

FLASH

LE GÈNE OB CODE-T-IL POUR UNE HORMONE DE LA SATIÉTÉ?

Comme cela a été récemment rappelé par Daniel Riquier dans ces colonnes [1] l'obésité est un désordre multifactoriel comportant, assez fréquemment, une composante génétique, à l'évidence très multigénique. En effet, la régulation pondérale met en jeu de nombreux systèmes, dont l'un agit au niveau des centres de la satiété situés dans le noyau ventro-médiant de l'hypothalamus. Tout se passe comme si ces centres percevaient un message issu des tissus périphériques, informant l'organisme de la masse adipeuse et lui enjoignant d'augmenter ou de diminuer la consommation de nourriture. Les expériences sont nombreuses qui montrent qu'il est possible de perturber ces mécanismes en agissant directement au niveau de l'hypothalamus. Chez la souris, existent plusieurs modèles d'obésité génétique monogénique: par exemple, les souris obèses (ob) et diabétique (db). Des expériences de circulation croisée entre des homozygotes ob/ob et db/db et avec des animaux normaux, avaient déjà permis de formuler des hypothèses quant au mécanisme de ces affections. Un animal ob/ob en circulation croisée avec un animal normal ou avec un animal db/db diminue sa prise de nourriture et maigrit. Un animal normal en circulation croisée avec une souris db/db cesse de s'alimenter et meurt d'inanition. Ces résultats avaient permis de suggérer qu'existe dans le sang des souris normales et des souris db/db une substance provoquant la satiété, absente chez la souris ob/ob. Y. Zhang et al., du laboratoire de J.M. Friedman (The Rockefeller University, New York, USA) viennent maintenant d'isoler le gène ob murin et humain et ont identifié deux allèles mutés chez les souris obèses [2]. Le gène a le potentiel de coder pour une protéine de 167 acides aminés possédant une séquence signal présumptive à son extrémité amino-terminale. La protéine Ob pourrait donc être sécrétée, comme une hormone. L'ARN ob majoritaire a une taille de 4,5 kb et n'a été détecté que dans le tissu adipeux. Deux types d'allèles mutés ont été repérés, l'un avec une mutation transformant l'arginine en position 105 en un codon stop. Le messager de cette protéine mutée est en concentration augmentée chez la souris ob/ob, comme on peut s'y attendre si la protéine, synthétisée par les adipocytes, renseigne l'organisme sur leur masse totale. Un autre allèle ob correspond à un réarrangement génique et conduit à une absence de transcription détectable. Il est très tentant de penser que la protéine Ob est une hormone adipocytaire agissant sur le noyau ventro-médiant de l'hypothalamus pour renseigner l'organisme sur la masse de tissu adipeux et contrôler ainsi la satiété. La souris db/db pourrait ne pas posséder de récepteur fonctionnel de cette hormone de la satiété. Naturellement, toutes ces hypothèses restent spéculatives, mais les premières indications de l'effet physiologique de la protéine recombinante injectée à des animaux devraient ne pas tarder à être publiées. Si tel était bien le mécanisme d'action de la protéine Ob, les conséquences en pathologie et thérapeutique humaine pourraient être gigantesques. Non pas qu'il faille s'attendre à ce qu'un nombre d'obèses humains aient des mutations de leurs gènes ob, mais plutôt parce que la possession d'un agent comme la protéine Ob, anorexigène naturel, pourrait naturellement révolutionner la thérapeutique des obésités, quelque soit leur cause. Il faudrait, pour cela, que cet agent de la satiété n'eût pas d'effets physiologiques défavorables. La distribution des récepteurs de la protéine Ob et l'éventail des effets biologiques de ces substances devraient, là encore rapidement, donner des premières indications sur les potentialités thérapeutiques d'un tel polypeptide.

A.K.

[1. Riquier D. Obésité et recherche en 1994. médecine-sciences 1994; 10: 1979-81.]

[2. Friedman JM. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-32.]