

■■■■ **IRS-2: une molécule-clé dans le métabolisme et la reproduction.**

Dans un article publié en 1998, l'équipe de M. F. White démontrait le rôle essentiel d'IRS-2 (*insulin-receptor substrate-2*) dans le métabolisme des hydrates de carbone ([1] et *m/s* 1998, n° 5, p. 644) : les souris invalidées pour le gène *IRS-2* deviennent en effet rapidement diabétiques. Les femelles, qui développent un diabète en 20 semaines, ont également un comportement alimentaire anormal et une tendance à l'obésité, effets qui ne sont pas observés chez les mâles en raison de l'apparition plus rapide du diabète (en 10 semaines). La même équipe révèle maintenant que les femelles *IRS2*^{-/-} sont stériles et indique, chez ces animaux, qu'existe un défaut central de l'axe hypothalamo-hypophysaire [2]. En

l'absence d'IRS-2, le cycle ovarien est perturbé, et les ovaires des femelles adultes ont une taille réduite et contiennent peu de follicules. Le nombre d'ovocytes primaires est considérablement diminué, non seulement chez les femelles adultes, mais également chez les embryons, ce qui suggère le rôle d'IRS-2 au cours du développement ovarien. Le lobe intermédiaire de l'hypophyse est de petite taille, expliquant en partie les taux réduits d'hormones stéroïdes, de LH et de prolactine circulantes. Le taux d'adiposité des femelles *IRS-2*^{-/-} est plus élevé que la normale, malgré l'augmentation de la synthèse de leptine, suggérant une résistance à l'action de cette hormone, ce que confirme l'absence d'activation de Stat3 dans l'hypothalamus de souris *IRS-2*^{-/-} traitées

par de fortes doses de leptine. IRS-2 contrôlerait donc la réponse à la leptine et les voies communes qui coordonnent à la fois l'équilibre énergétique et les fonctions de reproduction. Comme chez *C. elegans* et la drosophile [3, 4] des liens entre les voies contrôlant le métabolisme et la fertilité existent donc également chez les mammifères, suggérant que ce mécanisme de régulation neuroendocrine de la reproduction ait été conservé au cours de l'évolution.

[1. Withers DJ, et al. *Nature* 1998; 391: 900-4.]

[2. Burks DJ, et al. *Nature* 2000; 407: 377-82.]

[3. Hain H, Kerryon C. *Nature* 1999; 399: 362-6.]

[4. Bohni R, et al. *Cell* 1999; 97: 865-75.]

☎ 01 42 34 69 48 / 01 42 34 69 65