

## L'invalidation du gène de la proopiomélanocortine (POMC) : une nouvelle cause d'obésité

Les exceptionnelles obésités monogéniques apportent des renseignements irremplaçables sur les circuits physiologiques impliqués dans la régulation du poids dans l'espèce humaine. L'obésité observée chez les enfants ayant un déficit en leptine [1] ou en récepteur de la leptine [2] a démontré le caractère crucial de cette voie. Le rôle de l' $\alpha$ -MSH, peptide libéré par clivage de la POMC (proopiomélanocortine) et ligand du récepteur mélanocortine de type 4 (MC4-R), vient d'être confirmé par H. Krude [3] qui rapporte la première description d'un déficit complet en POMC chez deux enfants présentant une insuffisance corticotrope congénitale, des cheveux roux et une obésité massive. Ces deux sujets non apparentés sont nés de parents non consanguins. La première patiente est hétérozygote composite: les allèles mutés codent tous deux pour des protéines tronquées dépourvues des séquences ACTH,  $\alpha$ -MSH, et  $\beta$ -endorphine normales. Les mêmes anomalies étaient retrouvées *a posteriori* sur de l'ADN extrait de prélèvements sanguin d'un frère aîné mort à quelques mois de vie d'une insuffisance surrénalienne non diagnostiquée. Chez le deuxième patient, on retrouve à l'état homozygote une mutation située dans la partie 5' non codante, abolissant la synthèse de l'ARN messager du gène *POMC*.

Le phénotype de ces patients illustre les rôles variés des peptides dérivés de ce précurseur multifonctionnel. L'hypocortisolisme traduit la carence en ACTH, seul ligand connu des récepteurs surrénaliens MC2. La coloration rousse des cheveux résulte de l'absence de stimulation des récepteurs MC1 cutanés dont le ligand naturel est l' $\alpha$ -MSH (figure 1); la phéomélanine (pigment rouge) est alors fabriquée par défaut au lieu d'eumélanine (pigment brun). Il n'y a apparemment aucune

anomalie de sécrétion des glandes exocrines exprimant le récepteur MC5. De même, le manque de  $\beta$ -endorphine demeure asymptomatique, probablement en raison de la redondance des systèmes opiacés. L'obésité majeure de ces enfants établit l'importance de l' $\alpha$ -MSH, via son récepteur MC4 (figure 1), dans la régulation des stocks énergétiques chez l'homme (m/s 1998, n° 4, p. 496). Cette voie apparaît donc aussi indispensable que chez la souris chez laquelle elle avait été initialement mise en évidence: souris obèses *agouti* surexprimant dans l'hypothalamus un antagoniste du MC4-R (m/s 1997, n° 6-7, p. 905), lignées transgéniques dépourvues de MC4... (m/s 1997, n° 5, p. 737). La responsabilité du déficit en prohormone convertase 1 (PC1) dans la surcharge pondérale de la patiente décrite par S. O'Rahilly [4] se trouve ainsi confirmée. Cette protéase est en effet nécessaire au clivage de la POMC en ses différents produits [5]. Peut-on imaginer une implication de ce circuit dans des surcharges pondérales plus répandues? Des variations individuelles dans la production d' $\alpha$ -MSH ou des polymorphismes modifiant l'activité du récepteur MC4 pourraient être associés à un poids excessif chez certains individus, de même que des variants du récepteur MC1 ont été associés à une pigmentation particulière des poils chez l'animal comme chez l'homme (m/s 1996, n° 2, p. 257). Resterait à mettre au point les moyens pharmacologiques d'influer sur ce système... et la balance.

**M.L.R.S**

1. Issad T, Strobel A, Camoin L, Ozata M, Strosberg A. La leptine: un signal pour le déclenchement de la puberté dans l'espèce humaine? *Med Sci* 1998; 14: 349-51.

2. Clément K, Vaisse C, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P. La mutation du gène du récepteur de la leptine entraîne chez l'homme une obésité massive associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires. *Med Sci* 1998; 14: 675-8.

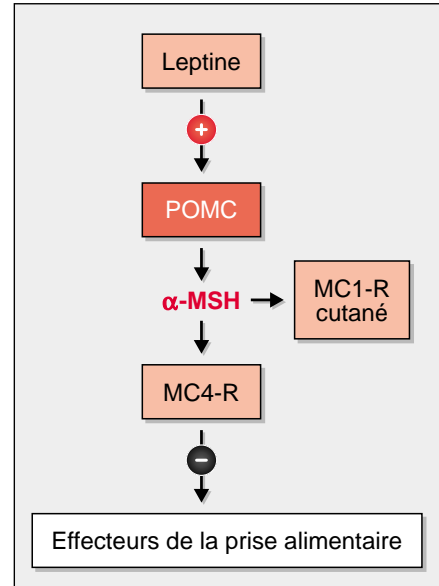


Figure 1. **Obésité et cheveux rouges.** Rappel schématique d'une des voies d'action de la leptine (m/s 1998, n° 4, p. 496). La leptine, sécrétée par les adipocytes, stimulerait le circuit anorexigène  $\alpha$ -MSH/MC4-R. En l'absence de proopiomélanocortine (POMC), le précurseur de l' $\alpha$ -MSH, le circuit de la satiété serait inactivé, ce qui rendrait compte de l'obésité sévère. En outre, l' $\alpha$ -MSH serait le ligand des récepteurs MC1 impliqués dans la pigmentation cutanée et pileuse. En son absence, la phéomélanine (pigment rouge) est alors fabriquée par défaut au lieu d'eumélanine (pigment brun).

3. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by *POMC* mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-7.

4. Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague C, Hutton JC, O'Rahilly S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303-6.

5. Raffin-Sanson M, Mbikay M, Chrétien M, Bertagna X. Les cliniciens se convertissent aux convertases. *Med Sci* 1997; 13: 1448-53.