

***L* le récepteur β_3 -adrénergique humain : le cœur et la raison**

Le clonage en 1989 du récepteur β_3 -adrénergique a permis d'expliquer certains effets des catécholamines indépendants de l'activation des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques [1]. Chez les rongeurs, le récepteur β_3 -adrénergique est fortement exprimé dans le tissu adipeux blanc qui stocke l'énergie sous forme de triglycérides et dans le tissu adipeux brun spécialisé dans la dissipation de cette énergie sous forme de chaleur. Le traitement d'animaux par des agonistes β_3 -adrénergiques provoque une diminution de leur poids par stimulation de la lipolyse dans les deux tissus adipeux. Les études réalisées chez les rongeurs ont conduit à proposer l'utilisation de ces agonistes dans le traitement de l'obésité et du diabète non insulino-dépendant chez l'homme. Cependant, les faibles effets lipolytiques des agonistes dans le tissu adipeux blanc humain [2] et la découverte récente d'un récepteur β_3 -adrénergique fonctionnel dans le cœur humain [3] relancent le débat sur les rôles physiologiques et physiopathologiques de ce récepteur chez l'homme.

Variations interspécifiques de la réponse β_3 -adrénergique

Les nombreuses études réalisées sur le tissu adipeux révèlent que la réponse β_3 -adrénergique est variable d'une espèce à l'autre [4]. Trois groupes d'espèces ont été définis sur la base d'études pharmacologiques des réponses lipolytiques du tissu adipeux blanc. Le premier groupe comprend les rongeurs (rat, souris, hamster et lérot) considérés comme « hyper-répondeurs » car la réponse β_3 -adrénergique est prédominante

lors d'une stimulation catécholaminergique. Le profil pharmacologique des agonistes β_3 -adrénergiques est similaire à celui décrit sur les cellules CHO (cellules ovariennes de hamster chinois) exprimant le récepteur β_3 -adrénergique murin. Le second groupe comprend le chien et le lapin chez lesquels les trois récepteurs β -adrénergiques participent de façon équilibrée à la réponse aux catécholamines. Enfin, le groupe des « hypo-répondeurs » comprend les primates dont l'homme, et le cobaye qui n'est pas un rongeur. Chez ces espèces, l'effet lipolytique des agonistes β_3 -adrénergiques est bien moindre que celui décrit dans le tissu adipeux des animaux des deux autres groupes.

Des variations interspécifiques ont également été décrites dans d'autres tissus. Dans les muscles lisses des bronches, le récepteur β_3 -adrénergique est présent chez le chien, chez lequel il induit une relaxation, mais est absent chez le cobaye, le mouton et l'homme [5]. Dans le côlon, les agonistes β_3 -adrénergiques inhibent la motilité intestinale de façon plus importante chez le chien que chez le rat et le cobaye [6].

Particularités du tissu adipeux humain

Dans le tissu adipeux sous-cutané de femmes jeunes de poids normal, l'activation d'une voie β_3 -adrénergique semble peu contribuer à l'activité lipolytique des catécholamines [2]. Les molécules sélectives du sous-type β_3 -adrénergique (BRL37344, CL316243 et SR58611) ne sont actives qu'à de fortes concentrations pour lesquelles ces agonistes ont perdu leur sélectivité et agissent par

activation des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques. En revanche, le CGP12177, qui est un bon antagoniste des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques et un agoniste partiel des récepteurs β_3 -adrénergiques dans les adipocytes de rongeurs, provoque une lipolyse aussi bien *in vitro* sur adipocytes isolés qu'*in situ* par la technique de microdialyse. Cet effet est plus important dans le tissu adipeux interne que dans le tissu adipeux sous-cutané [7]. En l'absence de meilleures hypothèses, il est admis par plusieurs groupes que l'effet lipolytique du CGP12177 est de nature β_3 -adrénergique bien que le profil pharmacologique de la réponse aux agonistes β_3 -adrénergiques dans le tissu adipeux humain soit très différent de celui décrit dans les cellules CHO exprimant le récepteur β_3 -adrénergique humain (Tableau 1). L'étude de l'expression des transcrits du récepteur β_3 -adrénergique a également montré des différences entre les tissus adipeux de rongeurs et d'homme. L'utilisation par Krief *et al.* de la technique très sensible de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a montré la présence de transcrits dans le tissu adipeux brun de l'enfant mais aussi dans certains dépôts adipeux blancs de l'adulte [8]. Le tissu adipeux brun est très peu développé chez l'homme adulte. Néanmoins, quelques cellules brunes dispersées dans le tissu adipeux blanc semblent exister. Récemment, l'isolement sélectif d'adipocytes blancs de sujets adultes nous a permis de montrer que les transcrits β_3 -adrénergiques sont bien présents dans l'adipocyte blanc mais ils représentent moins de 20 % de l'ensemble des transcrits β -adrénergiques [2]. Dans

| Tableau I | |
|--|---|
| PROFILS PHARMACOLOGIQUES DE LA RÉPONSE AUX AGONISTES β_3 -ADRÉNERGIQUES CHEZ L'HOMME | |
| Tissu adipeux blanc* | CGP12177>BRL37344 \approx CL316273>>SR58611 |
| Cœur | BRL37344>SR58611 \approx CL316243>>CGP12177 |
| Cellules CHO** | BRL37344>SR58611 \approx CL316243>>CGP12177 |

* La réponse lipolytique du BRL37344 et du CL316243 est due à l'activation des voies β_1 - et β_2 -adrénergiques et le SR58611 n'est pas lipolytique dans les adipocytes humains isolés.

** Le profil pharmacologique des cellules CHO a été déterminé après transfection du gène du

le tissu adipeux blanc de rongeur, la quantité d'ARNm du récepteur β_3 -adrénergique excède dix à quinze fois la quantité de transcrits des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques. L'expression des ARNm du récepteur β_3 -adrénergique de l'adipocyte blanc est donc beaucoup plus faible chez l'homme que chez les rongeurs. La découverte récente d'une mutation du récepteur β_3 -adrénergique humain (Trp⁶⁴ \rightarrow Arg) a révélé que les individus porteurs de cette mutation avaient une tendance à développer un diabète non insulino-dépendant plus précocement, à posséder

un métabolisme de base réduit et, parmi une population d'individus obèses, à prendre plus de poids avec l'âge [9]. Les répercussions fonctionnelles de la mutation sont, pour l'instant, inconnues. Il est tentant de relier ces observations à un défaut fonctionnel du récepteur dans le tissu adipeux. Cependant, les effets lipolytiques du CGP12177 ne semblent pas différents entre les individus hétérozygotes pour la mutation et les individus témoins [10]. De plus, le récepteur mutant synthétisé dans les cellules CHO est indissociable, sur le plan pharmacologique

et fonctionnel, du récepteur sauvage [11].

Le récepteur β_3 -adrénergique cardiaque

Dans le tissu cardiaque, la coexistence des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques est largement admise [12]. La présence d'un troisième récepteur β_3 -adrénergique a été suggérée dès 1989 par Kaumann [13]. Ce récepteur qualifié d'« atypique » a été décrit dans le cœur de certains mammifères comme le chat et le rat. Chez ces espèces, plusieurs antagonistes des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques (pindolol, oxprénolol) provoquent, à fortes concentrations, des effets chronotropes (modifications de la fréquence cardiaque) et/ou inotropes (modifications de la force contractile cardiaque) positifs. Aucun effet direct de la stimulation d'un récepteur β_3 -adrénergique n'avait été démontré. Ce n'est que récemment que nous avons caractérisé les effets contractiles et électriques induits par la stimulation de ce récepteur dans le cœur humain [3]. L'isoprénaline, un agoniste des trois sous-types de récepteurs β -adrénergiques, provoque un

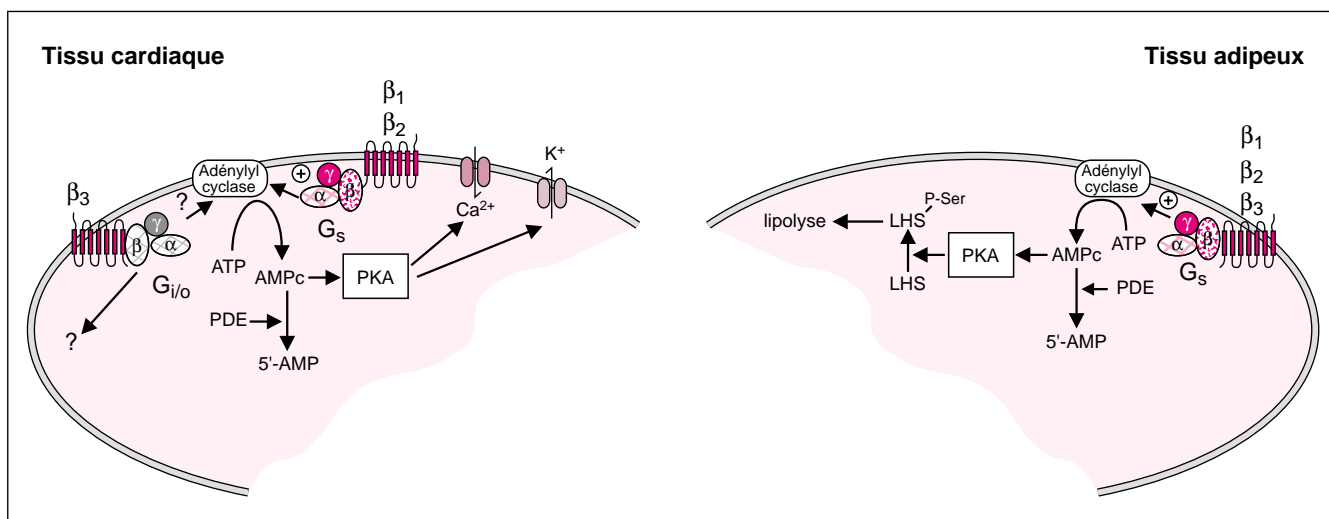


Figure 1. **Mécanismes de couplage du récepteur β_3 -adrénergique dans les tissus cardiaque et adipeux.** Dans le tissu cardiaque, le récepteur β_3 -adrénergique semble couplé aux protéines G_i ou G_o alors que les récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques sont couplés aux protéines G_s . Dans le tissu adipeux, en revanche, les trois récepteurs β -adrénergiques sont couplés aux protéines G_s . α , β et γ : sous-unités des protéines G ; PKA : protéine kinase dépendante de l'AMPc; PDE : phosphodiesterase permettant l'hydrolyse de l'AMPc en 5'-AMP; LHS : lipase hormono-sensible.

effet inotrope positif classique. De façon surprenante, l'isoprénaline en présence de nadolol, un antagoniste des sous-types β_1 - et β_2 -adrénergiques, diminue la force de contraction. Une diminution de la force contractile (d'environ 50 %) a également été obtenue en présence des agonistes β_3 -adrénergiques (CL316243, BRL37344, SR58611 et CGP12177) ce qui nous a permis d'attribuer l'effet inotrope négatif des catécholamines à la stimulation de récepteurs β_3 -adrénergiques fonctionnels. L'utilisation d'antagonistes a confirmé la nature β_3 -adrénergique de la réponse. En effet, l'ajout de bupranolol, un antagoniste des trois sous-types de récepteurs, entraîne une perte d'affinité des agonistes qui n'est pas observée en présence d'antagonistes β_1 - et β_1/β_2 -adrénergiques comme le métoprolol et le nadolol. Une confirmation moléculaire de la présence de récepteurs β_3 -adrénergiques myocardiques a pu être apportée par la détection des transcrits amplifiés par PCR. Des études complémentaires seront nécessaires pour déterminer les variations interspèces éventuelles dans le tissu cardiaque.

L'effet inotrope négatif des agonistes β_3 -adrénergiques est associé à un mode de couplage inattendu pour un récepteur β -adrénergique [3]. La diminution de la force contractile est abolie par prétraitement des prélèvements myocardiques par la toxine pertussique. Le récepteur β_3 -adrénergique cardiaque, à la différence des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques, semble donc couplé aux protéines G_i ou G_o alors que le récepteur β_3 -adrénergique du tissu adipeux est couplé aux protéines G_s (figure 1). Des travaux antérieurs avaient montré un couplage des récepteurs β_2 -adrénergiques avec les protéines $G_{1/0}$ dans le tissu cardiaque de rat [14]. Mais dans ce cas, la réponse n'était démasquée qu'après stimulation préalable de l'adénylyl cyclase.

Rôles physiopathologiques du récepteur cardiaque

La mise en évidence du récepteur β_3 -adrénergique cardiaque ouvre de nouvelles perspectives [15]. Ainsi, la

distribution du récepteur β_3 -adrénergique dans les différentes parties du cœur mais aussi la (ou les) voie(s) de transduction et les effecteurs (canaux ioniques...) impliqués dans la genèse des effets restent à définir. Le rôle physiologique de ce récepteur est à confirmer. Compte tenu de l'effet inotrope négatif qu'il induit, il est possible qu'il puisse jouer un rôle de « soupape de sécurité » lors d'une stimulation adrénergique intense (stress, effort physique important...) en limitant l'effet inotrope positif des catécholamines dû à l'activation des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques. Il a d'ailleurs été montré que le récepteur β_3 -adrénergique est activé à des concentrations de catécholamines plus élevées que celles nécessaires pour stimuler les deux autres sous-types [16]. Le récepteur β_3 -adrénergique pourrait être impliqué dans certaines situations pathologiques comme l'insuffisance cardiaque où une altération de la fonction contractile a été décrite. L'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une série de modifications des fonctions neuroendocrines dont l'activation du système adrénergique. L'élévation du taux de catécholamines conduit à une réduction de la densité des récepteurs β -adrénergiques, principalement de type β_1 . Cette réduction pourrait être due à la phosphorylation des récepteurs par la kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et par la kinase phosphorylant les récepteurs β -adrénergiques (β -ARK). Le récepteur β_3 -adrénergique ne possède pas les sites de phosphorylation spécifiques de la PKA et de la β -ARK. Il est donc insensible au processus de désensibilisation homologue. Ce récepteur, par ses effets inotropes négatifs et ses caractéristiques particulières, pourrait se révéler être un élément important dans la diminution de la force contractile observée dans l'insuffisance cardiaque.

Perspectives

La comparaison des réponses obtenues lors des études pharmacologiques réalisées dans le tissu adipeux et le cœur humains conduit à se demander si les récepteurs β_3 -adrénergiques sont identiques dans les

deux tissus (Tableau I). Dans le tissu cardiaque, l'ordre de potentialité des agonistes β_3 -adrénergiques est similaire à celui obtenu dans les cellules CHO exprimant le récepteur β_3 -adrénergique humain [17]. En revanche, le profil pharmacologique de la réponse aux agonistes β_3 -adrénergiques est très différent dans le tissu adipeux blanc où seul le CGP12177 possède un effet lipolytique insensible aux antagonistes β_1 - et β_2 -adrénergiques. Ces études suggèrent la présence d'isoformes de récepteurs selon les tissus au sein d'une même espèce. Le gène du récepteur β_3 -adrénergique humain possède trois exons codant pour trois isoformes qui diffèrent par leurs extrémités C-terminales [1]. Le niveau d'expression tissulaire de ces trois isoformes, leurs profils pharmacologiques, leurs mécanismes de couplage ainsi que leurs rôles respectifs sont mal connus. Les données sur le tissu adipeux humain et des études récentes sur d'autres tissus (muscle squelettique et cœur de rat) ne permettent cependant pas d'exclure l'existence d'un récepteur du CGP12177 distinct du récepteur β_3 -adrénergique [18, 19].

Le développement d'agents lipolytiques et thermogéniques efficaces chez l'homme nécessite une meilleure caractérisation du récepteur β_3 -adrénergique de l'adipocyte brun humain et des récepteurs impliqués dans l'effet lipolytique de certains agonistes dans l'adipocyte blanc. La découverte d'un récepteur β_3 -adrénergique cardiaque ouvre de nouvelles perspectives de recherche clinique. A ce titre, la synthèse d'agonistes et d'antagonistes β_3 -adrénergiques semble une voie prometteuse ■

RÉFÉRENCES

1. Emorine L, Strosberg AD. Structure et fonction du récepteur β_3 -adrénergique. *médecine/sciences* 1993; 9: 1228-35.
2. Tavernier G, Barbe P, Galitzky J, Berlan M, Caput D, Lafontan M, Langin D. Expression of β_3 -adrenoceptors with low lipolytic action in human subcutaneous white adipocytes. *J Lipid Res* 1996; 37: 87-97.
3. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Le Marec H. Functional β_3 -adrenergic receptor in the human heart. *J Clin Invest* 1996; 98: 556-62.

RÉFÉRENCES

- Langin D, Tavernier G, Lafontan M. Regulation of β_3 -adrenoceptor expression in white fat cells. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 97-106.
- Martin C, Advenier C. β_3 -adrenoceptors and airways. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 114-8.
- Manara L, Croci T, Landi M. β_3 -adrenoceptors and intestinal motility. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 332-42.
- Lönnqvist F, Thörne A, Nilsell K, Hoffstedt J, Arner P. A pathogenic role of visceral fat β_3 -adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 1109-16.
- Krief S, Lönnqvist F, Raimbault S, Baude B, Spronsen AV, 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.
- Strosberg A, St J. Manning B. Le récepteur β_3 -adrénergique: une gène de poids. *médecine/sciences* 1995; 11: 1460-2.
- Li LS, Lönnqvist F, Luthman H, Arner P. Phenotypic characterization of the Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenoceptor gene in normal weight and obese subjects. *Diabetologia* 1996; 39: 857-60.
- Candelore M, Deng L, Tota L, Kelly L, Cascieri M, Strader C. Pharmacological characterization of a recently described human β_3 -adrenergic receptor mutant. *Endocrinology* 1996; 137: 2638-41.
- Brodde O. β -adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther* 1993; 60: 405-30.
- Kaumann AJ. Is there a third heart β -adrenoceptor? *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 316-20.
- Xiao RP, Ji X, Lakatta EG. Functional coupling of the β_2 -adrenoceptor to a pertussis toxin-sensitive G protein in cardiac myocytes. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 322-9.
- Bond RA, Lefkowitz RJ. The third beta is not the charm. *J Clin Invest* 1996; 98: 241.
- Lafontan M. Differential recruitment and differential regulation by physiological amines of fat cell β_1 , β_2 and β_3 -adrenergic receptors expressed in native fat cells and in transfected cells. *Cell Signaling* 1994; 6: 363-92.
- Pietri-Rouxel F, Strosberg AD. Pharmacological characteristics and species-related variations of β_3 -adrenergic receptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 211-8.
- Malinowska B, Schlicker E. Mediation of the positive chronotropic effect of CGP 12177 and cyanopindolol in the pithed rat by atypical β -adrenoceptors, different from β_3 -adrenoceptor. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 943-9.
- Boss O, Giacobino JP. Characterization of skeletal muscle β -adrenoceptors. *Int J Obesity* 1996; 20 (S4): 68.

TIRÉS À PART

D. Langin.

Dominique Langin

Inserm Unité 317, Institut Louis-Bugnard, Faculté de Médecine, Hôpital Rangueil, 31054 Toulouse Cedex, France.

Chantal Gauthier

Laboratoire de Physiopathologie et Pharmacologie Cellulaires et Moléculaires, Hôpital Laënnec et Faculté des Sciences et Techniques, Université de Nantes, 44035 Nantes, France.



CNRSFormation

au service de l'Entreprise

du 27 au 30 janvier et du 4 au 6 février 1997
à GIF SUR YVETTE (91)

Enseignement pour technicien
en expérimentation animale : niveau II

du 10 au 14 mars 1997 à GIF SUR YVETTE (91)

Bases et pratique
des méthodes chromatographiques

du 17 au 21 mars 1997 à GIF SUR YVETTE (91)

Enseignement pour zootecniciens en
expérimentation animale : niveau III

du 17 au 21 et du 24 au 28 mars 1997
à MARSEILLE (13)

Connaissances de l'animal de laboratoire :
méthode logico-expérimentale.
Progression de base niveau I

du 24 au 28 mars 1997 à GIF SUR YVETTE (91)

Bases et pratique
des méthodes modernes d'électrophorèses

Catalogue, renseignements et inscriptions :
cnsrformation

1 place Adèle Briand - 91194 MIGNON Cedex - FRANCE
Téléphone : 01 45 07 36 70 - Télécopie : 01 45 07 36 84
Internet : <http://www.cnsrformation.cnrs-bellouze.fr/>