

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *BS - Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale*

Par

Emilie CHARON

Rôle de l'estérification du cholestérol dans la dysfonction adipocytaire au cours de l'obésité

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 15 septembre 2026

Unité de recherche : L'Institut du Thorax, INSERM UMR1087 / CNRS UMR 6291

Rapporteurs avant soutenance :

Amandine GAUTIER-STEIN
Fabien VAN COPPENOLLE

Directrice de Recherche INSERM, HDR, Université Lyon 1
Professeur d'Université, HDR, Université Lyon 1

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)

Examineurs : Alexandra MONTAGNER
Jean-Marc LOBACCARO

Chargée de Recherche INSERM, Université Paul Sabatier
Professeur d'Université, HDR, Université Clermont Auvergne

Dir. de thèse : Samy HADJADJ

Professeur d'Université – Praticien Hospitalier, Nantes Université

Co-enc. de thèse : Simon DUCHEIX
Cédric LE MAY

Chargé de Recherche INSERM, Nantes Université
Directeur de Recherche CNRS, HDR, Nantes Université

Titre : Le rôle de l'estérification de cholestérol dans la dysfonction adipocytaire au cours de l'obésité.

Mots clés : Obésité, Tissu adipeux, Adipocyte, Cholestérol, Réticulum endoplasmique, Translocon

Résumé : L'obésité favorise les complications cardiométaboliques via la dysfonction du tissu adipeux dont les mécanismes moléculaires restent mal compris. Le tissu adipeux (TA) étant le principal réservoir de cholestérol de l'organisme (teneur pouvant doubler chez les patients atteints d'obésité), nous avons testé l'hypothèse que l'accumulation de cholestérol libre, connue pour être délétère lorsqu'elle est présente en excès, pouvait déclencher la dysfonction adipocytaire. Nous avons utilisé une approche combinant biopsies humaines, modèles murins *in vivo* et adipocytes 3T3-L1 *in vitro*. Chez des patients atteints d'obésité, la teneur en cholestérol libre du TA viscéral (et non celle du TA sous-cutané) est corrélée à l'insulino-résistance (HOMA-IR), au tour de taille et à l'atteinte hépatique (ALT), indépendamment de l'IMC.

Cette accumulation dépôt-spécifique est retrouvée chez la souris sous régime gras, associée à une baisse d'*Adipoq* et de *Glut4*. *In vitro*, le cholestérol libre provoque une déplétion calcique précoce du réticulum endoplasmique (RE), en amont du stress du RE puis de l'atteinte mitochondriale. Cette fuite calcique transite par le translocon SEC61A : à la suite d'une exposition au cholestérol, son inhibition génétique ou pharmacologique atténue le stress du RE, tandis que le mutant Sec61a1-Y344H permissif à la fuite calcique l'induit. *In vivo*, l'inhibition du translocon par l'émetine atténue le stress du RE viscéral, améliore la tolérance au glucose et réduit les triglycérides hépatiques. Enfin, SEC61A1, surexprimé chez les sujets atteints d'obésité et diminué après une perte de poids, apparaît comme biomarqueur de la dysfonction adipocytaire dans un contexte d'obésité.

Title: The role of cholesterol esterification in adipocyte dysfunction in obesity.

Keywords: Obesity, Adipose Tissue, Adipocyte, Cholesterol, Endoplasmic reticulum, Translocon

Abstract: Obesity promotes cardiometabolic complications through adipose tissue dysfunction, whose molecular mechanisms remain poorly understood. As adipose tissue (AT) is the body's main cholesterol reservoir (a content that can double in patients with obesity), we tested the hypothesis that free cholesterol accumulation, known to be deleterious when present in excess, could trigger adipocyte dysfunction. We used an approach combining human biopsies, *in vivo* murine models and *in vitro* 3T3-L1 adipocytes. In patients with obesity, free cholesterol content in visceral (but not subcutaneous) AT correlated with insulin resistance (HOMA-IR), waist circumference and liver injury (ALT), independently of BMI.

This depot-specific accumulation was also found in high-fat-diet-fed mice associated with reduced *Adipoq* and *Glut4* expression. *In vitro*, free cholesterol caused early endoplasmic reticulum (ER) calcium depletion, upstream of ER stress and subsequent mitochondrial impairment. This calcium leak occurs through the SEC61 translocon: upon cholesterol exposure its genetic or pharmacological inhibition attenuated ER stress, whereas the calcium-permeable Sec61a1-Y344H mutant induced it. *In vivo*, translocon inhibition by emetine attenuated visceral ER stress, improved glucose tolerance and reduced hepatic triglycerides. Finally, SEC61A1 which is found overexpressed in obesity and decreased after weight loss, emerges as a biomarker of adipocyte dysfunction in the context of obesity.