

COMMUNICATION

Quel est le poids des gènes dans l'obésité ?

MOTS-CLÉS : OBÉSITÉ. GÈNES. GÉNÉTIQUE

Obesity genes in obesity

KEY-WORDS: OBESITY. GENES. GENETICS

Philippe FROGUEL *

Philippe Froguel n'a aucun conflit d'intérêt d'aucune sorte.

Depuis 40 ans le nombre de malnutris a diminué de 40 %, le nombre d'obèses a été multiplié par trois [1]. Certes l'environnement délétère (mauvaise alimentation et sédentarité entre autres facteurs) favorise l'obésité mais certains individus sont (jusqu'à un certain point) protégés génétiquement contre l'obésité alors que d'autres sont plus vulnérables aux effets environnementaux « obésogènes ». Les études de jumeaux monozygotes (à ADN identique) montrent en effet une forte concordance du phénotype obèse avec une hérédité d'environ 70 % [2]. La preuve du rôle du génome dans l'obésité a été apportée par la découverte de formes monogéniques d'obésité non syndromiques [2]. La découverte de la leptine dont l'absence crée l'obésité des souris ob/ob, puis celle de son récepteur dont les mutations homozygotes causent l'obésité des souris db/db, de nombreuses mutations délétères ont été retrouvées chez l'homme : toutes sont responsables d'une obésité extrême, à début dans la petite enfance, associée à une hyperphagie. Tous les gènes mis en évidence jusqu'à présent dans l'obésité monogénique font partie de la voie de la leptine-mélanocortine. La leptine, hormone normalement produite par les cellules adipeuses circule et se fixe au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus sur son

* CHRU de Lille, UMR8199 Université de Lille-CNRS-Institut Pasteur de Lille et Imperial College London EGID — UMR 8199, Pôle Recherche — 1^{er} étage Aile Ouest 1 place de Verdun 59045 Lille cedex Philippe.froguel@cnrns.fr

Tirés-à-part : Professeur Philippe FROGUEL

Article reçu le 10 mai 2018 et accepté le 28 mai 2018

récepteur spécifique, ce qui active le gène POMC qui produit l'alpha-MSH. La mélanocortine active à son tour le récepteur membranaire MC4R lié aux protéines G qui enclenche un processus de contrôle négatif de l'appétit. La liste des gènes responsables d'obésité monogénique comprend la leptine et son récepteur, le gène POMC et MC4R mais aussi le gène PCSK1 codant l'enzyme Proconvertase 1/3 (PC1/3) qui clive la protéine POMC, SIM1 gène de développement de l'hypothalamus qui, en plus d'une obésité souvent très sévère, entraînent des retards mentaux et des troubles du comportement tels qu'on les retrouve dans le syndrome de Prader-Willi, et plus récemment l'adényl cyclase ADCY3 qui interagirait avec MC4R et des protéines ciliées [5-7].

Dans les populations d'origine européenne, les mutations les plus fréquentes, à transmission autosomale dominante (donc actives à l'état hétérozygotes) ont été identifiées dans le gène MC4R. Selon les séries, entre 2 et 5 % des obèses étudiés présentaient des mutations de MC4R. Par contre, dans les populations à forte consanguinité, ce sont les mutations de la leptine et de son récepteur qui dominent. Ainsi, dans une cohorte d'obèses Pakistanaise de la région de Lahore, la plupart issus de familles consanguines, 20 % des obèses étudiés portaient des mutations récessives du gène de la leptine, 6,5 % du récepteur de la leptine et 3,5 % de *MC4R* [8-9].

En plus des mutations ponctuelles, une délétion de 500 000 nucléotides sur le chromosome 16p entraîne une obésité extrême, très hyperphagique souvent associée à un autisme [10]. Parallèlement, la duplication chromosomique de cette région est associée à une maigreur pathologique, voire à un retard de croissance anorexique chez certains jeunes enfants, avec parfois un développement ultérieur de schizophrénie [11].

Les obésités communes sont quant à elles multifactorielles, liées à l'interaction d'un nombre élevé de gènes avec des facteurs de risque environnementaux. L'exposition à cet environnement obésogène augmente le risque d'obésité chez les porteurs d'un nombre élevé d'allèles à risque. Depuis 2007, les études pan génomiques par puces à ADN (Genome Wide Association Studies, GWAS en anglais) ont identifié plus de 250 gènes de prédisposition à l'obésité commune [12]. Au départ, les études portaient sur quelques milliers de personnes seulement, et seul un gène augmentant le risque d'obésité et modifiant l'IMC dans des populations générales avait été trouvé et avait été nommé *FaT and Obesity gene* [13]. Autant la fonction des gènes d'obésité monogénique est clairement établie, autant celle d'une grande partie des gènes d'obésité commune reste inconnue. Si certains de ces variants non codants situés à proximité de gènes connus comme MC4R sont aussi associés à une modification du comportement alimentaire [2], la plupart n'ont pas d'impact évident sur les paramètres de faim. Pourtant, la très grande majorité est exprimée dans le système nerveux central et particulièrement dans certaines régions du cerveau qui interviennent dans les mécanismes de récompense et d'addiction. Ceci suggère un impact non pas sur la satiété mais plutôt sur les mécanismes de régulation hédoniste de la prise alimentaire et ses perturbations addictives.

Quelle est l'utilité de la génétique dans la meilleure prise en charge de l'obésité ? A ce jour, seule la leptine recombinante est enfin parvenue sur le marché pharmaceutique en 2015, mais hélas la plupart des patients qui en auraient besoin (car ils ne produisent pas de leptine) viennent de pays trop pauvres pour s'en procurer. Après des débuts décevants, une nouvelle génération d'agonistes du récepteur MC4R, sans effets secondaires majeurs apparents, semble utile dans certaines obésités monogéniques (comme les mutations du gène POMC ou LEPR, ref [14-15]).

Avec le séquençage complet des gènes connus pour être causativement liés à l'obésité [16], l'exome ou même du génome entier, en particulier chez des obèses morbides et leur famille, il est probable que de nouveaux gènes d'obésité vont bientôt apparaître. De la connaissance des voies métaboliques qu'ils contrôlent on peut espérer mieux comprendre la pathogénèse de l'obésité et de ses complications (dont le DT2). Et ainsi progresser vers la médecine de précision de l'obésité.

RÉFÉRENCES

- [1] Narayan KMV. Type 2 Diabetes: Why We Are Winning the Battle but Losing the War?
- [2] El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:402-13.
- [3] Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest.* 2013;123:3037-41.
- [4] Montagne L, Raimondo A, Delobel B, Duban-Bedu B, Noblet FS, Dechaume A, et al. Identification of two novel loss-of-function SIM1 mutations in two overweight children with developmental delay. *Obesity.* 2014;22:2621-4.
- [5] Saeed S, Bonnefond A, Tamanini F, Mirza MU, Manzoor J, Janjua QM, et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. *Nat Genet.* 2018;50:175-179.
- [6] Grarup N, Moltke I, Andersen MK, Dalby M, Vitting-Seerup K, Kern T, et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2018;50:172-174.
- [7] Siljee JE, Wang Y, Bernard AA, Ersoy BA, Zhang S, Marley A, Von Zastrow M, Reiter JF, Vaisse C. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. *Nat Genet.* 2018;50:180-185.
- [8] Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Philippe J, Durand E, Arshad M, et al. Novel LEPR mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. *Obesity.* 2014;22:1112-7.
- [9] Saeed S, Butt TA, Anwer M, Arslan M, Froguel P. High prevalence of leptin and melanocortin-4 receptor gene mutations in children with severe obesity from Pakistani consanguineous families. *Mol Genet Metab.* 2012;106:121-6.
- [10] Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, de Smith AJ, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature.* 2010 4 ; 463:671-5.
- [11] Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature.* 2011;478:97-102.

- [12] Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet* 2018;50:26-41.
- [13] Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39:724-6.
- [14] Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, Mai K, Blume-Peytavi U, Grüters A, Krude H. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med.* 2016;375:240-6.
- [15] Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med.* 2018 May 7.
- [16] Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Muller J, Saeed S, Arslan M, et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care.* 2014;37:460-7.