



Satoshi Yoshiji, MD, PhD

Chercheur associé, Institut Lady Davis de recherches médicales
Professeur adjoint, département de génétique humaine, Université McGill



Tianyuan Lu, PhD

Professeur adjoint, Université de Wisconsin-Madison



Guillaume Butler-Laporte, MD, MSc

Chercheur principal, Institut Lady Davis de recherches médicales
Professeur adjoint, division des maladies infectieuses, Université McGill



Brent Richards, MD, MSc

Chercheur chevronné,
Institut Lady Davis de recherches médicales
Professeur, départements de médecine, de génétique humaine, et d'épidémiologie, biostatistique et santé au travail, Université McGill

**nature
genetics**

Une analyse protéogénique intégrative identifie l'endotrophine dérivée de COL6A3 comme médiateur de l'effet de l'obésité sur la maladie coronarienne

Satoshi Yoshiji, Tianyuan Lu, Guillaume Butler-Laporte, Julia Carrasco-Zanini-Sanchez, Chen-Yang Su, Yiheng Chen, Kevin Liang, Julian Daniel Sunday Willett, Shidong Wang, Darin Adra, Yann Ilboudo, Takayoshi Sasako, Satoshi Koyama, Tetsushi Nakao, Vincenzo Forgetta, Yossi Farjoun, Hugo Zeberg, Sirui Zhou, Michael Marks-Hultström, Mitchell J. Machiela, Rama Kaalia, Hesam Dashti, Melina Claussnitzer, Jason Flannick, Nicholas J. Wareham, Vincent Mooser, Nicholas J. Timpson, Claudia Langenberg, et J. Brent Richards.

L'obésité augmente fortement le risque de maladies cardiométaboliques, mais les médiateurs sous-jacents de cette relation ne sont pas encore bien compris.

Étant donné que l'obésité influence fortement les niveaux de protéines circulantes, nous avons étudié des protéines qui médient les effets de l'obésité sur la maladie coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et le diabète de type 2. En intégrant la randomisation mendélienne en deux étapes à l'échelle du protéome, la colocalisation, l'épigénomique et le séquençage d'ARN monocellulaire, nous avons identifié cinq médiateurs et donné la priorité au collagène de type VI $\alpha 3$ (COL6A3).

Les niveaux de ces protéines, y compris COL6A3, pourraient potentiellement être diminués par une réduction de la graisse corporelle, ce qui indique leur potentiel d'action clinique. Les niveaux de COL6A3 ont fortement augmenté en fonction de l'indice de masse corporelle et du risque accru de maladie coronarienne. Notamment, le produit de l'extrémité carboxyle de COL6A3, l'endotrophine, est à l'origine de cet effet. COL6A3 était fortement exprimé dans les types de cellules et les tissus liés à la maladie.

Enfin, nous avons constaté que la réduction de la graisse corporelle pouvait réduire les concentrations plasmatiques d'endotrophine dérivée du COL6A3, ce qui indique une façon traitable de modifier les concentrations d'endotrophine.

En résumé, notre étude fournit des preuves que l'endotrophin agit comme un médiateur causal dans la relation entre l'obésité et la CAD chez les humains. Étant donné que nous avons constaté qu'une réduction des niveaux de COL6A3 et de son produit clivé l'endotrophine peut réduire le risque de CAD sans résultats indésirables apparents sur la santé, cibler directement l'endotrophine pourrait être une approche thérapeutique attrayante qui peut être particulièrement efficace chez les personnes souffrant d'obésité. Nous fournissons des informations exploitables sur la façon dont les protéines circulantes médient les effets de l'obésité sur les maladies cardiométaboliques et priorisons l'endotrophine comme cible thérapeutique potentielle.