

Le récepteur de la MCH (melanin-concentrating hormone) enfin identifié

L'hormone de mélanoccentration ou MCH (*melanin-concentrating hormone*) est un neuropeptide déjà connu des lecteurs de *médecine/sciences* (*m/s* 1996, n° 5, p. 625 et 1999, n° 2, p. 281). Dans le cerveau de rat, il est fortement et quasi spécifiquement exprimé dans l'hypothalamus [1]. Sur la base de cette localisation, il est très tôt apparu que la MCH pourrait être impliquée dans la régulation du comportement alimentaire. Cependant, ce peptide, sans fonction à l'époque, ne soulevait pas l'enthousiasme de la communauté scientifique. Quand son effet orexigène fut démontré chez le rat [2, 3] en 1996, on imagina vite que des antagonistes devraient donc couper la faim. Cependant, il persistait une inconnue de taille : le récepteur de la MCH restait non identifié.

Auparavant, la démarche des compagnies pharmaceutiques consistait à comprendre ce qu'un médicament pouvait faire chez l'animal et, seulement après, à disséquer le mécanisme cellulaire. Maintenant, c'est à partir de la cellule qu'on appréhende la fonction potentielle d'un médicament dans l'organisme. Le résultat de ce changement de cap a été la mise en route de la « pharmacologie inverse » (pour revue, voir [4]). Il s'agit de cribler tous les récepteurs orphelins couplés aux protéines G (RCPG). Utilisant cette stratégie, les laboratoires « anglais » de SmithKline Beecham (SKB) ont montré qu'un variant du RCPG orphelin humain, SLC-1, et son orthologue chez le rat, inhibaient très puissamment et sélectivement la synthèse d'AMP cyclique lorsqu'ils étaient stimulés par la MCH, ce qui est une caractéristique fonctionnelle générale des peptides orexigènes. Au même moment, une équipe du

même groupe, mais « américaine », montra que ce récepteur, en présence de MCH, induisait sélectivement le courant calcique, un indicateur de l'excitation neuronale. SKB venait d'identifier un récepteur de la MCH. Ces résultats ont été publiés en juillet 1999 dans *Nature* [5], en même temps que ceux, identiques, de l'équipe d'Olivier Civelli [6]. Vont suivre, en août, trois articles [7-9] confirmant les données précédemment publiées. Ces études mettent en jeu des approches « lourdes » : pharmacologie inverse pour SKB, repurification de la MCH par les autres équipes, sur la base de fractions d'extraits biologiques qui activent SLC-1. Ces travaux confirment par ailleurs que la MSH, généralement considérée comme un antagoniste fonctionnel de la MCH, ne se lie pas à SLC-1. De même, le NEI et le NGE, peptides associés au précurseur de la MCH et une forme variante de la MCH trouvée seulement chez l'homme [10], n'ont pas d'affinité pour ce récepteur. SLC-1 est exprimé dans des régions hypothalamiques ayant un rôle majeur dans la régulation du comportement alimentaire, comme le noyau ventromédian.

La caractérisation du récepteur SLC-1 conduit maintenant à poser de multiples questions : par exemple, combien de récepteurs pour la MCH, quelle est leur localisation d'expression tissulaire et cellulaire, quelle est leur spécificité vis-à-vis des ligands. Les circuits de distribution des neuromédiateurs contrôlant la prise alimentaire sont extrêmement intriqués au niveau de l'hypothalamus (*m/s* 1998, n° 4, p. 496), mais nul doute que les premiers antagonistes du récepteur MCH (et d'autres acteurs, peptidiques ou non) seront bientôt connus.

1. Bittencourt JC, Presse F, Arias C, *et al.* The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J Comp Neurol* 1992; 319 : 218-45.
2. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, *et al.* A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380 : 243-7.
3. Rossi M, Bloom SR. MCH acutely stimulates feeding, but chronic administration has no effect on body weight. *Endocrinology* 1997; 138 : 351-5.
4. Stadel JM, Wilson S, Bergsma DJ. Orphan G protein-coupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18 : 430-7.
5. Chambers J, Ames RS, Bergsma D, *et al.* Melanin-concentrating hormone is the natural cognate ligand for the orphan G-protein coupled receptor SLC-1. *Nature* 1999; 400 : 261-5.
6. Saito Y, Nothacker HP, Wang Z, Lin SHS, Leslie F, Civelli O. Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone receptor. *Nature* 1999; 400 : 265-9.
7. Lembo PMC, Grazzini E, Cao J, *et al.* The receptor for the orexigenic peptide melanin-concentrating hormone is a G-protein-coupled receptor. *Nat Cell Biol* 1999; 1 : 267-9.
8. Shimomura Y, Mori M, Sugo T, *et al.* Isolation and identification of melanin-concentrating hormone as the endogenous ligand of the SLC-1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261 : 622-6.
9. Bächner D, Kreienkamp HJ, Weise C, Buck F, Richter D. Identification of melanin concentrating hormone (MCH) as the natural ligand for the orphan somatostatin-like receptor 1 (SLC-1). *FEBS Lett* 1999; 457 : 522-4.
10. Nahon JL. The melanin-concentrating hormone: from the peptide to the gene. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8 : 221-62.

Guillaume Hervieu

SmithKline Beecham R and D, Neuroscience Department, Molecular Neuroimaging Research, Third Avenue, New Science Frontier Park-North, Harlow, Essex, CM19 5AW, Royaume-Uni.

Jean-Louis Nahon

Cnrs, UPR 411, Université de Nice-Sophia-Antipolis, 660, route des Lucioles, 06560 Valbonne, France.