

La ghréline : contrôle coordonné de la croissance et de l'équilibre énergétique

La ghréline, un nouveau neuropeptide de 28 acides aminés ainsi nommé en raison de son effet stimulateur sur la sécrétion d'hormone de croissance (GH), a été récemment isolée à partir de l'estomac de rat en utilisant comme test biologique une lignée cellulaire transfectée avec le récepteur des GH sécrétagogues (GHS-R) [1]. D'un point de vue structural, la ghréline est un peptide tout à fait singulier dans la mesure où le radical hydroxyle du résidu sérine en position 3 est substitué par un groupement octanoyl, acylation qui s'avère indispensable à l'activité biologique du peptide [1]. La ghréline est produite principalement par des glandes logées dans la paroi de l'estomac, ce qui suggère que le peptide pourrait être libéré par les cellules endocrines gastriques dans la circulation générale pour aller agir au niveau des cellules somatotropes hypophysaires (*m/s 2000, n°4, p. 555*). Toutefois, les GHS-R ne sont pas uniquement localisés au niveau de l'adénohypophyse, mais aussi largement distribués dans le système nerveux central [2, 3]. Le gène de la ghréline étant lui-même exprimé dans certains neurones hypothalamiques [1], on pouvait légitimement s'attendre à ce qu'elle ait, en plus de son action hypophysiotrope, divers effets au niveau du cerveau.

Plusieurs articles publiés récemment concourent à démontrer que la ghréline est un puissant régulateur du comportement alimentaire [4-7]. L'injection par voie intracérébroventriculaire (ICV) d'une dose unique de ghréline augmente fortement la prise de nourriture chez le rat [5, 7]. Par ailleurs, l'infusion chronique de ghréline pendant 7 à 12 jours, à l'aide d'une mini-pompe osmotique, provoque une augmentation de 50 % de la prise de poids [4, 7]. L'effet

orexigène de la ghréline est mimé par le GHRP-6, un hexapeptide synthétique agoniste du GHS-R [5, 7]. Inversement, l'administration ICV d'anticorps contre la ghréline diminue sensiblement la prise de nourriture, ce qui indique que le peptide endogène exerce probablement un effet tonique sur le comportement alimentaire [7]. De manière inattendue, l'administration intrapéritonéale de ghréline stimule également la prise de nourriture, ce qui laisse penser que le groupement octanoyl pourrait faciliter le passage du peptide au travers de la barrière hématoencéphalique [5]. A l'appui de cette hypothèse, l'action orexigène de la ghréline est indépendante de son effet stimulateur sur la sécrétion de GH puisqu'elle s'observe également chez le rat nain déficient en hormone de croissance [4, 7]. Par ailleurs, le jeûne provoque une forte augmentation des taux de ghréline plasmatique [4], ce qui suggère que le peptide exerce un rôle physiologique dans le contrôle du comportement alimentaire.

Plusieurs observations laissent penser que l'effet de la ghréline s'exerce via les neurones hypothalamiques à neuropeptide Y (NPY) et à agouti-related protein (Agrp) (*figure 1*), deux peptides bien connus pour leurs activités orexigènes (*m/s 1998, n°4, p. 496 et n° 8-9, p. 898 et p. 907*). Tout d'abord, les GHS-R sont abondamment exprimés par les neurones à NPY du noyau arqué [8]. Par ailleurs, l'administration ICV de ghréline provoque une forte augmentation de l'expression du proto-oncogène *c-fos* dans les corps cellulaires à NPY et stimule l'expression des gènes du NPY [7] et de l'Agrp [6]. Réciproquement, l'effet activateur de la ghréline sur la prise alimentaire est bloqué par l'administration ICV d'immunoglobulines anti-

NPY ainsi que par des antagonistes des récepteurs Y_1 et Y_5 , tous deux impliqués dans l'effet orexigène du NPY. De la même manière, l'injection

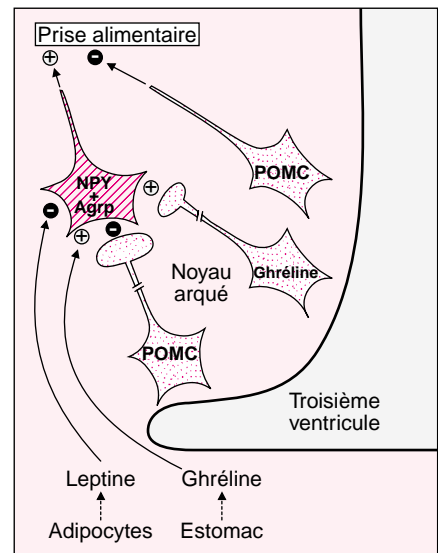


Figure 1. Rôles possibles de la ghréline dans la régulation centrale de la prise alimentaire. Le neuropeptide Y (NPY) et la protéine Agouti related protein (Agrp) produits par les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus stimulent la prise alimentaire, tandis que l' α MSH issue du clivage de la POMC l'inhibe. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'effet orexigène de la ghréline. Les neurones à ghréline localisés dans le noyau arqué exerceraient un effet stimulateur direct sur les neurones à NPY/Agrp. De plus, la ghréline produite par les cellules endocrines de la paroi gastrique pourrait passer la barrière hématoencéphalique et stimuler également les neurones à NPY/Agrp. Enfin, la ghréline d'origine centrale et/ou périphérique pourrait aussi antagoniser les effets inhibiteurs de l' α MSH et de la leptine sur les neurones à NPY/Agrp.

ICV d'immunoglobulines contre l'Agrp, un antagoniste naturel des récepteurs MC3 et MC4 des mélanocortines (*m/s* 2001, n°2, p. 266), ou l'injection d' α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone), neuropeptide agoniste de ces mêmes récepteurs, supprime l'effet stimulateur de la ghréline sur la prise alimentaire [7]. L'ensemble de ces travaux indique que la ghréline pourrait jouer un rôle clé dans la régulation du *brain gut axis*. Produite à la fois par les neurones hypothalamiques et par les cellules endocrines de l'estomac, la ghréline semble agir de façon coordonnée sur l'homéostasie pondérale en stimulant à la fois la prise de nourriture et la croissance. En apparence, la ghréline, comme la leptine, peut franchir assez aisément la barrière hématoencéphalique, suggérant que ces deux polypeptides sont capables d'exercer une action de type endocrinienne sur les neurones impliqués dans la régulation du comportement alimentaire. Réciproquement, les neurones à ghréline du noyau arqué, qui projettent leurs

axones vers les capillaires de l'éminence médiane, pourraient contrôler la croissance corporelle en stimulant la sécrétion de GH. Enfin, au sein-même de l'hypothalamus, les neurones à ghréline sont susceptibles d'agir sur d'autres populations neuronales produisant des peptides impliqués dans le contrôle de l'équilibre énergétique tels que les neurones à NPY. Quoi qu'il en soit, la ghréline s'avère être un modèle de choix pour étudier les mécanismes neuroendocriniens qui permettent d'harmoniser la prise alimentaire et la croissance de l'organisme.

4. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-12.
5. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.
6. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 2000; 141: 4797-800.
7. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2000; 409: 194-8.
8. Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 1999; 70: 306-16.

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
2. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-7.
3. Mitchell V, Bouret S, Beauvillain JC, et al. Comparative distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue-receptor (GHS-R) in *Microcebus murinus* (Primate, Lemurian) and rat forebrain and pituitary. *J Comp Neurol* 2001; 429: 469-89.

**Hubert Vaudry
Ludovic Galas
Nicolas Chartrel
Youssef Anouar
Marie-Christine Tonon**

Inserm U.413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides n° 23, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Polymorphisme du gène *MTHFR* et leucémies aiguës de l'enfant. Le groupe de Mel Greaves à Londres analyse depuis de nombreuses années les facteurs pouvant faciliter la survenue chez le jeune enfant de leucémies aiguës (LA). Les translocations du gène *MLL*, et celles du gène *TEL-AML1*, fréquemment associées aux LA du jeune enfant, surviennent pour la plupart *in utero*. Dans le cas de *MLL*, l'intervention d'inhibiteurs de topo-isomérase II pendant la grossesse a été invoquée ([1] et *m/s* 1998 n°4, p. 524; 2000, n°8-9, p. 967). Dans l'étude publiée dans *Proc Natl Acad Sci USA*, M. Greaves s'est intéressé au lien éventuel entre perturbation du métabolisme des folates et survenue de ces deux translocations des gènes *MLL* et *TEL-AML1*. On sait que la grossesse est une période pendant laquelle les besoins en folates sont énormes et les carences sont très courantes, atteignant 25 % dans les pays pauvres et 2 à 5 % chez nous. C'est la baisse de la synthèse de thymidine qui explique la symptomatologie clinique et biologique. En effet, le tétrahydro-

folate (THF), produit à partir de l'acide folique et converti en 5-méthylène THF est ensuite utilisé soit pour la conversion d'homocystéine en méthionine, soit dans la voie de biosynthèse des purines et de la thymidine (et donc de l'ADN) à partir d'uracile. Une enzyme clé du métabolisme des folates est la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*), qui favorise le transfert des groupements méthyl vers la voie de la méthionine aux dépens de la voie de synthèse de l'ADN. Or, il existe deux variants de cette enzyme et 80 % des individus sont porteurs d'au moins un variant. L'un, C677T, moins efficace que l'enzyme C677C, a été associé à une décroissance du risque de cancer. La moindre efficacité enzymatique du variant privilégie l'utilisation du méthyl THF pour la conversion de l'uracile en thymidine. La possibilité de cassures de l'ADN, première étape vers l'instabilité chromosomique, et qui survient plus fréquemment lorsque c'est l'uracile qui s'incorpore dans l'ADN, est réduite. La fréquence du polymorphisme pour C677T est de

35,8 % chez les 200 témoins de l'étude, 21,6 % pour les 37 échantillons de LA avec translocation de *MLL* et 38,5 % pour les 78 LA associées à *TEL-AML1*. C'était l'inverse pour le second polymorphisme (A1298C). Une analyse statistique poussée tenant compte des autres causes de polymorphisme, notamment ethniques, conclut que l'existence de l'allèle variant C677T de *MTHFR* à l'état soit hétérozygote (CT), soit homozygote (TT) protège du développement de LA de type *MLL*. Aucune association significative n'existe ni entre les LA *TEL-AML1* et le variant 677, ni entre les LA *MLL* ou *TEL-AML1* et le variant 1298. Même si ces données demandent à être approfondies, elles confirment l'intérêt du dépistage des carences en folates et la nécessité de leur correction, compte tenu de la fréquence des polymorphismes de cette enzyme et de l'importance des folates pendant la grossesse.

[1. Wiemels JL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4004-9].