

ObeTherapy : la voie des « gènes maigres »

Pour s'attaquer à l'obésité et à ses conséquences cardiovasculaires et métaboliques, la société ObeTherapy s'est intéressée à des maladies rares dans lesquelles une mutation génétique induit une maigreur. Explications...

L'épidémie est galopante. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 700 millions de personnes seront obèses dans le monde en 2015. De quoi nous inquiéter. Car l'obésité, définie par l'OMS comme un indice de masse corporelle (IMC, le poids divisé par le carré de la taille) égal ou supérieur à 30 kg/m², est un important facteur de risque de graves pathologies : diabète, dyslipidémies, athérosclérose. Elle augmente la probabilité de complications et d'accidents vasculaires liés à ces dernières. D'ores et déjà les dépenses de santé découlant de l'épidémie d'obésité se chiffrent en centaines de milliards d'euros à l'échelle mondiale !

Les raisons de cette épidémie, mal élucidées, mêlent des facteurs de prédisposition génétique, des influences socioéconomiques (modes de vie, environnements alimentaires, sédentarité, niveau socioprofessionnel) et des facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens). Difficile toutefois d'agir en même temps sur toutes ces causes possibles. Du côté des entreprises du médicament, les grandes firmes n'ont pas tardé à investir un marché estimé à plus de 1,3 milliard de dollars en 2010, toutefois avec très peu de succès thérapeutique pour l'instant.

Pour Itzik Harosh, fondateur et PDG de la société ObeTherapy (Evry), l'approche actuelle des pharmas a d'ailleurs peu de chances de déboucher. « *La grande majorité des molécules cibles potentielles qui ont été identifiées chez des obèses ont des fonctions redondantes et sont peu spécifiques d'un tissu donné. Les médicaments qui les ciblent, que ce soit pour bloquer l'appétit, stimuler la satiété, freiner l'absorption des graisses ou même augmenter le métabolisme énergétique, sont donc peu efficaces, et sont souvent à l'origine d'effets secondaires* », explique-t-il.



Souris obèse
Source : ORNL

Sélectionnés pour être obèses

ObeTherapy, créée en janvier 2000, a d'emblée choisi une autre stratégie, fondée sur un raisonnement « darwinien ». Selon la théorie du « gène économe » ou du « gène d'épargne » (*thrifty gene theory*), proposée en 1962 par le généticien américain James Neel (1915-2000), le diabète et l'obésité observés fréquemment parmi les populations amérindiennes auraient des causes avant tout génétiques. Aux temps des chasseurs-cueilleurs, lorsque les ressources alimentaires étaient encore peu abondantes, la sélection a retenu les individus dotés des gènes « économes » qui leur permettaient d'absorber, de stocker ou d'utiliser au mieux les nutriments, ou qui favorisaient la satiété. Mais quand la nourriture est devenue moins fastidieuse à trouver et le mode de vie plus sédentaire, les mêmes gènes ont contribué cette fois à la surcharge pondérale, et par suite aux pathologies, comme le diabète, qui peuvent en découler.

Pêcher les cibles chez les maigres

Cette théorie a été remise en question, y compris par Neel lui-même en 1989, car l'épidémie de diabète et d'obésité date seulement des dernières décennies et semble surtout liée à la consommation d'aliments raffinés sucrés et riches en graisses. Cependant, reste l'idée que les gènes sélectionnés pour leur contribution à l'absorption des nutriments, au métabolisme énergétique et à la satiété sont probablement très nombreux, certains chercheurs estimant qu'ils représentent un tiers des gènes humains ! Plutôt que de se noyer dans l'océan des molécules impliquées dans la morphologie « obèse », avec peu de chances d'y trouver celles dont l'altération ou l'inhibition par des médicaments pourrait limiter l'absorption d'énergie, Obetherapy a décidé de suivre une voie plus directe : découvrir des gènes dont la mutation bloque l'absorption de certains nutriments et détermine de ce fait une morphologie « maigre ». En mimant cet effet à l'aide d'inhibiteurs, on pourrait donc obtenir une réduction de l'apport nutritif, ont imaginé les chercheurs.

Or ces mutations existent bel et bien dans quelques maladies génétiques très rares. Dans le cas de l'abêta-lipoprotéïnémie, de l'hypobêta-lipoprotéïnémie et de la maladie d'Anderson, elles empêchent la synthèse d'une protéine, apoB48, qui est nécessaire à la formation des chylomicrons, les microsphères qui transportent le cholestérol et des lipides dans le sang, depuis l'intestin ; l'absorption des graisses est par conséquent fortement limitée. Dans d'autres situations, comme le déficit congénital en entéropeptidase et l'achlorhydrie (absence d'acide chlorhydrique dans le liquide gastrique), c'est la digestion des protéines et l'absorption des acides aminés qui sont perturbées.

Deux inhibiteurs à l'œuvre

Itzik Harosh a identifié l'enzyme qui est à l'origine de la synthèse de la protéine apoB48. Nommée apobec-1 (*apoB editing compound 1*), elle constitue une cible potentielle à inhiber en vue de réduire le taux de chylomicrons dans le sang, pour le traitement de l'obésité mais aussi de l'athérosclérose et du diabète de type 2. De même, la voie biochimique impliquant l'entéropeptidase était une cible toute désignée pour inhiber l'absorption des acides aminés et limiter le stockage des graisses (le foie pouvant convertir les acides aminés en lipides lorsque leur absorption atteint la saturation). Une stratégie a priori sans conséquences néfastes puisque l'on ne cherche qu'à réduire l'absorption protéique sans la bloquer totalement.

Partant de ces deux types de cibles, tout le travail d'ObeTherapy de ces dernières années a consisté à valider leurs fonctions chez des souris et des lapins transgéniques, puis à mettre au point des méthodes fiables de criblage à haut débit de molécules capables de les inhiber. En 2007, plusieurs inhibiteurs de chaque cible ont été identifiés puis testés chez des souris normales rendues obèses par voie alimentaire. Le plus avancé, qui inhibe l'absorption protéique, est entré en essais précliniques réglementaires au printemps 2008. Le second, qui limite l'absorption des lipides, devrait suivre cette voie d'ici 2009. La combinaison des deux inhibiteurs est évidemment envisagée.

Soutenue initialement par Génopole 1^{er} jour, le Conseil régional Ile-de-France et l'Anvar à hauteur de 310 000 euros, ObeTherapy, qui compte aujourd'hui six chercheurs, a été financée depuis par un seul investisseur, la société iXcore (Marly le Roi, Yvelines) à hauteur de 2,2 millions d'euros. De plus, une collaboration de trois ans avec le groupe italien Zambon a permis un apport de 800 000 euros et une avancée dans le développement de ses molécules. Selon Itzik Harosh, des contacts avec une société pharmaceutique sont en cours et pourraient déboucher sur un accord de partenariat permettant de mener les candidats médicaments jusqu'aux phases cliniques.

Pour en savoir plus

www.obetherapy.com

Human Obesity Gene Map

<http://obesitygene.pbrc.edu/>