

Prix du meilleur
TFE biomédical

Rôle du récepteur CD27 dans la régulation de la réponse inflammatoire associée à l'obésité

MARIE VANHOLLEBEKE

*Étudiante en master en biochimie et biologie moléculaire et cellulaire
à l'Université libre de Bruxelles
marie-vanhollebeke@hotmail.fr*

PROMOTRICE : FRANÇOISE MOTTE

*Directrice du département biomédical
Haute école Louvain-en-Hainaut
Campus de Montignies-sur-Sambre
136, rue Trieu Kaisin
B – 6061, Montignies-sur-Sambre
mottef@helha.be*

RÉSUMÉ. – Le tissu adipeux est actuellement reconnu en tant qu'organe immunitaire à part entière. En effet, à l'état homéostatique, la masse grasseuse renferme constitutivement toute une série de cellules immunes dites de la réponse Th2 qui assurent un environnement anti-inflammatoire propice à l'intégrité du tissu hôte. Il est désormais prouvé scientifiquement que l'état d'obésité inhibe le nombre et les fonctions effectrices de ces acteurs Th2 au profit de ceux de la réponse Th1, dite pro-inflammatoire. L'état d'inflammation associé à l'obésité dans la chronicité est tenu responsable de l'apparition de pathologies métaboliques telles que le diabète insulino-résistant, la stéatose hépatique ou encore les maladies cardio-vasculaires. Une étude menée dans le cadre de mon travail de fin d'études et dirigée par Guillaume Oldenhove du laboratoire d'immunobiologie de l'Institut de biologie et de médecine moléculaires (Université libre de Bruxelles) a permis de mettre en évidence le rôle impactant du récepteur CD27 — une molécule de costimulation présente à la surface de certaines cellules immunitaires adipeuses — dans l'apparition de ces phénomènes.

ABSTRACT. – Adipose tissue is currently recognized as an immune organ in its own right. Indeed, in the homeostatic state, body fat constitutively contains a whole series of immune cells known as the Th2 response, which provide an anti-inflammatory environment conducive to the integrity of the host tissue. It is now a scientifically proven fact that obesity inhibits the number and effector functions of these Th2 agents in favour of those of the Th1 response, which are considered to be pro-inflammatory. The inflammation associated with chronic obesity is believed to be responsible for the development of metabolic diseases such as insulin-resistant diabetes, hepatic steatosis and even cardiovascular disorders. A study carried out as part of my final thesis, under the direction of Guillaume Oldenhove from the immunobiology laboratory of the Institute of Molecular Biology and Medicine (Université Libre de Bruxelles), made it possible to highlight the important role of the CD27 receptor — a co-stimulatory molecule present on the surface of certain adipose immune cells — in the emergence of these medical conditions.

MOTS CLÉS. – Inflammation — Obésité — Récepteur CD27 — Réponse Th2 — Syndrome métabolique

1. Introduction

L'obésité, reconnue maladie chronique par l'Organisation mondiale de la santé (2018), est actuellement la pathologie la plus répandue à l'échelle mondiale. La malnutrition, mais aussi des facteurs génétiques et environnementaux jouent des rôles cruciaux dans l'évolution de cet état et dans le développement des troubles métaboliques qui en découlent : diabète de type 2 associé à l'insulino-résistance, maladies cardio-vasculaires, troubles musculo-squelettiques, pathologies dégénératives, cancers, etc. (Organisation mondiale de la santé, 2018).

Des études récentes ont démontré l'importance du tissu adipeux dans ces différents processus et, en particulier, des cellules immunes qu'il abrite. À l'état physiologique, des acteurs dits de la réponse immunitaire de type 2 — parmi lesquels les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC-2), les lymphocytes Th2, les macrophages de type 2 (M2) et les éosinophiles — régulent de manière adéquate le métabolisme du tissu en favorisant un environnement anti-inflammatoire. Par ce biais, ces cellules immunes limitent la prise de poids et maintiennent la sensibilité de l'organisme à l'insuline. L'augmentation de la masse grasseuse engendre peu à peu une modification quantitative et qualitative de ces différents acteurs et conduit à une réponse immunitaire pro-inflammatoire de type 1 responsable, entre autres, de l'insulino-résistance (fig. n°1) (Bénézech & Jackson-Jones, 2019; Brestoff & Artis, 2015; Huh, Park, Ham, & Kim, 2014).

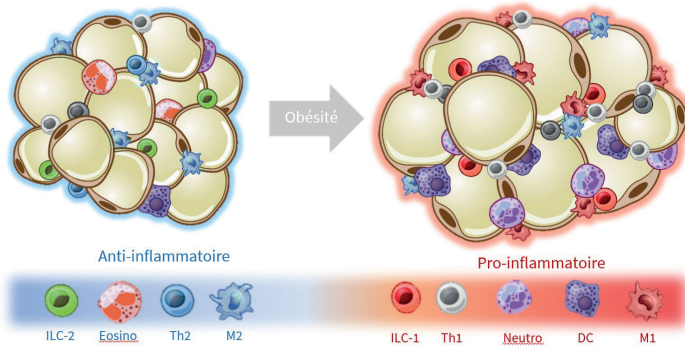


Figure n°1.
Conversion de la réponse immunitaire du tissu adipeux au cours de l'obésité

Source : schéma adapté de Englebert, K. (2018). *PD-1 Dependant Regulation of ILC2 in the Context of Obesity* [PowerPoint presentation] Gosselies : Université libre de Bruxelles.

L'équipe de Guillaume Oldenhove du Laboratoire d'immunologie de l'Institut de biologie et de médecine moléculaires (I.B.M.M., Université libre de Bruxelles, campus de Gosselies) a récemment observé des phénomènes intéressants chez des souris génétiquement déficientes pour le CD27 (CD27KO), un récepteur de molécule de costimulation exprimé dans le tissu adipeux par les ILC-2 et les différentes populations de lymphocytes T. En effet, les chercheurs ont pu remarquer que des rongeurs CD27KO soumis à un régime hyperlipidique prennent moins de poids, présentent de meilleures fonctions métaboliques et une quantité plus importante d'acteurs de la réponse Th2 au sein de leur tissu adipeux que des souris exprimant le récepteur CD27 soumises à la même alimentation. Les objectifs de leur travail ont consisté, dans un premier temps, à confirmer les phénomènes observés, puis à déterminer les rôles du récepteur CD27 dans l'apparition de ces derniers.

2. Mise en condition des souris d'étude et expérimentations

Dans le cadre du projet CD27, des souris de génotype « *Wild Type* », exprimant le récepteur CD27 et des souris génétiquement invalidées pour l'expression du récepteur CD27 ont fait l'objet d'une étude approfondie. Toutes ont été élevées dans une animalerie de type « *Specific Pathogen Free* » permettant de les préserver de tout agent pathogène susceptible de provoquer une réaction immunitaire non désirée. Lorsque les souris « *Wild Type* » CD27⁺ et

les souris CD27KO ont atteint l'âge de 8 semaines, chacune d'entre elles a été soumise soit à un régime alimentaire riche en lipides « *High Fat Diet* » (HFD) soit à un régime alimentaire dit de contrôle — « *Control Diet* » (CTRD) — dont la proportion lipidique est plus faible. La prise de poids occasionnée par l'alimentation HFD et CTRD chez les souris CD27KO et CD27⁺ a pu être appréciée par le biais de pesées hebdomadaires. Au bout de 12 semaines (80 jours) d'alimentation spécialisée, divers tests visant à apprécier la qualité des fonctions métaboliques de chaque groupe génotypique de rongeurs ont été menés. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée, un dosage des triglycérides et une observation macroscopique des foies ont ainsi permis de comparer respectivement la sensibilité de l'organisme à l'insuline (régulation glycémique), la qualité du métabolisme lipidique et l'homéostasie hépatique des rongeurs CD27⁺ versus CD27KO. En parallèle, une étude quantitative et qualitative des cellules immunitaires contenues dans le tissu adipeux viscéral des mêmes souris a également été réalisée, grâce à l'utilisation d'une technique de cytométrie en flux (FACS).

3. Résultats

3.1. L'expression du récepteur CD27 favorise la prise de poids et l'apparition de troubles métaboliques engendrés par un régime hyperlipidique

Les résultats présentés par la figure n°2 démontrent clairement l'influence de l'expression du récepteur CD27 sur l'apparition de l'état d'obésité et des pathologies métaboliques qui en découlent. En effet, les souris génétiquement invalidées pour l'expression de ce récepteur présentent, après 12 semaines de régime hyperlipidique, une courbe de poids (a), une régulation glycémique (b), une triglycéridémie (c) et un organe hépatique (d) proches de ceux des souris alimentées sainement. Ces observations sont opposées à celles obtenues pour les rongeurs exprimant le récepteur CD27; ces derniers sont devenus obèses¹ en réponse à l'importante quantité de lipides ingérée quotidiennement (a). Un état d'insulino-résistance (b), une triglycéridémie élevée (c) et une stéatose hépatique (d) ont également été remarqués chez ces souris après 12 semaines d'alimentation riche en lipides.

1. Dans la littérature scientifique, les souris présentant un poids 50g sont qualifiées d'obèses (Li *et al.*, 2008; Peterson *et al.*, 2008).

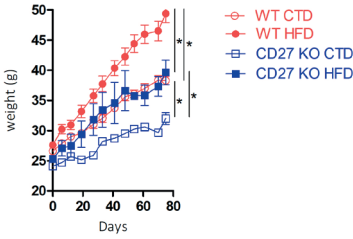


Fig. n°2a. — L'absence d'expression du récepteur CD27 limite la prise de poids engendrée par une alimentation riche en lipides chez les souris CD27KO. Des souris CD27KO et WT ont été soumises à l'HFD ou au CTRD pour une durée de 80 jours. Les courbes de poids ont été établies sur base des valeurs obtenues lors des pesées hebdomadaires. Chaque point affiché correspond à la moyenne des poids mesurés (en grammes) lors d'une séance de pesées pour des souris d'une même souche CD27KO HFD ou CTRD et WT HFD ou CTRD (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (* p < 0,05).

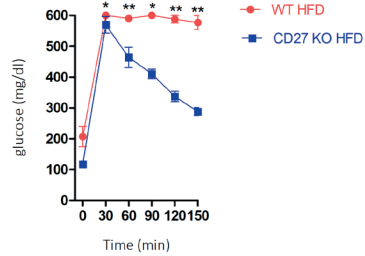
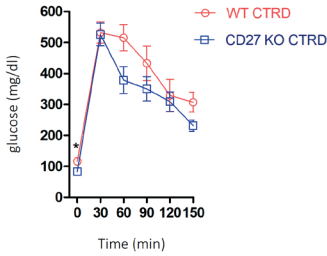


Fig. n°2b. — Les souris CD27KO restent sensibles à l'action de l'insuline malgré l'administration d'un régime favorisant l'état d'obésité. Des souris WT et CD27 KO soumises au CTRD ou à l'HFD ont reçu l'injection d'une solution de glucose concentrée à 200 g/L. Les glycémies de ces rongeurs ont été mesurées toutes les 30 minutes sur une période de 150 minutes, avant (t = 0) et après injection. Chaque point constituant les graphiques correspond à la moyenne des mesures de glycémie (en mg/dl) prises pour chaque souris d'une même souche et d'un même régime (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (* p < 0,05 et ** p < 0,01).

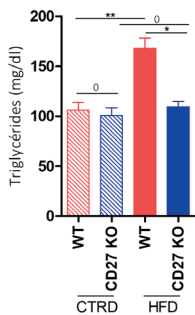


Fig. n°2c. — Dans un contexte de régime hyperlipidique, les souris génétiquement invalidées pour l'expression du récepteur CD27 présentent une triglycéridémie moins élevée que les souris WT nourries au même régime. Chaque bâtonnet constituant l'histogramme représente la moyenne des taux de triglycérides sanguins (mg/dl) calculée sur base des résultats obtenus lors de dosages réalisés sur des échantillons sériques prélevés chez chacune des souris étudiées : WT et CD27KO soumises au CTRD ou à l'HFD (N=1 et par groupe n=5). Les analyses ont été menées sur l'automate Selectra Junior et les statistiques réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * p < 0,05 et ** p < 0,01).

Fig. n°2d. — L'absence du récepteur CD27 permet le maintien de l'intégrité hépatique des souris nourries à l'HFD. Aspect macroscopique des foies prélevés chez de souris WT et CD27KO après 12 semaines d'alimentation contrôle (CTR) ou hyperlipidique (HFD). Chaque organe hépatique est représentatif de ceux de 5 souris de chaque souche et de chaque régime (N=1).

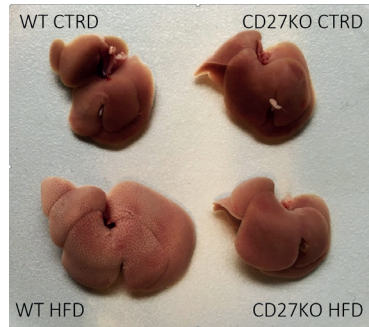


Figure n°2.

Courbes de poids et évaluation des fonctions métaboliques chez les souris CD27⁺ et CD27KO nourries à l'HFD ou au CTRD

Source : cliché personnel.

3.2. L'expression du récepteur CD27 engendre une diminution quantitative et qualitative des ILC-2 et des Th2m, acteurs majeurs de la réponse immunitaire Th2 anti-inflammatoire au sein du tissu adipeux

Pour rappel, l'obésité et les troubles métaboliques associés sont étroitement liés au développement d'un état d'inflammation du tissu adipeux : la réponse immunitaire Th2 assurant l'homéostasie de la masse grasseuse est peu à peu remplacée au profit de la réponse de type Th1 pro-inflammatoire (McLaughlin, Ackerman, Shen, & Engleman, 2017).

Parmi les acteurs immunitaires présents au sein du tissu adipeux, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC-2) et les cellules Th2 de mémoire (Th2m) exprimant tous deux le récepteur CD27 jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie du tissu hôte en préservant la réponse immunitaire Th2 anti-inflammatoire. Les ILC-2 et les Th2m assurent cette fonction notamment via la production de cytokines telles que l'IL-5 et l'IL-13. Ces deux messagers immuns permettent respectivement le recrutement des éosinophiles et la différenciation des macrophages en macrophages M2, eux aussi impliqués dans la réponse immunitaire de type 2 (Bénézech & Jackson-Jones, 2019 ; Wang & Wu, 2018).

Afin de mieux comprendre l'influence de l'expression du récepteur CD27 sur ces populations immunitaires dans un contexte d'obésité, l'équipe d'immunologistes de l'I.B.M.M. a réalisé une étude comparative quantitative et

qualitative² des ILC-2, des Th2 de mémoire, des macrophages M2 et des éosinophiles présents dans le tissu adipeux de souris CD27KO et CD27⁺ nourries au régime hyperlipidique ou au régime contrôle.

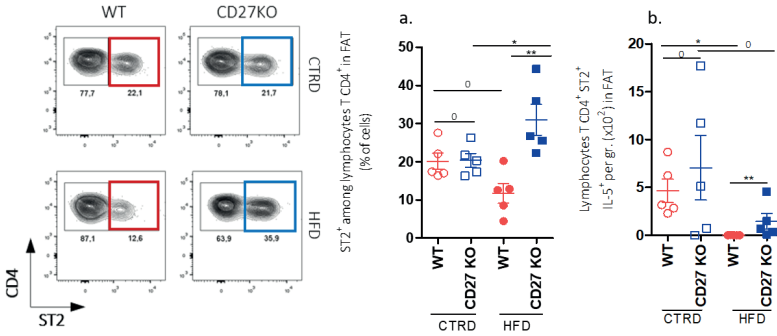


Figure n°3.

Étude quantitative et qualitative des cellules Th2m (CD4+ST2+) contenues dans le tissu adipeux des souris CD27+ et CD27KO nourries à l'HFD ou au CTRD

Source : cliché personnel.

Fig. n°3a. — La population CD4⁺ ST2⁺ (Th2m) est maintenue chez les souris invalidées pour l'expression du récepteur CD27 malgré une alimentation riche en lipides. La fraction cellulaire du tissu adipeux viscéral des souris WT et CD27KO alimentées au CTRD ou à l'HFD a été extraite. Les cellules isolées ont été colorées à l'aide d'anticorps anti-TCR β , anti-CD4, anti-Foxp3, et anti-ST2 couplés à différents fluorochromes en vue d'une analyse par cytométrie en flux. Les cellules Th2m ont été distinguées des autres types cellulaires par la sélection des cellules TCR β ⁺, CD4⁺, Foxp3⁻ et ST2⁺. Les pourcentages en cellules ST2⁺ ou – décrits dans les quadrants cytométriques sont représentatifs de ceux obtenus pour cinq souris d'une même souche et d'un même régime. Le graphique a reprend le % de cellules Th2m obtenu après analyse et pour chaque souris étudiée (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * p < 0,05 et ** p < 0,01).

Fig. n°3b. — La production d'IL-5 est maintenue chez les rongeurs CD27KO soumis à l'HFD. La fraction cellulaire du tissu adipeux viscéral de souris WT et CD27KO soumises à l'HFD ou au CTRD a été extraite. Les cellules isolées ont été stimulées à la PMA-ionomycine-brefeldine A pendant 3 heures puis colorées à l'aide d'anticorps anti-TCR β , anti-CD4, anti-Foxp3, anti-ST2 et anti-IL-5 couplés à différents fluorochromes en vue d'une analyse par cytométrie en flux. Les cellules Th2m productrices d'IL-5 ont été distinguées des autres types cellulaires par la sélection des cellules TCR β ⁺, CD4⁺, Foxp3⁻, ST2⁺ et IL-5⁺. Le graphique b reprend le nombre absolu de cellules Th2m IL-5⁺ par gramme de tissu adipeux obtenu après analyse et pour chaque souris étudiée (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * p < 0,05 et ** p < 0,01).

2. L'étude quantitative se rapporte à la production cytokinique des Th2 de mémoire (IL-5) et des ILC-2 (IL-5 et IL-13).

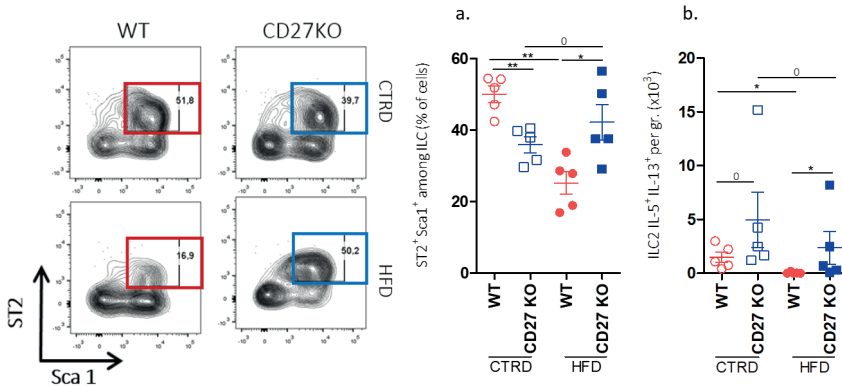


Figure n°4.

Étude quantitative et qualitative des ILC-2 (ST2+ Sca1+) contenues dans le tissu adipeux des souris CD27+ et CD27KO nourries à l'HFD ou au CTRD

Source : cliché personnel.

Fig. n°4a. — Dans un contexte d'obésité, la population de ST2+Sca1+ (ILC-2) chez les souris CD27KO est supérieure à celle des souris WT. La fraction cellulaire du tissu adipeux viscéral de rongeurs WT et CD27KO CTRD ou HFD a été extraite. Les cellules isolées ont été colorées à l'aide d'anticorps anti-CD90.2, anti-Lin, anti-ST2, et anti-Sca1 couplés à différents fluorochromes en vue d'une analyse par cytométrie en flux. Les ILC-2 ont été distinguées des autres types cellulaires par la sélection des cellules CD90.2+, Lin-, ST2+ et Sca1+. Les pourcentages d'ILC-2 décrits dans les quadrants cytométriques sont représentatifs de ceux obtenus pour cinq souris d'une même souche et d'un même régime. Le graphique a reprend le % de cellules ST2+ Sca1+ obtenu après analyse et pour chaque souris étudiée (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * p < 0,05 et ** p < 0,01).

Fig. n°4b. — La production d'IL-5 et d'IL-13 par les ILC-2 est maintenue chez les souris CD27KO mises en condition d'obésité. La fraction cellulaire du tissu adipeux viscéral de rongeurs WT et CD27KO nourris à CTRD ou à l'HFD a été extraite. Les cellules isolées ont été stimulées à la PMA-ionomycine-brefeldine A pendant 3 heures puis colorées à l'aide d'anticorps anti-CD90.2, anti-Lin, anti-ST2, anti-Sca1, anti-IL-13 et anti-IL5 couplés à différents fluorochromes en vue d'une analyse par cytométrie en flux. Les ILC-2 productrices d'IL-5 et IL-13 ont été distinguées des autres types cellulaires par la sélection des cellules CD90.2+, Lin-, ST2+, Sca1+, IL-5 + et IL-13+. Le graphique b reprend le nombre absolu d'ILC-2 IL-5+ et IL-13+ par gramme de tissu adipeux obtenu après analyse et pour chaque souris étudiée (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * p < 0,05 et ** p < 0,01).

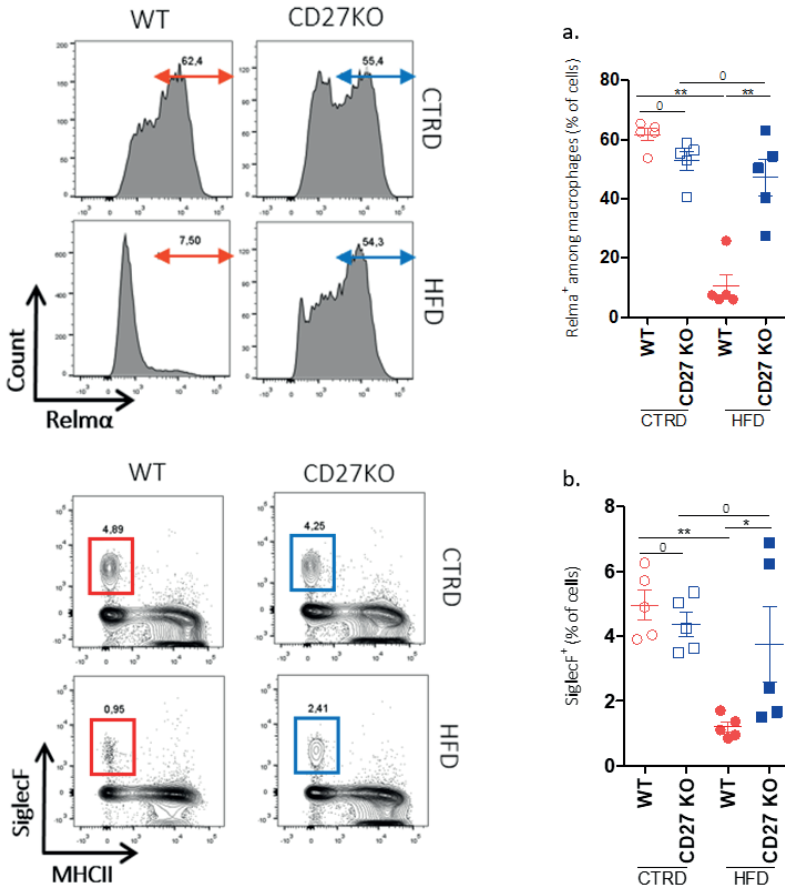


Figure n°5.

Étude quantitative des macrophages M2 (Relma+) et des éosinophiles (SiglecF+MHCII-) contenus dans le tissu adipeux des souris CD27+ et CD27KO nourries à l'HFD ou au CTRD

Source : cliché personnel.

Fig. n°5a. — Le tissu adipeux des souris génétiquement déficientes pour le récepteur CD27 présente une proportion plus importante de macrophages de type 2 dans un contexte HFD. La fraction cellulaire du tissu adipeux viscéral de rongeurs WT et CD27KO soumis au CTRD ou à l'HFD a été extraite. Les cellules isolées ont été colorées à l'aide d'anticorps anti-MHCII, anti-CD64, anti-CD11b et anti-Relma couplés à différents fluorochromes en vue d'une analyse par cytométrie en flux. Les macrophages M2 ont été distingués des autres types cellulaires par la sélection des cellules MHCII+, CD64+, CD11b+ et Relma+. Les pourcentages décrits sur les histogrammes sont représentatifs de ceux obtenus pour cinq souris d'une même souche et d'un même régime. Le graphique a reprend le % de macrophages M2 obtenus après analyse et pour chaque souris étudiée (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * p < 0,05 et ** p < 0,01).

Fig. n°5b. — Le tissu adipeux de souris CD27KO renferme une quantité plus importante d'éosinophiles dans un contexte d'obésité. La fraction cellulaire du tissu adipeux viscéral de rongeurs WT et CD27KO soumis au CTRD ou à l'HFD a été extraite. Les cellules isolées ont été colorées à l'aide d'anticorps anti-MHCII, et anti-SiglecF couplés à différents fluorochromes en vue d'une analyse par cytométrie en flux. Les éosinophiles ont été distingués des autres types cellulaires par la sélection des cellules MHCII- et SiglecF+. Les pourcentages en éosinophiles décrits dans les quadrants cytométriques sont représentatifs de ceux obtenus pour cinq souris d'une même souche et d'un même régime. Le graphique b reprend le % d'éosinophiles obtenu après analyse et pour chaque souris étudiée (N=1 et par groupe n=5). Les statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann Whitney (0 non significatif, * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$).

L'exploration des cellules immunes résidant dans le tissu adipeux des souris étudiées a révélé des différences de régulation immunitaire dans la masse grasseuse des souris WT et CD27KO soumises à l'HFD. En effet, chez les souris invalidées pour l'expression du récepteur CD27 nourries à ce régime, la réponse de type 2 promouvant un environnement anti-inflammatoire est supérieure à celle remarquée chez les rongeurs WT alimentés au même régime hyperlipidique : les % en Th2 de mémoire (fig. n°3a), en ILC-2 (fig. n°4a), en macrophages de type 2 (fig. n°5a) et en éosinophiles (fig. n°5b) sont significativement supérieurs à ceux obtenus pour les souris WT qui expriment le récepteur CD27. La production cytokinique des Th2m (fig. n°3b) et des ILC-2 (fig. n°4b) chez les rongeurs génétiquement invalidés pour l'expression du récepteur CD27 est également supérieure à celle constatée chez les souris exprimant le récepteur dans un contexte de régime HFD.

4. Conclusion et perspectives

Les résultats présentés dans cet article le laissent suggérer : l'expression du récepteur CD27 favorise le développement de l'obésité lié à un régime hyperlipidique et l'apparition des troubles métaboliques qui en découlent. En effet, les souris génétiquement invalidées pour l'expression du récepteur CD27 et nourries à l'HFD grossissent moins et présentent des fonctions métaboliques de meilleure qualité que les souris WT exprimant le récepteur CD27 et nourries au même régime hyperlipidique. De plus, l'expression du récepteur CD27 engendre, au sein du tissu adipeux des souris WT mises sous HFD, une diminution quantitative et qualitative des principaux acteurs de la réponse immunitaire Th2 anti-inflammatoire. Ces phénomènes n'apparaissent pas dans la masse grasseuse des souris CD27KO, elles aussi nourries au régime hyperlipidique : les cellules Th2 de mémoire, les ILC-2, les macrophages M2 et les éosinophiles y sont maintenus.

La mise en lien de ces résultats permet d'émettre deux hypothèses quant aux effets du récepteur CD27 dans la régulation des réponses immunitaires du tissu adipeux en contexte d'obésité (cf. fig. n°6). Premièrement, le récepteur CD27 pourrait avoir un effet inhibiteur indirect en favorisant la réponse de type Th1 au sein de la masse grasseuse viscérale au détriment de la réponse Th2. Cette première supposition est tout à fait plausible selon ce qui est décrit dans la littérature scientifique : l'engagement du récepteur CD27 favorise la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 producteurs d'INF γ , acteurs de la réponse inflammatoire de type 1 (Van Oosterwijk *et al.*, 2007). La seconde hypothèse se rapporte plutôt à un effet inhibiteur direct du récepteur CD27 sur les cellules de la réponse immunitaire de type 2, mais aucune information n'a été trouvée dans la littérature scientifique sur cet éventuel phénomène. La suite de cette étude consistera à confirmer l'une ou l'autre de ces deux hypothèses et à préciser quels sont les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation CD27.

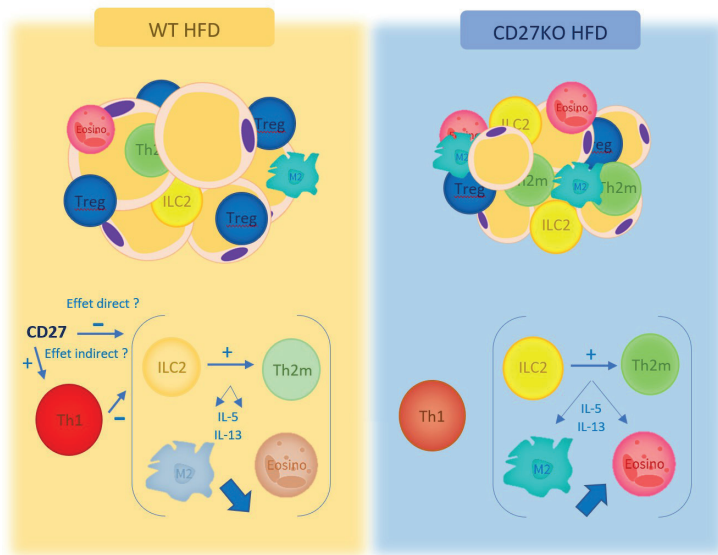


Figure n°6.

Effets du récepteur CD27 sur les acteurs de la réponse Th2 : récapitulatif des résultats et des hypothèses

Source : cliché personnel.

Bibliographie

- Bénézech, C., & Jackson-Jones, L. H. (2019). ILC2 Orchestration of Local Immune Function in Adipose Tissue. *Frontiers in Immunology*, 10(February), 1-6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00171>
- Brestoff, J. R., & Artis, D. (2015). Immune Regulation of Metabolic Homeostasis in Health and Disease. *Cell*, 161(1), 146-160. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.022>
- Huh, J. Y., Park, Y. J., Ham, M., & Kim, J. B. (2014). Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity. *Molecules and Cells*, 37(5), 365-371. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0074>
- Li, M., Kim, D. H., Tsenovoy, P. L., Peterson, S. J., Rezzani, R., Rodella, L. F., [...] Abraham, N. G. (2008). Treatment of Obese Diabetic Mice with a Heme Oxygenase Inducer Reduces Visceral and Subcutaneous Adiposity, Increases Adiponectin Levels, and Improves Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance. *Diabetes*, 57(6), 1526-1535. <https://doi.org/10.2337/db07-1764>
- Mclaughlin, T., Ackerman, S. E., Shen, L., & Engleman, E. (2017). Role of Innate and Adaptive Immunity in Obesity-associated Metabolic Disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 5-13. <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2018). *Obésité et surpoids : principaux faits*. Retrieved March 21, 2019, from <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- Peterson, S. J., Drummond, G., Kim, D. H., Li, M., Kruger, A. L., Ikehara, S., & Abraham, N. G. (2008). L-4F Treatment Reduces Adiposity, Increases Adiponectin Levels, and Improves Insulin Sensitivity in Obese Mice. *Journal of Lipid Research*, 49(8), 1658-1669. <https://doi.org/10.1194/jlr.m800046-jlr200>
- Van Oosterwijk, M., Juwana, H., Arens, R., Tesselaar, K., Van Oers, M., & Eldering, E. (2007). CD27-CD70 Interactions Sensitise Naive CD4+ T Cells for IL-12-Induced Th1 Cell Development. *International Immunology*, 19(6), 713-718. <https://doi.org/DOI:10.1093/intimm/dxm033>
- Wang, Q., & Wu, H. (2018). T Cells in Adipose Tissue: Critical Players in Immunometabolism. *Frontiers in Immunology*, 9, p. 2509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02509>