

La surexpression du gène *FTO* chez la souris entraîne une augmentation de la prise alimentaire et le développement d'une obésité

C. Carette

© Springer-Verlag France 2011

Il a été montré dans de nombreuses et récentes grandes études d'association génétique que plusieurs polymorphismes (SNP) de l'intron 1 du gène *FTO* sont associés avec une augmentation du risque d'obésité commune chez l'homme [1]. Et finalement, il a été estimé que 16 % des individus d'origine européenne sont homozygotes pour l'allèle à risque (SNP le plus fréquemment retrouvé comme associé à l'obésité dans différentes populations = rs9939609) et ont un poids supérieur d'environ 3 kg en moyenne par rapport aux témoins [2]. Plusieurs études ont montré également une augmentation de la prise alimentaire (PA) chez ces individus, ce qui laissait à penser un rôle du gène *FTO* dans la régulation du circuit central de la PA [3].

Les modèles murins d'inactivation du gène *FTO* ont montré une diminution de la masse grasse et de l'activité motrice associée à une augmentation de la dépense énergétique et à une relative hyperphagie ; ces observations suggéraient que la perte de l'expression du gène *FTO* protège de l'obésité [4]. L'expression du gène *FTO* est ubiquitaire mais majoritaire dans le cerveau, notamment l'hippocampe et l'hypothalamus. Les liens entre expression cérébrale du gène *FTO* et PA sont controversés ; une augmentation dans l'hypothalamus de rat et une diminution dans le noyau arqué de souris ont été constatées au cours du jeûne. Les expériences de modification d'expression du gène *FTO* dans le cerveau (adénovirus et siRNA) ont montré que la PA est augmentée quand l'expression de *FTO* est réduite, et inversement [5].

Chez l'homme, nous savons depuis peu que les porteurs sains de l'allèle à risque A (rs9939609) présentent une augmentation du transcript de cet allèle dans le sang et les fibroblastes, suggérant un effet de cette augmentation de l'expression dans la survenue de l'obésité [6]. Pour tester cette hypothèse, une équipe de recherche a comparé l'effet dose-réponse entre le nombre de copies du gène *FTO* et la

PA et l'obésité [1]. Les souris sauvages ont donc deux copies du gène, et les souris génétiquement modifiées ont trois ou quatre copies de ce gène, ce qui entraîne une augmentation ubiquitaire de l'expression de *FTO*. Les souris portant des copies additionnelles du gène présentaient une augmentation de leur poids en régime normal et une prise de poids plus importante sous régime hypergras. Cet effet sur le poids était associé à une augmentation de la masse grasse et de la PA surtout sous régime hypergras. Cette augmentation de la PA reste vraie même après ajustement sur le poids. Les souris présentaient également des marqueurs biochimiques de syndrome métabolique avec augmentation des triglycérides, du cholestérol HDL et intolérance au glucose.

Les auteurs de cet article concluent que même si cet effet dose-réponse est clair, on ne peut pas comparer l'effet d'une augmentation d'expression ubiquitaire du gène *FTO* chez des souris à l'effet d'une augmentation d'expression du gène portant l'allèle à risque A dans certains tissus chez l'homme. Finalement, même s'il est confirmé que ce SNP associé avec l'obésité a été retrouvé dans de très nombreuses populations, l'effet biologique de ce SNP, notamment sur la PA, reste difficile à démontrer. Ce travail apporte une preuve supplémentaire dans le sens d'un effet de l'expression du gène sur la PA qui pourrait expliquer ce surrisque d'obésité.

Références

1. Church C (2010) Overexpression of *FTO* leads to increased food intake and results in obesity. *Nature Genetics* (2010). Published online 14 november 2010
2. Scuteri A (2007) Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 3, e115
3. Cecil JE (2008) An obesity-associated *FTO* gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 359:2558–66
4. Fischer J (2009) Inactivation of the *FTO* gene protects from obesity. *Nature* 458:894–8
5. Tung YC (2010) Hypothalamic-specific manipulation of *FTO*, the ortholog of the human obesity gene *FTO*, affects food intake in rats. *PLoS ONE* 5, e8771
6. Berulava T, Horsthemke B (2010) The obesity-associated SNPs in intron 1 of the *FTO* gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet* 18:1054–6

C. Carette (✉)

« Expression génique, développement et maladies » (EGDM),
Equipe 26/Inserm U1016/CNRS UMR 8104/Université
Paris-Descartes, Institut Cochin,
24, rue du Faubourg Saint-Jacques,
F-75014 Paris, France
e-mail : claire.carette@inserm.fr