L'insuline, gène cible de la **leptine?** Une grande majorité des obésités communes est caractérisée par une hyperleptinémie et un hyperinsulinisme, qui signent un état de résistance à chacune des deux hormones. Plusieurs travaux récents s'accordent à montrer que la leptine exerce un contrôle négatif sur la sécrétion d'insuline par les îlots de Langherhans $(m/s n^{\circ} 2,$ vol. 14, p. 227). Cependant, les mécanismes moléculaires responsables de cet effet sont loin d'être élucidés. La leptine pourrait agir à la fois indirectement, par l'intermédiaire d'une stimulation du système nerveux sympathique, et directement sur les cellules β qui expriment la forme longue de son récepteur (*m/s* 1997, *n*° 10, *p*. 1200). Au niveau cellulaire, au moins deux événements interviennent en réponse à la leptine : l'ouverture des canaux potassiques et l'activation de la phosphodiestérase 3B qui provoquent respectivement une chute des concentrations de calcium et d'AMPc, conduisant à la diminution de la sécrétion d'insuline. Les travaux du groupe de J.F. Habener [1] dévoilent une nouvelle cible de la leptine dans la cellule β: le gène de l'insuline lui-même. Les auteurs montrent que la leptine diminue la concentration d'ARNm de pro-insuline dans des îlots de souris ob/ob et dans une lignée d'insulinome de rat (cellules INS-1). Cet effet n'est apparent que face à une stimulation de l'expression du gène par de fortes concentrations de glucose ou par le GLP-1 (glucagon-like-peptide 1). L'inhibition de l'activité du promoteur du gène de l'insuline par la leptine démontre un effet transcriptionnel, géré par une séquence en amont de la région régulatrice proximale contenant un élément de réponse au glucose (E2: A3/4) et un CRE (cyclic AMP response element). Ces observations révèlent un nouveau gène cible de la leptine, ce qui devrait faciliter le décryptage des mécanismes moléculaires impliqués dans les effet géniques de l'hormone. L'effet transcriptionnel de la

leptine est identique en présence et en absence de diazoxide, suggérant qu'il est indépendant de l'ouverture des canaux potassiques, contrairement à l'effet de l'hormone sur la sécrétion d'insuline. Des voies de signalisation leptiniques différentes pourraient donc co-exister dans la cellule \(\beta \). En conclusion, et en accord avec une étude précédente [2], les auteurs suggèrent que la leptine contrôle négativement la production d'insuline dans les conditions dans lesquelles celle-ci est fortement stimulée, en réponse au repas par exemple. Un double niveau de frein, à court et à long terme, permettrait d'éviter une surproduction chronique d'insuline. Dernière minute: un effet similaire de la leptine est obtenu sur îlots humains [3], ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle un dérèglement de ce système chez l'obèse leptinorésistant pourrait participer au développement de l'hyperinsulinisme.

 Seufert J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 674-9.]
 Poitout V, et al. Endocrinology 1998; 139: 822-6.]
 Seufert J, et al. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 670-6.]

Hypoglycémie et hypersensibilité à l'insuline chez des souris déficientes en sous-unité p85\alpha de la phospho-inositide 3-kinase. La phospho-inositide 3-kinase (PI3K) joue un rôle important de signalisation dans plusieurs processus biologiques. De très nombreux travaux ont montré qu'elle constitue un relais crucial dans la transmission du signal insulinique grâce à son association hormono-dépendante à la protéine adaptatrice IRS (insulin receptor substrate) (m/s 1998, n°5, p. 644). La PI3K est constituée d'une sous-unité catalytique et d'une sousunité régulatrice. Cette dernière comprend plusieurs isoformes, certaines étant issues du même gène par initiation et épissage différentiels (p85 α , p50 α , p55 α) [1]. La brève précédente décrit les conséquences immunitaires de l'invalidation du gène codant pour ces trois sous-unités (m/s 1999, n°4, p. 569). Terauchi et al. ont, quant à eux, procédé différemment. Ils ont réussi à invalider spécifiquement l'isoforme principale (p85 α) en ciblant le premier exon codant pour cette protéine, et en respectant l'intégrité des exons codant pour les deux autres isoformes et les régions régulatrices correspondantes [2]. Les souris mutantes ainsi obtenues sont parfaitement viables. La surprise est cependant venue de l'étude du contrôle du métabolisme glucidique par l'insuline. En effet, étant donné le rôle de l'enzyme PI3K dans la transmission du signal hormonal, on aurait pu s'attendre à une signalisation défectueuse et à une certaine forme de résistance à l'insuline. C'est tout le contraire qui est observé. Non seulement les souris mutantes sont hypoglycémiques, mais leur sensibilité à l'insuline est accrue, ce qui est suggéré par les études in vivo et démontré par l'étude du transport de glucose dans des cellules isolées. Les auteurs montrent que les cellules musculaires et les adipocytes expriment toujours une activité PI3kinase stimulable par l'insuline malgré l'absence de la sous-unité p85α. Des expériences d'immunoprécipitation assez élégantes ont permis aux auteurs de montrer que l'absence d'association entre la protéine IRS 1 et la p85α était compensée par une association accrue entre la protéine adaptatrice et les isoformes p50α et p55α. Il en est de même pour l'association avec la sous-unité catalytique. Les auteurs montrent enfin que l'insuline stimule la production de phosphatidyl inositol 3,4,5 phosphate dans les adipocytes de souris mutantes de manière plus prolongée et plus intense que dans ceux des souris normales. Ceci se traduirait par une augmentation de la translocation des transporteurs de glucose vers la membrane plasmique, une meilleure efficacité de transport et en conséquence une hypoglycémie. Reste à savoir pourquoi les iso-

m/s n° 4, vol. 15, avril 99 569

formes p 50α et p 55α sont plus efficaces que la p 85α dans la transmisson du signal insulinique. En tout cas ce travail conforte l'hypothèse de l'implication de la PI3K dans les effets de l'insuline, ce qui était jusqu'à présent suggéré grâce à l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques ou supposés tels.

[1. Shepherd PR, et al. Biochem J 1998; 333: 471-90.] [2. Terauchi Y, et al. Nat Genet 1999; 21: 230-5.]

Pourquoi nous ne sommes pas égaux devant la prise de poids! Chez les individus normopondéraux, la dépense énergétique compense l'apport de calories, ce qui permet le maintien d'un poids stable sur de longues périodes. Si pour certains cet équilibre est obtenu sans effort, pour d'autres, il résulte d'un combat de tous les instants pour contrôler la prise alimentaire et augmenter l'exercice physique. Les travaux de C. Bouchard ont clairement établi la part génétique de la propension à la prise de poids face à la suralimentation, qui peut varier du simple au triple d'un individu à l'autre mais est concordante entre paires de jumeaux identiques [1]. Quel est le mécanisme physiologique à la base de ce phénomène? Une étude de M.D. Jensen réalisée chez l'homme à la Mayo Clinic (Rochester, MN, USA) met en cause la thermogenèse non induite par l'exercice ou NEAT (non exercise activity thermogenesis) [2]. Cette composante de la dépense énergétique a toujours été difficile à appréhender. Le tour de force de cette équipe a consisté à allier aux techniques modernes de mesure de la composition corporelle (DEXA: dual X-ray absorptiometry) et de la dépense énergétique (eau doublement marquée et calorimétrie indirecte), un contrôle strict des calories ingérées et de l'activité physique maintenue constante pendant la durée de l'étude. Seize volontaires sains ont été soumis à une période de suralimentation de 8 semaines à

1000 kcal/j au-dessus de leur prise alimentaire de maintien, établie préalablement sur une période de 2 semaines. En réponse à ce stress nutritionnel, la prise de poids a varié de 1 à 7 kg suivant les individus, 39 % des calories en excès étant stockées sous forme de graisse et 4 % sous forme de masse maigre. Le reste a été dissipé sous forme de chaleur, 8 % par une augmentation du métabolisme de base, 14 % par une augmentation de la thermogenèse postprandiale et 33 % par une augmentation de l'activité physique. L'activité physique volontaire étant identique avant et après la période de suralimentation, la plus grande partie des calories en excès semble donc avoir été dissipée par une augmentation de la NEAT. De fait, c'est ce paramètre qui présente la plus grande variabilité individuelle en réponse à la suralimentation. En outre, une étroite corrélation négative entre la variation de NEAT et la prise de masse grasse (r = -0.77; p < 0,001) a été observée, les individus ayant pris le moins de poids étant ceux dont la NEAT a le plus augmenté. Il s'avère que les 4 femmes incluses dans l'étude ont été celles dont la NEAT a le moins augmenté. Que représente exactement ce paramètre dans la vie de tous les jours? Comment stimuler cette dépense énergétique involontaire? La NEAT varie-t-elle avec le sexe et avec l'âge? Autant de questions soulevées par cet article qui permet de déculpabiliser les individus prédisposés à la prise de poids sans toutefois apporter une réponse simple à leurs espoirs d'une prévention de l'obésité!

[1. Pérusse L, et al. Med Sci 1998; 14: 914-24.]

[2. Levine JA, et al. Science 1999; 283: 212-4.]

La famille TNF est heureuse de faire part... Le petit dernier des TNF est une protéine transmembranaire de type II qui ne ressemble aux autres membres qu'à hauteur de

20-30 % seulement [1]. Exprimé principalement par les cellules de type endothélial, il a été appelé VEGI (vascular endothelial growth inhibitor) pour sa capacité d'en inhiber la croissance. Il est aussi capable de supprimer totalement la croissance tumorale provoquée par l'injection, chez une souris syngénique, d'une lignée issue d'un cancer murin du côlon. L'examen histologique in vivo montre une réduction significative de la vascularisation des tumeurs. In vitro, la même lignée tumorale n'est pas bloquée par la transfection du VEGI alors que la croissance des cellules endothéliales est fortement inhibée par du milieu conditionné provenant de cellules transfectées avec un vecteur codant pour VEGI. Le VEGI n'est donc pas cytotoxique mais, pour les cellules cancéreuses, agit comme un inhibiteur d'angiogenèse. Il sera intéressant dans le futur de voir si le mécanisme d'action du VEGI passe par l'apoptose des cellules endothéliales (comme ses cousins de la famille TNF) et, surtout, si son efficacité s'étend à tout type de tumeur solide.

[1. Zhai Y, et al. FASEB J 1999; 13: 181-9.]

14-20 novembre 1999
2º Conférence Internationale
de Virologie
et de Microbiologie (CIVm²)
Yaoundé - Cameroun

Contact : Pr Njayou Mounjohou Président du Comité d'Organisation B.P. 2001, Messa, Yaoundé, Cameroun

> Tél.: (237) 21 43 10 Fax: (237) 21 43 10 (237) 23 27 09 E-mail: ebola@camnet.cm

Langues de la conférence : Français et Anglais (Traduction simultanée disponible)