

Nutrition, métabolisme et obésité : aspects cellulaires et moléculaires

Inserm U 465

Date de création1^{er} janvier 1997**Directeur**

Pascal Ferré

Membres de l'unité

L'unité comprend trente personnes, dont huit chercheurs Inserm-CNRS, un enseignant-chercheur Université Paris-6 et cinq ITA Inserm.

Rattachements secondaires

Membre de l'Institut fédératif de recherches 58 : « Régulations et communications cellulaires » (dir. M. Paillard). Université Paris-6.

Enseignement et formation à la recherche

Les chercheurs de l'unité enseignent dans trois écoles doctorales : « Physiologie et physiopathologie » Paris-6-Paris-7, « Génétique, immunologie, infectiologie, développement », Paris-5 et « Signalisations cellulaires, endocrinologie, reproduction » Paris-11. Une dizaine d'étudiants sont en cours de thèse et de DEA. L'unité accueille trois post-doctorants étrangers.

Coordonnées

15, rue de l'École-de-Médecine
75270 Paris Cedex 06
Téléphone :
01 42 34 69 22/23/24
Télécopie : 01 40 51 85 86
Mél : pferre@bhdc.jussieu.fr

Thèmes de recherche

Le thème central de l'unité concerne la physiopathologie de la nutrition. Les maladies métaboliques, obésité, diabète de type 2, représentent un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. L'étiologie de ces maladies a montré l'importance d'une composante nutritionnelle. Au niveau de l'organisme, deux tissus clés, le foie et le tissu adipeux, participent au maintien de l'homéostasie énergétique et sont des acteurs importants dans l'apparition d'anomalies métaboliques en réponse à différents stimuli hormonaux ou nutritionnels. Les projets scientifiques de l'unité concourent à caractériser au niveau cellulaire et moléculaire la régulation du métabolisme des nutriments dans ces tissus et leurs altérations dans les pathologies nutritionnelles.

Équipes**Régulation de l'expression de gènes hépatiques par le glucose et les hormones pancréatiques**

La recherche porte sur l'identification des mécanismes transcriptionnels par lesquels l'environnement nutritionnel module l'expression de gènes hépatiques. Il a ainsi été montré que le facteur de transcription SREBP-1c est le médiateur des effets de l'insuline sur l'expression des gènes impliqués dans l'utilisation et la production de glucose, ce qui ouvre des perspectives dans le domaine de la génétique du diabète de type 2. D'autre part, cette recherche a pour objectif d'élucider les mécanismes d'action d'une kinase qui représente une cible thérapeutique potentielle pour des molécules hypoglycémiantes, thème réalisé dans le cadre d'un contrat européen.

Relation structure-fonction au niveau adipocytaire

L'adipocyte modifie sa taille dans des proportions importantes en fonction de l'état des réserves adipeuses. Certaines fonctions de l'adipocyte sont corrélées avec la taille cellulaire aussi bien dans l'obésité que chez le sujet normal. La recherche des mécanismes par lesquels le changement de taille module la fonction métabolique porte sur les relations entre la cellule et la matrice extracellulaire, et en particulier sur les intégrines, protéines transmembranaires qui permettent l'ancrage de la cellule dans la matrice extracellulaire.

Rôle du cholestérol dans le métabolisme adipocytaire

L'adipocyte stocke sous forme de gouttelettes des triglycérides, mais aussi de grandes quantités de cholestérol. Les études poursuivies visent à mettre en évidence les relations entre le métabolisme intracellulaire du cholestérol et l'activité métabolique de l'adipocyte, en particulier sa réponse aux stimuli hormonaux et sa capacité à sécréter des hormones. Les principaux acteurs du métabolisme du cholestérol sont analysés au cours de la différenciation adipocytaire et dans des modèles d'obésité.

Facteurs adipocytaires et contrôle de la masse adipeuse

L'adipocyte sécrète de nombreuses protéines qui, pour la plupart, sont impliquées dans des anomalies associées à l'obésité. Les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'expression de deux d'entre elles, la leptine et l'angiotensinogène, sont étudiés dans le tissu adipeux. La contribution de la leptine au contrôle de la prise alimentaire est étudiée dans un modèle animal invalidé pour le récepteur de la leptine. L'angiotensinogène, précurseur de l'angiotensine II, présente un double intérêt en tant que peptide vasoactif et régulateur de la lipogénèse adipocytaire. Son rôle sur le contrôle de la pression artérielle et le développement du tissu adipeux est analysé à l'aide de souris transgéniques et chez l'homme obèse.

Epidémiologie génétique

L'obésité et le diabète sont des maladies multifactorielles dont la variance phénotypique attribuable aux facteurs génétiques est loin d'être négligeable. En collaboration avec le service de nutrition de l'Hôtel-Dieu (Pr B. Guy-Grand), les mutations responsables de l'obésité dans des modèles animaux sont recherchées dans des obésités familiales. La recherche de polymorphismes de différents gènes potentiellement impliqués dans le diabète ou les pathologies associées à l'obésité est réalisée et l'association de ces différents polymorphismes avec les phénotypes des malades est analysée.

Publications récentes

- Hainault I., Nebout G., Turban S., Ardouin B., Ferré P., Quignard-Boulangé A. « Adipose tissue-specific increase in angiotensinogen expression and secretion in the obese (fa/fa) Zucker rat ». *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 282 : E59-E66.
- Le Lay S., Krief S., Farnier C., Lefrère I., Le Liepvre X., Bazin R., Ferré P., Dugail I. « Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes ». *J Biol Chem.* 2001 276 : 16904-10.
- Bécard M., Hainault I., Azzout-Marniche D., Bertry-Coussot L., Ferré P., Fougelle F. « Adenovirus-mediated overexpression of sterol regulatory element binding protein-1c mimics insulin effects on hepatic gene expression and glucose homeostasis in diabetic mice ». *Diabetes.* 2001 50 : 2425-30.
- Grosfeld A., Turban S., Andre J., Cauzac M., Challier J. C., Hauguel-de Mouzon S., Guerre-Millo M. « Transcriptional effect of hypoxia on placental leptin ». *FEBS Lett.* 2001 502 : 122-6.