

Paris, le 27 janvier 2005

Traitement de l'obésité: de nouvelles pistes thérapeutiques

Une étude de l'Unité Inserm 568 « Signalisation moléculaire et obésité » conduite par Frédéric Bost et Bernard Binetruy vient de mettre en évidence l'implication d'une protéine particulière dans la multiplication des cellules graisseuses (adipocytes). Cette découverte publiée dans *Diabetes* de février 2005 ouvre de nouvelles pistes dans le traitement de l'obésité.

Rôle majeur de la protéine kinase ERK1 dans l'obésité

L'obésité est un facteur de risque élevé pour le diabète de type II et pour les maladies cardio-vasculaires. Son importance est directement liée au développement excessif du tissu adipeux. Une des principales fonctions des adipocytes (les cellules graisseuses qui composent ce tissu) est le stockage des triglycérides en vue de leur restitution en cas de besoin. Les mécanismes moléculaires, normaux et pathologiques, qui contrôlent le recrutement de ces cellules restent cependant obscurs.

Les ERK sont des protéines qui appartiennent à la famille des protéines kinases. Ces molécules ont la particularité d'ajouter des groupements phosphates sur d'autres molécules entraînant une activation ou une inactivation de celles-ci. Les ERK sont régulées par un ensemble de réactions en cascades qui se mettent en place à l'intérieur de la cellule après un message extra cellulaire. La voie de signalisation intracellulaire ERK, qui aboutit à l'activation des kinases ERK1 et ERK2, joue un rôle clé dans de nombreuses fonctions cellulaires essentielles comme la multiplication et la différenciation.

Données méthodologiques

L'équipe de Bernard Binetruy a recherché le rôle de la kinase ERK1 dans le développement du tissu adipeux en analysant les souris génétiquement modifiées par l'inactivation du gène codant cette protéine (des souris dites ERK1^{-/-}). Les souris étudiées (issues du laboratoire CNRS dirigé par le Dr J. Pouyssegur, coauteur de l'article) présentent une adiposité réduite et moins d'adipocytes matures par rapport à des souris non modifiées.

Les animaux ERK1^{-/-} (nourris avec un régime riche en graisses) sont à la fois résistants au développement de l'obésité et protégés de l'insulino-résistance. Par ailleurs, leur activité métabolique est supérieure aux souris du groupe contrôle.

Afin de déterminer les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de l'adiposité réduite des souris ERK1^{-/-}, l'équipe Inserm a analysé la capacité de différenciation en adipocyte des cellules dépourvues de ce gène. Comparés aux cellules contrôles, les précurseurs cellulaires embryonnaires ou adultes isolés d'animaux ERK1^{-/-} présentent une différenciation en adipocyte réduite.

De plus, cette étude montre que la kinase ERK2 est impliquée dans la prolifération de ces cellules mais non dans leur capacité à former des adipocytes.

Vers une nouvelle voie de traitement de l'obésité

Les résultats de l'équipe de l'Inserm établissent un lien entre la kinase ERK1, la régulation de la différenciation des cellules graisseuses, l'adiposité des animaux et l'obésité provoquée par un régime riche en graisses.

En ciblant le développement du tissu adipeux en inhibant de façon spécifique ERK1 sans affecter ERK2, les chercheurs proposent ainsi une nouvelle cible d'approche thérapeutique de l'obésité.

➤ Pour en savoir plus

- **Source**

“The Extracellular Signal-Regulated Kinase Isoform ERK1 isoform is specifically required for in vitro and in vivo adipogenesis”

Frédéric Bost¹, Myriam Aouadi¹, Leslie Caron¹, Patrick Even², Nathalie Belmonte³, Mathieu Prot¹, Christian Dani³, Paul Hofman⁴, Gilles Pagès³, Jacques Pouyssegur³, Yannick Le Marchand-Brustel¹, Bernard Binétruy¹.

1 Unité Inserm U 568 « Signalisation moléculaire et obésité »

2 UMR INRA/INA

3 CNRS UMR 6543

4 Inserm E 0215 « Immunité muqueuse et vaccination »

Diabetes vol.54(2)Février 2005

<http://diabetes.diabetesjournals.org>

- **Contact Chercheur**

Bernard Binétruy

Directeur de recherche Inserm

U 568 “Signalisation moléculaire et obésité”

Tél : 04 93 37 77 41

email : binetry@unice.fr