

transcription du propre gène de l'insuline (*figure 1*) [4, 5]. Ce mécanisme passerait par la voie de signalisation impliquant la PI-3 kinase, la p70 S6 kinase et la CaM (calmoduline) kinase [4]. La présence de boîtes E1, E2 (Far) et A3/A4 (Flat) intactes est indispensable à l'activation transcriptionnelle en présence d'insuline. En présence de glucose, outre l'intégrité des boîtes E1, E2 et A3/A4, la boîte A1 doit aussi être préservée pour obtenir une stimulation de la transcription [4]. Ces observations sont en accord avec ce qui avait déjà été rapporté au sujet du rôle des boîtes E et A dans la régulation transcriptionnelle du promoteur du gène de l'insuline. Le

mini-*enhancer* FF qui contient les éléments Far et Flat est capable de conférer la capacité de répondre au glucose à des promoteurs qui ne répondent habituellement pas au glucose, les éléments Far et Flat agissant en synergie [6].

Ces données nouvelles sur l'effet autocrine de l'insuline sur la cellule β vont permettre une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine du dysfonctionnement de la cellule β dans le diabète non insulino-dépendant.

D.M.M.

1. Docherty K, Clark AR. Nutrient regulation of insulin gene expression. *FASEB J* 1994; 8: 20-7.
2. Wang J, Shen L, Najafi H, Kolberg J, Matschinsky FM, Urdea M, German M. Regulation of insulin preRNA splicing by glucose. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4360-5.
3. Leibiger B, Moede T, Schwarz T, Brown GR, Köhler M, Leibiger IB, Berggren PO. Short-term regulation of insulin gene transcription by glucose. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9307-12.
4. Leibiger IB, Leibiger B, Moede T, Berggren PO. Exocytosis of insulin promotes insulin gene transcription via the insulin receptor/PI-3 kinase/p70 s6 kinase and CaM kinase pathways. *Mol Cell* 1998; 1: 933-8.
5. Xu GG, Rothenberg PL. Insulin receptor signaling in the β -cell influences insulin gene expression and insulin content: evidence for autocrine β -cell regulation. *Diabetes* 1998; 47: 1243-52.
6. German MS, Moss LG, Wang J, Rutter WJ. The insulin and islet amyloid polypeptide genes contain similar cell-specific promoter elements that bind identical beta-cell nuclear complexes. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 1777-88.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Des mutations du récepteur des mélanocortines (MC4R) sont une cause d'obésité chez l'homme.

Le récepteur des mélanocortines de type 4 (MC4R) est un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé aux protéines G, exprimé dans l'hypothalamus. Ce récepteur est impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire (*m/s* 1997, n° 5, p. 737). MC4R est le ligand de l' α -MSH, une mélanocortine dérivée de la proopiomélanocortine dont l'expression est fortement dépendante de la leptine, hormone de la satiété sécrétée par les adipocytes. L'importance du récepteur MC4R dans le contrôle de l'homéostasie pondérale est en particulier attestée par le phénotype des souris présentant une invalidation du gène *MC4R*. Ces souris présentent une obésité morbide. Les souris hétérozygotes pour une telle invalidation sont aussi affectées, présentant une obésité intermédiaire. Dans le dernier numéro de *Nature Genetics* [1, 2], deux correspondances montrent que, chez l'homme, des mutations hétérozygotes décalant le cadre de

lecture de ce gène sont responsables d'une forme monogénique dominante d'obésité. Le travail de Yeo *et al.* (Addenbrooke Hospital, Cambridge) porte sur une population de 63 enfants obèses alors que celui de Vaisse *et al.* (Hôtel-Dieu, Paris, France), porte sur l'étude du gène *MC4R* chez 43 patients adultes présentant une obésité massive apparue dans l'enfance. Les deux équipes décrivent chacune une mutation de *MC4R* entraînant l'expression d'une protéine tronquée respectivement au niveau du 5^e et du 6^e domaine transmembranaire. Les membres des deux familles porteurs de la mutation ont une obésité isolée sévère apparue dans l'enfance. Dans la famille décrite par l'équipe française la mutation de *MC4R* co-ségrège avec une obésité morbide chez 5 patients sur trois générations. Dans la famille décrite par l'équipe anglaise, elle est présente chez le père obèse du malade. Cette forme monogénique d'obésité est la cinquième à être décrite chez l'homme après celles dues à des mutations

dans les gènes de la leptine (*m/s* 1998, n° 3, p. 34), du récepteur de la leptine (*m/s* 1998, n° 5, p. 675), de la proopiomélanocortine (POMC) (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 955) et de la proconvertase 1 (*m/s* 1997, n° 12, p. 1448) [3]. Elle se différencie de ces dernières par sa transmission dominante, et par l'absence d'anomalies endocrines associées à l'obésité. En effet dans les deux familles décrites seule une obésité sévère est observée chez les individus porteurs de la mutation. Finalement, compte tenu du petit nombre de patients étudiés et de l'absence d'autres critères phénotypiques de sélection que l'obésité dans le choix des patients étudiés, de telles mutations de *MC4R* pourraient être la première cause génétique fréquente d'obésité non syndromique chez l'homme.

- [1. Vaisse C, *et al.* *Nat Genet* 1998; 20: 113-4.]
- [2. Yeo GSH, *et al.* *Nat Genet* 1998; 20: 111-2.]
- [3. Guerre-Millo M. *Med Sci* 1998; 14: 845-7.]