weight change, leptin, insulin, and glucose. *Diabetes*. 2009 Aug;58(8):1780-8. doi: 10.2337/db09-0211. Epub 2009 Jun 9. PMID: 19509023; PMCID: PMC2712789.
- Koster A, Murphy RA, Eiríksdóttir G, Aspelund T, Sigurdsson S, Lang TF, Gudnason V, Launer LJ, Harris TB. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Apr;23(4):893-7. doi: 10.1002/oby.21028. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25755182; PMCID: PMC4758353.
- Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, Peris E, Schoenfelt KQ, Kuzma JN, Larson I, Billing PS, Landerholm RW, Crouthamel M, Gozal D, Hwang S, Singh PK, Becker L. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab*. 2014 Oct 7;20(4):614-25. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.010. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25242226; PMCID: PMC4192131.
- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1483-92. doi: 10.1056/NEJMoa020194. PMID: 12421890.
- Krause BR, Hartman AD. Adipose tissue and cholesterol metabolism. *J Lipid Res*. 1984 Feb;25(2):97-110. PMID: 6368715.
- Krause C, Sievert H, Geißler C, Grohs M, El Gammal AT, Wolter S, Ohlei O, Kilpert F, Krämer UM, Kasten M, Klein C, Brabant GE, Mann O, Lehnert H, Kirchner H. Critical evaluation of the DNA-methylation markers ABCG1 and SREBF1 for Type 2 diabetes stratification. *Epigenomics*. 2019 Jun;11(8):885-897. doi: 10.2217/epi-2018-0159. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31169416.
- Kriebel J, Herder C, Rathmann W, Wahl S, Kunze S, Molnos S, Volkova N, Schramm K, Carstensen-Kirberg M, Waldenberger M, Gieger C, Peters A, Illig T, Prokisch H, Roden M, Grallert H. Association between DNA Methylation in Whole Blood and Measures of Glucose Metabolism: KORA F4 Study. *PLoS One*. 2016 Mar 28;11(3):e0152314. doi: 10.1371/journal.pone.0152314. PMID: 27019061; PMCID: PMC4809492.
- Ku CS, Park Y, Coleman SL, Lee J. Unsaturated fatty acids repress expression of ATP binding cassette transporter A1 and G1 in RAW 264.7 macrophages. *J Nutr Biochem*. 2012 Oct;23(10):1271-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.07.007. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22209005.
- Kulkarni H, Kos MZ, Neary J, Dyer TD, Kent JW Jr, Göring HH, Cole SA, Comuzzie AG, Almasy L, Mahaney MC, Curran JE, Blangero J, Carless MA. Novel epigenetic determinants of type 2 diabetes in Mexican-American families. *Hum Mol Genet*. 2015 Sep 15;24(18):5330-44. doi: 10.1093/hmg/ddv232. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26101197; PMCID: PMC4550817.
- Kuriyama H, Liang G, Engelking LJ, Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. Compensatory increase in fatty acid synthesis in adipose tissue of mice with conditional deficiency of SCAP in liver. *Cell Metab*. 2005 Jan;1(1):41-51. doi: 10.1016/j.cmet.2004.11.004. PMID: 16054043.
- Kursawe R, Caprio S, Giannini C, Narayan D, Lin A, D'Adamo E, Shaw M, Pierpont B, Cushman SW, Shulman GI. Decreased transcription of ChREBP- α/β isoforms in abdominal subcutaneous adipose tissue of obese adolescents with prediabetes or early type 2 diabetes: associations with insulin resistance and hyperglycemia. *Diabetes*. 2013 Mar;62(3):837-44. doi: 10.2337/db12-0889. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23209190; PMCID: PMC3581226.
- Kusminski CM, Holland WL, Sun K, Park J, Spurgin SB, Lin Y, Askew GR, Simcox JA, McClain DA, Li C, Scherer PE. MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nat Med*. 2012 Oct;18(10):1539-49. doi: 10.1038/nm.2899. Epub 2012 Sep 9. PMID: 22961109; PMCID: PMC3745511.

- Kusminski CM, Scherer PE. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Sep;23(9):435-43. doi: 10.1016/j.tem.2012.06.004. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22784416; PMCID: PMC3430798.
- Ladoux A, Peraldi P, Chignon-Sicard B, Dani C. Distinct Shades of Adipocytes Control the Metabolic Roles of Adipose Tissues: From Their Origins to Their Relevance for Medical Applications. *Biomedicines.* 2021 Jan 5;9(1):40. doi: 10.3390/biomedicines9010040. PMID: 33466493; PMCID: PMC7824911.
- Lagace TA, Ridgway ND. The role of phospholipids in the biological activity and structure of the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Nov;1833(11):2499-510. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.05.018. Epub 2013 May 24. PMID: 23711956.
- Lagarde D, Jeanson Y, Barreau C, Moro C, Peyriga L, Cahoreau E, Guissard C, Arnaud E, Galinier A, Bouzier-Sore AK, Pellerin L, Chouchani ET, Pénicaud L, Ader I, Portais JC, Casteilla L, Carrière A. Lactate fluxes mediated by the monocarboxylate transporter-1 are key determinants of the metabolic activity of beige adipocytes. *J Biol Chem.* 2021 Jan-Jun;296:100137. doi: 10.1074/jbc.RA120.016303. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33268383; PMCID: PMC7949083.
- Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):726-35. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.049. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316260; PMCID: PMC6276362.
- Lanthier N, Molendi-Coste O, Horsmans Y, van Rooijen N, Cani PD, Leclercq IA. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010 Jan;298(1):G107-16. doi: 10.1152/ajpgi.00391.2009. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19875703.
- Larrede S, Quinn CM, Jessup W, Frisdal E, Olivier M, Hsieh V, Kim MJ, Van Eck M, Couvert P, Carrie A, Giral P, Chapman MJ, Guerin M, Le Goff W. Stimulation of cholesterol efflux by LXR agonists in cholesterol-loaded human macrophages is ABCA1-dependent but ABCG1-independent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Nov;29(11):1930-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194548. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729607.
- Lass A, Zimmermann R, Haemmerle G, Riederer M, Schoiswohl G, Schweiger M, Kienesberger P, Strauss JG, Gorkiewicz G, Zechner R. Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman Syndrome. *Cell Metab.* 2006 May;3(5):309-19. doi: 10.1016/j.cmet.2006.03.005. PMID: 16679289.
- Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, Wang X, Schwartz K, Porter JG, Seilhamer JJ, Vaughan AM, Oram JF. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest.* 1999 Oct;104(8):R25-31. doi: 10.1172/JCI8119. PMID: 10525055; PMCID: PMC481052.
- Le Lay S, Ferré P, Dugail I. Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2004 Feb;32(Pt 1):103-6. doi: 10.1042/bst0320103. PMID: 14748723.
- Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH. The Role of Adipose Tissue Mitochondria: Regulation of Mitochondrial Function for the Treatment of Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 4;20(19):4924. doi: 10.3390/ijms20194924. PMID: 31590292; PMCID: PMC6801758.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001 May 18;276(20):16683-9. doi: 10.1074/jbc.M011695200. Epub 2001 Mar 2. PMID: 11278967.
- Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, Kojima H, Allikmets R, Sakuma N, Pegoraro R, Srivastava AK, Salen G, Dean M, Patel SB. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet.* 2001 Jan;27(1):79-83. doi: 10.1038/83799. PMID: 11138003; PMCID: PMC1350991.
- Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med.* 2013 Feb;34(1):1-11. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23068073; PMCID: PMC3549425.

- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34965646; PMCID: PMC8831809.
- Lee YS, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes Dev*. 2021 Mar 1;35(5-6):307-328. doi: 10.1101/gad.346312.120. PMID: 33649162; PMCID: PMC7919414.
- Lehr, S., Hartwig, S. & Sell, H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteom. Clin. Appl*. **6**, 91–101 (2012).
- Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, Brown KK, Plotkin CR, Pattison JW, Valledor AF, Davis RA, Willson TM, Witztum JL, Palinski W, Glass CK. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J Clin Invest*. 2004 Dec;114(11):1564-76. doi: 10.1172/JCI18730. PMID: 15578089; PMCID: PMC529277.
- Li H, Zhou B, Xu L, Liu J, Zang W, Wu S, Sun H. The reciprocal interaction between autophagic dysfunction and ER stress in adipose insulin resistance. *Cell Cycle*. 2014;13(4):565-79. doi: 10.4161/cc.27406. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24309597.
- Li X, Shao X, Kou M, Wang X, Ma H, Grundberg E, Bazzano LA, Smith SR, Bray GA, Sacks FM, Qi L. DNA Methylation at ABCG1 and Long-term Changes in Adiposity and Fat Distribution in Response to Dietary Interventions: The POUNDS Lost Trial. *Diabetes Care*. 2023 Dec 1;46(12):2201-2207. doi: 10.2337/dc23-0748. PMID: 37770056; PMCID: PMC10698224.
- Li Y, Talbot CL, Chaurasia B. Ceramides in Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 19;11:407. doi: 10.3389/fendo.2020.00407. PMID: 32636806; PMCID: PMC7316884.
- Li Z, Agellon LB, Allen TM, Umeda M, Jewell L, Mason A, Vance DE. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. *Cell Metab*. 2006 May;3(5):321-31. doi: 10.1016/j.cmet.2006.03.007. PMID: 16679290.
- Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglind M, Elander L, Slawik M, Mussack T, Nilsson D, Romu T, Nuutila P, Virtanen KA, Beuschlein F, Persson A, Borga M, Enerbäck S. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med*. 2013 May;19(5):631-4. doi: 10.1038/nm.3017. Epub 2013 Apr 21. PMID: 23603813.
- Linton KJ. Lipid flopping in the liver. *Biochem Soc Trans*. 2015 Oct;43(5):1003-10. doi: 10.1042/BST20150132. PMID: 26517915.
- Liu F, Wang W, Xu Y, Wang Y, Chen LF, Fang Q, Yan XW. ABCG1 rs57137919G>a polymorphism is functionally associated with varying gene expression and apoptosis of macrophages. *PLoS One*. 2014 Jun 27;9(6):e97044. doi: 10.1371/journal.pone.0097044. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(9):e108083. PMID: 24972087; PMCID: PMC4074052.
- Liu L, Zhang K, Sandoval H, Yamamoto S, Jaiswal M, Sanz E, Li Z, Hui J, Graham BH, Quintana A, Bellen HJ. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*. 2015 Jan 15;160(1-2):177-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.019. PMID: 25594180; PMCID: PMC4377295.
- Liu M, Liu F. Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):25-31. doi: 10.1016/j.beem.2013.06.003. Epub 2013 Jul 5. PMID: 24417943; PMCID: PMC3893790.
- Löffler A, Luck T, Then FS, Luck-Sikorski C, Pabst A, Kovacs P, Böttcher Y, Breitfeld J, Tönjes A, Horstmann A, Löffler M, Engel C, Thiery J, Villringer A, Stumvoll M, Riedel-Heller SG. Effects of psychological eating behaviour domains on the association between socio-economic status and BMI. *Public Health Nutr*. 2017 Oct;20(15):2706-2712. doi: 10.1017/S1368980017001653. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28735590; PMCID: PMC10261281.
- Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021 May 13;184(10):2537-2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015. PMID: 33989548.

Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998 Aug 27;394(6696):897-901. doi: 10.1038/29795. PMID: 9732873.

Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):175-84. doi: 10.1172/JCI29881. PMID: 17200717; PMCID: PMC1716210.

Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007 Jan;56(1):16-23. doi: 10.2337/db06-1076. PMID: 17192460.

Lundgren, M. et al. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and 'hyperleptinaemia'. *Diabetologia* **50**, 625–633 (2007).

Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Apr;21(4):225-245. doi: 10.1038/s41580-019-0190-7. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31848472.

Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *J Mol Cell Biol*. 2016 Apr;8(2):120-8. doi: 10.1093/jmcb/mjw012. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26993045; PMCID: PMC4816149.

Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown NJ, Swift LL, McGuinness OP, Wasserman DH, Vaughan DE, Fogo AB. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 2004 Feb;53(2):336-46. doi: 10.2337/diabetes.53.2.336. PMID: 14747283.

Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One*. 2013;8(3):e60673. doi: 10.1371/journal.pone.0060673. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23556000; PMCID: PMC3610876.

Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. *Prog Lipid Res*. 2009 May-Jul;48(3-4):171-90. doi: 10.1016/j.plipres.2009.02.003. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19275916.

Magré J, Delépine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T Jr, Van Maldergem L, Sobel E, Papp J, Meier M, Mégarbané A, Bachy A, Verloes A, d'Abronzio FH, Seemanova E, Assan R, Baudic N, Bourut C, Czernichow P, Huet F, Grigorescu F, de Kerdanet M, Lacombe D, Labrune P, Lanza M, Loret H, Matsuda F, Navarro J, Nivelon-Chevalier A, Polak M, Robert JJ, Tric P, Tubiana-Rufi N, Vigouroux C, Wenbach J, Savasta S, Maassen JA, Trygstad O, Bogalho P, Freitas P, Medina JL, Bonnicci F, Joffe BI, Loyson G, Panz VR, Raal FJ, O'Rahilly S, Stephenson T, Kahn CR, Lathrop M, Capeau J; BSCL Working Group. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*. 2001 Aug;28(4):365-70. doi: 10.1038/ng585. PMID: 11479539.

Majumdar I, Mastrandrea LD. Serum sphingolipids and inflammatory mediators in adolescents at risk for metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012 Jun;41(3):442-9. doi: 10.1007/s12020-011-9589-4. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22228496.

Maniyadath B, Zhang Q, Gupta RK, Mandrup S. Adipose tissue at single-cell resolution. *Cell Metab*. 2023 Mar 7;35(3):386-413. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.002. PMID: 36889280; PMCID: PMC10027403.

Marangoni RG, Korman BD, Wei J, Wood TA, Graham LV, Whitfield ML, Scherer PE, Tourtellotte WG, Varga J. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Apr;67(4):1062-73. doi: 10.1002/art.38990. PMID: 25504959; PMCID: PMC4472310.

Marcelin G, Ferreira A, Liu Y, Atlan M, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Botbol Y, Ambrosini M, Fradet M, Rouault C, Hénégat C, Hulot JS, Poitou C, Torcivia A, Nail-Barthelemy R, Bichet JC, Gautier EL, Clément K. A PDGFR α -Mediated Switch toward CD9^{high} Adipocyte Progenitors Controls Obesity-Induced Adipose Tissue Fibrosis. *Cell Metab*. 2017 Mar 7;25(3):673-685. doi: 10.1016/j.cmet.2017.01.010. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28215843.

Marcelin G, Silveira ALM, Martins LB, Ferreira AV, Clément K. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4032-4040. doi: 10.1172/JCI129192. PMID: 31498150; PMCID: PMC6763252.

Maric I, Krieger JP, van der Velden P, Borchers S, Asker M, Vujicic M, Wernstedt Asterholm I, Skibicka KP. Sex and Species Differences in the Development of Diet-Induced Obesity and Metabolic Disturbances in Rodents. *Front Nutr*. 2022 Feb 17;9:828522. doi: 10.3389/fnut.2022.828522. PMID: 35284452; PMCID: PMC8908889.

Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond)*. 2023 Jul;23(4):284-291. doi: 10.7861/clinmed.2023-0168. PMID: 37524429; PMCID: PMC10541056.

Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Front Physiol*. 2020 Jan 22;10:1638. doi: 10.3389/fphys.2019.01638. PMID: 32038305; PMCID: PMC6987041.

Mathiesen DS, Bagger JI, Knop FK. Long-acting amylin analogues for the management of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022 Apr 1;29(2):183-190. doi: 10.1097/MED.0000000000000716. PMID: 35066542.

Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2764-9. doi: 10.1210/jcem.87.6.8550. PMID: 12050247.

Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Insulin resistance and chronic inflammation. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Dec 20;70(0):1245-1258. PMID: 28026827.

Mayor S, Rao M. Rafts: scale-dependent, active lipid organization at the cell surface. *Traffic*. 2004 Apr;5(4):231-40. doi: 10.1111/j.1600-0854.2004.00172.x. PMID: 15030564.

Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020 Jan;151(1):11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17. PMID: 32134010; PMCID: PMC7055173.

McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):46-7. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07281-1. PMID: 11809189.

Mendelson MM, Marioni RE, Joehanes R, Liu C, Hedman ÅK, Aslibekyan S, Demerath EW, Guan W, Zhi D, Yao C, Huan T, Willinger C, Chen B, Courchesne P, Multhaup M, Irvin MR, Cohain A, Schadt EE, Grove ML, Bressler J, North K, Sundström J, Gustafsson S, Shah S, McRae AF, Harris SE, Gibson J, Redmond P, Corley J, Murphy L, Starr JM, Kleinbrink E, Lipovich L, Visscher PM, Wray NR, Krauss RM, Fallin D, Feinberg A, Absher DM, Fornage M, Pankow JS, Lind L, Fox C, Ingelsson E, Arnett DK, Boerwinkle E, Liang L, Levy D, Deary IJ. Association of Body Mass Index with DNA Methylation and Gene Expression in Blood Cells and Relations to Cardiometabolic Disease: A Mendelian Randomization Approach. *PLoS Med*. 2017 Jan 17;14(1):e1002215. doi: 10.1371/journal.pmed.1002215. PMID: 28095459; PMCID: PMC5240936.

Mileti E, Kwok KHM, Andersson DP, Mathelier A, Raman A, Bäckdahl J, Jalkanen J, Massier L, Thorell A, Gao H, Arner P, Mejhert N, Daub CO, Rydén M. Human White Adipose Tissue Displays Selective Insulin Resistance in the Obese State. *Diabetes*. 2021 Jul;70(7):1486-1497. doi: 10.2337/db21-0001. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33863803.

Mills EL, Pierce KA, Jedrychowski MP, Garrity R, Winther S, Vidoni S, Yoneshiro T, Spinelli JB, Lu GZ, Kazak L, Banks AS, Haigis MC, Kajimura S, Murphy MP, Gygi SP, Clish CB, Chouchani ET. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature*. 2018 Aug;560(7716):102-106. doi: 10.1038/s41586-018-0353-2. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30022159; PMCID: PMC7045287.

Mix H, Widjaja A, Jandl O, Cornberg M, Kaul A, Göke M, Beil W, Kuske M, Brabant G, Manns MP, Wagner S. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut*. 2000 Oct;47(4):481-6. doi: 10.1136/gut.47.4.481. PMID: 10986207; PMCID: PMC1728089.

Moore MC, Cherrington AD, Cline G, Pagliassotti MJ, Jones EM, Neal DW, Badet C, Shulman GI. Sources of carbon for hepatic glycogen synthesis in the conscious dog. *J Clin Invest*. 1991 Aug;88(2):578-87. doi: 10.1172/JCI115342. PMID: 1864968; PMCID: PMC295390.

Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 May;17(5):276-295. doi: 10.1038/s41574-021-00471-8. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33627836.

Moschella PC, McKillop J, Pleasant DL, Harston RK, Balasubramanian S, Kuppuswamy D. mTOR complex 2 mediates Akt phosphorylation that requires PKC ϵ in adult cardiac muscle cells. *Cell Signal*. 2013 Sep;25(9):1904-12. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.05.001. Epub 2013 May 11. PMID: 23673367; PMCID: PMC3704180.

Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1997 Apr 18;272(16):10585-93. doi: 10.1074/jbc.272.16.10585. PMID: 9099705.

Müller S, Kulenkampff E, Wolfrum C. Adipose Tissue Stem Cells. *Handb Exp Pharmacol*. 2016;233:251-63. doi: 10.1007/164_2015_13. PMID: 25912015.

Münch G, Bültmann A, Li Z, Holthoff HP, Ullrich J, Wagner S, Ungerer M. Overexpression of ABCG1 protein attenuates arteriosclerosis and endothelial dysfunction in atherosclerotic rabbits. *Heart Int*. 2012 Jun 5;7(2):e12. doi: 10.4081/hi.2012.e12. Epub 2012 Jun 25. PMID: 23185679; PMCID: PMC3504304.

Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients*. 2016 Jun 1;8(6):320. doi: 10.3390/nu8060320. PMID: 27258304; PMCID: PMC4924161.

Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT Jr, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*. 1997 Aug;46(8):1360-3. doi: 10.2337/diab.46.8.1360. Erratum in: *Diabetes* 1997 Oct;46(10):1663. Dohn GL [corrected to Dohm GL]. PMID: 9231663.

Murano I, Barbatelli G, Parisani V, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research*. 2008;49(7):1562-1568. doi:10.1194/jlr.M800019-JLR200

Nagarajan A, Petersen MC, Nasiri AR, Butrico G, Fung A, Ruan HB, Kursawe R, Caprio S, Thibodeau J, Bourgeois-Daigneault MC, Sun L, Gao G, Bhanot S, Jurczak MJ, Green MR, Shulman GI, Wajapeyee N. MARCH1 regulates insulin sensitivity by controlling cell surface insulin receptor levels. *Nat Commun*. 2016 Aug 31;7:12639. doi: 10.1038/ncomms12639. PMID: 27577745; PMCID: PMC5013666.

Nagatomo A, Nishida N, Fukuhara I, Noro A, Kozai Y, Sato H, Matsuura Y. Daily intake of rosehip extract decreases abdominal visceral fat in preobese subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Mar 6;8:147-56. doi: 10.2147/DMSO.S78623. PMID: 25834460; PMCID: PMC4358417.

Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, Pang Z, Chen AS, Ruderman NB, Chen H, Rossetti L, Scherer PE. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006 Feb 3;281(5):2654-60. doi: 10.1074/jbc.M505311200. Epub 2005 Dec 2. PMID: 16326714.

Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, Vega GL, Khera A, McGuire DK, Grundy SM, de Lemos JA. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Sep;21(9):E439-47. doi: 10.1002/oby.20135. Epub 2013 May 19. PMID: 23687099; PMCID: PMC3751977.

Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Berry JD, Rohatgi A, Das SR, Khera A, Vega GL, McGuire DK, Grundy SM, de Lemos JA. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2150-1. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.061. PMID: 25975481; PMCID: PMC4890465.

Nerstedt, A. & Smith, U. The impact of cellular senescence in human adipose tissue. *J. Cell Commun. Signal*. **17**, 563–573 (2023).

Nguyen HP, Lin F, Yi D, Xie Y, Dinh J, Xue P, Sul HS. Aging-dependent regulatory cells emerge in subcutaneous fat to inhibit adipogenesis. *Dev Cell*. 2021 May 17;56(10):1437-1451.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2021.03.026. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33878347; PMCID: PMC8137669.

Nguyen TB, Louie SM, Daniele JR, Tran Q, Dillin A, Zoncu R, Nomura DK, Olzmann JA. DGAT1-Dependent Lipid Droplet Biogenesis Protects Mitochondrial Function during Starvation-Induced Autophagy. *Dev Cell*. 2017 Jul 10;42(1):9-21.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2017.06.003. PMID: 28697336; PMCID: PMC5553613.

Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Suppl*. 1978;32:89-93. doi: 10.1007/978-3-0348-5559-4_9. PMID: 348493.

Nicholls, D.G., Brand, M.D. A critical assessment of the role of creatine in brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Metab* **5**, 21–28 (2023). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s42255-022-00718-2>

Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, Gąsior M, Gierlotka M, Wasilewski J, Myrda K, Lekston A, Poloński L, Rozentryt P. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014 Nov;29(11):801-12. doi: 10.1007/s10654-014-9961-9. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25354991; PMCID: PMC4220102.

Niesor EJ, Schwartz GG, Perez A, Stauffer A, Durrwell A, Bucklar-Suchankova G, Benghozi R, Abt M, Kallend D. Statin-induced decrease in ATP-binding cassette transporter A1 expression via microRNA33 induction may counteract cholesterol efflux to high-density lipoprotein. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015 Feb;29(1):7-14. doi: 10.1007/s10557-015-6570-0. PMID: 25749868.

Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Jul;114(3):183-94. doi: 10.1080/13813450802181047. Erratum in: *Arch Physiol Biochem*. 2009 May;115(2):117. PMID: 18629684.

Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T, Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009 Aug;15(8):914-20. doi: 10.1038/nm.1964. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19633658.

Norris PC, Reichart D, Dumlao DS, Glass CK, Dennis EA. Specificity of eicosanoid production depends on the TLR-4-stimulated macrophage phenotype. *J Leukoc Biol*. 2011 Sep;90(3):563-74. doi: 10.1189/jlb.0311153. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21653236; PMCID: PMC3157897.

Ntambi JM, Young-Cheul K. Adipocyte differentiation and gene expression. *J Nutr*. 2000 Dec;130(12):3122S-3126S. doi: 10.1093/jn/130.12.3122S. PMID: 11110885.

Obstfeld AE, Sugaru E, Thearle M, Francisco AM, Gayet C, Ginsberg HN, Ables EV, Ferrante AW Jr. C-C chemokine receptor 2 (CCR2) regulates the hepatic recruitment of myeloid cells that promote obesity-induced hepatic steatosis. *Diabetes*. 2010 Apr;59(4):916-25. doi: 10.2337/db09-1403. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20103702; PMCID: PMC2844839.

Ogura M, Ayaori M, Terao Y, Hisada T, Iizuka M, Takiguchi S, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Ozasa H, Ohsuzu F, Ikewaki K. Proteasomal inhibition promotes ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 expression and cholesterol efflux from macrophages in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Sep;31(9):1980-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.228478. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21817095.

Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Upper-normal waist circumference is a risk marker for metabolic syndrome in normal-weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Jan;26(1):67-76. doi: 10.1016/j.numecd.2015.10.001. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26631437.

Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Mar;110(3):267-78. doi: 10.1042/CS20050182. PMID: 16464169.

Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov;67(5):796-800. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02966.x. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17634078.

Olbers T, Lönroth H, Fagevik-Olsén M, Lundell L. Laparoscopic gastric bypass: development of technique, respiratory function, and long-term outcome. *Obes Surg.* 2003 Jun;13(3):364-70. doi: 10.1381/096089203765887679. PMID: 12841895.

Olivier M, Bott G R, Frisdal E, Nowick M, Plengpanich W, Desmarchelier C, Roi S, Quinn CM, Gelissen I, Jessup W, Van Eck M, Guérin M, Le Goff W, Reboul E. ABCG1 is involved in vitamin E efflux. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Dec;1841(12):1741-51. doi: 10.1016/j.bbailip.2014.10.003. PMID: 25462452.

Olivier M, Tanck MW, Out R, Villard EF, Lammers B, Bouchareychas L, Frisdal E, Superville A, Van Berkel T, Kastelein JJ, Eck MV, Jukema JW, Chapman MJ, Dallinga-Thie GM, Guerin M, Le Goff W. Human ATP-binding cassette G1 controls macrophage lipoprotein lipase bioavailability and promotes foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32(9):2223-31. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.243519. Epub 2012 Jul 5. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Nov;32(11):e147. PMID: 22772754.

Olsen JM, Sato M, Dallner OS, Sandström AL, Pisani DF, Chambard JC, Amri EZ, Hutchinson DS, Bengtsson T. Glucose uptake in brown fat cells is dependent on mTOR complex 2-promoted GLUT1 translocation. *J Cell Biol.* 2014 Nov 10;207(3):365-74. doi: 10.1083/jcb.201403080. PMID: 25385184; PMCID: PMC4226734.

Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Mar;20(3):137-155. doi: 10.1038/s41580-018-0085-z. PMID: 30523332; PMCID: PMC6746329.

Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, Terao Y, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Nakaya K, Hisada T, Uehara Y, Ogura M, Sasaki M, Komatsu T, Horii S, Mochizuki S, Yoshimura M, Ikewaki K. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR γ /LXR α pathway: findings from in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis.* 2011 Nov;219(1):141-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.113. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21862012.

Palhinha L, Liechocki S, Hottz ED, Pereira JADS, de Almeida CJ, Moraes-Vieira PMM, Bozza PT, Maya-Monteiro CM. Leptin Induces Proadipogenic and Proinflammatory Signaling in Adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Dec 13;10:841. doi: 10.3389/fendo.2019.00841. PMID: 31920961; PMCID: PMC6923660.

Pandzic E, Gelissen IC, Whan R, Barter PJ, Sviridov D, Gaus K, Rye KA, Cochran BJ. The ATP binding cassette transporter, ABCG1, localizes to cortical actin filaments. *Sci Rep.* 2017 Feb 6;7:42025. doi: 10.1038/srep42025. PMID: 28165022; PMCID: PMC5292732.

Papademetris, X., Shkarin, P., Staib, L. H. & Behar, K. L. Regional whole body fat quantification in mice. *Inf. Process. Med. Imaging* **19**, 369–380 (2005).

Parker VE, Savage DB, O'Rahilly S, Semple RK. Mechanistic insights into insulin resistance in the genetic era. *Diabet Med.* 2011 Dec;28(12):1476-86. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03463.x. PMID: 21992440.

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan 10;300(2):472-6. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02841-3. PMID: 12504108.

Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 Dec;56(9):597-607. doi: 10.1590/s0004-27302012000900001. PMID: 23329181.

Pellegrinelli V, Heuvingh J, du Roure O, Rouault C, Devulder A, Klein C, Lacasa M, Clément E, Lacasa D, Clément K. Human adipocyte function is impacted by mechanical cues. *J Pathol.* 2014 Jun;233(2):183-95. doi: 10.1002/path.4347. PMID: 24623048.

Penfornis P, Viengchareun S, Le Menuet D, Cluzeaud F, Zennaro MC, Lombès M. The mineralocorticoid receptor mediates aldosterone-induced differentiation of T37i cells into brown adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Aug;279(2):E386-94. doi: 10.1152/ajpendo.2000.279.2.E386. PMID: 10913039.

Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):1-28. doi: 10.1210/edrv/bnaa027. PMID: 33150398; PMCID: PMC7846142.

Pérez C, Fernández-Galaz C, Fernández-Agulló T, Arribas C, Andrés A, Ros M, Carrascosa JM. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes. *Diabetes.* 2004 Feb;53(2):347-53. doi: 10.2337/diabetes.53.2.347. PMID: 14747284.

Perfilyev A, Dahlman I, Gillberg L, Rosqvist F, Iggman D, Volkov P, Nilsson E, Risérus U, Ling C. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017 Apr;105(4):991-1000. doi: 10.3945/ajcn.116.143164. Epub 2017 Mar 8. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2017 Jul;106(1):325. doi: 10.3945/ajcn.117.159764. PMID: 28275132.

Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017. PMID: 30067154; PMCID: PMC6170977.

Pfeiffer L, Wahl S, Pilling LC, Reischl E, Sandling JK, Kunze S, Holdt LM, Kretschmer A, Schramm K, Adamski J, Klopp N, Illig T, Hedman ÅK, Roden M, Hernandez DG, Singleton AB, Thasler WE, Grallert H, Gieger C, Herder C, Teupser D, Meisinger C, Spector TD, Kronenberg F, Prokisch H, Melzer D, Peters A, Deloukas P, Ferrucci L, Waldenberger M. DNA methylation of lipid-related genes affects blood lipid levels. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Apr;8(2):334-42. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000804. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25583993; PMCID: PMC5012424.

Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):E1610-9. doi: 10.1210/jc.2013-2038. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979951.

Picca A, Lezza AMS, Leeuwenburgh C, Pesce V, Calvani R, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Fueling Inflamm-Aging through Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 28;18(5):933. doi: 10.3390/ijms18050933. PMID: 28452964; PMCID: PMC5454846.

Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jul 17;127(3):e107. doi: 10.1161/RES.0000000000000421. PMID: 32437302.

Pilkington AC, Paz HA, Wankhade UD. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity-Overview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 12;12:599134. doi: 10.3389/fendo.2021.599134. PMID: 33776911; PMCID: PMC7996049.

Pinckard KM, Shettigar VK, Wright KR, Abay E, Baer LA, Vidal P, Dewal RS, Das D, Duarte-Sanmiguel S, Hernández-Saavedra D, Arts PJ, Lehnig AC, Bussberg V, Narain NR, Kiebish MA, Yi F, Sparks LM, Goodpaster BH, Smith SR, Pratley RE, Lewandowski ED, Raman SV, Wold LE, Gallego-Perez D, Coen PM, Ziolo MT, Stanford KI. A Novel Endocrine Role for the BAT-Released Lipokine 12,13-diHOME to Mediate Cardiac Function. *Circulation.* 2021 Jan 12;143(2):145-159. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049813. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33106031; PMCID: PMC7856257.

Plikus MV, Guerrero-Juarez CF, Ito M, Li YR, Dedhia PH, Zheng Y, Shao M, Gay DL, Ramos R, Hsi TC, Oh JW, Wang X, Ramirez A, Konopelski SE, Elzein A, Wang A, Supapannachart RJ, Lee HL, Lim CH, Nace A, Guo A, Treffeisen E, Andl T, Ramirez RN, Murad R, Offermanns S, Metzger D, Chambon P, Widgerow AD, Tuan TL, Mortazavi A, Gupta RK, Hamilton BA, Millar SE, Seale P, Pear WS, Lazar MA, Cotsarelis G. Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing. *Science.* 2017 Feb 17;355(6326):748-752. doi: 10.1126/science.aai8792. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28059714; PMCID: PMC5464786.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 May;26(5):968-76. doi: 10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3. PMID: 16627822.

Povel CM, Boer JM, Onland-Moret NC, Dollé ME, Feskens EJ, van der Schouw YT. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in relation to metabolic syndrome: an epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Oct 29;11:133. doi: 10.1186/1475-2840-11-133. PMID: 23101478; PMCID: PMC3507796.

Prasanna X, Salo VT, Li S, Ven K, Vihinen H, Jokitalo E, Vattulainen I, Ikonen E. Seipin traps triacylglycerols to facilitate their nanoscale clustering in the endoplasmic reticulum membrane. *PLoS Biol.* 2021 Jan 22;19(1):e3000998. doi: 10.1371/journal.pbio.3000998. PMID: 33481779; PMCID: PMC7857593.

Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023 Oct;24(5):901-919. doi: 10.1007/s11154-023-09813-5. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37358728; PMCID: PMC10492705.

Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hämmerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Oct;13(5):471-81. doi: 10.1097/00041433-200210000-00002. PMID: 12352010.

Prieur X, Dollet L, Takahashi M, Nemani M, Pillot B, Le May C, Mounier C, Takigawa-Imamura H, Zelenika D, Matsuda F, Fève B, Capeau J, Lathrop M, Costet P, Cariou B, Magré J. Thiazolidinediones partially reverse the metabolic disturbances observed in Bsl2/seipin-deficient mice. *Diabetologia.* 2013 Aug;56(8):1813-25. doi: 10.1007/s00125-013-2926-9. Epub 2013 May 17. PMID: 23680914.

Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev.* 2007 Jun 15;21(12):1443-55. doi: 10.1101/gad.1550907. PMID: 17575046.

Qatanani M, Szwegold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2009 Mar;119(3):531-9. doi: 10.1172/JCI37273. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19188682; PMCID: PMC2648673.

Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, Tan DJH, Tang ASP, Tay P, Xiao J, Yong JN, Zeng RW, Chew NWS, Nah B, Kulkarni A, Siddiqui MS, Dan YY, Wong VW, Sanyal AJ, Noureddin M, Muthiah M, Ng CH. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36400097.

Rahbani JF, Roesler A, Hussain MF, Samborska B, Dykstra CB, Tsai L, Jedrychowski MP, Vergnes L, Reue K, Spiegelman BM, Kazak L. Creatine kinase B controls futile creatine cycling in thermogenic fat. *Nature.* 2021 Feb;590(7846):480-485. doi: 10.1038/s41586-021-03221-y. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33597756; PMCID: PMC8647628.

Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond).* 2008 Mar;32(3):451-63. doi: 10.1038/sj.ijo.0803744. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17895881.

Razani B, Combs TP, Wang XB, Frank PG, Park DS, Russell RG, Li M, Tang B, Jelicks LA, Scherer PE, Lisanti MP. Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J Biol Chem.* 2002 Mar 8;277(10):8635-47. doi: 10.1074/jbc.M110970200. Epub 2001 Dec 5. PMID: 11739396.

Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013 Sep 6;341(6150):1241214. doi: 10.1126/science.1241214. PMID: 24009397; PMCID: PMC3829625.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989 Sep 8;245(4922):1066-73. doi: 10.1126/science.2475911. Erratum in: *Science* 1989 Sep 29;245(4925):1437. PMID: 2475911.

Rogge MM. The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity. *Biol Res Nurs.* 2009 Apr;10(4):356-73. doi: 10.1177/1099800408329408. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19190032.

Roh HC, Tsai LTY, Shao M, Tenen D, Shen Y, Kumari M, Lyubetskaya A, Jacobs C, Dawes B, Gupta RK, Rosen ED. Warming Induces Significant Reprogramming of Beige, but Not Brown, Adipocyte Cellular Identity. *Cell*

Metab. 2018 May 1;27(5):1121-1137.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.005. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29657031; PMCID: PMC5932137.

Rome S, Blandin A, Le Lay S. Adipocyte-Derived Extracellular Vesicles: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 11;22(4):1788. doi: 10.3390/ijms22041788. PMID: 33670146; PMCID: PMC7916840.

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006 Aug 19;368(9536):666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9. PMID: 16920472.

Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2010 Mar;31(6):737-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehp487. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19933515; PMCID: PMC2838679.

Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science.* 2000 Aug 11;289(5481):950-3. doi: 10.1126/science.289.5481.950. PMID: 10937998.

Ruiz-Ojeda FJ, Méndez-Gutiérrez A, Aguilera CM, Plaza-Díaz J. Extracellular Matrix Remodeling of Adipose Tissue in Obesity and Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 2;20(19):4888. doi: 10.3390/ijms20194888. PMID: 31581657; PMCID: PMC6801592.

Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018 Dec;155(4):407-417. doi: 10.1111/imm.13002. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30229891; PMCID: PMC6230999.

Ryden, M. & Arner, P. Cardiovascular risk score is linked to subcutaneous adipocyte size and lipid metabolism. *J. Intern. Med.* **282**, 220–228 (2017).

Sabol SL, Brewer HB Jr, Santamarina-Fojo S. The human ABCG1 gene: identification of LXR response elements that modulate expression in macrophages and liver. *J Lipid Res.* 2005 Oct;46(10):2151-67. doi: 10.1194/jlr.M500080-JLR200. Epub 2005 Jul 16. PMID: 16024918.

Sahu B, Bal NC. Adipokines from white adipose tissue in regulation of whole body energy homeostasis. *Biochimie.* 2023 Jan;204:92-107. doi: 10.1016/j.biochi.2022.09.003. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36084909.

Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell.* 2022 Feb 3;185(3):419-446. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016. PMID: 35120662; PMCID: PMC11152570.

Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:204164. doi: 10.1155/2013/204164. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23690769; PMCID: PMC3639625.

Salo VT, Li S, Vihinen H, Hölttä-Vuori M, Szkalitsity A, Horvath P, Belevich I, Peränen J, Thiele C, Somerharju P, Zhao H, Santinho A, Thiam AR, Jokitalo E, Ikonen E. Seipin Facilitates Triglyceride Flow to Lipid Droplet and Counteracts Droplet Ripening via Endoplasmic Reticulum Contact. *Dev Cell.* 2019 Aug 19;50(4):478-493.e9. doi: 10.1016/j.devcel.2019.05.016. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178403.

Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes.* 1996 Dec;45(12):1661-9. doi: 10.2337/diab.45.12.1661. PMID: 8922349.

Sandager L, Gustavsson MH, Ståhl U, Dahlqvist A, Wiberg E, Banas A, Lenman M, Ronne H, Stymne S. Storage lipid synthesis is non-essential in yeast. *J Biol Chem.* 2002 Feb 22;277(8):6478-82. doi: 10.1074/jbc.M109109200. Epub 2001 Dec 10. PMID: 11741946.

Sano O, Ito S, Kato R, Shimizu Y, Kobayashi A, Kimura Y, Kioka N, Hanada K, Ueda K, Matsuo M. ABCA1, ABCG1, and ABCG4 are distributed to distinct membrane meso-domains and disturb detergent-resistant domains on the plasma membrane. *PLoS One.* 2014 Oct 10;9(10):e109886. doi: 10.1371/journal.pone.0109886. PMID: 25302608; PMCID: PMC4193829.

Sano O, Kobayashi A, Nagao K, Kumagai K, Kioka N, Hanada K, Ueda K, Matsuo M. Sphingomyelin-dependence of cholesterol efflux mediated by ABCG1. *J Lipid Res.* 2007 Nov;48(11):2377-84. doi: 10.1194/jlr.M700139-JLR200. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761632.

Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Tanaka M, Shiota M, Osada-Oka M, Nakamura Y, Wei M, Wanibuchi H, Iwao H, Yoshiyama M. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Mar 7;445(2):327-33. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.183. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24513287.

Santoro A, McGraw TE, Kahn BB. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metab.* 2021 Apr 6;33(4):748-757. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.019. PMID: 33826917; PMCID: PMC8078167.

Sanz E, Bean JC, Carey DP, Quintana A, McKnight GS. RiboTag: Ribosomal Tagging Strategy to Analyze Cell-Type-Specific mRNA Expression In Vivo. *Curr Protoc Neurosci.* 2019 Jun;88(1):e77. doi: 10.1002/cpns.77. PMID: 31216392; PMCID: PMC6615552.

Sanz E, Yang L, Su T, Morris DR, McKnight GS, Amieux PS. Cell-type-specific isolation of ribosome-associated mRNA from complex tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 18;106(33):13939-44. doi: 10.1073/pnas.0907143106. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19666516; PMCID: PMC2728999.

Sárvári AK, Van Hauwaert EL, Markussen LK, Gammelmark E, Marcher AB, Ebbesen MF, Nielsen R, Brewer JR, Madsen JGS, Mandrup S. Plasticity of Epididymal Adipose Tissue in Response to Diet-Induced Obesity at Single-Nucleus Resolution. *Cell Metab.* 2021 Feb 2;33(2):437-453.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.12.004. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33378646.

Savary S, Denizot F, Luciani M, Mattei M, Chimini G. Molecular cloning of a mammalian ABC transporter homologous to *Drosophila* white gene. *Mamm Genome.* 1996 Sep;7(9):673-6. doi: 10.1007/s003359900203. PMID: 8703120.

Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Jun;27(3):209-15. doi: 10.1097/MOL.0000000000000302. PMID: 27031276.

Scheele C, Wolfrum C. Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism. *Endocr Rev.* 2020 Jan 1;41(1):53–65. doi: 10.1210/endrev/bnz007. PMID: 31638161; PMCID: PMC7006230.

Schilling JD, Machkovech HM, He L, Sidhu R, Fujiwara H, Weber K, Ory DS, Schaffer JE. Palmitate and lipopolysaccharide trigger synergistic ceramide production in primary macrophages. *J Biol Chem.* 2013 Feb 1;288(5):2923-32. doi: 10.1074/jbc.M112.419978. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23250746; PMCID: PMC3561515.

Schreibman PH, Dell RB. Human adipocyte cholesterol. Concentration, localization, synthesis, and turnover. *J Clin Invest.* 1975 May;55(5):986-93. doi: 10.1172/JCI108028. PMID: 1123433; PMCID: PMC301844.

Schumacher T, Benndorf RA. ABC Transport Proteins in Cardiovascular Disease-A Brief Summary. *Molecules.* 2017 Apr 6;22(4):589. doi: 10.3390/molecules22040589. PMID: 28383515; PMCID: PMC6154303.

Schwalie PC, Dong H, Zachara M, Russeil J, Alpern D, Akchiche N, Caprara C, Sun W, Schlaudraff KU, Soldati G, Wolfrum C, Deplancke B. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots. *Nature.* 2018 Jul;559(7712):103-108. doi: 10.1038/s41586-018-0226-8. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29925944

Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M, Tavernier G, Langin D, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab.* 2007 Jul;6(1):38-54. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.001. PMID: 17618855; PMCID: PMC2564846.

Serbulea V, Upchurch CM, Schappe MS, Voigt P, DeWeese DE, Desai BN, Meher AK, Leitinger N. Macrophage phenotype and bioenergetics are controlled by oxidized phospholipids identified in lean and obese adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Jul 3;115(27):E6254-E6263. doi: 10.1073/pnas.1800544115. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29891687; PMCID: PMC6142199.

Serra, M. C., Ryan, A. S. & Goldberg, A. P. Reduced LPL and subcutaneous lipid storage capacity are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women with obesity. *Obes. Sci. Pract.* **3**, 106–114 (2017).

Serra, M. C., Ryan, A. S., Sorkin, J. D., Favor, K. H. & Goldberg, A. P. High adipose LPL activity and adipocyte hypertrophy reduce visceral fat and metabolic risk in obese, older women. *Obesity* **23**, 602–607 (2015).

Shao D, Lazar MA. Peroxisome proliferator activated receptor gamma, CCAAT/enhancer-binding protein alpha, and cell cycle status regulate the commitment to adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 1997 Aug 22;272(34):21473-8. doi: 10.1074/jbc.272.34.21473. PMID: 9261165.

Shao M, Wang QA, Song A, Vishvanath L, Busbuso NC, Scherer PE, Gupta RK. Cellular Origins of Beige Fat Cells Revisited. *Diabetes.* 2019 Oct;68(10):1874-1885. doi: 10.2337/db19-0308. PMID: 31540940; PMCID: PMC6754244.

Sharma M, Boytard L, Hadi T, Koelwyn G, Simon R, Ouimet M, Seifert L, Spiro W, Yan B, Hutchison S, Fisher EA, Ramasamy R, Ramkhalawon B, Moore KJ. Enhanced glycolysis and HIF-1 α activation in adipose tissue macrophages sustains local and systemic interleukin-1 β production in obesity. *Sci Rep.* 2020 Mar 27;10(1):5555. doi: 10.1038/s41598-020-62272-9. PMID: 32221369; PMCID: PMC7101445.

Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):3015-25. doi: 10.1172/JCI28898. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17053832; PMCID: PMC1616196.

Shimizu I, Arahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, Maruyama S, Walsh K. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest.* 2014 May;124(5):2099-112. doi: 10.1172/JCI71643. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24713652; PMCID: PMC4001539.

Shin H, Ma Y, Chanturiya T, Cao Q, Wang Y, Kadegowda AKG, Jackson R, Rumore D, Xue B, Shi H, Gavrilova O, Yu L. Lipolysis in Brown Adipocytes Is Not Essential for Cold-Induced Thermogenesis in Mice. *Cell Metab.* 2017 Nov 7;26(5):764-777.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.002. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28988822; PMCID: PMC5905336.

Shinzawa-Itoh K, Aoyama H, Muramoto K, Terada H, Kurauchi T, Tadehara Y, Yamasaki A, Sugimura T, Kurono S, Tsujimoto K, Mizushima T, Yamashita E, Tsukihara T, Yoshikawa S. Structures and physiological roles of 13 integral lipids of bovine heart cytochrome c oxidase. *EMBO J.* 2007 Mar 21;26(6):1713-25. doi: 10.1038/sj.emboj.7601618. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17332748; PMCID: PMC1829383.

Shklyayev SS, Melnichenko GA, Volevodz NN, Falaleeva NA, Ivanov SA, Kaprin AD, Mokrysheva NG. Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2021 Oct 22;67(6):98-112. doi: 10.14341/probl12827. PMID: 35018766; PMCID: PMC9753852.

Shoelson SE. Banking on ATM as a new target in metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2006 Nov;4(5):337-8. doi: 10.1016/j.cmet.2006.10.009. PMID: 17084707.

Skarda L, Kowal J, Locher KP. Structure of the Human Cholesterol Transporter ABCG1. *J Mol Biol.* 2021 Oct 15;433(21):167218. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167218. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34461069.

Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):1023-33. doi: 10.1210/jc.2006-1055. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17164304.

Smith, U., Li, Q., Ryden, M. & Spalding, K. L. Cellular senescence and its role in white adipose tissue. *Int. J. Obes.* **45**, 934–943 (2021).

Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes Metab J.* 2020 Dec;44(6):802-818. doi: 10.4093/dmj.2020.0258. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33389955; PMCID: PMC7801751.

Stenkula KG, Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018 Aug 1;315(2):R284-R295. doi: 10.1152/ajpregu.00257.2017. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29641234.

Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. 2005 Feb;25(4):1569-75. doi: 10.1128/MCB.25.4.1569-1575.2005. PMID: 15684405; PMCID: PMC548000.

Stratford S, Hoehn KL, Liu F, Summers SA. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B. *J Biol Chem*. 2004 Aug 27;279(35):36608-15. doi: 10.1074/jbc.M406499200. Epub 2004 Jun 25. PMID: 15220355.

Straub, LG, Scherer, PE Messagers métaboliques : adiponectine. *Nat Metab* **1**, 334–339 (2019). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s42255-019-0041-z>

Sturek JM, Castle JD, Trace AP, Page LC, Castle AM, Evans-Molina C, Parks JS, Mirmira RG, Hedrick CC. An intracellular role for ABCG1-mediated cholesterol transport in the regulated secretory pathway of mouse pancreatic beta cells. *J Clin Invest*. 2010 Jul;120(7):2575-89. doi: 10.1172/JCI41280. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530872; PMCID: PMC2898593.

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2094-101. doi: 10.1172/JCI45887. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21633177; PMCID: PMC3104761.

Sun K, Li X, Scherer PE. Extracellular Matrix (ECM) and Fibrosis in Adipose Tissue: Overview and Perspectives. *Compr Physiol*. 2023 Jan 30;13(1):4387-4407. doi: 10.1002/cphy.c220020. PMID: 36715281; PMCID: PMC9957663.

Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab*. 2013 Oct 1;18(4):470-7. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.016. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23954640; PMCID: PMC3795900.

Sun W, Dong H, Balaz M, Slyper M, Drokhlyansky E, Colletuori G, Giordano A, Kovanicova Z, Stefanicka P, Balazova L, Ding L, Husted AS, Rudofsky G, Ukropec J, Cinti S, Schwartz TW, Regev A, Wolfrum C. snRNA-seq reveals a subpopulation of adipocytes that regulates thermogenesis. *Nature*. 2020 Nov;587(7832):98-102. doi: 10.1038/s41586-020-2856-x. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116305.

Sun Y, Wang J, Long T, Qi X, Donnelly L, Elghobashi-Meinhardt N, Esparza L, Cohen JC, Xie XS, Hobbs HH, Li X. Molecular basis of cholesterol efflux via ABCG subfamily transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Aug 24;118(34):e2110483118. doi: 10.1073/pnas.2110483118. PMID: 34404721; PMCID: PMC8403869.

Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):206-213. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.014. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30003901.

Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):804-14. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1. PMID: 21872749.

Sztalryd C, Brasaemle DL. The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017 Oct;1862(10 Pt B):1221-1232. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.07.009. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28754637; PMCID: PMC5595658.

Tan-Chen S, Bourron O, Hajduch É. Céramides, acteurs cruciaux dans le développement de l'insulino-résistance et du diabète de type 2 [Ceramides, crucial actors in the development of insulin resistance and type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)*. 2020 May;36(5):497-503. French. doi: 10.1051/medsci/2020091. Epub 2020 May 26. PMID: 32452372.

Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013 Apr 11;496(7444):238-42. doi: 10.1038/nature11986. Epub 2013 Mar 24. PMID: 23535595; PMCID: PMC4031686.

Tanti JF, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):753-62. doi: 10.1016/j.coph.2009.07.004. Epub 2009 Aug 13. PMID: 19683471.

Tarling EJ, de Aguiar Vallim TQ, Edwards PA. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2013 Jul;24(7):342-50. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.006. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23415156; PMCID: PMC3659191.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011. PMID: 23303913.

Tchoukalova YD, Votruba SB, Tchkonina T, Giorgadze N, Kirkland JL, Jensen MD. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 19;107(42):18226-31. doi: 10.1073/pnas.1005259107. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921416; PMCID: PMC2964201.

Teixeira MD, Tureck LV, Nascimento GAD, Souza RLR, Furtado-Alle L. Is it possible ABC transporters genetic variants influence the outcomes of a weight-loss diet in obese women? *Genet Mol Biol*. 2020 Jul 31;43(3):e20190326. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0326. PMID: 32745159; PMCID: PMC7416754.

Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Ceramide mediates insulin resistance by tumor necrosis factor- α in brown adipocytes by maintaining Akt in an inactive dephosphorylated state. *Diabetes*. 2001 Nov;50(11):2563-71. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2563. PMID: 11679435.

Testerink N, van der Sanden MH, Houweling M, Helms JB, Vaandrager AB. Depletion of phosphatidylcholine affects endoplasmic reticulum morphology and protein traffic at the Golgi complex. *J Lipid Res*. 2009 Nov;50(11):2182-92. doi: 10.1194/jlr.M800660-JLR200. Epub 2009 May 20. PMID: 19458387; PMCID: PMC2759824.

Theodoulou FL, Kerr ID. ABC transporter research: going strong 40 years on. *Biochem Soc Trans*. 2015 Oct;43(5):1033-40. doi: 10.1042/BST20150139. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26517919; PMCID: PMC4652935.

Thiam AR, Ikonen E. Lipid Droplet Nucleation. *Trends Cell Biol*. 2021 Feb;31(2):108-118. doi: 10.1016/j.tcb.2020.11.006. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293168.

Thompson BR, Lobo S, Bernlohr DA. Fatty acid flux in adipocytes: the in's and out's of fat cell lipid trafficking. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Apr 29;318(1-2):24-33. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.015. Epub 2009 Aug 29. PMID: 19720110; PMCID: PMC2826553.

Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J, Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Mar 13;104(11):4401-6. doi: 10.1073/pnas.0610615104. Epub 2007 Mar 5. PMID: 17360536; PMCID: PMC1810328.

Tomlinson JJ, Boudreau A, Wu D, Atlas E, Haché RJ. Modulation of early human preadipocyte differentiation by glucocorticoids. *Endocrinology*. 2006 Nov;147(11):5284-93. doi: 10.1210/en.2006-0267. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16873539.

Torre-Villalvazo I, Bunt AE, Alemán G, Marquez-Mota CC, Diaz-Villaseñor A, Noriega LG, Estrada I, Figueroa-Juárez E, Tovar-Palacio C, Rodriguez-López LA, López-Romero P, Torres N, Tovar AR. Adiponectin synthesis and secretion by subcutaneous adipose tissue is impaired during obesity by endoplasmic reticulum stress. *J Cell Biochem*. 2018 Jul;119(7):5970-5984. doi: 10.1002/jcb.26794. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29575057.

Trayhurn P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:207-36. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161156. Epub 2014 May 1. PMID: 24819450.

Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, Tran TT, Suzuki R, Espinoza DO, Yamamoto Y, Ahrens MJ, Dudley AT, Norris AW, Kulkarni RN, Kahn CR. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*. 2008 Aug 21;454(7207):1000-4. doi: 10.1038/nature07221. PMID: 18719589; PMCID: PMC2745972.

Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, Mourier A, Brodesser S, Wunderlich CM, Mauer J, Xu E, Hammerschmidt P, Brönneke HS, Trifunovic A, LoSasso G, Wunderlich FT, Kornfeld JW, Blüher M, Krönke M, Brüning JC. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. *Cell Metab.* 2014 Oct 7;20(4):678-86. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.002. PMID: 25295788.

Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani RV, Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023 May-Jun;78:2-10. doi: 10.1016/j.pcad.2022.11.013. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36481212.

Tyrovolas S, Koyanagi A, Olaya B, Ayuso-Mateos JL, Miret M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M, Haro JM. Factors associated with skeletal muscle, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: a multi-continent study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 Jun;7(3):312-21. doi: 10.1002/jcsm.12076. Epub 2015 Oct 7. PMID: 27239412; PMCID: PMC4864288.

Tzavella E, Hatzimichael E, Kostara C, Bairaktari E, Elisaf M, Tsimihodimos V. Sitosterolemia: A multifaceted metabolic disorder with important clinical consequences. *J Clin Lipidol.* 2017 Jul-Aug;11(4):1095-1100. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.116. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28545928.

Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2004 Jun;24(12):5434-46. doi: 10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004. Erratum in: *Mol Cell Biol.* 2005 Oct;25(19):8762. PMID: 15169905; PMCID: PMC419873.

Ukropec J, Anunciado RP, Ravussin Y, Hulver MW, Kozak LP. UCP1-independent thermogenesis in white adipose tissue of cold-acclimated Ucp1^{-/-} mice. *J Biol Chem.* 2006 Oct 20;281(42):31894-908. doi: 10.1074/jbc.M606114200. Epub 2006 Aug 16. PMID: 16914547.

Ullrich NF, Purnell JQ, Brunzell JD. Adipose tissue fatty acid composition in humans with lipoprotein lipase deficiency. *J Invest Med.* 2001 May;49(3):273-5. PMID: 11352185.

Umemoto T, Han CY, Mitra P, Averill MM, Tang C, Goodspeed L, Omer M, Subramanian S, Wang S, Den Hartigh LJ, Wei H, Kim EJ, Kim J, O'Brien KD, Chait A. Apolipoprotein AI and high-density lipoprotein have anti-inflammatory effects on adipocytes via cholesterol transporters: ATP-binding cassette A-1, ATP-binding cassette G-1, and scavenger receptor B-1. *Circ Res.* 2013 May 10;112(10):1345-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300581. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23501697; PMCID: PMC3767575.

van der Sanden MH, Houweling M, van Golde LM, Vaandrager AB. Inhibition of phosphatidylcholine synthesis induces expression of the endoplasmic reticulum stress and apoptosis-related protein CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein (CHOP/GADD153). *Biochem J.* 2003 Feb 1;369(Pt 3):643-50. doi: 10.1042/BJ20020285. PMID: 12370080; PMCID: PMC1223098.

van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017 Sep;1859(9 Pt B):1558-1572. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.04.006. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28411170.

Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011 Feb;17(2):179-88. doi: 10.1038/nm.2279. Epub 2011 Jan 9. PMID: 21217695; PMCID: PMC3076025.

Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Leprêtre F, Dupont S, Hara K, Clément K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet.* 2002 Oct 1;11(21):2607-14. doi: 10.1093/hmg/11.21.2607. PMID: 12354786.

Vaughan AM, Oram JF. ABCA1 and ABCG1 or ABCG4 act sequentially to remove cellular cholesterol and generate cholesterol-rich HDL. *J Lipid Res.* 2006 Nov;47(11):2433-43. doi: 10.1194/jlr.M600218-JLR200. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16902247.

Vaughan AM, Oram JF. ABCG1 redistributes cell cholesterol to domains removable by high density lipoprotein but not by lipid-depleted apolipoproteins. *J Biol Chem.* 2005 Aug 26;280(34):30150-7. doi: 10.1074/jbc.M505368200. Epub 2005 Jun 30. PMID: 15994327.

Verboven K, Wouters K, Gaens K, Hansen D, Bijnen M, Wetzels S, Stehouwer CD, Goossens GH, Schalkwijk CG, Blaak EE, Jocken JW. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Sci Rep.* 2018 Mar 16;8(1):4677. doi: 10.1038/s41598-018-22962-x. PMID: 29549282; PMCID: PMC5856747.

Vijay J, Gauthier MF, Biswell RL, Louiselle DA, Johnston JJ, Cheung WA, Belden B, Pramatarova A, Biertho L, Gibson M, Simon MM, Djambazian H, Staffa A, Bourque G, Laitinen A, Nystedt J, Vohl MC, Fraser JD, Pastinen T, Tchernof A, Grundberg E. Single-cell analysis of human adipose tissue identifies depot and disease specific cell types. *Nat Metab.* 2020 Jan;2(1):97-109. doi: 10.1038/s42255-019-0152-6. Epub 2019 Dec 23. PMID: 32066997; PMCID: PMC7025882.

Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J. *et al.* Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* **13**, 26–35 (2017). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/nrendo.2016.136>

Vishvanath L, Gupta RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):4022-4031. doi: 10.1172/JCI129191. PMID: 31573549; PMCID: PMC6763245.

Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, Tsai PC, Ried JS, Zhang W, Yang Y, Tan S, Fiorito G, Franke L, Guarrera S, Kasela S, Kriebel J, Richmond RC, Adamo M, Afzal U, Ala-Korpela M, Albetti B, Ammerpohl O, Apperley JF, Beekman M, Bertazzi PA, Black SL, Blancher C, Bonder MJ, Brosch M, Carstensen-Kirberg M, de Craen AJ, de Lusignan S, Dehghan A, Elkalaawy M, Fischer K, Franco OH, Gaunt TR, Hampe J, Hashemi M, Isaacs A, Jenkinson A, Jha S, Kato N, Krogh V, Laffan M, Meisinger C, Meitinger T, Mok ZY, Motta V, Ng HK, Nikolakopoulou Z, Nteliopoulos G, Panico S, Pervjakova N, Prokisch H, Rathmann W, Roden M, Rota F, Rozario MA, Sandling JK, Schafmayer C, Schramm K, Siebert R, Slagboom PE, Soininen P, Stolk L, Strauch K, Tai ES, Tarantini L, Thorand B, Tigchelaar EF, Tumino R, Uitterlinden AG, van Duijn C, van Meurs JB, Vineis P, Wickremasinghe AR, Wijmenga C, Yang TP, Yuan W, Zernakova A, Batterham RL, Smith GD, Deloukas P, Heijmans BT, Herder C, Hofman A, Lindgren CM, Milani L, van der Harst P, Peters A, Illig T, Relton CL, Waldenberger M, Järvelin MR, Bollati V, Soong R, Spector TD, Scott J, McCarthy MI, Elliott P, Bell JT, Matullo G, Gieger C, Kooner JS, Grallert H, Chambers JC. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature.* 2017 Jan 5;541(7635):81-86. doi: 10.1038/nature20784. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002404; PMCID: PMC5570525.

Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jun 6;92(12):5510-4. doi: 10.1073/pnas.92.12.5510. PMID: 7539918; PMCID: PMC41725.

Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, Cozacov Z, Zhou D, Okunade AL, Su X, Li S, Blüher M, Lin JD. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med.* 2014 Dec;20(12):1436-1443. doi: 10.1038/nm.3713. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25401691; PMCID: PMC4257907.

Wang H, Bell M, Sreenivasan U, Sreenivasan U, Hu H, Liu J, Dalen K, Londos C, Yamaguchi T, Rizzo MA, Coleman R, Gong D, Brasaemle D, Sztalryd C. Unique regulation of adipose triglyceride lipase (ATGL) by perilipin 5, a lipid droplet-associated protein. *J Biol Chem.* 2011 May 6;286(18):15707-15. doi: 10.1074/jbc.M110.207779. Epub 2011 Mar 9. Erratum in: *J Biol Chem.* 2013 Apr 12;288(15):10952. Sreenivasan, Urmilla [corrected to Sreenivasan, Urmila]. PMID: 21393244; PMCID: PMC3091179.

Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2520-4. doi: 10.1210/jcem.87.6.8528. PMID: 12050208.

- Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*. 1998 Jun 18;393(6686):684-8. doi: 10.1038/31474. PMID: 9641678.
- Wang W, Kissig M, Rajakumari S, Huang L, Lim HW, Won KJ, Seale P. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 7;111(40):14466-71. doi: 10.1073/pnas.1412685111. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25197048; PMCID: PMC4209986.
- Wang, W., Seale, P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol* **17**, 691–702 (2016). <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/nrm.2016.96>
- Wascher TC, Lindeman JH, Sourij H, Kooistra T, Pacini G, Roden M. Chronic TNF- α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in "healthy" men with metabolic syndrome. *Mol Med*. 2011 Mar-Apr;17(3-4):189-93. doi: 10.2119/molmed.2010.00221. Epub 2010 Nov 16. PMID: 21103669; PMCID: PMC3060990.
- Wei H, Tarling EJ, McMillen TS, Tang C, LeBoeuf RC. ABCG1 regulates mouse adipose tissue macrophage cholesterol levels and ratio of M1 to M2 cells in obesity and caloric restriction. *J Lipid Res*. 2015 Dec;56(12):2337-47. doi: 10.1194/jlr.M063354. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26489644; PMCID: PMC4655989.
- Wei X, Song H, Yin L, Rizzo MG, Sidhu R, Covey DF, Ory DS, Semenkovich CF. Fatty acid synthesis configures the plasma membrane for inflammation in diabetes. *Nature*. 2016 Nov 10;539(7628):294-298. doi: 10.1038/nature20117. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27806377; PMCID: PMC5671339.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1796-808. doi: 10.1172/JCI19246. PMID: 14679176; PMCID: PMC296995.
- Weissenstein M, Musutova M, Plihalova A, Westlake K, Elkalaf M, Koc M, Prochazka A, Pala J, Gulati S, Trnka J, Polak J. Adipogenesis, lipogenesis and lipolysis is stimulated by mild but not severe hypoxia in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 16;478(2):727-32. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.015. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27498031.
- Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK, Wabitsch M, O'Brien PE, Harrison LC. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*. 2010 Jul;59(7):1648-56. doi: 10.2337/db09-0287. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357360; PMCID: PMC2889764.
- Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, Scherer PE. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab*. 2014 Jul 1;20(1):103-18. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.005. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24930973; PMCID: PMC4079756.
- Westerterp M, Tsuchiya K, Tattersall IW, Fotakis P, Bocham AE, Molusky MM, Ntonga V, Abramowicz S, Parks JS, Welch CL, Kitajewski J, Accili D, Tall AR. Deficiency of ATP-Binding Cassette Transporters A1 and G1 in Endothelial Cells Accelerates Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jul;36(7):1328-37. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306670. Epub 2016 May 19. PMID: 27199450; PMCID: PMC4919153.
- Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia*. 2000 Dec;43(12):1498-506. doi: 10.1007/s001250051560. PMID: 11151758.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1617-24. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617. PMID: 18695075.
- Wilkens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *F1000Prime Rep*. 2015 Feb 3;7:14. doi: 10.12703/P7-14. PMID: 25750732; PMCID: PMC4338842.

Wiper-Bergeron N, Salem HA, Tomlinson JJ, Wu D, Haché RJ. Glucocorticoid-stimulated preadipocyte differentiation is mediated through acetylation of C/EBPbeta by GCN5. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 20;104(8):2703-8. doi: 10.1073/pnas.0607378104. Epub 2007 Feb 14. PMID: 17301242; PMCID: PMC1815245.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000.

Wu H, Ghosh S, Perrard XD, Feng L, Garcia GE, Perrard JL, Sweeney JF, Peterson LE, Chan L, Smith CW, Ballantyne CM. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*. 2007 Feb 27;115(8):1029-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379. Epub 2007 Feb 12. PMID: 17296858.

Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab*. 2021 Jan;32(1):48-61. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.005. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33277156; PMCID: PMC8627828.

Xu D, Li Y, Yang F, Sun CR, Pan J, Wang L, Chen ZP, Fang SC, Yao X, Hou WT, Zhou CZ, Chen Y. Structure and transport mechanism of the human cholesterol transporter ABCG1. *Cell Rep*. 2022 Jan 25;38(4):110298. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110298. PMID: 35081353.

Xu L, Spinas GA, Niessen M. ER stress in adipocytes inhibits insulin signaling, represses lipolysis, and alters the secretion of adipokines without inhibiting glucose transport. *Horm Metab Res*. 2010 Aug;42(9):643-51. doi: 10.1055/s-0030-1255034. Epub 2010 Jun 17. PMID: 20560104.

Xu X, Grijalva A, Skowronski A, van Eijk M, Serlie MJ, Ferrante AW Jr. Obesity activates a program of lysosomal-dependent lipid metabolism in adipose tissue macrophages independently of classic activation. *Cell Metab*. 2013 Dec 3;18(6):816-30. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.001. PMID: 24315368; PMCID: PMC3939841.

Xu Y, Wang W, Zhang L, Qi LP, Li LY, Chen LF, Fang Q, Dang AM, Yan XW. A polymorphism in the ABCG1 promoter is functionally associated with coronary artery disease in a Chinese Han population. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):648-54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.043. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21722899.

Xue Y, Petrovic N, Cao R, Larsson O, Lim S, Chen S, Feldmann HM, Liang Z, Zhu Z, Nedergaard J, Cannon B, Cao Y. Hypoxia-independent angiogenesis in adipose tissues during cold acclimation. *Cell Metab*. 2009 Jan 7;9(1):99-109. doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.009. PMID: 19117550.

Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013 Feb 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23266767.

Yang S, Ye ZM, Chen S, Luo XY, Chen SL, Mao L, Li Y, Jin H, Yu C, Xiang FX, Xie MX, Chang J, Xia YP, Hu B. MicroRNA-23a-5p promotes atherosclerotic plaque progression and vulnerability by repressing ATP-binding cassette transporter A1/G1 in macrophages. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Oct;123:139-149. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.004. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30227118.

Ye J, Gao C, Liang Y, Hou Z, Shi Y, Wang Y. Characteristic and fate determination of adipose precursors during adipose tissue remodeling. *Cell Regen*. 2023 May 4;12(1):13. doi: 10.1186/s13619-023-00157-8. Erratum in: *Cell Regen*. 2023 May 16;12(1):20. doi: 10.1186/s13619-023-00166-7. PMID: 37138165; PMCID: PMC10156890.

Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Oct;293(4):E1118-28. doi: 10.1152/ajpendo.00435.2007. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17666485.

Ye Z, Lu Y, Wu T. The impact of ATP-binding cassette transporters on metabolic diseases. *Nutr Metab (Lond)*. 2020 Aug 3;17:61. doi: 10.1186/s12986-020-00478-4. PMID: 32774439; PMCID: PMC7398066.

Ye Z, Lu Y, Wu T. The impact of ATP-binding cassette transporters on metabolic diseases. *Nutr Metab (Lond)*. 2020 Aug 3;17:61. doi: 10.1186/s12986-020-00478-4. PMID: 32774439; PMCID: PMC7398066.

- Yin J, Gao Z, He Q, Zhou D, Guo Z, Ye J. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Feb;296(2):E333-42. doi: 10.1152/ajpendo.90760.2008. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066318; PMCID: PMC2645021.
- Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes*. 2006 Sep;55(9):2562-70. doi: 10.2337/db05-1322. PMID: 16936205.
- Yoon MS. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*. 2016 Jul 1;8(7):405. doi: 10.3390/nu8070405. PMID: 27376324; PMCID: PMC4963881.
- Yoshino J, Patterson BW, Klein S. Adipose Tissue CTGF Expression is Associated with Adiposity and Insulin Resistance in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Jun;27(6):957-962. doi: 10.1002/oby.22463. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31004409; PMCID: PMC6533148.
- Yu J, Shen J, Sun TT, Zhang X, Wong N. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2013 Dec;23(6 Pt B):483-91. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.07.003. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23876851.
- Yu J, Zhang S, Cui L, Wang W, Na H, Zhu X, Li L, Xu G, Yang F, Christian M, Liu P. Lipid droplet remodeling and interaction with mitochondria in mouse brown adipose tissue during cold treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2015 May;1853(5):918-28. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.01.020. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25655664.
- Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, Ranalletta M, Lamkanfi M, Han S, Ishibashi M, Li R, Wang N, Tall AR. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2008 Oct 28;118(18):1837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793869. Epub 2008 Oct 13. PMID: 18852364; PMCID: PMC2756536.
- Zadoorian A, Du X, Yang H. Lipid droplet biogenesis and functions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Aug;19(8):443-459. doi: 10.1038/s41574-023-00845-0. Epub 2023 May 23. PMID: 37221402; PMCID: PMC10204695.
- Zago VH, Scherrer DZ, Parra ES, Panzoldo NB, Alexandre F, Nakandakare ER, Quintão EC, de Faria EC. Association between ABCG1 polymorphism rs1893590 and high-density lipoprotein (HDL) in an asymptomatic Brazilian population. *Mol Biol Rep*. 2015 Mar;42(3):745-54. doi: 10.1007/s11033-014-3823-0. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25398214.
- Zechner R, Madeo F. Cell biology: Another way to get rid of fat. *Nature*. 2009 Apr 30;458(7242):1118-9. doi: 10.1038/4581118a. PMID: 19407787.
- Zeigerer A, Lampson MA, Karylowski O, Sabatini DD, Adesnik M, Ren M, McGraw TE. GLUT4 retention in adipocytes requires two intracellular insulin-regulated transport steps. *Mol Biol Cell*. 2002 Jul;13(7):2421-35. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0071. PMID: 12134080; PMCID: PMC117324.
- Zennaro MC, Le Menuet D, Viengchareun S, Walker F, Ricquier D, Lombès M. Hibernoma development in transgenic mice identifies brown adipose tissue as a novel target of aldosterone action. *J Clin Invest*. 1998 Mar 15;101(6):1254-60. doi: 10.1172/JCI1915. PMID: 9502766; PMCID: PMC508679.
- Zhang F, Hao G, Shao M, Nham K, An Y, Wang Q, Zhu Y, Kusminski CM, Hassan G, Gupta RK, Zhai Q, Sun X, Scherer PE, Oz OK. An Adipose Tissue Atlas: An Image-Guided Identification of Human-like BAT and Beige Depots in Rodents. *Cell Metab*. 2018 Jan 9;27(1):252-262.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.004. PMID: 29320705; PMCID: PMC5764189.
- Zhang M, Hu T, Zhang S, Zhou L. Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Sci Rep*. 2015 Dec 21;5:18495. doi: 10.1038/srep18495. PMID: 26686961; PMCID: PMC4685195.

Zhang N. Role of methionine on epigenetic modification of DNA methylation and gene expression in animals. *Anim Nutr*. 2018 Mar;4(1):11-16. doi: 10.1016/j.aninu.2017.08.009. Epub 2017 Sep 19. PMID: 30167479; PMCID: PMC6112339.

Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol*. 2023 Jul;92:16-27. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.008. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36965839.

Zhang, C., Rexrode, K. M., van Dam, R. M., Li, T. Y. & Hu, F. B. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* **117**, 1658–1667 (2008).

Zhou P, Santoro A, Peroni OD, Nelson AT, Saghatelian A, Siegel D, Kahn BB. PAHSAs enhance hepatic and systemic insulin sensitivity through direct and indirect mechanisms. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4138-4150. doi: 10.1172/JCI127092. PMID: 31449056; PMCID: PMC6763232.

Zhou QG, Zhou M, Hou FF, Peng X. Asymmetrical dimethylarginine triggers lipolysis and inflammatory response via induction of endoplasmic reticulum stress in cultured adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009 Apr;296(4):E869-78. doi: 10.1152/ajpendo.91011.2008. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19208851.