

La leptine : une nouvelle hormone hypo-insulinémiante ?

Depuis la découverte de la leptine comme produit du gène *ob*, l'hypothalamus est considéré comme le tissu cible privilégié de cette protéine adipocytaire [1]. Justifiant les effets « amaigrissants » de la leptine, la rumeur générale incrimine une inhibition de la synthèse et de la sécrétion d'un neuropeptide hypothalamique orexigène, le neuropeptide Y (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1134*). Aujourd'hui, le scénario s'enrichit avec l'entrée en scène du pancréas endocrine qui pourrait constituer une autre cible importante de la leptine. En effet, une équipe britannique vient de montrer qu'il existe des récepteurs de la leptine dans les îlots de Langerhans chez la souris, et que la sécrétion d'insuline des îlots est inhibée directement par la leptine [2]. Dans le même temps, une étude américaine confirme cette nouvelle fonction de la leptine, et identifie un des mécanismes moléculaires impliqués [3].

Chez les souris *ob/ob* déficientes en leptine, l'hyperinsulinémie associée à l'obésité peut être réduite après un traitement prolongé à la leptine, réduction qui ne peut être totalement expliquée par les seules modifications de la prise alimentaire et du poids. Une hypothèse séduisante était que la leptine exerçait un effet direct sur la sécrétion d'insuline, et donc que la cellule β pancréatique était la cible de cette protéine. Alors que dans le pancréas total de souris, la présence de transcrite codant pour le récepteur de la leptine n'a pu être démontrée, c'est l'isolement d'îlots de Langerhans (1% à 2% du pancréas total) qui a conduit au premier soupçon de la présence de récepteurs de la leptine dans le pancréas

endocrine [2]. Initialement identifié dans le plexus choroïde et l'hypothalamus, chez les rongeurs et l'homme, le récepteur de la leptine existe sous de multiples formes (courtes ou longues) constituées d'une chaîne extracellulaire (816 acides aminés), d'un domaine transmembranaire (23 acides aminés), et d'un domaine cytoplasmique court (34 acides aminés) ou long (303 acides aminés). A ce jour, seule la forme longue du récepteur de la leptine semble impliquée dans la transmission des signaux intracellulaires (*m/s n° 1, vol. 13, p. 99*) [4, 5]. C'est une forme longue du récepteur que les auteurs ont identifiée dans les îlots de Langerhans des souris et, également, dans le foie, le rein, la rate et le cœur, le tissu adipeux blanc faisant exception [2]. En parfait accord avec ces observations, dans le pancréas perfusé ou les îlots isolés de souris normales et de souris *ob/ob*, la leptine recombinante inhibe la sécrétion d'insuline basale, et, de façon moindre, la sécrétion insulino-stimulée par le glucose. Illustrant la signification physiologique de ces observations, la leptine est incapable d'inhiber la sécrétion d'insuline chez les souris *db/db* et les rats *fa/fa*, modèles génétiques caractérisés par une mutation invalidante du gène du récepteur de la leptine.

Chez le rat, outre la mise en évidence de transcrits codant pour le récepteur de la leptine dans les îlots de Langerhans, ces récepteurs ont pu être visualisés dans le pancréas endocrine à l'aide de la protéine couplée à un marqueur fluorescent [3]. Une analyse moléculaire et immunohistochimique sur les îlots de rat et dans des lignées cellulaires permet de localiser

les récepteurs spécifiquement dans les cellules β (insuline) et δ (somatostatine), les cellules α (glucagon) en étant apparemment dépourvues. Si, là aussi, l'effet inhibiteur de la leptine sur la sécrétion d'insuline est confirmé, la sécrétion de somatostatine, chez la souris *ob/ob* tout au moins, ne semble pas modifiée. Enfin, les mécanismes moléculaires impliqués dans l'action inhibitrice de la leptine sur la sécrétion d'insuline ont été partiellement décryptés. En effet, sur la base des données moléculaires propres à l'action du glucose sur la sécrétion d'insuline, mettant en jeu notamment les canaux K_{ATP} , les différentes étapes conduisant à l'inhibition de la sécrétion d'insuline par la leptine ont pu être reconstituées dans un modèle de cellules β isolées d'îlots de souris. Ainsi, la leptine induit une activation directe des canaux K_{ATP} , effet aboli par les sulfonurées (*m/s n° 2, vol. 12, p. 251*), une hyperpolarisation membranaire et une diminution de la fréquence du potentiel d'action, phénomènes ayant pour conséquence directe une chute du calcium intracellulaire (*m/s n° 2, vol. 13, p. 277*). En outre, cette dernière composante est contrebalancée par le cocktail glucose/GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), également capable de lever l'inhibition de la sécrétion d'insuline par la leptine. L'ensemble de ces résultats démontrent définitivement l'importance de la leptine dans la régulation de la sécrétion insulino-stimulée, et mettent en évidence l'existence d'un axe adipo-insulaire fonctionnel. L'insuline activant l'expression du gène de la leptine et la sécrétion de la protéine dans les adipocytes, cet axe adipo-insulaire,

via la leptine et l'insuline, définit une boucle de régulation bidirectionnelle entre le tissu adipeux et la cellule β . L'obésité est souvent associée à un diabète non insulino-dépendant, dont l'origine la plus probable est une augmentation de la résistance des tissus à l'insuline. Dans une situation d'obésité, les résultats décrits permettent de suggérer qu'une surproduction de leptine par le tissu adipeux en excès peut modifier directement la sécrétion d'insuline, et ainsi contribuer au développement du syn-

drome diabétique. Dans un contexte physiologique normal, durant le jeûne en particulier, la leptine, même si elle est peu abondante, pourrait avoir une mission de contrôle sur la sécrétion d'insuline en maintenant les cellules β dans un état hyperpolarisé. Cette inhibition « tonique » pourrait alors être levée par l'ingestion des nutriments et les facteurs digestifs libérés après le repas.

B.A.

1. Guerre-Millo M. Les facteurs régulateurs du gène *ob*. *Med Sci* 1996; 12: 383-5.
2. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-6.
3. Kieffer TJ, Scott Heller R, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic β cells. *Diabetes* 1997; 46: 1087-93.
4. Guerre-Millo M. Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs de cytokines. *Med Sci* 1996; 12: 386-7.
5. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6083-6.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La mutation du gène de la leptine existe aussi chez l'homme... et ne l'épargne pas!** En clair, elle conduit à une obésité extrêmement sévère et précoce ! Victimes, deux cousins germains (âgés de 2 et 8 ans) d'une famille anglaise d'origine pakistanaise à forte endogamie [1]. Ayant tous deux un poids normal à la naissance, les enfants manifestent très tôt une hyperphagie sévère et une insatiabilité permanente, et deviennent rapidement obèses (86 kg à 8 ans et 29 kg à 2 ans). Alors que leur glycémie est normale à jeun, le plus âgé présente une hyperinsulinémie prononcée. Déjà alertée par leur très faible leptinémie, l'équipe anglaise à l'origine de cette étude découvre une mutation homozygote unique et identique du gène de la leptine chez ces deux sujets obèses, précisément par délétion d'un nucléotide

G au codon 133 du gène. Cette mutation interrompt le cadre de lecture et code pour une protéine tronquée, contenant 14 acides aminés mutés, devenue inapte à être sécrétée. On n'a trouvé quasiment aucun signe clinique autre que l'obésité: la croissance en taille est normale; l'axe hypothalamo-hypophysaire est discrètement anormal, avec une augmentation légère de la TSH. Chez les parents et un frère hétérozygotes pour la mutation, aucune obésité n'est apparue et la leptinémie est normalement corrélée à la masse adipeuse. Ces résultats apportent pour la première fois la preuve que la leptine, chez l'homme, est un important régulateur de l'équilibre énergétique. La seule mutation du gène de la leptine semble capable d'entraîner une obésité chez l'homme, comme cela est le cas de la souris *ob/ob* (*m/s*

n° 12, vol. 10, p. 1337). Mais c'est vraisemblablement une cause rare d'obésité chez l'homme car c'est la première fois qu'elle est retrouvée [2]. En fait, la leptinémie est aussi un marqueur de la masse adipeuse, habituellement très élevée chez l'obèse. On attend avec impatience les résultats du traitement qu'on ne manquera sans doute pas d'entreprendre: la leptine humaine recombinante guérira-t-elle, et dans quel délai, ces enfants comme elle le fait chez les souris? Leur permettra-t-elle de connaître une puberté normale, la leptine semblant aussi nécessaire à la maturité sexuelle?

[1. Montague CT, *et al.* *Nature* 1997; 387: 903-8].

[2. Guy-Grand B. *Med Sci* 1996; 12: 881-4.]