

L Le récepteur β_3 -adrénergique : un gène de poids

La découverte récente [1-3] d'une mutation ponctuelle affectant le récepteur β_3 -adrénergique chez 8 % à 10 % de la population générale et plus de 50 % des Indiens Pima obèses héréditaires renforce l'idée d'un rôle physiologique important pour ce récepteur exprimé principalement dans le tissu adipeux et dans le système gastro-intestinal. Découvert en 1989 [4-6], ce nouveau récepteur de l'adrénaline et de la noradrénaline n'avait au départ pas été vraiment reconnu comme pouvant tenir chez l'homme moderne la place qu'il occupait probablement chez nos ancêtres. En effet, chez ceux-ci, la thermogénèse résultant de la lipolyse des graisses était sans doute indispensable à leur survie dans des conditions autrement plus difficiles que celles que nous affrontons aujourd'hui. En revanche, nul ne contestait que le β_3 soit effectivement le principal modulateur de la lipolyse dans les adipocytes des rongeurs [7, 8]. De fait, chez ces animaux ainsi que chez le chien, le traitement par des agonistes β_3 conduit effectivement à une réduction très sensible du poids en un laps de temps relativement court (moins de huit semaines).

Il a donc fallu six ans pour démontrer que le récepteur β_3 humain, semblable au β_1 surtout exprimé dans le cœur (cible des β -bloquants) et le β_2 , le principal récepteur β exprimé dans les poumons (cible des β_2 -agonistes), a lui aussi un site privilégié, le tissu adipeux profond, et peut donc également constituer une cible potentielle pour une nouvelle classe de molécules thérapeutiques sélectives appartenant à la grande famille des monoamines synthétiques.

Pour ce faire, plusieurs étapes ont été

indispensables : d'abord, il a fallu démontrer que le β_3 était effectivement exprimé chez l'homme. En effet, Emorine *et al.* [4] avaient identifié et isolé le gène et montré qu'il pouvait coder pour un récepteur actif dans des cellules transfectées. Krief *et al.* [9] montrèrent ensuite, par la technique très sensible de la PCR, la transcription du gène en ARNm, principalement dans les tissus adipeux mais aussi dans la vésicule biliaire et dans le colon. Plusieurs équipes ont ensuite confirmé ces résultats en utilisant des techniques moins sensibles, telles que l'hybridation ARN-ADN et la protection des hybrides contre la dégradation par la nucléase S1.

L'utilisation d'anticorps anti- β_3 permit à Guillaume *et al.* [10] de démontrer la présence de la protéine β_3 dans les cellules de muscle lisse de la vésicule biliaire humaine. Lönnqvist *et al.* [11] avaient, par ailleurs, déjà confirmé l'activité lipolytique modulée par le β_3 dans la graisse viscérale humaine en utilisant un composé antagoniste β_1/β_2 qui est un agoniste β_3 . Ces travaux ont été étendus depuis par Enocksson *et al.* [12] ainsi que par d'autres groupes travaillant notamment sur des adipocytes mammaires [13].

Le faible taux d'expression du récepteur β_3 -adrénergique laissait cependant subsister des doutes quant à son rôle physiologique réel. C'est ce qui nous a poussés à rechercher des individus dont l'état d'obésité héréditaire pouvait suggérer une éventuelle altération du β_3 . C'est ainsi que nous avons, il y a déjà trois ans, obtenu de E. Ravussin (NIH, Phoenix, USA) des cellules provenant d'Indiens Pimas nous permettant d'extraire leur ADN pour

rechercher une éventuelle altération du gène β_3 . Grâce à l'aide de l'équipe du Dr P. Froguel (alors au Centre d'études des polymorphismes humains à Paris, et maintenant au CNRS à l'Institut de Biologie de Lille), nous avons effectivement localisé une mutation ponctuelle correspondant à une substitution Arg à la place de Trp à la position 64, juste à la fin du premier des sept domaines transmembranaires de la protéine (*figure 1*).

L'équipe du Dr A. Shuldiner du Johns Hopkins Hospital de Baltimore (MD, USA), ayant découvert la même mutation, les résultats furent publiés ensemble [1]. K. Clément (équipes de Ph. Froguel et de B. Guy-Grand de l'Hôtel-Dieu à Paris) a ensuite eu l'idée d'examiner en détail l'évolution de la prise de poids chez les obèses porteurs ou non de la mutation [2]. C'est ainsi que fut découverte une corrélation significative entre la présence de l'anomalie, la rapidité de la prise de poids et un poids maximal plus important (de 14 à 17 kg). Un déséquilibre entre sexes, avec un net avantage pour les femmes, fut également observé [14]. L'équipe de Groop en Suède s'intéressant à une population finlandaise relativement isolée réussit à mettre en évidence, chez les individus portant le β_3 muté, une corrélation entre l'accélération de prise de poids et le développement d'un diabète gras, non insulino-dépendant [3].

Comme le souligne l'éditeur du *New England Journal of Medicine*, il reste beaucoup de travail à faire pour étayer cette première corrélation directe entre l'obésité héréditaire et la mutation d'un gène humain : vérifier son effet sur l'activité du récepteur β_3 , à la fois dans des cellules transfectées

tées et chez les patients, étudier l'effet chez des sujets mutés non obèses et, de manière plus globale, rechercher l'influence du produit du gène *ob*, la « leptine » (*m/s* n° 10, vol. 11, p. 1463) [15] sur l'expression du récepteur β_3 . On sait déjà que le traitement par un agoniste β_3 réduit fortement le taux d'expression de la leptine.

L'effet de la mutation met en évidence le rôle physiologique désormais indéniable du récepteur β_3 -adrénergique, malgré son taux d'expression faible : un traitement pharmacologique de l'obésité devient donc concevable. Les industriels pharmaceutiques ne s'y sont pas trompés : nombreux sont ceux qui développent actuellement des agonistes sélectifs dans le but de promouvoir une lipolyse contrôlée des graisses stockées dans le tissu adipeux suivant le schéma indiqué dans la figure 2.

Les résultats des premiers essais cliniques chez l'homme, après un début prometteur, se sont ensuite révélés décevants. Cela peut probablement s'expliquer par le fait que les composés utilisés dans ces essais avaient été développés en utilisant pour modèle expérimental le rongeur. Plusieurs études avaient pourtant détaillé les différences fonctionnelles existant entre les récepteurs β_3 humain et murin. Le composé CL 316,243 est ainsi 97 fois plus actif sur le récepteur de rat que sur le récepteur humain [16, 17].

De nouvelles molécules ont été développées plus récemment en utilisant cette fois-ci le récepteur β_3 humain comme outil de criblage. Les nouvelles études cliniques déjà entamées avec ces composés devraient permettre d'identifier rapidement un agent lipolytique sélectif, efficace chez l'homme ■

A. Donny Strosberg
Brian St J. Manning

Institut Cochin de génétique moléculaire, Laboratoire d'immuno-pharmacologie moléculaire, Cnrs Upr-0415 et université Paris VII, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

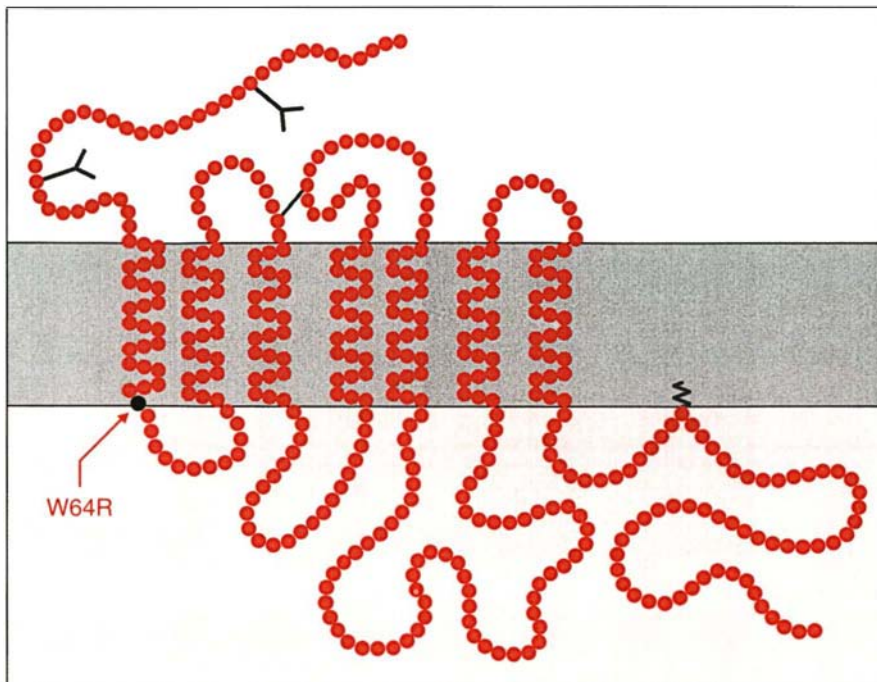


Figure 1. Localisation de la mutation ponctuelle Trp → Arg en position 64, à la fin du premier domaine transmembranaire (TM₁) du récepteur β_3 -adrénergique. Ce changement pourrait modifier l'insertion du TM₁ dans la membrane, réduire ainsi l'efficacité du couplage avec la protéine régulatrice Gs et diminuer la production de l'AMPc par l'adénylyl cyclase. Un taux réduit d'AMPc diminuerait l'activation, par phosphorylation, de la lipoprotéine lipase hormono-sensible, et donc la lipolyse des triglycérides.

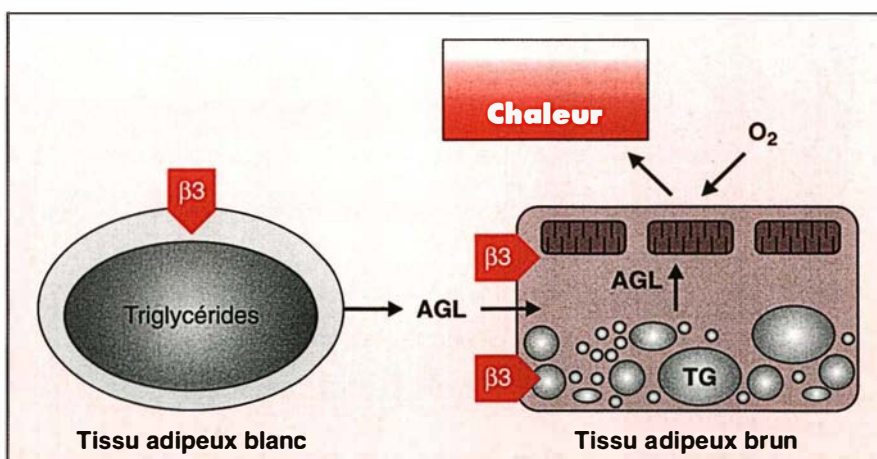


Figure 2. Schéma de modulation de la lipolyse par le récepteur β_3 -adrénergique dans les tissus adipeux blancs et bruns, illustrant notamment la thermogenèse résultant de l'oxydation des acides gras libres (AGL) produits de dégradation des triglycérides (TG). (Modifié d'après un schéma de J. Himms-Hagen, Ottawa, Canada.)

RÉFÉRENCES

1. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, Manning B, Strosberg AD, Stern MP, Raben N, Sorkin JD, Roth J, Shuldiner AR. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 343-7.
2. Clément K, Vaisse C, Manning B, Basdevant A, Guy-Grand B, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD. Genetic variation in the β_3 adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.
3. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995; 333: 348-51.
4. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, Strosberg AD. Molecular characterization of the human β_3 -adrenergic receptor. *Science* 1989; 245: 1118-21.
5. Emorine LJ, Strosberg AD. Structure et fonction du récepteur β_3 -adrénergique. *médecine/sciences* 1993; 9: 1228-35.
6. Emorine LJ, Blin N, Strosberg AD. The human β_3 -adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 3-7.
7. Nahmias C, Blin N, Elalouf JM, Mattei MG, Strosberg AD, Emorine LJ. Molecular characterization of the mouse β_3 -adrenergic receptor: relationship with the atypical receptor of adipocytes. *EMBO J* 1991; 10: 3721-7.
8. Fève B, Emorine LJ, Lasnier F, Blin N, Baude B, Nahmias C, Strosberg AD, Pairault J. Atypical β -adrenergic receptors in 3T3-F442A adipocytes: pharmacological and molecular relationship with the human β_3 -adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1991; 266: 20329-36.
9. Krief S, Lönnqvist F, Raimbault S, Baude B, Arner P, Strosberg AD, Ricquier D, Emorine LJ. Tissue distribution of β_3 -adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest* 1993; 91: 344-9.
10. Guillaume JL, Petitjean F, Haaseman M, Bianchi C, Eshdat Y, Strosberg AD. Antibodies for the immunochemistry of human β_3 -adrenergic receptor. *Eur J Biochem* 1994; 224: 761-70.
11. Lönnqvist F, Krief S, Strosberg AD, Nyberg B, Emorine LJ, Arner P. Evidence for a functional β_3 -adrenergic receptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 929-36.
12. Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenström J, Arner P. Demonstration of an *in vivo* functional β_3 -adrenoceptor in man. *J Clin Invest* 1995; 95: 2239-45.
13. Sennitt MV, Young P, Kirkham D, Smith S, Cawthorne MA. Multiple lipolytic β -adrenoceptor subtypes in human adipose tissue: demonstration of a functional β_3 -adrenoceptor using CGP12177. *Int J Obesity* 1994; 18-S2: 19.
14. Clément K, Manning B, Vaisse C, Drake MT, Basdevant A, Strosberg AD, Guy-Grand B, Froguel P. Gender effect of the Trp64Arg mutation in the β_3 adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. 1995 (soumis pour publication).
15. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
16. Blin N, Nahmias C, Drumare MF, Strosberg AD. Mediation of most atypical effects by species homologues of the β_3 -adrenoceptor. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 911-9.
17. Piétri-Rouxel F, Strosberg AD. Pharmacological characteristics and species-related variations of β_3 -adrenergic receptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 211-8.

TIRÉS À PART

A. D. Strosberg.