

Enrayer l'épidémie d'obésité: découverte d'un gène de poids à l'UNIL

Communiqué de presse – Mercredi 18 décembre 2013

**Embargo mercredi 18 décembre 2013,
23:00 (heure suisse)**

D'un côté, une souris obèse. Une issue prévisible, le rongeur ayant été soumis à un régime riche en graisses et en sucre. De l'autre, une souris d'apparence standard. Un résultat plus surprenant, le mammifère ayant subi la même diète obésogène que sa consœur... Voilà, résumée en deux phrases, toute la force de la découverte réalisée par l'équipe de Luc Pellerin, professeur au Département de physiologie de l'UNIL. L'étude, à lire dans l'édition en ligne de la revue «PLOS ONE», ouvre des perspectives inédites dans le traitement de l'obésité.

Tout a commencé un peu par hasard, comme c'est le cas pour beaucoup de découvertes d'importance. Fin des années quatre-vingt-dix, Luc Pellerin et son équipe du Département de physiologie de la Faculté de biologie et de médecine (FBM) de l'UNIL s'intéressent aux échanges métaboliques entre astrocytes – des cellules gliales en forme d'étoile du système nerveux central (SNC) – et neurones. Ils cherchent à mettre en évidence les transporteurs qui permettent d'exporter et d'importer le lactate, lequel constitue un carburant énergétique pour les neurones au même titre que le glucose. Trois transporteurs, baptisés **MCT1, MCT2 et MCT4**, qui sont en fait des protéines membranaires, sont révélés dans le SNC.

Le gène MCT1 est rendu partiellement silencieux

Afin d'approfondir ses recherches sur le transport du lactate dans le SNC, le neurobiologiste génère au début des années deux mille des souris transgéniques partiellement déficientes en MCT1, autrement dit un seul des deux allèles qui expriment la protéine est rendu silencieux, une invalidation complète du gène étant létale pour le rongeur. A son grand étonnement, aucune différence au niveau du métabolisme du SNC n'est a priori observée entre les souris transgéniques et les souris de contrôle dites de type sauvage. Une analyse histologique des autres tissus signale toutefois une difficulté à trouver du tissu adipeux chez les souris transgéniques.

Une résistance à l'obésité inattendue

Fort de ces résultats, le Prof. Pellerin a alors l'idée de soumettre durant plusieurs mois ses souris transgéniques à une diète riche en graisses et en sucre afin de voir l'impact sur l'expression du gène MCT1 dans le SNC. Si, comme escompté, l'expression du gène MCT1 au niveau du SNC demeure bien réduite chez les souris transgéniques, ces dernières révèlent contre toute attente une résistance à la prise de poids. «Alors que les souris sauvages ont augmenté leur poids corporel de 16.7% après 12 semaines de diète riche en graisses et en sucre, celui des souris transgéniques n'a subi une hausse que de 7.7%», relate le Prof. Pellerin. Les souris transgéniques n'ont par ailleurs développé aucun signe de stéatose hépatique, ni de résistance à l'insuline ou autres indications d'un diabète de type 2, contrairement à leurs consœurs sauvages.

Une étude approfondie notamment de la composition corporelle - masse grasse versus masse maigre - réalisée avec l'aide de la plateforme Mouse Metabolic Evaluation Facility au Centre intégratif de génomique (CIG) de l'UNIL démontre non seulement une masse grasse moindre chez les souris transgéniques, mais également une absence d'accumulation de graisse dans leur foie. Mais que s'est-il passé? Les souris transgéniques ont-elles moins mangé, moins bien absorbé les graisses ou bougé davantage? Chaque scénario a été minutieusement vérifié.

Les souris transgéniques...

... mangent-elles moins?

Une analyse de la prise alimentaire réalisée en collaboration avec le Prof. François Pralong, vice-Doyen de la FBM et co-chef du Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV, a permis de mettre en évidence chez les souris transgéniques une meilleure capacité d'évaluation de la valeur énergétique des nutriments afin d'adapter leur apport aux besoins énergétiques. «Il existe une région à la base du cerveau appelée **hypothalamus** qui contrôle la prise alimentaire et dont certains neurones expriment justement le transporteur MCT1», explique le Prof. Pellerin.

...absorbent-elles moins bien les graisses?

En mesurant le contenu calorique des fèces, les chercheurs ont pu démontrer une diminution de l'absorption de certains nutriments au niveau intestinal chez les souris transgéniques. «Outre le SNC, le transporteur MCT1 est exprimé tout au long de l'intestin. Un changement de son expression tel qu'induit chez les souris transgéniques pourrait donc avoir un effet notamment sur l'absorption de certains acides gras à courte chaîne au niveau intestinal», précise le Prof. Pellerin.

...se dépensent-elles plus?

Du point de vue de l'activité physique, aucune différence notable n'a été observée entre les souris transgéniques et les souris sauvages. Mais en termes de métabolisme basal, c'est-à-dire la dépense énergétique au repos qui permet de répondre aux besoins vitaux, une légère augmentation a été observée durant les phases diurnes chez les souris transgéniques sous diète obésogène, ce qui pourrait aussi contribuer à réduire la prise de poids.

Un «master» gène qui joue le rôle de régulateur du poids corporel

«Ces différents résultats nous amènent à conclure qu'il s'agit là d'un phénotype complexe, où plusieurs paramètres et fonctions sont impliqués. Avec MCT1, nous nous retrouvons face à l'un de ces «master» gènes qui jouent un rôle de régulateur du poids corporel lors de certains changements nutritionnels. Élément probablement clé au cours de l'évolution pour permettre de s'adapter aux aléas de l'approvisionnement alimentaire. Avec cette invalidation partielle du gène, nous obtenons un effet important, ce qui laisse entrevoir des possibilités d'approche pharmacologique», anticipe Luc Pellerin.

L'émergence d'une nouvelle cible thérapeutique

Grâce à ses souris résistantes au développement de l'obésité, le Département de physiologie de l'UNIL suggère une nouvelle **cible thérapeutique**, en l'occurrence le transporteur MCT1, dans la lutte contre l'actuelle expansion de l'épidémie d'obésité. «L'idée serait de bloquer partiellement le transporteur MCT1 par le biais d'un inhibiteur de synthèse. Toutefois, cette approche pharmacologique ne saurait être qu'une aide qui devrait de toute façon faire partie d'un ensemble de mesures visant une amélioration de l'hygiène de vie, qui incluent des aspects nutritionnels et d'activité physique», met en garde le professeur lausannois. De plus, d'éventuels effets secondaires ne peuvent être exclus, compte tenu de la présence de la protéine dans de nombreux tissus et organes, surtout qu'il s'agira d'un traitement chronique avec toutes les contraintes que cela implique.

Résultat de **quinze années de recherche**, l'étude a été financée par le Human Frontier Science Program (HFSP) ainsi que le Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS).

Vers une évaluation plus précise du rôle de l'hypothalamus

La prochaine étape pour le Prof. Pellerin et son équipe consiste à générer des souris transgéniques où l'allèle MCT1 aura été invalidé de manière spécifique dans l'hypothalamus, alors que chez les souris transgéniques actuelles le gène MCT1 est partiellement invalidé dans tous les tissus et organes où il est normalement présent. «Le transporteur MCT1 joue un rôle clé dans le contrôle du poids corporel et plusieurs organes sont certainement impliqués dans ce processus. En réalisant des souris transgéniques où MCT1 aura été invalidé uniquement au niveau de l'hypothalamus, nous pourrions étudier le rôle spécifique de MCT1 dans cette partie du SNC en matière de contrôle de prise de poids», conclut Luc Pellerin.

Contacts:

Prof. Luc Pellerin

Institut de physiologie
Tél. +41 21 692 55 47
eMail luc.pellerin@unil.ch

Géraldine Falbriard

Relation médias
Tél. +41 79 897 30 14
geraldine.falbriard@unil.ch