

la plaque chaude: ils se redressent sur leurs pattes postérieures puis sautent hors de la plaque chaude avec des temps de latence plus courts que les animaux témoins. En outre, l'injection intracérébroventriculaire répétée d'un oligonucléotide antisens de l'ARNm du récepteur ORL1 a eu l'effet opposé à celui du peptide endogène: lorsque la synthèse d'ORL1 est diminuée, les temps de latence mesurés par ce même test sont augmentés. Compte tenu de l'effet d'hyper-réactivité à la stimulation nociceptive thermique (plaque chaude) relayé par ce peptide, les auteurs l'ont appelé « nociceptine ». Avec la mise en évidence d'une nouvelle famille de récepteurs et de ligands endogènes de type opiacé dans le système nerveux, une voie vient d'être ouverte dans la compréhension du fonctionnement de ces systèmes qui pourrait avoir des conséquences pharmacologiques importantes. Il reste à comprendre les rai-

sons de cette opposition entre les effets cellulaires de type morphinique du peptide (inhibition de l'adénylyl cyclase), et ses effets pro-nociceptifs, de type antimorphinique, lorsqu'il est testé *in vivo*. La mesure de cette activité *in vivo* avec des tests nociceptifs autres que la plaque chaude devrait permettre de comprendre cette opposition et de pouvoir ainsi vérifier si la nociceptine est la bien-nommée! Comme un fait exprès, ce peptide a reçu un autre nom, l'orphanine FQ, nom qui reflète sans aucun doute les incertitudes sur la fonction physiologique exacte de ce peptide *in vivo* [4]. En effet, dans une étude simultanée réalisée par une équipe suisse, un ligand du récepteur ORL1, appelé aussi récepteur LC132 a été isolé, séquencé et correspond tout à fait à la nociceptine. De façon surprenante dans le test de la plaque chaude, le peptide n'a pas d'effet nociceptif mais exerce plutôt une action antinociceptive lorsqu'il est injecté à fortes

concentrations à des souris. Cet effet a été mis en relation avec la diminution de l'activité locomotrice et du tonus musculaire de ces souris. En revanche, un effet hyperalgésique important est observé dans le test de *tail-flick*, ce qui est en accord avec un effet nociceptif prépondérant du peptide.

B.C.
B.A.

1. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, *et al.* ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett* 1994; 341: 33-8.
2. Noel F, Iourgenko V, Pouille Y, Hanoune J. Les mécanismes d'action moléculaire des opiacés. *médecine/sciences* 1994; 10: 1116-26.
3. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, *et al.* (14 auteurs). Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377: 532-5.
4. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, Ardati A, Henningsen RA, Bunzow JR, Grandy DK, Langen H, Monsma FJ, Civelli O. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science* 1995; 270: 792-4.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Obésité et cerveau : de nouveaux indices !** Depuis la découverte du « gène de l'obésité », dont la mutation induit une obésité chez la souris (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1337*) [1], un gène homologue a été identifié chez le rat et l'homme. Le gène *ob*, qui ne s'exprime que dans le tissu adipeux, code pour une protéine de 16kDa (OB), synthétisée et sécrétée par les cellules adipeuses et retrouvée dans le plasma. Il est aujourd'hui admis que le pouvoir amaigrissant de cette protéine, chez la souris tout au moins, est dû à sa double fonction, inhibitrice sur la prise alimentaire et activatrice sur la consommation d'énergie, conduisant ainsi à l'augmentation de la mobilisation des graisses corporelles. La question essentielle, dont la réponse constituerait une avancée importante dans la compréhension des mécanismes de l'obésité, concerne le site d'action de la protéine OB. Des expériences préliminaires avaient montré que l'administration directe de la protéine OB dans le ventricule cérébral latéral modifiait la prise alimentaire et l'équilibre énergétique chez des souris *ob/ob*, suggérant ainsi que une ou plu-

sieurs régions du cerveau étaient les cibles de OB. En outre, la participation d'un neuropeptide « antiobésité » comme le neuropeptide Y (NPY) était fortement pressentie au vu de ses capacités régulatrices sur la prise alimentaire, la thermogenèse et les sécrétions d'insuline et de corticostérone [2, 3]. L'article de T.W Stephens *et al.* (*Lilly Research Laboratories*) [4] confirme ces hypothèses puisqu'il vient de montrer que : 1) un traitement de 30 jours de souris *ob/ob* par la protéine OB recombinée humaine conduit à une normalisation de la prise alimentaire et du poids des souris. Cette modification s'accompagne d'une diminution des ARNm du NPY dans l'hypothalamus, suggérant une baisse de la synthèse de NPY dans ce tissu. Cette diminution n'a pas été observée chez la souris obèse *db/db* chez laquelle l'effet amaigrissant de la protéine OB n'est pas observé ; 2) un effet inhibiteur direct de OB sur la sécrétion de NPY par l'hypothalamus a été mis en évidence sur des hypothalamus isolés et perfusés *in vitro* ; 3) chez la souris *ob/ob*, l'injection intraventriculaire de OB recombinée de souris est plus

efficace sur la baisse de la prise alimentaire qu'une administration sous-cutanée ; 4) des récepteurs spécifiques et de forte affinité pour la protéine OB de souris ont été identifiés dans des membranes d'hypothalamus de rat. L'ensemble de ces observations est tout à fait en faveur d'une action hypothalamique de OB et d'un mécanisme régulateur « amaigrissant » mettant en jeu le NPY. Il est cependant intéressant de noter que d'autres neuropeptides ayant des effets régulateurs sur la prise alimentaire et se liant à des récepteurs spécifiques au niveau de l'hypothalamus (cholécystokinine, galanine, somatostatine...) pourraient être également des candidats potentiels pour relayer l'action de la protéine OB au niveau du système nerveux central.

- [1. Zhang Y, *et al.* *Nature* 1994 ; 372: 425-32.]
- [2. Andersen A, *et al.* *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 293-5.]
- [3. Castan I, *et al.* *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 196-201.]
- [4. Stephens TW *et al.* *Nature* 1995 ; 377 : 530-2.]