

Paris, le 10 décembre 2012

Communiqué de presse**Adipocyte inflammatoire de l'obèse : une cellule en perte de contrôle**

Une étude menée chez des sujets obèses par Nicolas Venteclef, chargé de recherche Inserm et Pr Karine Clément (Equipe « Nutrition et obésité : approche génétique et transcriptomique », Centre des Cordeliers -Inserm, Université Pierre et Marie Curie-, Institut de Cardio-métabolisme et Nutrition, Paris) en collaboration avec une équipe du Karolinska Institutet dirigée par le Pr Eckardt Treuter en Suède, vient de mettre en évidence un mécanisme moléculaire contrôlant l'inflammation dans le tissu adipeux. Or, on sait que l'inflammation participe à la survenue des complications liées à l'obésité : diabète, hypertension artérielle entre autres. Ces résultats suggèrent qu'il existe, chez les personnes obèses, une altération du système de régulation des gènes de l'inflammation du tissu grasseux. Lors de l'amaigrissement induit par la chirurgie de l'obésité, les chercheurs ont observé une réduction de l'inflammation de la cellule adipeuse. Ce travail associant des cliniciens et des biologistes moléculaires décrit un mécanisme original du contrôle de l'inflammation dans la cellule spécialisée dans le stockage des graisses chez l'obèse. Le détail de ces résultats est publié dans l'édition du mois de janvier 2013 de la revue *The Journal of Clinical Investigation* publiée ce jour.

Cette recherche est le fruit d'une collaboration dans le cadre de l'Institut de Cardiométabolisme et Nutrition ICAN créée dans le cadre des investissements d'Avenir impliquant des cliniciens de l'obésité et du diabète, de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), des chirurgiens de l'obésité, des chercheurs de l'Inserm/ UPMC et du Karolinska Institutet en Suède. Ce travail a aussi été soutenu par la région Ile de France (CODDIM).

L'obésité se définit comme une inflation de masse grasse ayant des conséquences néfastes pour la santé. Le tissu adipeux est composé de cellules spécialisées dans le stockage des graisses -les adipocytes- et d'autres cellules, comme des cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes), qui s'accumulent au cours de l'obésité. Lors de la prise de poids, la taille des adipocytes augmente, aboutissant à une hypertrophie permettant le stockage des graisses. Cette hypertrophie entraîne des perturbations fortes de la biologie de la cellule avec une élévation chronique de la production de molécules de l'inflammation comme l'interleukine 6.

Ces facteurs inflammatoires produits par l'adipocyte et les cellules immunitaires ont aussi une action locale sur le tissu adipeux lui-même. Libérés en excès par le tissu adipeux dans le sang, ils participent au développement des complications liées à l'obésité comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, ou les maladies du foie.

Ainsi, il devient particulièrement important de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant la production de facteurs inflammatoires par les différentes cellules du tissu adipeux, de manière à essayer de mieux les contrôler dans le futur.

L'objectif de Nicolas Venteclef, chercheur à l'Inserm et ses collaborateurs était d'étudier les mécanismes de contrôle de cette inflammation chronique des adipocytes hypertrophiques.

L'étude a porté dans un premier temps sur 14 personnes non obèses, comparés à 36 personnes obèses, en poids stables puis, dans un second temps, 6 mois après un amaigrissement induit par le bypass gastrique. Cette procédure chirurgicale est bien connue pour induire une perte de poids importante mais aussi pour réduire l'inflammation dans le tissu adipeux et en particulier dans les adipocytes.

Les chercheurs ont isolé les adipocytes du tissu adipeux et analysé l'activité du « complexe co-represseur GPS2/ SMRT », identifié en 2010 par Nicolas Venteclef et Eckardt Treuter comme un répresseur de l'inflammation aiguë dans le foie.

Ce complexe est composé de protéines (GPS2 et SMRT) se fixant dans les régions de régulation des gènes de l'inflammation. Ces protéines, fixées empêchent les gènes de l'inflammation de s'exprimer et par conséquent, il n'y a pas de production de facteurs inflammatoires par la cellule.

Grâce à des techniques de biologie moléculaire fines, les chercheurs ont montré qu'à l'inverse, lorsque ce complexe (GPS2/SMRT) était absent (ou dégradé) dans d'adipocyte de personnes obèses, une élévation de la production de molécules inflammatoires était observée. **Ce phénomène moléculaire est réversible au cours du *bypass*.** En effet, la fixation de GPS2/SMRT permet de « réprimer » l'inflammation adipocytaire lors de perte de poids.

Ces travaux révèlent que l'inflammation de l'adipocyte au cours de l'obésité, si délétère pour la biologie du tissu adipeux et les complications de l'obésité, pourrait être contrôlée afin de limiter les complications en augmentant l'activité du complexe SMRT/ GPS2.

Pour en savoir plus

➤ Source

“SMRT-GPS2 corepressor pathway dysregulation coincides with obesity-linked adipocyte inflammation”

Amine Toubal,1,2,3,4 Karine Clément,1,2,3,4 Rongrong Fan,5 Patricia Ancel,1,2,3,4, Veronique Pelloux,1,2,3,4 Christine Rouault,1,2,3,4 Nicolas Veyrie,1,2,3,4, Agnes Hartemann,1,4,6 Eckardt Treuter,5 and Nicolas Venteclef1,2,3,4

1 Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France.

2 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Heart and Metabolism Division, Paris, France.

3 Unité Inserm 872, Team 7 Nutriomique, Paris, France.

4 Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Cordeliers Research Center, Paris, France.

5 Karolinska Institutet, Center for Biosciences, Department of Biosciences and Nutrition, Huddinge, Sweden.

6 Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière, Hospital, Endocrinology, Nutrition and Diabetes Department, Paris, France.

The Journal of Clinical Investigation, janvier 2013, volume 123, n°1 <http://dx.doi.org/10.1172/JCI64052> (accessible après la levée de l'embargo)

➤ Contacts chercheurs

Nicolas Venteclef

nicolas.venteclef@crc.jussieu.fr

Tel: 01 42 17 79 28

Karine Clément

karine.clement@inserm.fr

Tel: 01 42 17 79 28

➤ Contact presse: presse@inserm.fr tel : 01 44 23 60 98