

COURRIER



Le récepteur β_3 -adrénergique humain : le poids des faits

Le récepteur β_3 -adrénergique (β_3 -AR) humain est aujourd'hui caractérisé par ses propriétés pharmacologiques qui ont permis de définir un profil clairement distinct des profils pharmacologiques des sous types β_1 - et β_2 -adrénergiques. Depuis son clonage en 1989 [1], de nombreuses études ont permis de montrer chez l'homme : (1) la transcription du gène β_3 -AR en ARNm principalement dans le tissu adipeux mais aussi dans la vésicule biliaire et le côlon [2]; (2) la présence de la protéine β_3 -AR dans les cellules de muscle lisse de la vésicule biliaire, grâce à l'utilisation d'anticorps anti- β_3 [3]; et (3) l'activité lipolytique modulée par le récepteur β_3 -AR dans la graisse viscérale [4, 5]. La découverte d'un polymorphisme affectant le récepteur β_3 -AR renforce l'idée d'un rôle physiologique important de ce récepteur dans la régulation du métabolisme lipidique [6].

La récente découverte d'un récepteur β_3 -AR fonctionnel dans le cœur humain [7] relance le débat sur le rôle physiologique du récepteur β_3 -AR chez l'homme [8]. Dans la récente *mini-synthèse* publiée par *médecine/sciences* [9], les auteurs suggèrent que les récepteurs β_3 -AR présents dans le tissu adipeux et éventuellement dans le cœur ne seraient pas identiques. Cette hypothèse s'appuie

sur la comparaison des réponses obtenues lors des études pharmacologiques réalisées chez l'homme sur le tissu adipeux blanc, sur le cœur et sur des cellules CHO qui synthétisent le récepteur β_3 -AR humain. Malheureusement, plusieurs imprécisions se sont glissées dans cette analyse comparative. En corrigeant celles-ci nous essayons ici de clarifier la situation.

1. Les ligands cités par les auteurs peuvent être classés en deux catégories. CGP12177 et CL316243 sont agonistes pour le récepteur β_3 -AR et pas pour les récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques [10, 11]. Le CL316243, étudié sur les adipocytes de rat et sur les cellules CHO exprimant le récepteur β_3 -AR humain, possède une activité agoniste spécifique du récepteur β_3 -AR et antagoniste de β_1 - et β_2 -AR [10]. De plus, ce ligand est sélectif en terme de liaison pour le récepteur β_3 -AR et son affinité est très faible pour les récepteurs β_1 -AR et β_2 -AR [10]. Ce ligand, contrairement à l'hypothèse avancée par les auteurs, ne perd pas sa spécificité à forte concentration et n'agit jamais en activant les récepteurs β_1 - et β_2 -AR puisqu'il est antagoniste de ces deux sous-types. Pour la deuxième catégorie, BRL37344 et SR58611, les ligands sont agonistes des trois sous-types de récepteur β -AR [11]. Ils ont, en terme de liaison, une meilleure affinité pour le récepteur β_3 -AR mais

comme le font remarquer les auteurs, utilisés à fortes concentrations, ils perdent leur sélectivité et activent également les récepteurs β_1 - et β_2 -AR.

2. La deuxième confusion concerne les profils pharmacologiques ébauchés en réponse à ces ligands dans différents tissus. On ne peut pas comparer l'efficacité des agonistes β_3 -AR lorsque les réponses étudiées sont différentes, à savoir, une réponse lipolytique dans le tissu adipeux blanc [12], une réponse de la stimulation du muscle cardiaque humain [7] ou une réponse de la stimulation de l'adénylyl cyclase dans les cellules CHO exprimant le récepteur β_3 -AR humain [11].

3. Le troisième point concerne le couplage du récepteur β_3 -adrénergique aux protéines G. Jusqu'à présent, aucune démonstration n'a été faite d'un couplage du récepteur recombinant avec une protéine G autre que la protéine Gs couplée à l'adénylyl cyclase. Cela est vrai pour les récepteurs β_3 -AR de cinq espèces, exprimés dans quatre lignées cellulaires différentes (CHO, HEK 293, Cos, L). Cependant, dans des adipocytes, qui expriment également les récepteurs β_1 - et β_2 -AR ainsi que les récepteurs α_1 - et α_2 -AR, plusieurs équipes ont décrit le couplage du récepteur β_3 -AR à la fois aux protéines Gi et Gs [13]. Gauthier *et al.*

[7] ont proposé que le β 3-AR soit exclusivement couplé à la protéine Gi. L'effet inotrope négatif résultant d'une telle stimulation par un agoniste β 3-AR va à l'encontre de très nombreuses études de l'effet des agonistes β -adrénergiques sur le cœur, et plus particulièrement d'agonistes du récepteur β 3-AR ([14, 15]).

4. Enfin, il convient, pour compléter cet effort de clarification, de noter que l'organisation du gène du récepteur β 3-AR humain comprend deux exons et non pas trois et qu'il n'existe qu'une seule forme de la protéine, longue de 408 acides aminés [16-18].

La caractérisation du récepteur β 3-AR humain dans le cœur et l'établissement d'un profil pharmacologique précis en terme d'activité et également en terme d'affinité, notamment vis-à-vis des catécholamines endogènes (l'adrénaline et la noradrénaline), aidera à mieux définir le(s) rôle(s) physiologique(s) de ce récepteur chez l'homme. De plus, il est important d'insister sur l'aspect moléculaire. En effet si des travaux [7, 14, 15] suggèrent, certes, l'existence d'un récepteur β 3-AR cardiaque, la démonstration moléculaire reste à faire ■

France Piétri-Rouxel

A. Donny Strosberg

Institut Cochin de Génétique Moléculaire, laboratoire d'immuno-pharmacologie moléculaire, Cnrs UPR 415, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C. Molecular characterization of the human β 3-adrenergic receptor. *Science* 1989; 245: 1118-21.
2. Krief S, Lönnqvist F, Raimbault S, Baude B, Van Spronsen A, Arner PS. Tissue distribution of β 3-adrenergic receptors mRNA in man. *J Clin Invest* 1993; 91: 344-9.
3. Guillaume JL, Petitjean F, Hasemann M, Bianchi C, Eshdat Y, Strosberg AD. Antibodies for the immunochemistry of the human β 3-adrenergic receptor. *Eur J Biochem* 1994; 224: 761-70.
4. Lönnqvist F, Krief S, Strosberg AD, Nyberg B, Emorine LJ, Arner P. Evidence for a functional β 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 929-36.
5. Enocksson S, Shimizu M, Lönnqvist F, Nordenstrom J, Arner P. Demonstration of an *in vivo* functional beta 3-adrenoceptor in man. *J Clin Invest* 1995; 95: 2239-45.
6. Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy GB, Ruiz J. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.
7. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Lemarec H. Functional beta(3)-adrenoceptor in the human heart. *J Clin Invest* 1996; 98: 556-62.
8. Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the β 3-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 373-81.
9. Langin D, Gauthier C. Le récepteur β 3-adrénergique humain: le cœur et la raison. *Med Sci* 1996; 12: 1253-6.
10. Dolan JA, Muenkel HA, Burns MG, Pellegrino SM, Fraser CM, Pietri F. Beta-3 adrenoceptor selectivity of the dioxolane dicarboxylate phenethanolamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 1000-6.
11. Pietri RF, Strosberg AD. Pharmacological characteristics and species-related variations of beta 3-adrenergic receptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 211-8.
12. Tavernier G, Barbe P, Galitzky J, Berlan M, Caput D, Lafontan M. Expression of β 3-adrenoceptors with low lipolytic action in human subcutaneous white adipocytes. *J Lipids Res* 1995; 37: 1-11.
13. Chaudhry A, MacKenzie RG, Georgic LM, Granneman JG. Differential interaction of beta 1- and beta 3-adrenergic receptors with Gi in rat adipocytes. *Cell Signal* 1994; 6: 457-65.
14. Kaumann AJ. (-)-CGP 12177-induced increase of human atrial contraction through a putative third beta-adrenoceptor. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 93-8.
15. Kaumann AJ, Molenaar P. Differences between the third cardiac beta-adrenoceptor and the colonic beta(3)-adrenoceptor in the rat. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 2085-98.
16. Van Spronsen A, Nahmias C, Krief S, Briend-Sutren MM, Strosberg AD, Emorine LJ. The promoter and intron/exon structure of the human and mouse beta-3-adrenergic-receptor genes. *Eur J Biochem* 1993; 213: 1117-24.
17. Lelias JM, Kaghad M, Rodriguez M, Chalon P, Bonnin J, Dupré B. Molecular cloning of a human β 3-adrenergic receptor cDNA. *FEBS Lett* 1993; 324: 127-30.
18. Granneman JG, Lahners KN, Chaudhry A. Characterization of the human beta(3)-adrenergic receptor gene. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 264-70.

GRUPE DE RÉFLEXION SUR LA RECHERCHE CARDIOVASCULAIRE

CONGRÈS BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DU CŒUR ET DES VAISSEAUX

Sous le parrainage de l'Inserm et de la Société Française de Cardiologie

ARCACHON 29 et 30 AVRIL 1997

Comité local d'organisation

(secrétariat scientifique résumés)

Alain-Pierre GADEAU

Inserm U. 441, avenue du Haut-Lévêque
33600 Pessac, France.

Tél. : 05.57.89.19.79 - Fax : 05.56.36.89.79

E-mail : alain.gadeau@bordeaux.inserm.fr

<http://www.bordeaux.inserm.fr/grrc.html>

Administration

(inscriptions et réservations hôtelières)

Palais des Congrès
Boulevard Veyrier-Montagnères,
33120 Arcachon, France.

Tél. : 05.56.22.47.22 - Fax : 05.56.22.55.55