

## La leptine a-t-elle ou non un effet direct sur les cellules $\beta$ -pancréatiques ?

Plusieurs études récentes posent la question d'un effet direct de la leptine sur la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Cette question est légitime au vu de trois arguments : (1) une augmentation de réponse insulinosécrétoire est l'un des premiers défauts métaboliques observés chez la souris *ob/ob*, dépourvue de leptine, et chez le rat *fa/fa*, porteur d'une mutation invalidante sur le gène de son récepteur ; (2) l'injection de leptine à des souris *ob/ob* améliore l'hyperinsulinémie, indépendamment de la réduction des ingestats ; et, (3), les cellules  $\beta$ -pancréatiques synthétisent la forme longue du récepteur qui a été impliquée dans la transmission du signal leptinique (*m/s n° 1*, vol. 13, p. 99). Comme cela a été rapporté récemment dans ce journal (*m/s n° 10*, vol. 13, p. 1200), Emilsson *et al.* [1] et Kieffer *et al.* [2] décrivent un effet inhibiteur de la leptine sur la sécrétion d'insuline basale et stimulée par le glucose dans les îlots de Langerhans de souris *ob/ob*. En revanche, dans un article antérieur, Leclercq-Meyer *et al.* [3] démontraient l'absence d'effet de la leptine dans un modèle de pancréas isolé perfusé de rat normal. Parmi les paramètres expérimentaux pouvant rendre compte de cette divergence, les doses de leptine utilisées sont importantes à considérer. Il faut remarquer à ce propos que, si les concentrations sanguines efficaces de leptine restent à déterminer, la leptinémie mesurée chez l'homme et chez les rongeurs est de l'ordre de 0,1 à 0,2 nM (1,6 à 3,2 ng/ml) chez l'individu normal, atteignant des valeurs rarement supérieures à 3 nM (50 ng/ml) chez les obèses. Même en admettant que la leptine soit sensible à la protéolyse *in vitro*, il semble difficile d'attribuer une signification physiologique à des effets observés à des concentrations de 100 et même 1 600 ng/ml telles qu'elles ont été utilisées, respectivement, par Kieffer *et al.* et Emilsson *et al.* Leclercq-Meyer *et al.*, au contraire, ont utilisé une dose de leptine de 16 ng/ml, plus compatible avec la leptinémie physiologique. Il faut noter, en outre, que les îlots de souris *ob/ob* présentent des ano-

malies de réponse insulinosécrétoire qui se maintiennent *in vitro*. Les résultats obtenus dans ce modèle peuvent donc difficilement être extrapolés aux îlots normaux.

Dans notre laboratoire, nous n'avons pas observé d'effet de la leptine à dose « physiologique » (10 ng/ml) sur la sécrétion d'insuline basale ou stimulée par le glucose dans les îlots isolés de souris et de rats normaux [4], en bon accord avec les résultats obtenus sur pancréas isolé de rat normal [3]. Cependant, lorsque la sécrétion est potentialisée par une stimulation de la voie de l'AMP cyclique (en présence d'un inhibiteur de phosphodiesterase, l'isobutyl-méthylxanthine, IBMX) ou par une stimulation de la voie de la phospholipase C (en présence d'un agoniste cholinergique, le carbachol), alors la leptine exerce un effet inhibiteur de 30 % à 40 %. Ces observations nous conduisent à émettre l'hypothèse que, dans l'îlot normal, la leptine agirait essentiellement sur les systèmes potentialisateurs et non sur la voie principale de couplage entre l'augmentation de la concentration de glucose et la sécrétion d'insuline. Une autre étude récente suggère que ce serait également le cas dans les îlots de souris *ob/ob*. Dans ce dernier travail, Chen *et al.* [5] démontrent que la leptine diminue spécifiquement la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et l'acétylcholine, sans affecter ni la sécrétion basale ni la sécrétion stimulée par le glucose seul. Cette dernière observation est en totale contradiction avec les études précédentes [1, 2] ! De plus, des expériences de perfusion ont révélé que cet effet de la leptine est apparent en moins de 5 minutes [4, 5]. Par quel mécanisme l'hormone exerce-t-elle cette action, dont la rapidité semble incompatible avec une modification de la transcription de gènes répondant à la voie Jak/STAT activée par liaison de la leptine à son récepteur (*m/s n° 1*, vol. 13, p. 99) ? On peut émettre l'hypothèse que la leptine est capable de modifier l'état de phosphorylation de protéines régulatrices par un mécanisme pour l'instant encore inconnu, mais qui pourrait faire intervenir des kinases de type Jak. Il faut remarquer que l'hormone

modifie la transmission synaptique dans l'hypothalamus en quelques minutes [6], ce qui constitue un autre effet « rapide » de l'hormone. Par ailleurs, Spanswick *et al.* viennent de montrer que la leptine est capable d'inhiber les neurones hypothalamiques en activant un canal potassium dépendant de l'ATP, ce qui provoque un courant potassique sortant et une hyperpolarisation membranaire [7]. Ces effets sont obtenus lorsque des tranches de tissu hypothalamique sont traitées par des concentrations supra-physiologiques de leptine, variant de 4 à 50 nM (64 à 800 ng/ml). Un effet maximal est enregistré en 5 à 15 minutes dès la plus faible concentration de leptine. Ces effets sont bloqués par les sulfonilurées. Un effet similaire est noté au niveau des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans [2]. Ces résultats suggèrent que l'une des cibles de la régulation rapide par la leptine pourrait être l'un des constituants du système canal potassium dépendant de l'ATP/récepteur des sulfonilurées (*m/s n° 2*, vol. 13, p. 276).

Quelle est la signification physiologique de nos observations ? L'effet inhibiteur de la leptine pourrait servir à contrôler une hypersécrétion d'insuline en réponse au repas. Ainsi, chez des individus de poids élevé dont la leptinémie commence à augmenter, l'hormone exercerait un effet protecteur contre l'hyperinsulinisme postprandial, retardant l'apparition d'une obésité franche.

V.P.

M.G.M.

- Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islet and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-6.
- Kieffer TJ, Hellers RS, Leech CA, Holz GC, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic  $\beta$  cells. *Diabetes* 1997; 46: 1087-93.
- Leclercq-Meyer V, Considine RV, Sener A, Malaisse WJ. Do leptin receptors play a functional role in the endocrine pancreas? *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 794-8.
- Poitout V, Rouault C, Guerre-Millo M, Briaud I, Reach G. *Endocrinology*, sous presse.
- Chen NG, Swick AG, Romsos DR. Leptin constrains acetylcholine-induced insulin secretion from pancreatic islets of *ob/ob* mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 1174-9.
- Glaum SR, Hara M, Bindokas VP, Lee CC, Polonsky KS, Bell GI, Miller RJ. Leptin, the *obese* gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 230-5.
- Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford MLJ. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390: 521-5.