

## Récepteurs de la mélanocortine et obésité humaine

Plus de six milliards d'êtres humains vivent sur notre planète. La moitié est sous-alimentée, l'autre moitié souffre de plus en plus des maladies de la pléthore, et en premier lieu d'obésité et de diabète. En pratique clinique courante, l'obésité de l'adulte est définie par le niveau d'index de masse corporelle (BMI, *body mass index* en kg/m<sup>2</sup>). Les sujets dont l'index est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> sont considérés comme obèses et ceux dont l'index est supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> sont considérés comme ayant une obésité massive. Près de 30% des Américains sont obèses, et si, en Europe, la prévalence de l'obésité est plus faible chez l'adulte, le nombre d'enfants obèses a doublé dans les cinq dernières années (15% aujourd'hui) (*m/s* 2000, n°4, p. 574). Or, nous ne disposons aujourd'hui d'aucun médicament efficace contre l'obésité, en raison, principalement, de nos connaissances imparfaites des bases moléculaires de ces maladies. L'étude de modèles murins d'obésité monogénique (*souris ob/ob, db/db, fat/fat, tubby*) a cependant permis des progrès importants dans la compréhension des mécanismes de régulation du métabolisme énergétique (*revue dans* [1]). La leptine, hormone de satiété bien connue des lecteurs de *m/s*, est sécrétée par les adipocytes. Elle agit principalement au niveau de l'hypothalamus, mais aussi dans plusieurs tissus périphériques. Chez la souris, la leptine contrôle non seulement la prise alimentaire et la thermogénèse, mais aussi le métabolisme glucidique et les fonctions reproductrices (*m/s* 1998, n°3, p. 349). Au niveau de l'hypothalamus, la liaison de la leptine sur son récepteur provoque une baisse de la sécrétion d'un stimulant de la prise alimentaire, le neuropeptide Y (*m/s* 1998, n°4, p. 496). D'autre part, une autre voie semble jouer un rôle majeur dans l'action satiétogène de la leptine: il

s'agit de la voie de l' $\alpha$ MSH ou mélanocortine [2]. Cette hormone est produite à partir du clivage de la pro-opiomélanocortine (POMC). Ses récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines

G, ils sont exprimés dans la peau (MC1-R), la glande surrénale (MC2-R), le système nerveux central en particulier l'hypothalamus (MC3-R et MC4-R), ou ont une expression plus ubiquitaire (MC5-R). Le rôle de cette voie avait été suggéré devant l'inhibi-

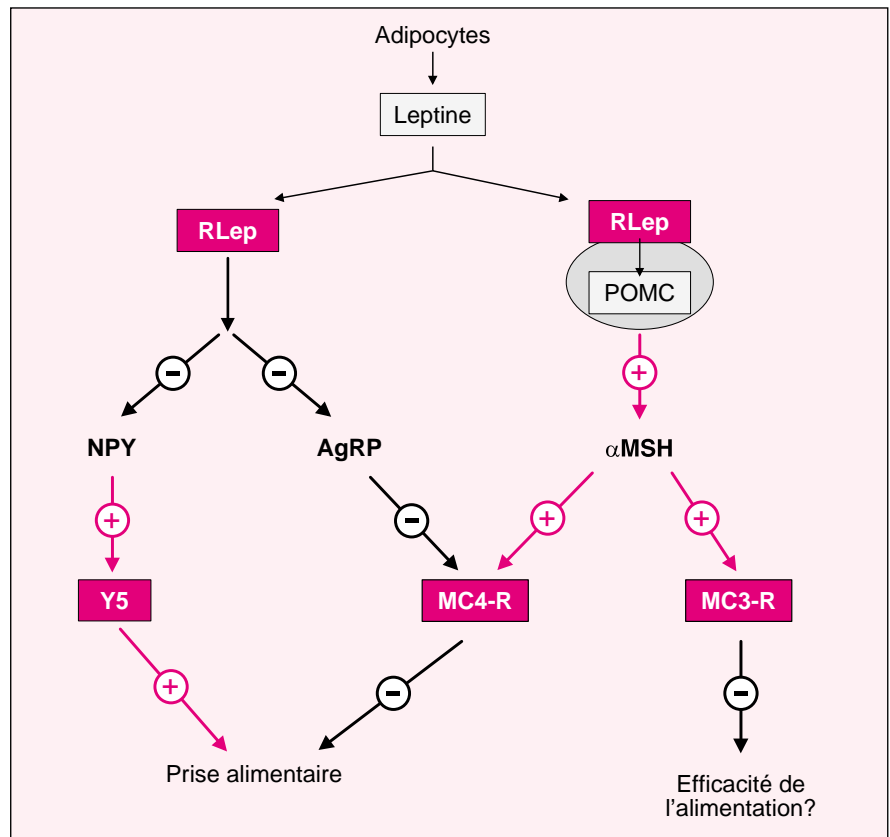


Figure 1. **Régulation centrale de la prise alimentaire.** Dans l'hypothalamus, le neuropeptide Y (NPY) stimule la prise alimentaire, tandis que la mélanocortine ou  $\alpha$ MSH issue du clivage de la POMC provoque, après la liaison à son récepteur MCR4-R, une inhibition de la prise alimentaire. La protéine Agouti related protein (AgRP) synthétisée aussi dans l'hypothalamus est un inhibiteur compétitif de la liaison de l' $\alpha$ MSH sur son récepteur. Enfin, l' $\alpha$ MSH pourrait aussi, en se liant à son récepteur MCR3-R, diminuer l'efficacité de la prise alimentaire. La leptine, sécrétée par les adipocytes, se lie à ses récepteurs (RLep) localisés sur les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus, et contrôle ce réseau neuropeptidergique en inhibant la synthèse de NPY et de AgRP et en stimulant celle de POMC et donc de  $\alpha$ MSH. Chez l'homme, seules des mutations touchant les gènes codant pour la leptine, son récepteur, la POMC et MC4-R ont été impliquées dans l'obésité.

tion de la prise alimentaire observée chez des rats après une injection intracérébro-ventriculaire d'agonistes de l' $\alpha$ MSH. On sait aussi maintenant que l'obésité, de transmission autosomique dominante, des souris *Yellow (A<sup>y</sup>)* est due à l'expression ubiquitaire exagérée de la protéine *Agouti*, un inhibiteur compétitif de l' $\alpha$ MSH, qui agit non seulement sur les récepteurs mélanocytaires MC1-R, mais aussi hypothalamiques MC4-R ([3], et *m/s 1998, n° 4, p. 496*).

Chez l'homme, certaines obésités monogéniques ont été également caractérisées. Ainsi, deux mutations inactivatrices du gène de la leptine ont été identifiées dans des familles consanguines ([4, 5], et *m/s 1997, n° 10, p. 1201*). Une mutation homozygote du récepteur de la leptine a aussi été trouvée chez une famille kabyle : dans ce cas, il existe une « résistance » aux effets de la leptine qui est inefficace, même sécrétée en excès ([6], et *m/s 1998, n° 5, p. 675*). Ces anomalies génétiques entraînent une obésité massive développée dès les premiers mois de la vie, et associée à des troubles du comportement alimentaire. De plus, les sujets porteurs de ces mutations présentent d'autres anomalies endocriniennes : hypogonadisme hypogonadotrophique, insuffisance somatotrope et insuffisance thyroïdienne. Le traitement des sujets déficients en leptine par de l'hormone recombinante entraîne une régression de ces symptômes. Enfin, de rares mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène POMC ont aussi été décrites. Elles sont responsables d'un défaut de synthèse d'ACTH et d' $\alpha$ MSH, et conduisent à l'association d'une obésité sévère précoce, d'une insuffisance surrénalienne, et d'une couleur rousse des cheveux [7]. Toutes ces obésités monogéniques humaines récessives ont en commun leur rareté, leur sévérité extrême, leur début dans les 3 premiers mois de la vie, et leur caractère « syndromique » lié à l'atteinte simultanée de plusieurs fonctions endocriniennes.

La cible hypothalamique de l' $\alpha$ MSH, le récepteur 4 de la mélanocortine, est un excellent gène candidat de l'obésité non syndromique. Les souris chez lesquelles MC4-R avait été

invalidé développent en effet une obésité morbide et une hyperphagie, les souris hétérozygotes présentant une obésité moins sévère [8]. Chez l'homme, des mutations hétérozygotes de MC4-R sont responsables d'une forme monogénique dominante d'obésité, mais ici il n'existe aucune autre anomalie endocrinienne associée. Deux mutations qui entraînent l'expression d'un récepteur MC4-R tronqué inactif ont d'abord été identifiées ([9, 10], et *m/s 1998, n° 11, p. 1277*). Dans la famille française étudiée, la mutation de MC4-R coségrégait avec une obésité morbide isolée chez 5 patients sur trois générations. Deux études récentes permettent maintenant de mesurer réellement l'impact du gène codant pour MC4-R dans l'obésité humaine, et de comprendre certains des mécanismes conduisant au surpoids [11, 12]. Tout d'abord, il s'avère que les anomalies du gène MC4-R constituent la première cause génétique d'obésité : plus de 4 % des sujets français sévèrement obèses avec des antécédents familiaux de surpoids sont en effet porteurs de mutations de MC4-R (*Tableau I*). Les caractéristiques cliniques de ces sujets hétérozygotes ne sont pas distinguables des autres obèses, en dehors d'une tendance à un début plus précoce du surpoids. La pénétrance des mutations, variable selon les familles, est souvent presque complète, à l'exception notable d'une mutation entraînant un décalage de

lecture très précoce censé abolir la synthèse du récepteur. L'expression des mutants MC4-R révèle une diminution partielle ou totale des capacités de liaison du ligand sur le récepteur, ou des capacités d'activation par le ligand. Cependant, la mutation L250Q paraît constitutionnellement active tout en étant associée au même phénotype d'obésité. La proportion de mutations MC4-R retrouvée parmi des enfants britanniques sélectionnés pour leur obésité sévère est similaire à celle de l'étude française. Dans toutes ces familles, l'obésité est transmise selon un mode dominant. Il existe toutefois une exception dans une famille consanguine dans laquelle les cinq enfants atteints d'obésité sévère avaient une mutation homozygote de MC4-R. Les sujets hétérozygotes de cette famille n'étaient pas obèses et l'étude fonctionnelle de cette mutation a montré une baisse d'activité intermédiaire entre la forme normale et les autres mutations. Phénotypiquement, ces enfants porteurs d'une mutation MC4-R ont une hyperphagie, une grande taille, un hyperinsulinisme sans atteinte des gonades et une augmentation de la densité osseuse.

Dans un commentaire associé à ces deux articles du *Journal of Clinical Investigation*, Roger Cone s'interroge sur la possibilité que l'haplo-insuffisance du MC4-R fasse partie de ce que l'on appelle le *thrifty genotype*, qui conduirait certaines populations humaines ou certains sujets à mettre

**Tableau I.** Mutations du récepteur 4 de la mélanocortine dans la population française d'obèses et dans deux populations de sujets normo-pondéraux (adapté de [1]).

Mutation	Effet sur la séquence protéique	Obèses (n = 209)	Témoins 1 (n = 254)	Témoins 2 (n = 112)
A-307-G	Val103 Ile	8	8	3
A-751-C	Ile251Leu	3	3	0
C-593-T	Silencieuse	1	nd	1
47-48insG	16 + 12 acides aminés	1	0	0
A-31-G	Thr11Ser	1	0	0
C-52-T	Arg18Cys	1	0	0
C-449-T	Thr150Ile	1	0	0
A-508-G	Ile170Val	1	0	0
C-493-T	Arg165Trp	1	0	0
T-749-A	Leu250Gln	1	0	0
T-902-C	Ile301Thr	1	0	0

plus facilement en réserve l'énergie sans compromettre pour autant leur survie ou leurs capacités à se reproduire [13]. Si cela était vrai, MC4R deviendrait une cible idéale pour de nouvelles molécules contre l'obésité et le diabète. Enfin, l'obtention récente de souris invalidées pour le gène codant pour l'autre récepteur hypothalamique de l' $\alpha$ MSH, MC3-R, souligne à nouveau le caractère complexe de la régulation centrale de l'obésité [14, 15]. Les souris mutantes ont en effet une augmentation de leur masse grasseuse mais, contrairement aux souris invalidées pour MC4R qui sont hyperphagiques, leur apport alimentaire n'est pas excessif. Leurs dépenses énergétiques de bases sont également normales. On observe en fait une augmentation de leur gain de poids et de masse grasseuse par calorie ingérée, et une mauvaise résistance au régime riche en graisse, ce qui pourrait être expliqué, au moins en partie, par une diminution de leur activité physique. On peut également souligner que les souris déficientes pour les deux récepteurs ont une obésité encore plus sévère que les simples mutants. Un rôle potentiel de MC3-R dans l'obésité humaine n'est cependant pas encore prouvé, aucune mutation n'ayant été identifiée chez des patients obèses ou diabétiques [16].

1. Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51.
2. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
3. Lu D, Willard D, Patel IR, et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799-802.
4. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
5. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-5.
6. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
7. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-7.
8. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-41.
9. Vaisse C, Clement K, Guy GB, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-4.
10. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity *Nat Genet* 1998; 20: 111-2.
11. Vaisse C, Clément K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253-62.

12. Farooqi S, Yeo GSH, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000; 106: 271-9.
13. Cone RD. Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor: part of a thrifty genotype? *J Clin Invest* 2000; 106: 185-7.
14. Chen AI, Marsh DJ, Trumbauer ME, et al. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet* 2000; 26: 97-102.
15. Butler AA, Kesterson RA, Khong K, et al. A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse. *Endocrinology* 2000; 141: 3518-21.
16. Hani, et al. Naturally occurring mutations in the melanocortin receptor 3 gene (MC3R) are not associated with type 2 diabetes mellitus in French caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 (sous presse).

### Philippe Froguel

Centre génomique de Barth's and London, Queen Mary Westfield and Westfield College (University of London, Saint Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry), 156. Sciences Building, Charterhouse Square, Londres EC1M-6BQ, Grande-Bretagne, et CNRS-Institut de Biologie, Institut Pasteur de Lille, 1, rue Calmette, 59000 Lille, France.

## Année Universitaire 2000-2001, Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) en addictologie

### Une mesure du plan triennal

Dans le cadre du plan triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances, adopté par le Gouvernement le 16 juin 1999, un certain nombre de mesures visaient à améliorer la formation initiale et continue des médecins.

En effet, il est nécessaire de permettre aux personnes ayant acquis des compétences en toxicomanie, en alcoologie et en tabacologie d'avoir une reconnaissance universitaire.

### Comment il se déroule ?

Il est mis en place sur deux ans et comporte deux volets de formation :

- une « théorique » (120 heures d'enseignement) constituée de 6 modules (problématique générale, santé publique : aspects sociaux et législatifs, approche spécifique des addictions, les conduites à tenir),
- une « pratique » comportant 4 semestres de stages validants.

### Comment s'inscrire ?

Chaque interne, médecin ou spécialiste qui souhaite s'inscrire est invité à prendre contact au secrétariat du 3<sup>e</sup> cycle de sa faculté de Médecine d'origine.

**Contact presse : MILDT - Patrick Chanson - Tél. : 01 40 56 62 88.**