



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Paris, le 20 novembre 2007

Information presse

OB-RGRP, régulateur négatif du récepteur de la leptine chez la souris, pourrait devenir une nouvelle cible pour le traitement de l'obésité

Les équipes françaises de l'Inserm et du CNRS* publient cette semaine dans les comptes-rendus de l'Académie des sciences des Etats-Unis (*Proceedings of the National US Academy of Sciences*, PNAS) une étude montrant que la protéine OB-RGRP pourrait être une nouvelle cible pour le traitement de l'obésité. L'étude démontre, chez la souris, que la fonction du récepteur de la leptine, une hormone-clé du contrôle du poids corporel et de la prise alimentaire, est régulée de façon négative par OB-RGRP. En effet, l'absence de cette protéine dans les cellules neuronales augmente leur sensibilité à la leptine. Un tel résultat apparaît essentiel car la plupart des personnes obèses sont malheureusement insensibles (résistantes) à cette hormone de la satiété. De plus, l'inhibition de la production d'OB-RGRP dans l'hypothalamus de souris nourries avec une alimentation riche en graisse (mimant un peu le régime « Mac Donald » dans notre société) empêche le développement de l'obésité.

L'obésité est une préoccupation majeure de santé publique dans nos sociétés modernes. Elle est particulièrement liée au développement du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires et à une augmentation du risque de développement cancéreux. En effet, environ 40% des Français sont concernés par un surpoids et plus de 12% sont obèses. Bien que le taux d'obésité ait déjà doublé en dix ans, ces chiffres devraient encore croître dans les années à venir. Le Mexique, par exemple, a atteint le deuxième rang mondial, après les Etats-Unis, avec presque 30% d'obèses et les soins médicaux engendrés par le surpoids absorbent déjà 21% du budget de la santé publique (l'obésité y est devenue la première cause de mortalité).

Parmi les hormones-clés impliquées dans l'obésité et le maintien du poids corporel figure la leptine. Cette hormone est associée à la sensation de satiété et joue un rôle majeur dans le

* équipes appartenant à l'Institut Cochin (équipe de Ralf Jockers à l'Unité Inserm 567, UMR CNRS 8104, Université Paris Descartes), à l'Institut de Biologie de Lille (CNRS UMR 8090/ Institut Pasteur Lille/Universités Lille 1 et 2, dirigée par Philippe Froguel), à l'équipe de Yves Rouillé (CNRS UMR 8161/ Institut Pasteur Lille/Université Lille 2) et au Laboratoire de génétique moléculaire de la neurotransmission et des processus neurodégénératifs (CNRS UMR 7091/Université Paris 6 à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, dirigé par Jacques Mallet).

contrôle de la prise de poids et la dépense d'énergie. La leptine agit sur des récepteurs spécifiques (OB-R) exprimés au niveau des tissus périphériques et le système nerveux central, en particulier le noyau arqué de l'hypothalamus, la région-clé impliquée dans la régulation du poids corporel. Le taux sanguin de la leptine, qui est majoritairement sécrétée par les adipocytes, est proportionnel à la masse adipeuse. Chez les sujets normaux, des taux de leptine élevés conduisent à une augmentation de la dépense énergétique et à une diminution de la prise alimentaire, donc à une baisse de la masse adipeuse et du taux de la leptine. En revanche, chez les personnes obèses, ce mécanisme de contrôle ne fonctionne plus et l'on parle d'une résistance à la leptine. La prévention de cette résistance constitue un enjeu majeur de la recherche sur l'obésité.

En 1997, les chercheurs de l'Institut Cochin avaient découvert que le gène codant le récepteur de la leptine (OB-R), la cible moléculaire de l'hormone, code aussi un deuxième transcrite appelé OB-RGRP pour « *OB-R gene related protein* » (1). Le travail publié cette semaine dans la revue *Proc. Natl. Acad. Sci* (2) montre, chez la souris, qu'OB-RGRP règle le transport intracellulaire d'OB-R et que l'inhibition de son expression augmente de façon significative le nombre des récepteurs de la leptine présents à la surface cellulaire et, ainsi la sensibilité de la cellule à cette hormone.

Les chercheurs de l'Inserm et du CNRS ont appliqué cette observation à un modèle murin d'obésité induite par une nourriture riche en graisse dans lequel une résistance à la leptine s'instaure progressivement. L'extinction de l'expression du gène OB-RGRP par des ARN interférents permet aux souris traitées de maintenir, contrairement aux témoins, un poids tout à fait normal. Les ARN interférents, dont la découverte a été couronnée par le Prix Nobel de Physiologie et Médecine 2006, sont de petits fragments d'acides nucléiques capables d'éteindre l'activité de gènes spécifiques.

Ce travail ouvre plusieurs perspectives pour le traitement de l'obésité. Il identifie OB-RGRP comme une nouvelle cible, et propose un nouveau concept thérapeutique. En d'autres termes, au lieu d'utiliser une molécule agissant sur le récepteur lui-même, on pourrait supprimer le tonus inhibiteur d'un partenaire de régulation. Des applications thérapeutiques concrètes peuvent aussi, à terme, être envisagées pour le traitement de l'obésité et des maladies associées, tel le diabète de type 2. Si les résultats obtenus chez la souris s'avéraient transposables à l'homme, l'inhibition de la protéine OB-RGRP (soit par des ARN interférents, soit par des antagonistes pharmacologiques) pourrait alors permettre de restaurer la sensibilité à la leptine des sujets obèses, et contribuer durablement à leur perte de poids.

Pour en savoir plus

> Sources

(1) Bailleul, B, Akerblom, I & Strosberg, AD (1997) *Nucleic Acids Res* 25: 2752-8.

(2) ***“Silencing of OB-RGRP in mouse hypothalamic arcuate nucleus increases leptin receptor signalling and prevents diet-induced obesity”***

Couturier C, Sarkis C, Séron K, Belouzard S, Chen P, Lenain A, Corset L, Dam J, Vauthier V, Dubart-Kupperschmitt A, Mallet J, Froguel P, Rouillé Y, Jockers R
(2007) *Proc Natl Acad Sci*

> Contacts chercheurs

Ralf Jockers

Directeur de recherche Inserm
Institut Cochin
Tel.: 01 40 51 64 34
jockers@cochin.inserm.fr

Cyril Couturier et Philippe Froguel

CNRS 8090-Institut de Biologie de Lille
Tel : 03.20.87.10.43 et 03 20 87 79 54

cyril@good.ibl.fr et froguel@good.ibl.fr

Yves Rouillé

CNRS 8161-Institut de Biologie de Lille

Tel.: 03 20 87 10 27

yves.rouille@ibl.fr

Chamsy Sarkis et Jacques Mallet

CNRS 7091 (LGN)-Hôpital Pitié-Salpêtrière

Tel.: 01 42 17 75 53 et 01 42 17 75 30

sarkis@chups.jussieu.fr et mallet@chups.jussieu.fr