

Biomarqueurs multimodaux d'imageries pour déterminer in vivo l'activité phagocytaire des macrophages dans le diagnostic de l'inflammation viscérale liée à l'obésité

Joao Piraquive, Bich-Thuy Doan, N. Mignet, Bernard Van Beers, Philippe Garteiser

L'obésité est associée à l'hypertrophie des adipocytes conduisant à une surproduction et à une accumulation des marqueurs pro-inflammatoires dans le tissu adipeux. L'inflammation chronique est caractérisée par l'infiltration de macrophages dans le tissu adipeux et le foie. Cette inflammation est impliquée dans la résistance à l'insuline, la progression du diabète type II et la fibrogénèse hépatique. Les macrophages et leurs monocytes précurseurs sont des populations cellulaires très hétérogènes qui, sous la stimulation des chimiokines et des cytokines sécrétées par le tissu adipeux, peuvent se polariser vers un état pro-inflammatoire (M1) ou anti-inflammatoire (M2). Les M1, activés entre autres par IFN γ ou LPS, montrent des propriétés microbicides et produisent des réponses immunes T helper 1. Les M2, activés entre autres par l'IL-4, jouent un rôle dans l'homéostasie du tissu adipeux favorisant la résolution de l'inflammation et la réparation tissulaire. L'estimation du statut de polarisation des macrophages représente donc un enjeu diagnostique important. Il est possible de cibler ces macrophages grâce à des nanoparticules utilisées comme agents de contraste pour l'imagerie. Les liposomes sont des structures sphériques formées par une bicouche lipidique pouvant être captées par les macrophages. Ces particules, dont la surface peut être modifiée de manière à influencer la biodistribution, peuvent enchâsser dans leur milieu aqueux des agents de contraste moléculaires multimodaux pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et l'imagerie optique (IO). Les nanoparticules d'oxyde de fer (USPIO), utilisées comme agent de contraste en IRM par leur forte influence sur le T2* et la susceptibilité magnétique de leur environnement, permettent la détection et la quantification des niveaux de croissance d'inflammation dans le tissu adipeux viscéral. Le but de ce projet est de développer de nouveaux agents de contraste bimodaux en IRM et en imagerie optique ainsi que des méthodes quantitatives multimodales et multiéchelle permettant de déterminer in vivo l'activité phagocytaire des macrophages du foie et de la graisse chez des souris ayant une inflammation viscérale liée à l'obésité. Une caractérisation préliminaire in vitro de la captation de ces agents par des macrophages polarisés a été réalisée au moyen de microscopie confocale et de cytométrie en flux, faisant appel aux propriétés de fluorescence de ces agents. Les méthodes IRM sont en cours de développement.

Références

- 1 T. Geelen, S. Y. Yeo, L. E. Paulis, L. W. Starmans, K. Nicolay, and G. J. Strijkers, 'Internalization of Paramagnetic Phosphatidylserine-Containing Liposomes by Macrophages', *J Nanobiotechnology*, 10 (2012), 37.
- 2 B. C. Lee, and J. Lee, 'Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-Induced Insulin Resistance', *Biochim Biophys Acta*, 1842 (2014), 446-62.

- 3 J. S. Lee, S. Y. Hwang, and E. K. Lee, 'Imaging-Based Analysis of Liposome Internalization to Macrophage Cells: Effects of Liposome Size and Surface Modification with Peg Moiety', *Colloids Surf B Biointerfaces*, 136 (2015), 786-90.
- 4 A. Luciani, S. Dechoux, V. Deveaux, M. Poirier-Quinot, N. Luciani, M. Levy, S. Ballet, S. Manin, C. Pechoux, G. Autret, O. Clement, A. Rahmouni, A. Mallat, C. Wilhelm, S. Lotersztajn, and F. Gazeau, 'Adipose Tissue Macrophages: Mr Tracking to Monitor Obesity-Associated Inflammation', *Radiology*, 263 (2012), 786-93.
- 5 A. Neuwelt, N. Sidhu, C. A. Hu, G. Mlady, S. C. Eberhardt, and L. O. Sillerud, 'Iron-Based Superparamagnetic Nanoparticle Contrast Agents for Mri of Infection and Inflammation', *AJR Am J Roentgenol*, 204 (2015), W302-13.
- 6 P. Ramachandran, A. Pellicoro, M. A. Vernon, L. Boulter, R. L. Aucott, A. Ali, S. N. Hartland, V. K. Snowdon, A. Cappon, T. T. Gordon-Walker, M. J. Williams, D. R. Dunbar, J. R. Manning, N. van Rooijen, J. A. Fallowfield, S. J. Forbes, and J. P. Iredale, 'Differential Ly-6c Expression Identifies the Recruited Macrophage Phenotype, Which Orchestrates the Regression of Murine Liver Fibrosis', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 (2012), E3186-95.
- 7 F. M. Wensveen, S. Valentic, M. Sestan, T. Turk Wensveen, and B. Polic, 'The "Big Bang" in Obese Fat: Events Initiating Obesity-Induced Adipose Tissue Inflammation', *Eur J Immunol*, 45 (2015), 2446-56.