

Les relations complexes entre la leptine, l' α -MSH, le NP-Y et les autres... dans le contrôle de l'homéostasie pondérale

Comme nous l'avons rapporté à nos lecteurs (*m/s* n° 5, vol. 13, p. 737), le rôle de la mélanocortine (α -MSH) dans le contrôle pondéral a été découvert grâce aux souris *A^y*, qui présentent un phénotype associant obésité et altération pigmentaire. Ces animaux sont porteurs d'une délétion chromosomique provoquant la surexpression ubiquitaire de la protéine « agouti ». *In vitro*, cette petite protéine est un antagoniste de l' α -MSH sur deux types de récepteurs : les récepteurs mélanocytaires MC1-R et les récepteurs hypothalamiques MC4-R. Le rôle « anti-obésité » de ces derniers, déjà soupçonné au vu du phénotype obèse des mutants *A^y*, a été confirmé par le fait que l'invalidation du gène chez la souris provoque une obésité de même type [1]. La protéine agouti existe chez l'homme. Comme la protéine murine, elle est antagoniste des MC1-R et MC4-R *in vitro* [2]. Cependant, du fait qu'elle n'est pas exprimée au niveau central, son importance dans l'homéostasie du poids corporel est incertaine. Deux études récentes [3, 4] et (*m/s* n° 6-7 vol. 13, p. 905) décrivent un nouveau gène, *Agrp* (*agouti-related protein*) appelé aussi *ART* (*agouti-related transcript*) qui s'exprime dans l'hypothalamus et code pour une protéine antagoniste du MC4-R mais sans effet sur le MC1-R. Cette spécificité a été confirmée *in vivo* chez des souris transgéniques surexprimant *ART/Agrp* [4] ; elles présentent le même phénotype obèse que les souris *A^y*, sans altération de pigmentation ! Ce nouveau modèle renforce encore l'hypothèse d'un effet anti-obésité du MC4-R et suggère que l'activité de ce récepteur pourrait être modulée localement par l'antagoniste endogène *Agrp/ART*.

La question d'une relation entre cette voie mélanocortinergique et la voie leptinique du contrôle pondéral s'est rapidement posée. Une première information est venue de l'observation que l'ARN messager d'*Agrp/ART* est surexprimé dans l'hypothalamus des souris *ob/ob* dépourvues de leptine [3, 4]. Cela suggère que la leptine pourrait favoriser indirectement l'activation des MC4-R en contrôlant négativement la production d'*Agrp/ART*. Une stimulation de la production d' α -MSH par la leptine semble également possible. En effet, certains neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l' α -MSH, expriment la forme longue du récepteur de la leptine [5] impliquée dans la transmission du signal (*m/s* n° 1 vol. 13, p. 99), et l'administration de leptine augmente l'ARN messager de la POMC dans le noyau arqué de l'hypothalamus où sont localisés ces neurones [6]. Enfin, une étude récente rapporte que l'administration intracérébroventriculaire d'un inhibiteur pharmacologique des MC-R, le SHU 9119, annule l'effet anorexigène de la leptine chez le rat [7]. L'ensemble de ces observations suggère que la voie mélanocortinergique impliquant les récepteurs centraux MC4-R serait un médiateur de l'effet de la leptine sur la prise alimentaire.

Cependant, les résultats de l'équipe de Cone [8] viennent un peu compliquer la situation ! Étudiant des doubles mutants *A^y-ob/ob*, les auteurs observent que l'effet de la surexpression d'agouti s'ajoute à celui de la déficience en leptine due à la mutation *ob* : les souris *A^y-ob/ob* développent une obésité plus importante que les mutants simples respectifs. Par ailleurs, l'administration de lep-

tine diminue la prise alimentaire des doubles mutants, ce qui indique que l'hormone peut agir même si les MC4-R sont bloqués par la protéine agouti. Ainsi, bien que ce modèle soit sans doute caricatural, il soulève cependant la possibilité d'un fonctionnement indépendant de ces deux voies de contrôle de l'homéostasie pondérale.

Il est frappant de constater que des observations similaires concernent une autre voie en aval de la leptine, celle impliquant le neuropeptide orexigène NP-Y. Il est maintenant établi que la leptine diminue la synthèse et la libération du NP-Y dans certains neurones du noyau arqué de l'hypothalamus, qui co-expriment les ARN messagers du NP-Y et du récepteur de la leptine (*m/s* n° 1 vol. 12, p. 117), [9]). En bon accord, le niveau de NP-Y est très augmenté chez les souris *ob/ob*. Cependant, des souris rendues déficientes en NP-Y par invalidation du gène ont un poids normal et répondent à l'administration de leptine exogène [10]. Ces observations suggèrent que la leptine est active même en l'absence de NP-Y, bien que, dans les conditions normales, ce neuropeptide soit l'un de ses effecteurs.

Il faut remarquer finalement, que la voie de l' α -MSH et celle du NP-Y, toutes deux sous contrôle de la leptine, peuvent interagir. Ainsi, l'administration intracérébroventriculaire de NP-Y chez le rat diminue la production d' α -MSH et l'ARN messager de la POMC dans le noyau arqué de l'hypothalamus [11]. Cet effet ajoute un degré de complexité au contrôle de l'activité des MC4-R. Réciproquement, l'inactivation des MC4-R chez les souris *A^y* ou chez les souris déficientes en MC4-R, augmente l'ARN

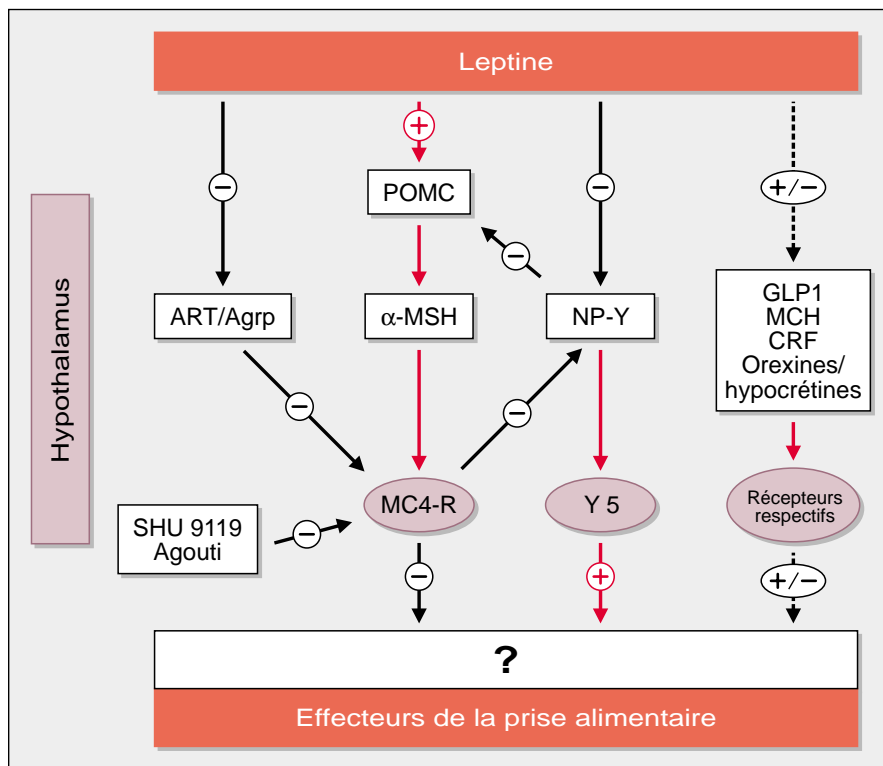


Figure 1. **La leptine pourrait contrôler un réseau neuropeptidergique, localisé essentiellement dans l'hypothalamus.** L'effet de l'hormone résulterait d'une stimulation des circuits anorexigènes (α -MSH / MC4-R) et/ou d'une inhibition des circuits orexigènes (NP-Y), suivant une hiérarchie qui reste à déterminer. Le contrôle éventuel par la leptine des voies impliquant le GLP1 (glucagon-like peptide 1), la MCH (melanin-concentrating hormone), le CRF (corticotropin releasing factor) ou d'autres neuropeptides (orexines) n'est pas encore clairement établi (flèches en pointillés).

messenger du NP-Y dans le noyau dorso-médian de l'hypothalamus [1]. L'effet anti-obésité des MC4-R pourrait donc relever d'une répression tonique de la production de NP-Y dans ce noyau.

L'idée qui prévaut actuellement est que la leptine agirait sur de multiples circuits centraux aboutissant aux effecteurs de la prise alimentaire, en favorisant les voies anorexigènes au détriment des voies orexigènes. Un schéma hypothétique et sans doute trop simple, résume l'état des connaissances à ce jour (figure 1). Outre les connexions discutées dans cet article, il suggère l'intervention d'autres neuropeptides (GLP1, MCH, CRF, orexines) (*m/s n° 4, vol. 14, p. 498*) dont les rôles dans le contrôle de la prise alimentaire ont été découverts récemment. Malgré des avancées notables, il reste cepen-

dant une « boîte noire » : comment l'effet d'un neuropeptide est-il traduit en termes de comportement alimentaire ?

Étant donné la complexité et l'importance vitale des comportements impliqués dans la consommation de nourriture, on conçoit que la pression évolutive ait abouti à une multiplicité des voies de contrôle. Il est clair que tout dérèglement dans la hiérarchie des relations entre ces différents circuits peut engendrer des variations du poids corporel allant jusqu'à la pathologie. Le décryptage des interactions entre hormones et neuropeptides, principaux acteurs de ces réseaux, est un préalable à l'amélioration des thérapeutiques dans ce domaine.

M.G.M.

1. 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.
2. Yang Y, Ollmann MM, Wilson BD, Yamada T, Barsh GS, Dickinson C, Gantz I. Effects of recombinant agouti-signaling protein on melanocortin action. *Mol Endocr* 1997; 11: 274-80.
3. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Lüthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev* 1997; 11: 593-602.
4. Ollmann MM, Wilson BD, Yang Y, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors *in vivo* by agouti-related protein. *Science* 1997; 278: 135-8.
5. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct target for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-92.
6. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997; 46: 2119-23.
7. Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG, Schwartz MW. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997; 390: 349.
8. Boston BA, Blaydon KM, Varnerin J, Cone RD. Independent and additive effects of central POMC and leptin pathways on murine obesity. *Science* 1997; 278: 1641-4.
9. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, et al. Coexpression of leptin receptor and prepro-neuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 733-5.
10. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-8.
11. Blasquez C, Jégou S, Friard O, et al. Effect of centrally administered neuropeptide Y on hypothalamic and hypophyseal proopiomelanocortin-derived peptides in the rat. *Neuroscience* 1995; 8: 221-7.

