

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Spécialité : Génétique, Génomique, Bioinformatique

Par

Rola SHAABAN

**Une approche de biologie des systèmes pour prédire et prévenir la
dysfonction adipocytaire**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le Mercredi 10 décembre 2025

Unité de recherche : L'institut du thorax, INSERM UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Rapporteurs avant soutenance :

Hédi Soula	Professeur d'université, Nutriomics, Paris
Emmanuelle Becker	Professeure d'université, Inria, CNRS- IRISA (UMR 6074), Rennes

Composition du Jury :

Président :	Damien EVEILLARD	Professeur d'université - LS2N, UMR 6004, Nantes
Examineurs :	Delphine EBERLE	Maitre de conférences - U1011 – Récepteurs nucléaires, maladies Cardiovasculaires et diabète, Lille
	Damien EVEILLARD	Professeur d'université - LS2N, UMR 6004, Nantes
Dir. de thèse :	Xavier PRIEUR	Professeur d'université - ITX, U1087, Nantes
Co-dir. de thèse :	Abdelhalim LARHLIMI	Professeur d'université - LS2N, UMR 6004, Nantes

Titre : Une approche de biologie des systèmes pour prédire et prévenir la dysfonction adipocytaire

Mots clés : Dysfonction du tissu adipeux, Obésité, Lipodystrophie, résistance à l'insuline

Résumé : L'augmentation mondiale de l'obésité constitue un enjeu majeur de santé publique. Bien que l'excès énergétique soit un facteur bien établi de la prise de poids, les mécanismes liant l'expansion du tissu adipeux (TA) aux complications cardi métaboliques restent mal compris. Dans l'obésité, le TA dysfonctionnel ne parvient pas à stocker correctement les lipides, entraînant une accumulation ectopique de graisses et une résistance à l'insuline. Les lipodystrophies, associées à une perte sélective de TA, présentent également de graves perturbations métaboliques. Bien que ces deux conditions aient des profils de masse graisseuse opposés, elles partagent des complications métaboliques similaires. Nous avons étudié si ces deux troubles distincts partageaient une signature moléculaire commune.

Une analyse transcriptomique comparative du TA de souris déficientes en BSCL2 (lipodystrophie) et obèses a permis d'identifier 129 gènes exprimés de manière différentielle, dont 102 ont été affinés après validation par des ensembles de données publiques. Ces gènes sont associés à neuf voies biologiques principales, dont la lipogenèse, le métabolisme des glucides et des acides aminés, et la fonction mitochondriale. La majorité des gènes corrèlent fortement avec la sensibilité à l'insuline. Nos résultats suggèrent que l'altération "énergétique" des adipocytes, marqué par une inflexibilité métabolique, est un mécanisme commun de dysfonction du TA dans l'obésité et la lipodystrophie, soulignant le rôle central du métabolisme des adipocytes dans la sensibilité à l'insuline.

Title : A systems biology approach to predict and prevent adipocyte dysfunction

Keywords : Adipose tissue dysfunction, Obesity, Lipodystrophy, Insulin resistance

Abstract : The global rise in obesity is a major public health issue. While excess energy intake drives weight gain, the mechanisms linking adipose tissue (AT) expansion to cardiometabolic complications remain unclear. In obesity, dysfunctional AT fails to store lipids properly, leading to ectopic fat deposition and insulin resistance. Conversely, lipodystrophies involve selective AT loss and are also associated with severe metabolic disturbances. Despite their opposing fat mass profiles, both conditions share similar metabolic outcomes. We investigated whether these phenotypically distinct disorders share a common molecular signature. Comparative transcriptomic analysis of AT from BSCL2-deficient (lipodystrophic) and obese mice identified 129 shared differentially expressed genes. This signature was refined using public datasets to 102 genes consistently

altered in both contexts. Functional categorization revealed nine main biological pathways, including lipogenesis, adipocyte differentiation, glucose and amino acid metabolism, mitochondrial function, oxidative stress, immune response, and others. Most genes showed strong correlations with insulin sensitivity in both mice and human datasets. Moreover, 52 genomic loci harboring these genes contained variants associated with type 2 diabetes, including 11 where gene expression is directly influenced. Our results reveal a shared "energetic collapse" of adipocytes—marked by metabolic inflexibility—as a common mechanism of AT dysfunction in both obesity and lipodystrophy, emphasizing the central role of adipocyte-intrinsic metabolism in systemic insulin sensitivity.