

Métabolisme et obésité

*L'activité frénétique des généticiens, des biochimistes et des physiologistes dans le domaine de l'obésité et de ses gènes de susceptibilité ne faiblit pas. Chez l'homme, une relation semble exister entre les obésités massives et un polymorphisme génétique localisé à proximité du locus OB, indiquant qu'une particularité dans la régulation de ce gène pourrait prédisposer au développement d'obésités sévères. Le mode d'action de la leptine, produit du gène OB, reste incertain et, en tout cas, ne passe pas simplement par l'inhibition de la production du neuropeptide Y : des souris *Npy*^{-/-} ont en effet un poids normal. Cependant, la leptine joue bien un rôle clé dans les mécanismes de la satiété, et sa production exagérée pourrait contribuer à l'anorexie et à l'amaigrissement liés aux syndromes inflammatoires. D'autres systèmes de satiété ont également été caractérisés, notamment la cholécystokinine : un inhibiteur de sa dégradation peptidasique pourrait constituer un anorexigène puissant.*

Une indication de liaison génétique de la région du gène de la leptine (gène OB) avec l'obésité massive humaine

L'obésité est une maladie fréquente des pays industrialisés, source de nombreuses complications cardiovasculaires et métaboliques [1, 2]. Alors que les études de ségrégation, d'adoptions, et de jumeaux ont souligné le rôle de facteurs génétiques dans la constitution de l'obésité [3, 4], les gènes susceptibles d'être impliqués dans la physiopathologie de cette maladie multifactorielle sont encore inconnus. Cela contraste avec les modèles génétiques d'obésité animale, comme les souris *ob/ob* et *db/db* chez lesquelles les anomalies génétiques responsables de ces modèles d'obésités extrêmes et aux complications multiples ont été identifiées [5, 6]. Ces résultats corroborent les expériences de parabioses anciennes qui avaient suggéré que le produit du gène *OB* (la leptine) était un facteur circulant capable de régler la masse grasse en modulant l'appétit [7]. L'absence ou l'inefficacité de la leptine chez la souris *ob/ob* conduit donc à une obésité massive associée à des complications métaboliques et endocriniennes. La leptine est synthétisée principalement dans l'adipocyte [6, 8] et l'injection de leptine recombinante réduit le tissu adipeux des souris *ob/ob* ainsi que celui des souches normales, suggérant que la leptine joue un rôle central dans la régulation de la masse grasse des souris [9, 10]. Les obésités humaines sont probablement plus complexes et multifactorielles. Il a été montré que la synthèse adipocytaire de leptine et son taux circulant étaient bien corrélés à la masse grasse des sujets [11, 12]. Les concentrations de leptine chez les obèses sont donc, en général, très élevées, ce qui évoque une

résistance à la leptine circulante. Il reste cependant possible qu'un déficit en leptine soit associé à certaines formes rares d'obésité massive, ou que des variants du gène *OB* (en particulier dans les régions régulatrices) participent à la physiopathologie du surpoids.

Le rôle potentiel de la région du gène *OB* dans la prédisposition génétique à l'obésité humaine vient d'être récemment suggéré par des analyses de liaison génétique dans des familles françaises et américaines d'origine caucasienne massivement obèses [13, 14]. Cent une familles françaises ont été sélectionnées pour leur obésité massive par le service de nutrition de l'Hôtel-Dieu à Paris, et par une campagne publique de collecte. Elles étaient toutes caractérisées par la présence dans une fratrie d'au moins un patient avec une obésité massive (BMI* supérieur à 40 kg/m²) ayant un frère (ou une sœur) obèse (BMI supérieur à 27 kg/m²).

La région synténique du locus *ob* de la souris est située, chez l'homme, sur le chromosome 7 région q31 [15]. Les cartes génétique et physique précises de cette région ont d'abord été établies grâce à des hybrides somatiques irradiés (*radiation hybridation mapping*, [16]). L'analyse de liaison en bipoints a co-localisé *OB* et le marqueur microsatellite *D7S504* avec un *lod score* de 1000. Une analyse multipoints avec trois autres marqueurs de la région, *D7S635*, *D7S514* et *D7S680*, les a ordonnés de la façon suivante : *D7S680-D7S514-D7S635-OB*. Les distances physiques entre les marqueurs

* BMI = body mass index = poids (kg)/taille² (m²).

Tableau I

RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LIAISON GÉNÉTIQUE FAMILIALE (MÉTHODE DES PAIRES DE GERMAINS) ENTRE 4 MARQUEURS MICROSATELLITES DE LA RÉGION DU GÈNE *OB* ET L'OBÉSITÉ MASSIVE

LOCI	N	Paires BMI > 40 – BMI < 27			P	N	BMI > 35 kg/m ²			P
		π	t				π	t		
D7S680	54	0,48	0,42	NS	57	0,59	2,47	0,008		
D7S514	45	0,45	1,02	NS	53	0,59	2,44	0,009		
D7S530	58	0,43	2,04	0,02	65	0,59	2,96	0,002		
D7S640	51	0,43	1,87	0,03	57	0,55	0,99	NS		

BMI: body mass index = poids (kg)/taille² (m²); N: nombre de paires de germains. π : proportion moyenne d'allèles identiques dans la descendance. NS: liaison non significative.

étaient estimées à 850 kb entre *D7S680* et *D7S514/D7S635*, et 570 kb entre *D7S514/D7S635* et *OB* (*D7S514* et *D7S635* étaient situés au même locus, figure 1).

Huit marqueurs microsatellites de la région d'*OB* ont ensuite été génotypés dans les familles françaises et les résultats ont été analysés par la méthode des paires de germains affectés (*sib-pair analysis* selon Haselman et

Elston). Deux niveaux croissants d'obésité ont été considérés pour l'analyse. Tout d'abord les paires de sujets avec un BMI > 30 kg/m² étaient considérées comme étant « affectées ». Puis, seules les fratries avec un BMI > 35 kg/m² étaient retenues comme obèses, de manière à étudier spécifiquement les formes les plus sévères d'obésité.

L'étude génétique de la région *OB* n'a montré aucune liaison pour les paires de germains avec BMI > 30 kg/m². En revanche, une indication de liaison était retrouvée pour les marqueurs *D7S680*, *D7S514*, et *D7S530* (respectivement : $p = 0,008$, $0,009$, et $0,002$) chez les paires de germains les plus sévèrement obèses (Tableau I). Des haplotypes ont été déterminés aux locus *D7S680* et *D7S514* pour créer un « marqueur » plus informatif (Tableau II). Comme pour les marqueurs analysés individuellement, une indication de liaison

a été obtenue pour les niveaux les plus importants de BMI (*lod-score* maximal [MLS] = 2,16, $p = 0,005$). L'analyse de liaison avec un niveau intermédiaire d'obésité (BMI > 32,5 kg/m²) retrouvait une indication plus faible de liaison génétique (MLS = 1,11, $p < 0,05$) qu'avec BMI > 35 kg/m², ce qui conforte l'hypothèse que ce locus pourrait être impliqué dans les formes les plus sévères d'obésité. Des résultats similaires ont été retrouvés dans les familles américaines, en particulier dans les familles dont l'obésité massive débutait très tôt dans la vie. La réplication des résultats obtenus dans les familles françaises dans un autre échantillon de familles d'ascendance européenne est un argument important permettant de penser que la liaison génétique est réelle. Selon des études préliminaires, menées dans d'autres groupes ethniques, le

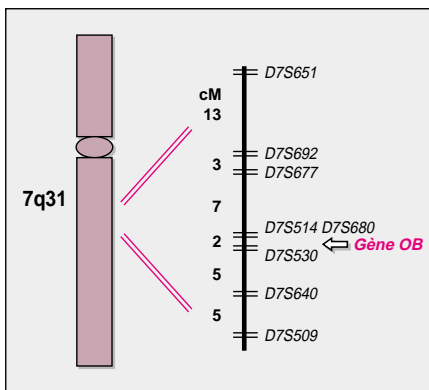


Figure 1. Établissement de la carte génétique de la région du gène *OB* sur le chromosome 7q31. La région synténique du locus *ob* de la souris est chez l'homme localisée en 7q31. L'analyse de liaison en bi-points a permis de co-localiser le gène *OB* et le marqueur *D7S504*. Huit marqueurs microsatellites ont été étudiés dans les familles françaises et les résultats ont été analysés par la méthode des paires de germains affectés. Deux niveaux d'obésité ont été considérés: BMI > 30 kg/m², puis BMI > 35 kg/m² de manière à étudier les formes les plus sévères d'obésité.

Tableau II

RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE LIAISON GÉNÉTIQUE ENTRE LES PAIRES DE GERMAINS POUR DIFFÉRENTS NIVEAUX DE BMI ET LES HAPLOTYPES DES ALLÈLES DES MARQUEURS *D7S680* ET *D7S514*

Niveau de BMI (kg/m ²)	IBD		MLS
	1	0	
> 30	120	106	0,8
> 32,5	82	57	1,11*
> 35	58	29	2,16**

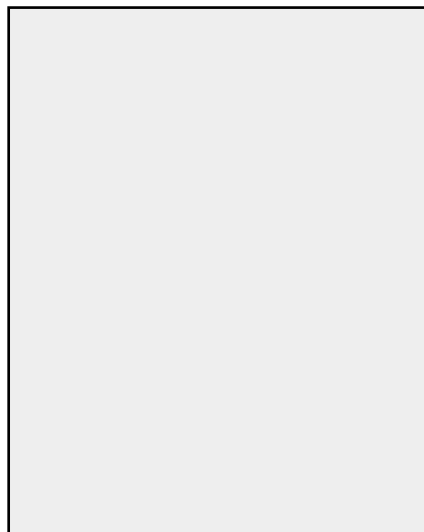
BMI: body mass index = poids (kg)/taille² (m²); IBD (identical by descent): allèles identiques dans la descendance; 1: transmis, 0: non transmis; MLS: maximum lodscore; * $p < 0,05$, ** $p = 0,005$.

niveau de leptine serait contrôlé en partie par le locus *OB* (avec une variance expliquée par ce locus allant de 20 % à 5 % selon l'importance de la masse grasse). Aucune mutation des régions codantes du gène *OB* n'a été, à l'inverse de la souris obèse, rapportée jusqu'à présent dans différents groupes de patients [17-19]. Les résultats de l'analyse de liaison génétique suggèrent cependant que des variants du gène *OB* pourraient modifier l'expression du gène (et donc la sécrétion de leptine), et participer à la constitution de l'obésité humaine, au moins dans ses formes les plus extrêmes. A ce titre, des études de criblage d'éventuelles mutations dans les régions régulatrices du gène *OB* sont en cours ■

K.C.
P.F.

1. Frayn KN, Coppack SW. Insulin resistance, adipose tissue and coronary heart disease. *Clin Sci* 1992 ; 82 : 1-8.
2. Kaplan NM. The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch intern Med* 1989 ; 149 : 1514-20.
3. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1483-7.
4. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrinol Rev* 1993 ; 14 : 72-93.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-34.
6. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadh JG, Lee JL, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996 ; 379 : 632-5.
7. Coleman DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978 ; 14 : 141-8.
8. Green ED, et al. The human obese *OB* gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995 ; 5 : 5-12.
9. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of obese gene product on body weight regulation *ob/ob* mice. *Science* 1995 ; 269 : 540-3.
10. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the *obese* gene. *Science* 1995 ; 269 : 543-6.
11. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, Rosato EL, Colberg J, Caro JF. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 2986-8.

12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaciunas A, Thomas TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 292-5.
13. Clement K, Garner C, Hager J, Philippi A, Leduc C, Cardon LR, Carey A, Harris TJR, Jury C, Basdevant A, Demenais F, Guy-Grand B, North M, Froguel P. Indication for linkage for the human *ob* gene region with extreme obesity. *Diabetes* 1996 ; 45 : 687-90.
14. Reed DR, Ding Y, Weizhen X, Cather C, Green ED, Price A. Extreme early obesity is linked to markers flanking the human *ob* gene. *Diabetes* 1996 ; 45 : 691-4.
15. Friedman JM, Leibel RL, Bahary N. Molecular mapping of obesity genes. *Mamm Genome* 1991 ; 1 : 130-44.
16. Cox DR, Burmeister M, Price ER, Kim S, Myers RM. Radiation hybrid mapping: a somatic cell genetic method for constructing high resolution maps of mammalian chromosomes. *Science* 1990 ; 250 : 245-50.
17. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, Rosato EL, Colberg J, Caro JF. Evidence against a premature codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 2720-8.
18. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammernan M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M, Auerbach S, Friedman JM. Absence of mutations in the human *ob* gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 1996 ; 45 : 679-82.
19. Niki T, Mori H, Tamori Y, Kishimoto-Hashiramoto M, Ueno H, Araki S, Masugi J, Sawant N, Majithia HR, Rais N, Hashiramoto M, Taniguchi H, Kasuga M. Human obese gene: Molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. *Diabetes* 1996 ; 45 : 675-8.



■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La leptine impliquée dans l'anorexie associée à l'infection ?** Dans la plupart des cas, l'amaigrissement qui accompagne les états infectieux résulte d'une diminution importante de la prise alimentaire. Il a été démontré chez l'animal que les cytokines qui sont libérées en réponse à l'infection ont un effet anorexigène dont on connaît mal les mécanismes. Elles agiraient, soit au niveau central, soit au niveau périphérique en modifiant l'expression de gènes codant pour des facteurs régulateurs de l'appétit. Parmi ces derniers, un nouveau candidat est la leptine, produit du gène *OB*, dont le rôle anorexigène et amaigrissant a été démontré chez la souris [1]. Une augmentation de leptinémie au cours des syndromes infectieux pourrait rendre compte de l'anorexie associée. C'est cette hypothèse que Grunfeld *et al.* [2] ont testée chez le hamster, utilisant un modèle classique d'infection par injection intrapéritonéale d'endotoxine (LPS). Les animaux traités cessent rapidement toute prise de nourriture. Cependant, contrairement aux témoins mis à jeun chez lesquels l'expression du gène *OB* est diminuée [3], l'ARN messenger et la leptine circulante restent élevés, à des niveaux comparables à ceux de l'animal nourri. L'injection des cytokines TNF et/ou IL-1 mime parfaitement l'effet de la toxine. Ces résultats suggèrent qu'une infection, probablement par l'intermédiaire du TNF (*tumor necrosis factor*) et de IL-1, induit l'expression du gène *ob*. Cela s'oppose à l'effet du jeûne et crée un état de « fausse satiété » qui peut rendre compte de l'anorexie. Une action directe des cytokines sur l'expression de *ob* dans l'adipocyte n'est pas exclue. Si un niveau élevé de leptine était également observé chez l'homme dans les états infectieux, on pourrait espérer réduire l'anorexie grâce à d'éventuels antagonistes de la leptine, à la condition, bien sûr, que la leptine exerce chez l'homme le rôle anorexigène qu'on lui connaît chez les rongeurs, ce qui n'est pas démontré à l'heure actuelle.

[1. Kahn A. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1463-4.]

[2. Grunfeld C, *et al.* *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 2152-7.]

[3. Guerre-Millo M. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 383-4.]