

Leptine : après le récepteur, la voie de transduction

La leptine est une hormone sécrétée exclusivement par les adipocytes. Elle règle la taille de la masse adipeuse par ses effets sur la prise alimentaire et sur le métabolisme énergétique. Sa mise en évidence, permise en 1994 par le clonage positionnel du gène déficient chez la souris *ob/ob* [1] qui présente un syndrome proche de l'obésité morbide humaine, confirmait la théorie du lipostat et ouvrait la voie à l'exploration d'un nouvel axe endocrinien, adipo-cérébral (*m/s* n° 10, vol. 11, p. 1463).

Une deuxième étape, dans la caractérisation de cet axe endocrinien, fut franchi un an plus tard avec le clonage du gène du récepteur de la leptine, Ob-R, à la fois par une approche classique [2] et par le clonage positionnel du gène déficient chez la souris *db/db* [3] qui présente un syndrome comparable à celui de la souris *ob/ob* (*m/s* n° 3, vol. 12, p. 386). Le gène du récepteur de la leptine est exprimé dans de nombreux tissus. Plusieurs ARN messagers produits par épissage différentiel qui codent pour différentes isoformes ont été identifiés. L'une des isoformes, dite forme courte, comporte un domaine intracellulaire de 32 acides aminés. Cette isoforme est synthétisée à des niveaux élevés, en particulier dans les poumons et les reins. Une autre isoforme, dite forme longue, comporte un domaine intracellulaire de 302 acides aminés. Cette isoforme, présente elle aussi de manière relativement ubiquitaire, n'est exprimée à des niveaux élevés que dans l'hypothalamus. Chez la souris *db/db*, une mutation est responsable de l'absence de synthèse de cette forme longue.

Du fait de sa structure, ce récepteur membranaire fut immédiatement classé comme membre de la famille

des récepteurs des cytokines. Cette famille comporte, notamment, les récepteurs des interleukines 2 à 15, des interférons α et γ , de certains facteurs de croissance, tels l'érythropoïétine, le LIF (*leukemia inhibitory factor*) ou le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) et les récepteurs de deux hormones hypophysaires, l'hormone de croissance (GH) et la prolactine. La portion intracellulaire du récepteur de la leptine ressemble plus particulièrement à la protéine gp130, l'un des composants du récepteur de l'interleukine 6, du CNTF et du LIF (*figure 1*). L'une des caractéristiques principales de ces récepteurs est l'utilisation de voies de transmission du signal similaires [4, 5] (*figure 2*). Ces récepteurs ne possèdent pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque mais

leur domaine intracellulaire est associé à une classe de protéines appelées Jak (Janus kinases) qui sont phosphorylées après liaison du ligand à son récepteur. Les Jak fonctionnent ensuite comme tyrosine kinases, phosphorylant la chaîne intracellulaire du récepteur qui devient alors un site de liaison pour des protéines cytoplasmiques, les STAT (*signal transducer and activators of transcription*). Après liaison au récepteur, les STAT sont à leur tour activées par phosphorylation. Après activation, les protéines STAT forment des homo- ou hétérodimères, sont transportées dans le noyau où elles se lient à des séquences d'ADN spécifiques et activent la transcription de gènes cibles. Chez l'homme comme chez la souris, sept protéines STAT différentes

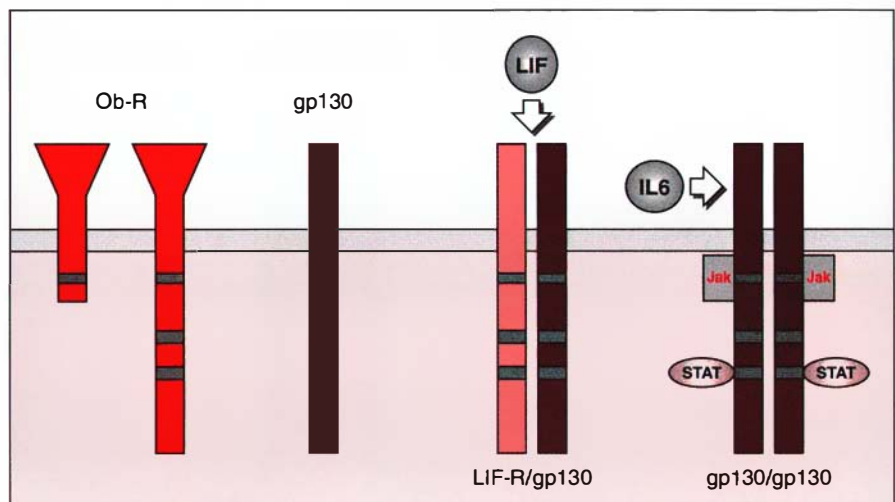
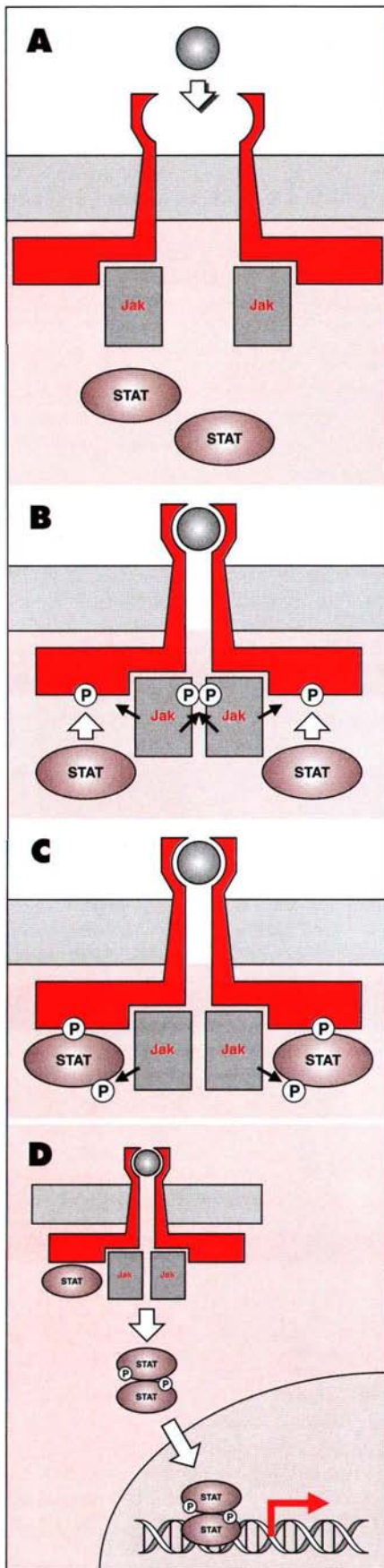


Figure 1. Récepteur de la leptine et récepteurs des cytokines. Le récepteur de la leptine, Ob-R (dont deux isoformes sont schématisées ici), est un récepteur membranaire dont la structure est proche de celle des récepteurs des cytokines. Il ressemble particulièrement à gp130, une protéine intervenant notamment dans la transduction du signal par l'IL6 (interleukine 6) et le LIF (leukemia-inhibitory factor).



(STAT 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6) codées par sept gènes ont été décrites. Ces protéines sont activées de façon différente par les récepteurs des cytokines et induisent la transcription de familles de gènes différents. Certaines protéines STAT ne sont activées que par un seul type de récepteur et dans un seul type cellulaire. Cela est le cas, par exemple, de STAT 4, activée uniquement par l'IL-12 dans les cellules TH-1. D'autres, comme STAT 3 ou STAT 5a et b, sont activées, tout au moins *in vitro*, par un nombre important de ligands, dans différents types cellulaires. Dans ce cas, la spécificité de l'action du ligand relève d'un mécanisme additionnel, mal compris à ce jour.

Trois articles viennent maintenant confirmer et préciser la nature de la voie de transduction activée après liaison de la leptine à son récepteur. Dans les deux premiers articles [6, 7], les auteurs étudient l'activation des protéines STAT par la leptine dans des lignées cellulaires transfectées de manière à surexprimer le récepteur et l'une des protéines STAT. Dans les deux cas les auteurs montrent que seule l'isoforme longue du récepteur de la leptine est capable d'activer des protéines STAT. En revanche, si les uns mettent en évidence une activation de STAT 3, 5 et 6 mais pas de STAT 1, les autres, quant à eux, mettent en évidence une activation de STAT 1, 3, 5 mais pas de STAT 6. Ces résultats divergents reflètent, en particulier, la

difficulté de généraliser des résultats obtenus dans un système cellulaire reconstitué, très éloigné de la réalité physiologique.

Dans un troisième article [8], les auteurs ont recherché quelle était la voie de transduction activée *in vivo* par la leptine. Ces auteurs montrent que l'injection de leptine à des souris, à dose physiologique, entraîne rapidement l'activation de STAT 3 mais pas d'autres protéines STAT. En accord avec l'hypothèse physiologique de l'action de la leptine, cette activation a lieu uniquement dans l'hypothalamus suggérant que la ou les isoformes du récepteur synthétisées au niveau des autres organes sont inactives. De même, cette activation hypothalamique de STAT 3 n'est pas détectée chez les souris *db/db*, confirmant que la forme longue du récepteur est la seule capable d'activer cette voie de transduction et suggérant qu'elle est effectivement impliquée dans le bon fonctionnement de cet axe endocrinien.

Si l'activation de STAT 3 semble donc être la première étape qui suit la liaison de la leptine à son récepteur hypothalamique, rien ne permet de préjuger des gènes activés par STAT 3 dans ces cellules, la mise en évidence de ces gènes étant la prochaine étape de la caractérisation de cet axe endocrinien. En effet, dans la mesure où STAT 3 est exprimée de façon ubiquitaire et est activée en réponse à de nombreux ligands, se pose maintenant la question de la spécificité cellulaire de cette activation dans les cellules hypothalamiques possédant la forme longue du récepteur. De même, compte tenu de ce rôle ubiquitaire de STAT 3, il est peu probable que des mutations de cette protéine soient impliquées dans l'obésité humaine et il faudra donc chercher dans les gènes en aval de potentiels gènes candidats pour cette affection ■

C.V.

Figure 2. Mécanisme de la transduction du signal par les récepteurs des cytokines. A. La liaison du ligand au récepteur entraîne la dimérisation de celui-ci. **B.** Elle entraîne, en outre, l'activation de protéines Jak, associées au récepteur. Ces protéines se trans-phosphorylent et phosphorylent le récepteur qui devient un site de liaison pour des protéines cytoplasmiques, les protéines STAT. **C.** La liaison des protéines STAT au récepteur entraîne leur activation par phosphorylation. **D.** Les protéines STAT activées forment des homo ou hétérodimères, sont transloquées dans le noyau où elles lient des séquences spécifiques d'ADN et activent une série de gènes cibles.

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-32.

2. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, *et al.* Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
3. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-5.
4. Kahn A. De la membrane au noyau, un couplage direct entre les récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle. *Med Sci* 1994; 10: 202-5.
5. Schindler C, Darnell JJE. Transcriptional responses to polypeptide ligands. The Jak-STAT pathway. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 621-51.
6. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective stat signalling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231-5.
7. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim HK, Lai CF, Tartaglia LA. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231-5.
8. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of STAT3 in hypothalamus of wild type and *ob/ob* mice but not *db/db* mice. *Nature Genet* 1996; 14: 95-7.

■■■ **Le gène de l'ocytocine est inactivé... et le peptide perd du galon !** L'ocytocine est démise aujourd'hui d'une grande partie de ses hautes responsabilités. C'est le verdict qu'une équipe américaine vient de rendre après avoir invalidé chez la souris le gène codant pour cette hormone neurohypophysaire. Séquencée il y a plus de 40 ans, elle est supposée essentielle dans le contrôle de fonctions biologiques aussi nobles et prestigieuses que la reproduction, la gestation, la parturition et la maternité [1]. La vérité première est que l'absence d'ocytocine chez les animaux homozygotes pour la mutation n'a aucune influence sur leur différenciation sexuelle, le nombre de souris mâles et femelles obtenu étant comparable. Encore plus inattendue est la fertilité sans faille des souris mutées, associée à une capacité normale d'assurer leur descendance : les souris des deux sexes ne montrent aucun signe de faiblesse dans leurs activités sexuelles et leur fonction de reproduction ; la gestation et la parturition se font dans des délais tout à fait normaux, les futures mères préparent le « nid »

où les nouveau-nés seront affectueusement déposés par la mère, et là (seulement là !) se révèle la faille : 24 heures après leur naissance, les bébés meurent... d'inanition ! Et pourtant, le lait maternel, là encore, ne manque pas. Alors l'ocytocine ne servirait-elle qu'à permettre l'éjection du lait de la glande mammaire ? Et bien oui, tout porte aujourd'hui à le croire. D'autant plus que ces jeunes mères retrouvent leur fonction nourricière après des injections régulières d'ocytocine. L'ocytocine, agent « utérotonique » supposé le plus puissant connu à ce jour, aurait-elle une/des sœur(s) *oxytocin-like* aussi performantes ? Ou bien, plus surprenant encore, l'ocytocine ne serait pas nécessaire au processus d'induction de la parturition contrôlé par d'autres substances « utérotoniques » essentielles, plus puissantes mais encore clandestines. A quand l'invalidation du gène du récepteur de l'ocytocine pour répondre (même partiellement) à l'une de ces questions ?

[1. Nishimori K, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11699-704.]

SÉMINAIRE D'IMMUNODERMATOLOGIE

Lyon

Lundi 5 et Mardi 6 mai 1997

Organisé par le Groupe de Recherche en Auto-immunité de Lyon (GRAAL)
Inserm Unité 80 et Faculté RTH Laennec

Les Séminaires d'Immuno-Dermatologie sont une mise au point régulière des progrès réalisés en immunologie fondamentale et clinique indispensables à la compréhension de la physiologie et de la pathologie dermatologique. Les Séminaires durent 2 jours et comportent une succession de cours sur des sujets modernes d'immunologie dermatologique qui associent des rappels de bases, des mises au point sur des notions plus récentes et des revues sur des maladies dermatologiques, des techniques diagnostiques ou des méthodes thérapeutiques.

Les Séminaires d'Immuno-Dermatologie s'adressent aux médecins, scientifiques, internes de spécialité, étudiants du 3^e cycle ainsi qu'à toute personne qui s'intéresse à la physiologie de la peau, à l'immunologie ou à la dermatologie. Les conférences auront lieu tous les ans. Le Séminaire 1997 s'intéressera plus particulièrement à la physiologie du système immunitaire cutané et muqueux, aux phénomènes de tolérance immunologique cutanée, aux mécanismes de présentation d'haptènes et d'allergènes aux lymphocytes T, à la détection des cytokines dans les tissus et dans le sérum, aux techniques d'immunothérapie de contact et à l'intérêt des modèles animaux pour comprendre la physiopathologie des dermatoses inflammatoires et auto-immunes.

Organisation : Jean-François NICOLAS
Inserm U. 80 et Université Claude Bernard Lyon 1

Adresse : SÉMINAIRE D'IMMUNODERMATOLOGIE/SIV
Inserm U. 80, 7^e Étage, Faculté Laennec, 69372 Lyon Cedex, France.

Secrétariat : Mme Rose Doroumian

Renseignements : Tél. : +33 4 72 11 01 71 - Fax : +33 4 78 77 87 70
E-mail : jfnicola@cimac-res.univ-lyon.fr
Internet : <http://laennec1.univ-lyon1.fr> (actualisation du programme)