► Le cil primaire est un organe spécialisé, présent à la surface de la plupart des cellules eucaryotes, dont la fonction principale est de détecter, intégrer et transmettre les signaux intra- et extracellulaires. Son dysfonctionnement peut donner lieu à de nombreuses ciliopathies qui se manifestent sous une forme syndromique avec des atteintes multi-organes, ainsi que des manifestations cliniques diverses, notamment une obésité qui est un enjeu de santé majeur. Cet article abordera l'apport du contexte unique qu'offre une ciliopathie aussi emblématique que le syndrome de Bardet-Biedl pour la compréhension des mécanismes menant à l'obésité via la mise en évidence de l'implication du cil primaire ainsi que de nouveaux acteurs moléculaires et voies de signalisations. Dans le contexte actuel de la médecine translationnelle et de la biologie à haut débit, cet article évoquera aussi les potentialités et les défis posés par ces approches haut débit et multi-niveaux, pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents menant à un phénomène aussi complexe que l'obésité. ◀

Longtemps considéré comme un organe vestigial [1], le cil primaire connaît depuis une quinzaine d'années un regain d'intérêt scientifique considérable par les découvertes d'une part, de sa présence à la surface de la plupart des cellules et, d'autre part, de son rôle comme centre intégrateur impliqué dans la détection, l'interprétation et la transmission de nombreux signaux intra- et extracellulaires [2, 3]. L'importance du cil primaire a été confortée par de nombreux travaux démontrant son rôle dans le cycle cellulaire, le développement embryonnaire, et par la mise en évidence qu'un dysfonctionnement du cil primaire serait impliqué dans des

Syndrome de Bardet-Biedl : cils et obésité

De la génétique aux approches intégratives

Kirsley Chennen^{1,2}, Maria Julia Scerbo¹,
Hélène Dollfus¹, Olivier Poch², Vincent Marion¹

¹ Laboratoire de génétique médicale, Inserm U1112, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, 11, rue Humann, 67000 Strasbourg, France.

² LBGI bioinformatique et génomique intégratives – BFO ICube, CNRS UMR 7357, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, 11, rue Humann, 67000 Strasbourg, France.
vincent.marion@unistra.fr

maladies aussi diverses que les ciliopathies, l'obésité ou le cancer [4]. La compréhension des mécanismes reliant le dysfonctionnement ciliaire à l'obésité ouvre un nouveau champ d'exploration à la croisée de nombreux domaines scientifiques de la biologie moderne. Même si l'obésité a été étudiée chez de nombreux modèles murins d'altérations de gènes ciliaires [65-69], cette revue se focalisera essentiellement sur les modèles de syndrome de Bardet-Biedl (BBS), les plus étudiés à la fois chez l'homme et chez la souris¹.

Le cil primaire, les ciliopathies et leurs traits cliniques caractéristiques

Le cil primaire est une structure polarisée, qui émane du corps basal et se projette à la surface des cellules. C'est une structure dynamique présente dans les cellules en phase G0 dont la formation et la résorption sont étroitement liées au cycle cellulaire [2, 5, 6]. Cette dynamique et le renouvellement des éléments constitutifs du cil sont assurés par un système de transport intra-ciliaire appelé IFT pour *intraflagellar transport* qui transporte de manière antérograde et rétrograde des complexes cargos via des protéines motrices [7, 8]. Lorsque surviennent des anomalies d'origine génétique induisant un défaut au niveau de cet organe, celles-ci causent des pathologies, souvent syndromiques, que l'on nomme les ciliopathies [9, 10]. Les

Cet article fait partie du numéro thématique de *médecine/sciences* intitulé « Cils primaires et ciliopathies » (*m/s* n° 11, vol. 30, novembre 2014).

¹ Voir les Synthèses de ce numéro thématique de *médecine/sciences*, et en particulier les articles de N. Delgehyr et N. Spassky page 976 [65], M. Paces-Fessy, page 1024 [66], J. Ezan et M. Montcouquiol, page 1004 [67], R. Bachmann-Gagescu, page 1011 [68] et C. Fort et P. Bastin, page 955 [69].

		Syndromes									
		ACL	NPHP	SLSN	JBTS	MKS	OFD1	JATD	BBS	ALMS	MORM
Anomalies du développement		-	-	●	●	●	●	●	●	-	●
Dégénérescence rétinienne		●	-	●	●	●	-	●	●	●	●
Atteintes rénales		-	●	●	●	●	●	●	●	●	-
Troubles cognitifs		-	-	-	●	●	●	-	●	-	●
Anomalies du squelette		-	-	●	-	●	●	●	●	-	-
Hyperinsulinémie		-	-	-	-	-	-	-	●	●	-
Troubles endocriniens	Diabètes de type 2	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-
	Obésité	-	-	-	●	-	-	-	●	●	●

Tableau 1. Synthèse des principales manifestations cliniques des différents syndromes ciliopathiques.

- Absent, ● Atteinte bénigne, ● Atteinte modérée, ● Atteinte sévère.

ACL : amaurose congénitale de Leber ; NPHP : néphronophtise ; SLSN : Senior-Loken ; JBTS : syndrome de Joubert ; MKS : syndrome de Meckel-Gruber ; OFD1 : *oral-facial-digital syndrome 1* ; JATD : syndrome de Jeune ; BBS : syndrome de Bardet-Biedl ; ALMS : syndrome d'Alström ; MORM : *mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis*.

ciliopathies font partie d'une classe émergente de maladies génétiques rares, qui affectent le bon fonctionnement du cil primaire et pour lesquelles il existe une grande variabilité phénotypique (voir *Tableau 1*) [11]. En effet, les ciliopathies [12] se traduisent cliniquement par un large spectre d'atteintes, pouvant toucher soit un seul organe, la rétine, dans le cas de l'amaurose congénitale de Leber, soit plusieurs organes, par exemple dans les syndromes de Bardet-Biedl (BBS ; MIM : 209900) et d'Alström (ALMS ; MIM : 203800) ; BBS et ALMS, bien que divergeant quant à la survenue d'un diabète, sont les deux principales ciliopathies souvent associées à une obésité morbide. À ce jour, le BBS est l'une des ciliopathies les plus étudiées avec 19 gènes identifiés (BBS1-19) [13-31] tandis que le syndrome d'Alström n'a été associé qu'à un seul gène (ALMS1) [32]. À l'instar de nombreuses maladies génétiques rares, on constate un vif intérêt pour l'étude de ces ciliopathies qui, en associant *de facto* un gène donné à une pathologie donnée, peuvent faciliter l'étude des mécanismes associés. C'est notamment le cas pour le phénotype de l'obésité présent dans le BBS pour lequel plusieurs études ont démontré des relations remarquables entre l'inactivation d'un gène *Bbs* et l'obésité [33, 34]. Ceci est d'autant plus important qu'au regard de la recrudescence des cas et causes d'obésité à l'échelle mondiale [35], l'étude de l'obésité dans un contexte BBS permet d'espérer l'identification de nouveaux mécanismes et de nouvelles cibles pour mieux combattre cette pandémie moderne².

L'obésité dans le contexte du BBS

L'obésité ou surcharge pondérale est caractérisée par une mesure d'indice de masse corporelle (IMC) supérieure à 30 kg/m². Cet état survient lorsqu'un déséquilibre s'installe entre la prise alimentaire et la dépense énergétique d'un individu. Malheureusement, derrière cette phrase simple se cache une réalité complexe [36, 37], car, tel l'apport d'oxygène, l'apport d'énergie étant vital à la survie, les organismes ont développé, au cours de l'évolution, toute une batterie de régulateurs, activateurs et inhibiteurs d'appétit et de dépense énergétique. Cette multitude de signaux, ainsi que leurs interactions, rend extrêmement difficile la compréhension fine des causes de l'obésité et l'élaboration de stratégies de lutte efficace.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement hypothalamique

Dans le cas de l'obésité associée au BBS, plusieurs hypothèses ont été émises. La plus communément admise est celle de la première description clinique du syndrome par George Bardet, en 1920. Il soupçonna une dérégulation hormonale au niveau hypothalamique [38]. L'hypothalamus apparaît comme un centre intégrateur des signaux périphériques contrôlant l'équilibre entre la prise alimentaire et la dépense énergétique [39] (voir *Figure 1A*). Il possède des neurones ciliés exprimant les protéines BBS, et est

² Voir à ce propos le numéro thématique de *médecine/sciences* consacré aux « nouvelles stratégies émergentes dans le traitement du diabète » publié en août/septembre 2013 (*m/s* n° 8-9, vol. 29).

subdivisé en plusieurs noyaux neuronaux en fonction des hormones détectées et des différentes protéines exprimées, comme les noyaux arqués et para-ventriculaires [43-45]. Ces neurones portent sur leurs cils différents récepteurs hormonaux dont les récepteurs de la leptine, hormone de la satiété, synthétisée et sécrétée en majorité par le tissu adipeux. Cette hormone peut se fixer sur deux groupes de neurones hypothalamiques ciliés, à savoir les neurones orexigènes *neuropeptide Y/Agouti-related protein* (NPY/AgRP) [40, 41] (stimulant l'appétit) et les neurones anorexigènes pro-opiomélanocortine (POMC) [42] (inhibant l'appétit).

L'hypothèse féconde de George Bardet a abouti à de nombreux résultats notamment l'observation d'un métabolisme au repos normal chez les patients BBS [43], ce qui tend à suggérer que l'obésité, dans le cadre d'un BBS, pourrait être liée à un dysfonctionnement de la régulation de la satiété. Cette contribution partielle a pu être montrée chez les souris *Bbs2*^{-/-}, *Bbs4*^{-/-}, *Bbs6*^{-/-}, qui, malgré une hyperleptinémie et un régime contrôlé, devenaient obèses. De plus, une réduction de l'expression hypothalamique de POMC indiquait une perte de réponse à la leptine chez ces souris [44]. Ceci semble être lié au défaut d'adressage des récepteurs de la leptine au niveau du cil primaire constaté chez les souris *Bbs1*^{-/-}, *Bbs2*^{-/-} [45], qui semble corrélé au comportement d'hyperphagie observé chez les modèles *Bbs* et chez l'Homme [46, 47]. Toutefois, ce mécanisme de régulation n'est pas encore totalement élucidé.

Autres hypothèses impliquant le tissu adipeux et d'autres tissus endocriniens

Cependant, bien que l'origine hypothalamique de l'obésité associée à une hyperphagie demeure l'hypothèse privilégiée dans le BBS, plusieurs travaux publiés durant ces cinq dernières années sont venus la nuancer. En effet, il a été démontré que chez des souris porteuses de mutations des gènes ciliaires, le développement du tissu adipeux était accru malgré une prise alimentaire contrôlée. De plus, non seulement les protéines BBS étaient exprimées dans les adipocytes, mais on observait également un pic d'expression lors de la phase de différenciation adipogénique [48]. Il a ensuite été établi que ces protéines BBS jouaient un rôle régulateur dans les étapes de différenciation adipogénique, et que l'inactivation des gènes *Bbs4* [49], *Bbs10* et *Bbs12* favorisait la voie adipogénique dans les cellules précurseurs (voir Figure 1B). Finalement, un taux élevé de leptine circulante [44] a été mis en évidence chez les souris mutantes *Bbs4* ainsi qu'une réponse intacte à la leptine dans l'hypothalamus, ceci avant même l'apparition de l'obésité [50]. Tous ces résultats indiquent, selon toute vraisemblance, que l'axe adipo-hypothalamique ne contribuerait que partiellement à l'apparition de l'obésité dans le BBS.

L'hypothalamus et le tissu adipeux ont été les tissus les plus analysés, cependant, d'autres organes endocriniens connus pour intervenir dans l'obésité (voir Figure 1C) pourraient jouer un rôle insoupçonné dans l'obésité associée aux ciliopathies. En effet, si la leptine du tissu adipeux est détectée par l'hypothalamus, elle n'est pas la seule hormone pouvant réguler la prise alimentaire et la dépense énergétique. L'insuline du pancréas, le *pancreatic polypeptide Y* (PYY)

de l'intestin et la ghréline de l'estomac sont tous détectés par l'hypothalamus. Comme il a été démontré pour le récepteur du PYY, le *neuropeptide Y type 2 receptor* (NPY2R), il y a une grande probabilité que les récepteurs de ces différentes hormones soient ciliaires et que l'inactivation des protéines BBS puisse altérer leurs voies de signalisation respectives [51]. De plus, les organes, synthétisant et sécrétant ces hormones sont aussi composés de cellules ciliées qui, comme cela a été observé pour le tissu adipeux, pourraient être altérées au cours de leur développement ou dans leur fonctionnement. En prenant en compte ces multiples voies de signalisation et leurs interactions directes ou indirectes, il devient difficile de penser que l'inactivation d'une protéine BBS puisse induire une obésité de manière univoque, que ce soit au niveau de l'hypothalamus pour le récepteur à la leptine, ou au niveau des préadipocytes, ou de tout autre acteur régulant la masse corporelle.

Perspectives et défis d'une approche intégrative pour l'étude de l'obésité dans le cadre du BBS

La compréhension des mécanismes reliant le dysfonctionnement ciliaire à l'obésité ouvre un nouveau champ d'exploration à la croisée de nombreux domaines scientifiques de la biologie moderne. À cet égard, l'étude des BBS, qui a permis de révéler un rôle direct du tissu adipeux, complémentaire de celui de l'axe hypothalamique, est sans doute emblématique des futures recherches à mettre en œuvre pour l'exploration de voies potentiellement associées au développement de l'obésité, et aussi pour l'identification de nouveaux biomarqueurs.

L'obésité, maladie complexe et multifactorielle, a déjà été abordée via de nombreuses approches haut débit allant des études d'associations de type GWAS (*genome wide association study*) [52], des recherches de variants structuraux de type CNV (*copy number variation*) [53] ou des études de variations épigénétiques [54], jusqu'aux analyses basées sur des transcriptomes [55], protéomes [56], métabolomes [57] et récemment, des liposomes [58] ou des sécrétomes [59]. Cependant, au vu de nos résultats sur la biologie du tissu adipeux, ou des récents travaux sur la communication pancréas-tissu adipeux [60], seule une approche multi-niveaux, intégrant les différentes techniques haut débit pourra déchiffrer la variété des signaux et des communications interorganes (*cross-talks*) intervenant dans l'obésité (Figure 1C). Ces approches, qui se multiplient [61], visent à aborder de front les perturbations des voies et communications à l'échelle de l'organisme entier, tout

Figure 1. Représentation des différentes hypothèses sur l'origine de l'obésité dans le cadre du syndrome de Bardet-Biedl.

en capitalisant sur la masse impressionnante de connaissances déjà acquises. Dans le contexte de l'obésité, une telle approche suppose de relever les défis technologiques et expérimentaux qu'impliquent le suivi et l'évaluation simultanés des réponses combinées des divers organes incriminés (intestin, tissu adipeux, estomac, pancréas), voire de nouveaux acteurs tel le microbiome intestinal qui intervient dans l'axe intestin-cerveau [62]. Toutefois, sur le plan bio-informatique, l'étude intégrative de l'obésité devra relever également de nombreux défis, allant du développement de nouvelles approches algorithmiques, à même de distinguer les parts respectives des différentes voies dans l'analyse des résultats expérimentaux, jusqu'à la création de nouvelles bases de connaissances, susceptibles de stocker et connecter la somme considérable et hétérogène des données déjà disponibles sur l'obésité tout en permettant l'extraction, le traitement et l'évaluation de connaissances spécifiques [63, 64].

Conclusions

Face à l'abondance de nourriture et à la sédentarité croissante des individus, prévenir l'obésité, maladie complexe multifactorielle, se révèle extrêmement difficile. C'est tout l'intérêt de l'étude des maladies génétiques rares caractérisées par une obésité, qui pourrait permettre d'identifier de nouvelles voies de signalisation et ainsi, de nouvelles cibles thérapeutiques. L'étude des origines de l'obésité dans le BBS en est un bon exemple, qui a permis de faire le lien entre l'inactivation de certains gènes ciliaires et des troubles de la régulation hypothalamique de la prise alimentaire. Cependant, même dans le contexte d'une obésité monogénique telle que le BBS, il demeure évident que l'obésité découle d'une somme de déséquilibres simultanés des cascades de signalisation combinée à des défauts de régulation des voies de différenciation cellulaire. À l'avenir, seule la prise en considération effective du gène muté et des conséquences sur les voies de signalisations endocriniennes et les processus de différenciation cellulaire des divers tissus, permettra d'espérer une prise en charge optimale des patients BBS. ♦

SUMMARY

Bardet-Biedl syndrome: cilia and obesity - From genes to integrative approaches

The primary cilium is a specialized organelle, present at the surface of most eukaryotic cells, whose main function is to detect, integrate and transmit intra- and extra-cellular signals. Its dysfunction usually results in a group of severe clinical manifestations nowadays termed ciliopathies. The latter can be of syndromic nature with multi-organ dysfunctions and can also be associated with a morbid obese phenotype, like it is the case in the iconic ciliopathy, the Bardet Biedl syndrome (BBS). This review will discuss the contribution of the unique context offered by the emblematic BBS for understanding the mechanisms leading to obesity via the involvement of the primary cilium together with identification of novel molecular players and signaling pathways it has helped to highlight. In the current context of translational medicine and system biology, this article will also discuss the potential benefits and challenges posed by

these techniques via multi-level approaches to better dissect the underlying mechanisms leading to the complex condition of obesity. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Davenport JR, Yoder BK. An incredible decade for the primary cilium : a look at a once-forgotten organelle. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 289 : F1159-69.
2. Basten SG, Giles RH. Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis. *Cilia* 2013 ; 2 : 6.
3. Yuan S, Sun Z. Expanding horizons : ciliary proteins reach beyond cilia. *Annu Rev Genet* 2013 ; 47 : 353-76.
4. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010 ; 123 : 499-503.
5. Kim S, Tsiokas L. Cilia and cell cycle re-entry More than a coincidence. *Cell Cycle* 2011 ; 10 : 2683-90.
6. Goto H, Inoko A, Inagaki M. Cell cycle progression by the repression of primary cilia formation in proliferating cells. *Cell Mol Life Sci* 2013 ; 70 : 3893-905.
7. Snell WJ, Pan J, Wang Q. Cilia and flagella revealed : from flagellar assembly in *Chlamydomonas* to human obesity disorders. *Cell* 2004 ; 117 : 693-7.
8. Ishikawa H, Marshall WF. Ciliogenesis : building the cell's antenna. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011 ; 12 : 222-34.
9. Afzelius BA. Cilia-related diseases. *J Pathol* 2004 ; 204 : 470-7.
10. Marshall WF. The cell biological basis of ciliary disease. *J Cell Biol* 2008 ; 180 : 17-21.
11. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies : an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006 ; 7 : 125-48.
12. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1533-43.
13. Myktyyn K, Nishimura DY, Searby CC, et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 435-8.
14. Nishimura DY, Searby CC, Carmi R, et al. Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2). *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 865-74.
15. Chiang AP, Nishimura D, Searby C, et al. Comparative genomic analysis identifies an ADP-ribosylation factor-like gene as the cause of Bardet-Biedl syndrome (BBS3). *Am J Hum Genet* 2004 ; 75 : 475-84.
16. Myktyyn K, Braun T, Carmi R, et al. Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 188-91.
17. Li JB, Gerdes JM, Haycraft CJ, et al. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. *Cell* 2004 ; 117 : 541-52.
18. Stone DL, Slavotinek A, Bouffard GG, et al. Mutation of a gene encoding a putative chaperonin causes McKusick-Kaufman syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 79-82.
19. Badano JL, Ansley SJ, Leitch CC, et al. Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 650-8.
20. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003 ; 425 : 628-33.
21. Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, et al. Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am J Hum Genet* 2005 ; 77 : 1021-33.
22. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 521-4.
23. Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, et al. Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 6287-92.
24. Stoetzel C, Muller J, Laurier V, et al. Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 2007 ; 80 : 1-11.

RÉFÉRENCES

25. Leitch CC, Zaghloul NA, Davis EE, et al. Hypomorphic mutations in syndromic encephalocoele genes are associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 443-8.
26. Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 674-81.
27. Kim SK, Shindo A, Park TJ, et al. Planar cell polarity acts through septins to control collective cell movement and ciliogenesis. *Science* 2010 ; 329 : 1337-40.
28. Otto EA, Hurd TW, Airik R, et al. Candidate exome capture identifies mutation of SDCAG8 as the cause of a retinal-renal ciliopathy. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 840-50.
29. Marion V, Stutzmann F, Gérard M, et al. Exome sequencing identifies mutations in LZTFL1, a BBSome and smoothened trafficking regulator, in a family with Bardet-Biedl syndrome with situs inversus and insertional polydactyly. *J Med Genet* 2012 ; 49 : 317-21.
30. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW, et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *J Med Genet* 2014 ; 51 : 132-6.
31. Aldahmesh MA, Li Y, Alhashem A, et al. IFT27, encoding a small GTPase component of IFT particles, is mutated in a consanguineous family with Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 3307-15.
32. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 74-8.
33. Gupta Sen P, Prodomou NV, Chapple JP. Can faulty antennae increase adiposity? The link between cilia proteins and obesity. *J Endocrinol* 2009 ; 203 : 327-36.
34. Mok CA, Héon E, Zhen M. Ciliary dysfunction and obesity. *Clin Genet* 2010 ; 77 : 18-27.
35. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013 : a systematic analysis for the Global burden of disease study 2013. *Lancet* 2014 ; 384 : 766-81.
36. Barness LA, Opitz JM, Gilbert Barness E. Obesity : genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A* 2007 ; 143A : 3016-34.
37. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 221-34.
38. Bardet G. On congenital obesity syndrome with polydactyly and retinitis pigmentosa (a contribution to the study of clinical forms of hypophyseal obesity 1920). *Obes Res* 1995 ; 3 : 387-99.
39. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014 ; 15 : 367-78.
40. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 15043-8.
41. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998 ; 1 : 271-2.
42. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001 ; 411 : 480-4.
43. Carmi R, Elbedour K, Stone EM, Sheffield VC. Phenotypic differences among patients with Bardet-Biedl syndrome linked to three different chromosome loci. *Am J Med Genet* 1995 ; 59 : 199-203.
44. Rahmouni K, Fath MA, Seo S, et al. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1458-67.
45. Seo S, Guo D-F, Bugge K, et al. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 1323-31.
46. Berbari NF, Lewis JS, Bishop GA, Askwith CC, Mykityn K. Bardet-Biedl syndrome proteins are required for the localization of G protein-coupled receptors to primary cilia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 4242-6.
47. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 879-84.
48. Marion V, Stöetzel C, Schlicht D, et al. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 1820-5.
49. Aksanov O, Green P, Birk RZ. BBS4 directly affects proliferation and differentiation of adipocytes. *Cell Mol Life Sci* 2014 ; 71 : 3381-92.
50. Berbari NF, Pasek RC, Malarkey EB, et al. Leptin resistance is a secondary consequence of the obesity in ciliopathy mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 7796-801.
51. Loktev AV, Jackson PK. Neuropeptide Y family receptors traffic via the Bardet-Biedl syndrome pathway to signal in neuronal primary cilia. *Cell Rep* 2013 ; 5 : 1316-29.
52. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO--the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014 ; 10 : 51-61.
53. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010 ; 463 : 666-70.
54. Lavebratt C, Almgren M, Ekström TJ. Epigenetic regulation in obesity. *Int J Obes (Lond)* 2012 ; 36 : 757-65.
55. Ortega FJ, Mercader JM, Catalán V, et al. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin Chem* 2013 ; 59 : 781-92.
56. David Brockman XC. Proteomics in the characterization of adipose dysfunction in obesity. *Adipocyte* 2012 ; 1 : 25-37.
57. Xie B, Waters MJ, Schirra HJ. Investigating potential mechanisms of obesity by metabolomics. *J Biomed Biotechnol* 2012 ; 2012 : 805683.
58. Li F, Jiang C, Larsen MC, et al. Lipidomics reveals a link between CYP11B1 and SCD1 in promoting obesity. *J Proteome Res* 2014 ; 13 : 2679-87.
59. Dahlman I, Elsen M, Tennagels N, et al. Functional annotation of the human fat cell secretome. *Arch Physiol Biochem* 2012 ; 118 : 84-91.
60. Malpique R, Figueiredo H, Esteban Y, et al. Integrative analysis reveals novel pathways mediating the interaction between adipose tissue and pancreatic islets in obesity in rats. *Diabetologia* 2014 ; 57 : 1219-31.
61. Kurland IJ, Accili D, Burant C, et al. Application of combined omics platforms to accelerate biomedical discovery in diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2013 ; 1287 : 1-16.
62. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within : gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci* 2013 ; 70 : 55-69.
63. Stevens A, De Leonibus C, Hanson D, et al. Network analysis : a new approach to study endocrine disorders. *J Mol Endocrinol* 2014 ; 52 : R79-93.
64. Meng Q, Mäkinen VP, Luk H, Yang X. Systems biology approaches and applications in obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2013 ; 7 : 73-81.
65. Delgehyr N, Spassky N. Cil primaire, cycle cellulaire et prolifération. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 976-9.
66. Paces-Fessy M. Cils et kystes rénaux. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1024-33.
67. Ezan J, Montcouquiol M. Les liens multiples entre les cils et la polarité planaire cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1004-10.
68. Bachmann-Gagescu R. Complexité génétique des ciliopathies et identification de nouveaux gènes. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1011-23.
69. Fort C, Bastin P. Élongation de l'axone et dynamique du transport intraflagellaire. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 955-61.

TIRÉS À PART

V. Marion

Bon de commande à retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |