



Communiqué de presse – 3 mars 2016

## **Obésité : une piste épigénétique pour lutter contre la prise de poids et l'hypercholestérolémie**

**Le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 : en 2014, plus de 600 millions d'adultes étaient touchés à l'échelle de la planète. Les causes de cette épidémie sont notamment environnementales et génétiques. Des chercheurs de l'Inra, en association avec des collègues de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du CNRS et de l'Université de Cambridge (Royaume-Uni), révèlent qu'une protéine (BAHD1) participe aux mécanismes de régulation du taux de cholestérol et de la prise de poids, en contrôlant l'expression de certains gènes par des phénomènes épigénétiques. Ces résultats publiés le 3 Mars 2016 dans la revue *PLoS Genetics* pourraient ouvrir la voie à la recherche de nouvelles thérapies contre l'obésité, le diabète, et les maladies cardiovasculaires.**

Chez l'homme et les autres vertébrés, BAHD1 est une protéine contribuant à rendre certains gènes peu actifs, voire totalement inactifs, en compactant certaines régions des chromosomes. Jusqu'à présent, le rôle physiologique de BAHD1 était inconnu. Une équipe de chercheurs de l'Institut Micalis de l'Inra, en association avec l'Institut Pasteur, l'Inserm, le CNRS et l'Université de Cambridge (Royaume Uni), révèlent aujourd'hui que BAHD1 participe aux mécanismes de régulation du taux de cholestérol et de la prise de poids.

### ***Une déficience en protéine BAHD1 entraîne une baisse de la cholestérolémie et de la graisse corporelle***

Pour comprendre le rôle de cette protéine, les chercheurs ont produit des souris qui ne possèdent plus le gène *BAHD1*. A la naissance, les souris sans BAHD1 sont petites. Au cours de la croissance, ces animaux rattrapent la taille de leurs congénères chez lesquels la protéine s'exprime, mais restent plus maigres (photos ci-contre). Les chercheurs ont observé que les adultes sans BAHD1 avaient un taux de cholestérol sanguin, une glycémie et une masse grasseuse plus faibles que chez les souris témoins.

L'ablation du gène BAHD1 provoque donc une diminution de la cholestérolémie et de la quantité de graisse corporelle chez les souris. Elle provoque aussi un mauvais fonctionnement du placenta et une réduction du poids des fœtus. BAHD1 est donc un élément clé des réseaux de régulation du développement du placenta pendant la phase embryonnaire, et du stockage de la graisse corporelle chez l'adulte.

Les scientifiques ont également recherché les gènes dérégulés chez la souris par l'inactivation de BAHD1, ou *in vitro* par la surexpression de BAHD1 dans des cellules humaines. Ils ont découvert que, dans ces deux modèles, BAHD1 modifie l'expression de

plusieurs gènes importants dans le contrôle du métabolisme du cholestérol, des hormones stéroïdiennes, des lipides et des sucres.

### ***La protéine BAHD1, élément clé d'un mécanisme épigénétique***

Les chercheurs ont aussi mis en évidence que BAHD1 agit avec d'autres protéines, comme des enzymes appelées histones déacétylases et méthyltransférases, pour déclencher des changements dits épigénétiques. Ce sont des variations dans l'activité des gènes qui interviennent non pas par des mutations dans la séquence de l'ADN, mais par des changements de son état de compaction, à la suite de modifications chimiques de l'ADN ou des protéines histones (dans lesquelles l'ADN est enroulé, formant une fibre appelée la chromatine). Ainsi par exemple, BAHD1 régule l'expression d'un gène codant pour un récepteur aux oestrogènes (des hormones sexuelles qui influencent le poids) en agissant sur la méthylation de l'ADN et des histones dans la région de ce gène.

Les résultats de ces travaux montrent que ces mécanismes épigénétiques agissent comme une commande du stockage ou de la consommation d'énergie dans l'organisme, à différentes phases de la vie. Ils pourraient, par des approches ciblées sur BAHD1, ses partenaires ou ses gènes cibles dans certains tissus, ouvrir la voie à de nouvelles thérapies contre l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

#### **Contact scientifique :**

Hélène Bierne

T. +33 (0)1 34 65 22 89

[helene.bierne@jouy.inra.fr](mailto:helene.bierne@jouy.inra.fr)

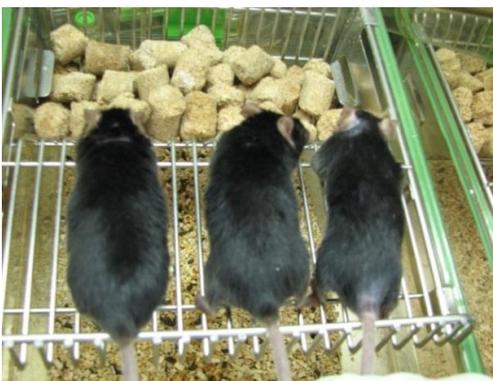
Unité mixte de recherche « MICrobiologie de l'ALimentation au Service de la Santé » Inra-AgroParisTech

Département scientifique « Microbiologie et chaîne alimentaire »

Centre Inra de Jouy-en-Josas



© Inra-ICS (CNRS/Inserm/Université de Strasbourg)  
Souris 6 semaines après la naissance. La souris de droite, qui ne possède pas la protéine BAHD1, est plus petite et a un taux de cholestérol sanguin plus faible que la souris témoin de gauche.



© Inra-ICS (CNRS/Inserm/Université de Strasbourg)  
Souris adultes. On note que la souris de droite déficiente en BAHD1 est plus maigre que les deux souris témoins à gauche, à régime alimentaire équivalent.