

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Mariam WEHBI**

Titre de la thèse : Le récepteur du froid TRPM8 orchestre le métabolisme et la sécrétion des lipides par la régulation du SCD1 : implication de la physiologie de la prostate au syndrome métabolique et à l'insuffisance cardiaque.

Résumé



Le syndrome métabolique (MetS) représente une constellation d'anomalies interconnectées, dont l'obésité, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie athérogène et l'hypertension. Tous ces facteurs augmentent le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. La dysrégulation du métabolisme lipidique et la perte de flexibilité métabolique jouent un rôle central dans la pathogenèse du MetS et de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF). La stéaroyl CoA désaturase 1 (SCD1), l'enzyme goulot d'étranglement qui convertit les acides gras saturés (AGS) en formes monoinsaturés (AGMI), a été proposée pour jouer un rôle clé dans le développement du MetS. Cette enzyme a été largement étudiée dans le cadre d'études métaboliques portant sur la physiopathologie cardiovasculaire. Nos résultats *in vitro* ont révélé que le récepteur du froid TRPM8 régule l'expression du SCD1 dans les cellules épithéliales de la prostate. Le récepteur transitoire de la mélastatine 8 (TRPM8), le récepteur du froid et du menthol, est essentiel à la thermosensation, bien que son rôle dans les organes du corps ne soit pas encore clair. En plus de TRPM8, nous avons précédemment cloné plusieurs isoformes, comme 4TM-TRPM8, qui peut être exprimé avec ou sans TRPM8. Dans nos travaux récents, nous avons caractérisé TRPM8(85) humaine dans les membranes du réticulum endoplasmique (RE) près de l'appareil de Golgi (AG) et dans les mitochondries des cellules épithéliales de la prostate. L'inhibition de TRPM8(85) induit une accumulation de gouttelettes lipidiques, une expansion et une fragmentation de l'AG, qui sont associées à une diminution du trafic vésiculaire vers le plasmalemma. En outre, l'analyse lipidomique révèle une forte augmentation des acides gras insaturés (AGI), induite par l'inactivation de TRPM8(85) et, dans une moindre mesure, par l'inactivation de TRPM8. L'augmentation des AGI est due à l'induction du gène $\Delta 9$ de la stéaroyl désaturase (Scd1). L'inhibition de SCD1 ou l'incubation

avec du palmitate empêche l'expansion de l'AG dans les cellules silencieuses TRPM8(85). Enfin, nous avons démontré que TRPM8 régule SCD1 via le récepteur des androgènes. Comme SCD1 est un acteur majeur de la lipogenèse qui, lorsqu'il est dérégulé, entraîne des perturbations métaboliques, nous sommes passés à des études in vivo axées sur le phénotype métabolique de souris présentant une délétion globale de TRPM8. Nous avons observé des changements dans le profil lipidique de la prostate, du foie et du cœur chez les souris TRPM8 KO au niveau des AGMI, des AGS et d'autres espèces lipidiques. Dans le contexte du MetS développé chez ces souris KO à la suite d'un régime riche en graisses et en saccharose (HFHSD), nos résultats ont montré que les souris TRPM8 KO soumises au HFHSD présentaient un meilleur métabolisme du glucose et une sensibilité accrue à l'insuline. Dans le groupe TRPM8 KO sous HFHSD, le foie présentait une accumulation accrue de lipides par rapport aux souris WT. L'analyse échocardiographique a confirmé un développement précoce de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) chez les souris WT (augmentation de E/E'), alors que les souris KO étaient protégées. L'analyse transcriptomique a principalement révélé des profils de métabolisme lipidique distincts entre les différents groupes de souris. En conclusion, nos résultats démontrent que la dysrégulation de TRPM8 entraîne des modifications du profil lipidique dans des modèles in vitro et in vivo. Cela fait de TRPM8 une nouvelle cible potentielle pour le maintien de l'homéostasie du métabolisme lipidique, en particulier dans le cadre du MetS et du développement éventuel de l'HFpEF.

Mots-clés : TRPM8,SCD1,Syndrome métabolique,le métabolisme des lipides