

RÉFÉRENCES

1. Adam-Klages S, Adam D, Wiegmann K, *et al.* FAN, a novel WD-repeat protein, couples the p55 TNF-receptor to neutral sphingomyelinase. *Cell* 1996; 86: 937-47.
2. Adam D, Wiegmann K, Adam-Klages S, Ruff A, Kronke M. A novel cytoplasmic domain of the p55 tumor necrosis factor receptor initiates the neutral sphingomyelinase pathway. *J Biol Chem* 1996; 1996: 14617-22.
3. Ségui B, Andrieu-Abadie N, Adam-Klages S, *et al.* CD40 signals apoptosis through FAN-regulated activation of the sphingomyelin-ceramide pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 37251-8.
4. Sanchez C, Rueda D, Ségui B, *et al.* The CB(1) cannabinoid receptor of astrocytes is coupled to sphingomyelin hydrolysis through the adaptor protein fan. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 955-9.
5. Levade T, Jaffrézou JP. Signalling sphingomyelinases: which, where, how and why? *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 1-17.
6. Kreder D, Krut O, Adam-Klages S, *et al.* Impaired neutral sphingomyelinase activation and cutaneous barrier repair in FAN-deficient mice. *EMBO J* 1999; 18: 2472-9.
7. Ségui B, Cuvillier O, Adam-Klages S, *et al.* Involvement of FAN in TNF-induced apoptosis. *J Clin Invest* 2001; 108: 143-51.
8. Hannun YA, Luberto C. Ceramide in the eukaryotic stress response. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 73-80.
9. Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GHW, Goeddel DV. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death. *Cell* 1993; 74: 845-53.
10. Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, *et al.* Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO J* 1998; 17: 1675-87.
11. Cuvillier O, Edsall L, Spiegel S. Involvement of sphingosine in mitochondria-dependent Fas-induced apoptosis of type II Jurkat T cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 15691-700.
12. Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-KB activation. *Cell* 1995; 81: 495-504.
13. Wiegmann K, Schwandner R, Krut O, *et al.* Requirement of FADD for tumor necrosis factor-induced activation of acid sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 5267-70.

Bruno Ségui

Rockefeller Building, 21 University Street, University College London, London WCE 6JJ, Royaume-Uni.

Olivier Cuvillier Thierry Levade

Inserm U. 466, CHU Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31403 Toulouse, France.

Sabine Adam-Klages

Institut für Immunologie, Christian-Albrechts Universität zu Kiel, Kiel, Allemagne.

Martin Krönke

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Universität zu Köln, Cologne, Allemagne.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **L'obésité nutritionnelle vaincue par FOXC2.** La recherche intensive des cibles moléculaires pouvant contribuer à enrayer l'obésité et le diabète de type II, vient de révéler un nouvel acteur du métabolisme énergétique. Il s'agit de FOXC2, un facteur de transcription de type *winged-helix-forkhead* [1]. Plusieurs membres de cette famille sont homologues du gène DAF-16, maillon final d'une voie de signalisation similaire à celle de l'insuline chez *C elegans* [2]. Le fait que FOXC2 soit exprimé spécifiquement dans les adipocytes a conduit les auteurs à analyser sa fonction *in vivo* chez des souris transgéniques sur-exprimant le gène dans les tissus adipeux blanc et brun. Le phénotype obtenu associe diminution du poids du tissu adipeux blanc et augmentation de celui du tissu adipeux brun, sans modification de la prise alimentaire. Ceci s'accompagne d'une réduction des triglycérides et

des acides gras circulants, ainsi que de la glycémie et de l'insulinémie. En bon accord, les tests de tolérance au glucose indiquent une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les souris transgéniques, particulièrement sous régime riche en graisse. En outre, la diminution du rapport [gain de poids/prise alimentaire] démontre que l'efficacité métabolique de la nourriture est diminuée. Ainsi, le facteur FOXC2 peut être considéré comme un gène de « dépense », à l'opposé des gènes « d'économie » (*thrift genes* pour les Anglo-Saxons). Une analyse du profil d'expression génique révèle que la sur-expression de FOXC2 induit celle de la protéine découplante UCPI [3] et du co-activateur PGC1, impliqué dans la fonction et la biogenèse mitochondriale (*m/s* 2000, n° 6-7, p. 832). Cela se traduit par une augmentation du nombre des mitochondries et de la consommation

en oxygène du tissu adipeux. De plus, FOXC2 entraîne une sensibilité accrue aux stimulus adrénergiques lipolytiques, en augmentant l'expression des récepteurs β -adrénergiques et la sensibilité de la PKA à l'AMPc. Fait particulièrement intéressant, FOXC2 est induit par le régime gras et pourrait donc, physiologiquement, favoriser la résistance à l'obésité nutritionnelle en dissipant l'excès d'énergie ingérée. Ce système serait-il déficient chez certains individus ? Comment l'activer ou le réactiver ? Autant de points qui ne resteront certainement pas longtemps sans réponse, si toutefois FOXC2 s'exprime aussi dans le tissu adipeux humain.

[1. Cederberg A, *et al.* *Cell* 2001; 106 : 563-73.]

[2. Habeos I, *et al.* *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 139-40.]

[3. Ricquier D, *et al.* *Med Sci* 1997; 14: 889-97.]