

■■■■ **Le récepteur mélanocortinergique MC4-R: un rôle inattendu dans le contrôle de la prise alimentaire.**

Les mélanocortines sont des peptides dérivés de la maturation post-traductionnelle de la pro-opiomélanocortine (POMC). Parmi elles, l'ACTH (*adreno-corticotropic hormone*) stimule la production de glucocorticoïdes par les glandes surrénales et l' $\alpha$ MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) stimule la production d'eumélanine (pigment noir) par les mélanocytes. Les ADNc de cinq isoformes de récepteurs mélanocortinergiques (MC-R) ont été clonés jusqu'à présent. Ces récepteurs sont couplés aux protéines G et activent l'adénylyl cyclase. MC-R2 est le récepteur propre de l'ACTH. La MSH se lie et active les quatre autres isoformes: MC1-R, présent dans les mélanocytes, MC3-R et MC4-R synthétisés dans le cerveau et MC5-R qui est ubiquiste. La multiplicité de ces récepteurs et leur répartition tissulaire suggère que la MSH pourrait exercer des fonctions beaucoup plus diversifiées que la « simple » régulation de la couleur du pelage chez les mammifères! Cette hypothèse a été renforcée par un ensemble de travaux portant sur des souris mutantes présentant le syndrome « agouti », qui se traduit par le double phénotype associant un pelage jaune et une obésité massive d'apparition tardive. Le gène *agouti* a une expression très restreinte chez souris normale: il n'est exprimé qu'en période néonatale et uniquement dans les follicules pileux. Au contraire, chez les mutants, son expression est permanente et ubiquiste, résultat d'un réarrangement chromosomique faisant passer la partie codante du gène sous contrôle d'un promoteur non réglé. Or, il s'avère que la protéine *agouti* est un antagoniste spécifique des récepteurs MC1-R et MC4-R [1]. L'inhibition de la production d'eumélanine due à la compétition entre *agouti* et la MSH au niveau de MC1-R rend compte de la couleur jaune du pelage chez les mutants. Mais qu'en est-il du récepteur MC4-R? Pourrait-il être impliqué dans

l'homéostasie du poids corporel et plus particulièrement, du fait de son expression dans certains noyaux hypothalamiques, dans la régulation de la prise alimentaire? Deux études récentes viennent confirmer cette hypothèse. Ainsi, l'invalidation du gène *MC4-R* par recombinaison homologue (réalisée par les firmes Millennium Pharmaceutical Inc et Hoffmann-La Roche, déjà impliquées dans le clonage de deux gènes de l'obésité, *db* et *tub*!) reproduit le type d'obésité des mutants *agouti* [2]. Par ailleurs, l'administration intracérébroventriculaire d'un agoniste de synthèse de MC4-R à des souris à jeun provoque une diminution significative de la prise alimentaire au cours de la réalimentation, alors qu'un antagoniste (*agouti-like*) produit l'effet inverse [3]. L'effet de l'agoniste est extrêmement puissant. En effet, il réduit la consommation de nourriture dans plusieurs modèles d'hyperphagie, les souris *agouti*, les souris *ob/ob* dépourvues de leptine et même chez des souris recevant simultanément du NP-Y, neuropeptide dont l'effet orexigène est bien établi (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1134*). Ces travaux suggèrent que la MSH, par l'intermédiaire de son récepteur hypothalamique MC4-R, exerce un effet tonique négatif sur la prise alimentaire. On doit donc considérer les neurones mélanocortinergiques comme des acteurs supplémentaires et peut être principaux dans l'orchestration du comportement alimentaire. Encore une nouvelle voie à explorer pour le traitement ou la prévention de l'obésité !

[1. Lu D, *et al. Nature* 1994; 371: 799-802.]

[2. Huszar D, *et al. Cell* 1997; 88: 131-41.]

[3. Fan W, *et al. Nature* 1997; 385: 165-8.]

■■■■ **Un cinquième gène de l'obésité cloné chez la souris.**

La technique du clonage positionnel a une nouvelle fois permis l'identification d'un gène impliqué dans l'obésité, le gène *tub* [1, 2]. Ce dernier s'ajoute à *agouti*, *fat*, *ob* et *db* clonés antérieurement, tous responsables à l'état muté d'obésités massives chez la souris. La mutation *tub* détermine une obésité d'apparition tardive, comparable en cela aux syndromes les plus couramment observés dans les populations humaines. Un analogue humain de *tub* existe et présente un fort degré de conservation avec la séquence murine. La protéine TUB est analogue dans sa partie carboxy-terminale à des séquences identifiées dans le testicule de souris, chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, chez la drosophile et même certaines plantes. Cela suggère une fonction très ancienne, qui reste cependant mystérieuse car on ne connaît pas de rôle biologique pour ces séquences clonées au hasard pour la plupart. La protéine est fortement exprimée dans plusieurs noyaux de l'hypothalamus où elle pourrait jouer un rôle dans la régulation de la prise alimentaire. Le phénotype obèse des souris *tub/tub* est dû à une mutation ponctuelle dans un site donneur d'épissage qui modifie et tronque la partie carboxy-terminale de la protéine d'une vingtaine d'acides aminés. En résulte-t-il une perte de fonction et par quels mécanismes cela provoque-t-il une obésité? La réponse à ces questions pourrait conduire à l'identification de nouveaux mécanismes impliqués dans la régulation de la masse adipeuse et du poids corporel, au même titre que la découverte de la leptine.

[1. Noben-Trauch K, *et al. Nature* 1996; 380: 534-8.]

[2. Kleyn P W, *et al. Cell* 1996; 85: 281-90.]

**SOINS ET SANTÉ DEMAIN: VERS UNE SANTÉ HORS MURS, LYON, FRANCE**

**8-10 décembre 1997**

**Cette réunion s'inscrit dans le cadre des 10<sup>es</sup> Entretiens Jacques Cartier**

Contact: Betty Dodet, Fondation Marcel-Mérieux, 17, rue Bourgelat, BP 2021, 69227 Lyon Cedex 02, France.

Fax: (33) 72 73 79 93

E-mail: 100765.1401@Compuserve.Com