



Deutsche Version (siehe unten)

Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	The role of Aregs in adipose biology and metabolism
Main applicant	Bart Deplancke
Consortium	Collaboration with Prof. Nelly Pitteloud (CHUV, UNIL)
Short Summary	The Deplancke lab has recently uncovered a novel stromal cell type «Aregs» in mouse fat / adipose tissue that actively blocks the formation of adipocytes, which has great biomedical implications given its impact on ailments such as obesity and diabetes. Here, we will investigate to which extent these Aregs are relevant in humans and explore their dynamics in obese patients undergoing weight loss.
Background	Given the worrying increase in the worldwide prevalence of obesity, studying the onset of this debilitating syndrome and its pathophysiology is of great interest. One key aspect of such studies is understanding the regulatory mechanisms that mediate fat / adipose cell formation and thus adipose tissue plasticity. Surprisingly, our knowledge of the developmental origin of adipocytes that make up the bulk of fat tissue is still very limited. This in part reflects the highly heterogeneous and poorly characterized nature of the stromal vascular fraction (SVF) from which adipocytes likely arise. Using single cell transcriptomics (scRNA-seq), the Deplancke Lab (EPFL) has recently examined the composition of a fraction of mouse subcutaneous adipose-derived SVF cells that is considered to harbour adipose stem and progenitor cells (ASPCs). Ample heterogeneity was discovered among ASPCs, which were sub-classified into three populations. Interestingly, one subpopulation exhibited a remarkable capacity to inhibit <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> mammalian adipocyte formation, hence why these cells were termed Adipogenesis Regulators or Aregs.
Goal	In this interdisciplinary project, we aim as a first goal to dissect the molecular mechanisms underlying the inhibitory properties of Aregs, striving to identify the molecular pathway(s) through which Aregs act. To do so, candidate genes selected on the basis of bulk and scRNA-seq data will be tested, notably by overexpression and knockdown assays. In a second aim, I will use cutting-edge scRNA-seq technologies to dissect the stromal composition of human adipose tissue, and specifically explore the frequency of Aregs and their dynamics in different physiological settings.



Significance	If Aregs turn out to meet preliminary expectations of being anti-adipogenic stromal cells, then we can envision using these cells or the anti-adipogenic molecules that they produce as potentially novel strategies to combat obesity or undesired fat accumulation in distinct tissues such as the bone marrow or muscle, which negatively affects health by respectively disrupting blood cell formation or proper muscle functioning.
---------------------	---

**Deutsch**

Projekttitle	Die Bedeutung von Aregs für die Fettbiologie und den Stoffwechsel
Hauptgesuchssteller	Bart Deplancke
Consortium	Kollaboration mit Prof. Nelly Pitteloud (CHUV, UNIL)
Kurzzusammenfassung	Das Deplancke-Labor hat kürzlich den neuartigen Stromazelltyp «Aregs» im Mausfett / Fettgewebe entdeckt, der die Bildung von Adipozyten aktiv blockiert. Angesichts seines grossen Einflusses auf Krankheiten wie Fettleibigkeit und Diabetes ist diese Entdeckung von hoher biomedizinischer Relevanz. Wir möchten herausfinden, inwieweit Aregs auch bei Menschen wirken und ihre Dynamik bei adipösen Patienten, die sich einer Gewichtsabnahme unterziehen, erforschen.
Hintergrund	Angesichts der besorgniserregenden weltweiten Zunahme von Fettleibigkeit ist die Erforschung der Entstehung dieses belastenden Krankheitsbilds und seiner Physiopathologie von grossem Interesse. Ein relevanter Aspekt entsprechender Studien ist das Verständnis der Regulationsmechanismen, die das Fett / die Fettzellenbildung und damit die Plastizität des Fettgewebes beeinflussen. Erstaunlicherweise ist unser Wissen über den Entwicklungsursprung von Adipozyten, aus welchen das Fettgewebe grösstenteils besteht, immer noch sehr begrenzt. Dies widerspiegelt sich teilweise in den sehr heterogenen und schlecht charakterisierten Eigenschaften der stromalen Gefässfraktion (SVF), aus der Adipozyten aller Wahrscheinlichkeit nach entstehen. Mit Hilfe der Einzelzell-Transkriptomik (scRNA-seq) untersuchte das Deplancke-Labor (EPFL) kürzlich die Zusammensetzung eines Teils der SVF-Zellen, die aus subkutanem Fettgewebe von Mäusen gewonnen wurden und als Träger von fetthaltigen Stamm- und Vorläuferzellen (ASPC) gelten. Es wurde eine grosse Heterogenität bei den ASPCs festgestellt, die in drei Populationen unterteilt wurden. Interessanterweise zeigte eine Subpopulation die bemerkenswerte Fähigkeit, die Bildung von Adipozyten bei Säugetieren in vitro und in vivo zu hemmen, weshalb diese Zellen als «Fettabbau-Regulatoren» oder «Aregs» bezeichnet wurden.
Ziel	Das erste Ziel unseres interdisziplinären Projekts ist die Analyse der molekularen Mechanismen, die den hemmenden Eigenschaften von Aregs zugrunde liegen. Hierfür versuchen wir, die molekularen Wege zu identifizieren, auf welchen Aregs wirken. Dazu werden die auf der Grundlage von Bulk- und ScRNA-seq-Daten ausgewählten Kandidatengene getestet, inkl. Überexpressions- und Knockdownstests. Ein zweites Ziel ist es, mit Hilfe von ScRNA-seq Technologien die stromale Zusammensetzung des menschlichen Fettgewebes zu sezieren sowie die Frequenz von Aregs und ihre Dynamik in verschiedenen physiologischen Kontexten zu untersuchen.



Bedeutung	Sollten sich Aregs den aktuellen Erwartungen entsprechend als antiadipogene Stromazellen herausstellen, können wir die Verwendung dieser Zellen oder der antiadipogenen Moleküle, die sie produzieren, als potenziell neue Strategien zur Bekämpfung von Fettleibigkeit oder der Anhäufung von unerwünschtem Fett in verschiedenen Geweben wie Knochenmark oder Muskelgewebe in Betracht ziehen. Die Gesundheit wird durch solche Anhäufungen negativ beeinflusst, da sie die Bildung von Blutzellen beziehungsweise die Muskelfunktion stören.
------------------	---

**Français**

Titre du projet	Le rôle des Areg dans la biologie adipeuse et le métabolisme
Requérant principal	Bart Deplancke
Consortium	Collaboration avec Prof. Nelly Pitteloud (CHUV, UNIL)
Résumé	Le laboratoire de Deplancke a récemment découvert un nouveau type de cellules stromales «Aregs» dans le tissu adipeux / graisseux de la souris, qui bloque activement la formation d'adipocytes, ce qui a de grandes implications biomédicales sur l'obésité et le diabète. Ici, nous allons étudier dans quelle mesure ces Areg sont pertinents chez l'homme et explorer leur dynamique chez les patients obèses subissant une perte de poids.
Contexte	Compte tenu de l'augmentation inquiétante de la prévalence mondiale de l'obésité, l'étude de l'apparition de ce syndrome débilisant et de sa physiopathologie présente un grand intérêt. Un aspect clé de ces études est la compréhension des mécanismes régulateurs de la formation des cellules adipeuses / graisseuses et donc de la plasticité des tissus adipeux. De manière surprenante, nos connaissances sur l'origine développementale des adipocytes constituant la majeure partie des tissus adipeux sont encore très limitées. Cela reflète en partie la nature très hétérogène et peu caractérisée de la fraction vasculaire stromale (SVF) à partir de laquelle les adipocytes sont susceptibles de se produire. En utilisant la transcriptomique unicellulaire (scRNA-seq), le Deplancke Lab (EPFL) a récemment examiné la composition d'une fraction de cellules SVF dérivées de tissus adipeux sous-cutanés chez la souris, considérées comme porteuses de cellules souches et progénitrices adipeuses (ASPC). Une grande hétérogénéité a été découverte parmi les ASPC, qui ont été subdivisées en trois populations. Fait intéressant, une sous-population présentait une capacité remarquable à inhiber la formation in vitro et in vivo de cellules adipocytaires chez les mammifères, d'où pourquoi ces cellules étaient appelées régulateurs d'adipogenèse ou Aregs.
But	Dans ce projet interdisciplinaire, nous cherchons comme premier objectif à disséquer les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les propriétés inhibitrices des Aregs, en s'efforçant d'identifier les voies moléculaires par lesquelles agissent les Aregs. Pour ce faire, les gènes candidats sélectionnés sur la base de données de masse et de données scRNA-seq seront testés, notamment par des tests de surexpression et de désactivation. Dans un second but, on utilisera des technologies ARN-seq de cellule unique pour disséquer la composition stromale du tissu adipeux humain et explorer spécifiquement la fréquence des Areg et leur dynamique dans différents contextes physiologiques.



Importance	Si les Areg s'avèrent être des cellules stromales anti-adipogènes, nous pouvons envisager d'utiliser ces cellules ou les molécules anti-adipogènes qu'elles produisent comme des stratégies potentiellement nouvelles pour combattre l'obésité ou l'accumulation de graisse indésirable dans des tissus distincts tels que la moelle de l'os ou le muscle, ce qui affecte négativement la santé en perturbant respectivement la formation des cellules sanguines ou le bon fonctionnement des muscles.
-------------------	--