

Paris, le 12 février 2009

Information presse

Un cil défectueux serait-il responsable de l'obésité dans le syndrome du Bardet-Biedl ?

Des chercheurs de l'Université de Strasbourg dans l'équipe Avenir Inserm « *Physiopathologie et épidémiologie moléculaire de syndromes génétiques rares* » ont réussi à avancer dans la compréhension de l'origine de l'obésité développée par les personnes atteintes du syndrome du Bardet-Biedl, une maladie héréditaire rare. Ce travail publié dans la dernière édition en ligne des PNAS, est un pas de plus vers la compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'obésité.

Un simple cil serait-il responsable de l'obésité ? Les cellules graisseuses (ou adipocytes) des personnes atteintes du syndrome de Bardet Biedl présentent effectivement un défaut au niveau de ce que l'on appelle la structure ciliée¹. Cette anomalie leur confère une capacité à accumuler les graisses beaucoup trop tôt et à induire l'obésité.

Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie génétique rare qui touche une personne sur 100 000. Elle est caractérisée par une obésité précoce, une dégénérescence de la rétine dès l'âge de 5-6 ans, une atteinte rénale, des anomalies au niveau des orteils et des doigts et parfois des troubles cognitifs. Plusieurs mutations impliquant différents gènes sont responsables de ce syndrome. Ces gènes « commandent » la fabrication de protéines qui sont impliquées dans le développement et la fonction des cils des cellules. Les cellules possèdent en effet des cils qui fonctionnent un peu comme des antennes, captent et transmettent des informations sur l'état de leur environnement. Lorsque ces cils sont défectueux (ce qui est le cas lorsque les gènes sont mutés), certaines fonctions sont elles aussi altérées. Les cils ont notamment un rôle important dans la vision et dans le fonctionnement des reins, ce qui explique le déficit visuel et les anomalies rénales éventuelles dans le syndrome de Bardet-Biedl.

Jusqu'à présent, l'obésité qui caractérise ce syndrome avait été considérée comme uniquement liée à un dysfonctionnement de la régulation de la masse corporelle au niveau du système nerveux central. Les travaux du Dr Vincent Marion dans l'équipe de recherche du Pr Hélène Dollfus (EA 3949 / équipe Avenir Inserm)² en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)³ prouvent que l'altération des gènes responsables du syndrome de Bardet-Biedl entraînerait une perturbation au niveau du tissu adipeux⁴ lui-même induisant le développement de l'obésité chez les patients. Les résultats obtenus dans cette étude montrent que les gènes responsables du syndrome de Bardet-Biedl ont une action sur la maturation des cellules adipocytaires⁵ qui constituent le tissu adipeux. Les chercheurs ont découvert que celles-ci portent transitoirement un cil au cours de leur différenciation ce qui n'avait jamais été démontré auparavant. Ils ont également montré que ce cil transitoire est défectueux dans le syndrome de Bardet-Biedl et associé aux voies de régulation du métabolisme des graisses.

Le dysfonctionnement au niveau du cil provoque une maturation anticipée des adipocytes. Ceci leur donne une capacité prématurée pour accumuler les graisses et favoriser l'obésité.

« Sans toutefois annoncer que nous avons découvert l'origine de l'obésité dans ce syndrome, ces travaux illustrent l'importance d'étudier les maladies rares pour explorer les mécanismes biologiques qui peuvent avoir des conséquences sur les maladies communes. » précisent Hélène Dollfus et Vincent Marion.

¹ **Structure ciliée** : Domaine de la cellule qui est constitué d'un cil agissant comme une antenne.

² Equipe d'accueil 3949 / équipe AVENIR Inserm « Physiopathologie et épidémiologie moléculaire de syndromes génétiques rares » Faculté de médecine. Université de Strasbourg et Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

³ **IGBMC** : Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (UMR 7104 / UMR_S 964). Unité mixte de recherche ULP / CNRS / Inserm.

⁴ **Tissu adipeux** : Le tissu adipeux aussi appelé tissu gras est formé par les cellules adipocytaires spécialisées notamment dans le stockage de la graisse. Il représente la plus importante réserve énergétique de l'organisme

⁵ **Cellules adipocytaires** : Les cellules adipocytaires sont constituées des pré-adipocytes et des adipocytes. Au cours de la différenciation cellulaire un pré-adipocyte deviendra un adipocyte mature.

Bibliographie: Vincent Marion, Corinne Stoetzel, Dominique Schlicht, Nadia Messaddeq, Michael Koch, Elisabeth Flori, Jean Marc Danse, Jean-Louis Mandel, and Hélène Dollfus. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. PNAS published online before print February 3, 2009, doi:10.1073/pnas.0812518106.

Contact chercheurs :

Pr Hélène Dollfus

Tél. 03 88 12 81 20

helene.dollfus@medecine.u-strasbg.fr

Dr Vincent Marion

Tél. 03 90 24 33 34

Vincent.Marion@medecine.u-strasbg.fr