
Impact du récepteur minéralocorticoïde sur le métabolisme énergétique

En dehors de son rôle dans la régulation de la balance hydrosodée, le récepteur minéralocorticoïde (MR) est un facteur de transcription hormono-dépendant qui exerce des effets pro-adipogéniques et anti-thermogéniques *in vitro*, mais son rôle dans la régulation du métabolisme énergétique *in vivo* n'a jamais été précisément étudié. Dans ce travail, nous avons montré que les souris surexprimant le MR humain (Tg) ont une résistance à l'obésité induite par le régime hyperlipidique. Ceci s'accompagne d'un défaut de développement de la masse adipeuse comme en témoignent des surfaces adipocytaires plus petites en histomorphométrie et une diminution de l'expression de gènes impliqués dans l'adipogenèse tels que PPAR γ 2. Ce défaut d'adipogenèse n'est pas dû à une altération de la capacité intrinsèque des préadipocytes surexprimant le MR, isolés de la fraction stroma vasculaire, mais probablement à une modification de la polarisation macrophagique analysée par la technique du FACS. Ces résultats soulignent un impact immuno-métabolique de la surexpression du MR *in vivo*. Par ailleurs, dans notre modèle adipocytaire brun, nous démontrons que les corégulateurs du MR ont un profil d'expression différentiel pouvant rendre compte d'une coopération moléculaire au cours de la différenciation adipocytaire des cellules T37i. De plus, nous confirmons *in vitro* l'effet inhibiteur de l'aldostérone sur l'expression de UCP1 (*Uncoupling protein 1*). Enfin nous démontrons *in vivo* que la surexpression du MR dans le tissu adipeux brun des souris Tg induit une diminution de l'induction l'expression de UCP1 par une exposition au froid. L'ensemble de ces résultats apporte une meilleure compréhension du rôle du MR dans la régulation du métabolisme énergétique et devrait ouvrir des nouvelles perspectives thérapeutiques innovantes tels que l'utilisation de modulateurs sélectifs du MR dans le traitement des troubles métaboliques.

Mots clés : récepteur minéralocorticoïde, tissu adipeux blanc, tissu adipeux brun, macrophage, équilibre énergétique

Involvement of mineralocorticoid receptor in energy homeostasis

Besides its role in the regulation of sodium homeostasis, the mineralocorticoid receptor (MR) is a hormone-dependent transcription factor that exerts pro-adipogenic and anti-thermogenic effects *in vitro*, but its role *in vivo* in the regulation of energy balance has never been precisely studied. In this study, we show that human MR overexpressing mice (Tg) were resistant to high fat diet-induced obesity. This was associated with a defect of fat mass as evidenced by smaller adipocyte size analyzed by histomorphometric study and a decreased expression of genes involved in adipogenesis such as PPAR γ 2. This alteration in adipogenesis was not related to a defect of the intrinsic capacity of MR overexpressing preadipocytes to differentiate into adipocytes, but probably to a change in macrophage polarization studied by FACS analysis. These results indicate an immuno-metabolic impact of MR overexpression *in vivo*. Moreover, in our brown adipocyte model, we demonstrate that MR coregulators have a differential expression profile, consistent with a coordinated and physiologically relevant cooperation occurring during brown adipogenesis. In addition, we confirm *in vitro* the inhibitory effect of aldosterone on UCP1 expression (*Uncoupling protein 1*). Finally, we demonstrate *in vivo* that MR overexpression in brown adipose tissue of Tg mice induced a decrease in the cold-induced UCP1 expression. Taken together, these results provide a better understanding of MR involvement in the regulation of energy metabolism and should open new therapeutic opportunities such as the use of selective MR modulators in the management of metabolic disorders.

Key words: Mineralocorticoid receptor, white adipose tissue, brown adipose tissue, macrophage, energy homeostasis

Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été effectuée :

Inserm U693 : Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique
Faculté de Médecine Paris-Sud, 63 rue Gabriel Péri,
94576 Le Kremlin Bicêtre
Directeur : Dr Marc Lombès