



La seipine, une protéine de l'adipocyte

qui contrôle l'activité mitochondriale et l'homéostasie adipocytaire

L'obésité est un facteur de risque majeur pour les complications cardiométaboliques. De nombreux travaux montrent que la dysfonction adipocytaire est centrale dans le développement de ces complications. Afin de proposer de nouvelles approches thérapeutiques, il est nécessaire d'identifier les facteurs qui déterminent l'homéostasie adipocytaire.

La seipine est une protéine du réticulum endoplasmique (RE) fortement exprimée dans le tissu adipeux, codée par le gène BSCL2. Chez l'humain, la mutation de BSCL2 est à l'origine de la lipodystrophie généralisée, caractérisée par une absence quasi-totale de tissu adipeux et de graves complications métaboliques.

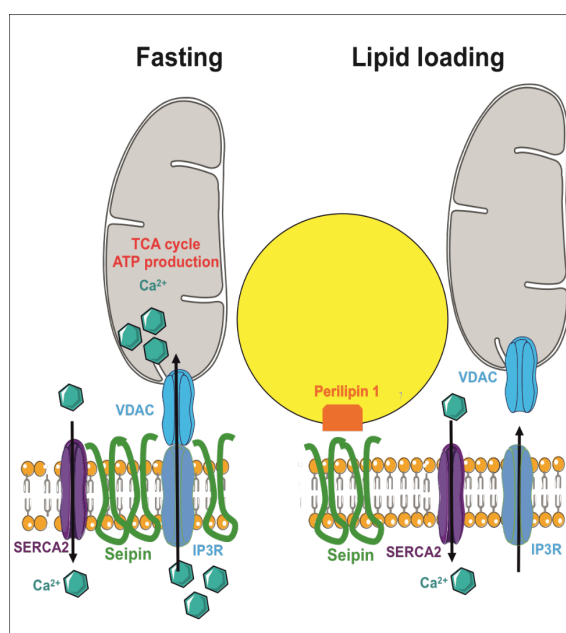
Au sein de l'équipe « Maladies cardiométaboliques » de l'*institut du thorax* dirigée par le Pr Bertrand Cariou, le **Dr Xavier Prieur**, en collaboration avec l'équipe finlandaise du Pr Elina Ikonen à l'université d'Helsinki, a mis en évidence un nouveau rôle central de la seipine dans la bonne santé de l'adipocyte. Dans un premier temps, des analyses structurales et fonctionnelles ont permis de mettre en évidence des anomalies mitochondriales dans les cellules de patients déficients en seipine comparées à des cellules d'individus contrôle.

Dans le but de comprendre comment une protéine du RE pouvait modifier les propriétés mitochondriales, des études cellulaires en microscopie à fluorescence et en microscopie électronique ont localisé la seipine aux sites de contact entre le RE et les mitochondries appelés MAMs (Mitochondria-Associated Membranes).

Dans les MAMs, la seipine interagit avec des protéines impliquées dans la régulation des échanges calciques entre le RE et la mitochondrie : SERCA2, IP3R et VDAC. En l'absence de seipine, les échanges calciques entre le RE et la mitochondrie sont perturbés, ce qui a pour conséquence d'altérer le fonctionnement des mitochondries et la production d'ATP.

De manière intéressante dans le contexte des maladies métaboliques, la localisation de la seipine est régulée nutritionnellement : en l'absence de nutriments, elle est enrichie au niveau des MAMs où elle régule l'activité mitochondriale ; en présence d'acides gras, elle est relocalisée aux sites de contacts entre la gouttelette lipidique et le RE, favorisant ainsi le stockage des lipides.

Ce travail cellulaire a été complété par des approches intégrées *in vivo* chez la souris où la délétion inductible de



FOCUS SCIENTIFIQUE

la seipine entraîne en quelques jours un stress cellulaire et une perte des adipocytes. Au bout de trois mois, les souris perdent 80% de leur masse grasse et deviennent intolérantes au glucose et insulinoresistantes. Des analyses transcriptomiques et métaboliques ont mis en évidence une dysfonction mitochondriale et une baisse de production d'ATP qui se manifestent quelques jours après la délétion de la seipine. L'ensemble de ces données suggèrent que, dans l'adipocyte, la seipine contrôle le métabolisme énergétique mitochondrial en régulant l'import de calcium mitochondrial au niveau des MAMs. Dans le tissu adipeux déficient en seipine, la production réduite d'ATP compromet les propriétés des adipocytes, contribuant à la physiopathologie de la lipodystrophie. Plus largement, ce travail est l'un des premiers à explorer le rôle des MAMs dans l'adipocyte et à suggérer que ces sites de contacts pourraient jouer un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie adipocytaire.

Des travaux futurs devront explorer la fonction des MAMs dans les adipocytes des individus obèses et si celle-ci est altérée, il sera envisageable de moduler ces MAMs dans le but de corriger la dysfonction adipocytaire responsable des maladies cardiométaboliques associées à l'obésité et au surpoids.

Référence

Combat, Y et al. [Seipin localizes at endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites to control mitochondrial calcium import and metabolism in adipocytes.](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110213) *Cell Rep.* **2021**, 38, 110213. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110213>

A propos de l'institut du thorax

Créé en 2004, l'institut du thorax résulte de la volonté des médecins et des chercheurs de fonder un pôle majeur « soin – enseignement – recherche » autour des pathologies cardiaques, vasculaires, métaboliques et respiratoires. Labellisé par Nantes Université, l'Inserm, le CNRS et le CHU de Nantes, il répond à leur mission de santé publique avec une ambition d'excellence.

Du développement de nouveaux traitements à la mise en place de mesures de prévention, les équipes médicales et scientifiques de l'institut du thorax nourrissent un seul et même objectif : **accélérer la recherche au bénéfice du patient.**

L'institut du thorax, c'est :

- 800 collaborateurs, dont 160 au sein du laboratoire de recherche
- Un ancrage fort dans le monde socio-économique avec des entreprises mécènes engagées dans sa fondation d'entreprise, Genavie
- Des réseaux de recherche performants, lauréats de financements prestigieux en France comme à l'international
- Des équipes médico-soignantes sélectionnées par le Ministère de la Santé pour mettre en place des techniques de pointe
- Des experts médicaux et scientifiques choisis pour guider les stratégies nationales

Retrouvez-nous sur Twitter : @institut_thorax

Pour soutenir la recherche de l'institut du thorax, faites un don à sa fondation : Genavie [fondation-entreprise-genavie.org](https://www.fondation-entreprise-genavie.org)

Contact presse :

Vimla MAYOURA, Responsable Communication de l'institut du thorax

06 88 79 67 89, vimla.mayoura@univ-nantes.fr