

■■■ BRÈVES ■■■

binante. Dans 56 % des cas étudiés d'hypoparathyroïdie acquise, une auto-immunité dirigée contre la région extracellulaire de la protéine Ca-SR des cellules parathyroïdiennes a été reconnue. Cependant, ce pourcentage est d'autant plus élevé que la maladie est récente, et concerne par ailleurs davantage les femmes, deux éléments caractéristiques des maladies auto-immunes. Si le rôle des auto-anticorps dans la pathogénie de l'hypoparathyroïdie acquise n'est pas connu, cette étude suggère une étroite relation entre ces éléments. Le développement d'un test diagnostique pour la maladie et l'utilisation de protéine antigénique recombinante comme agent thérapeutique sont, sans doute, les perspectives les plus importantes et les plus attendues de cette étude.

[1. Blizzard RM, *et al. Clin Exp Immunol* 1966; 1: 119-28.]

[2. Li Y, *et al. J Clin Invest* 1996; 97: 910-4.]

[3. Brown EM, *et al. Nature* 1993; 366: 575-80.]

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 19 juin 1996

Résistance aux xénobiotiques

André PICOT (CNRS, GIF-SUR-YVETTE)

Introduction

Jean-Baptiste BERGE et Nicole PASTEUR (INRA, ANTIBES/CNRS, MONTPELLIER)

Épidémiologie des gènes de résistance des insectes aux insecticides

Fabien CALVO (INSTITUT DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE, PARIS)

Aspects pharmacocinétiques et moléculaires de la résistance aux anticancéreux

Patrice COURVALIN (INSTITUT PASTEUR, PARIS)

Aspects moléculaires et épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques

Jacques LE BRAS (HÔPITAL CLAUDE-BERNARD/UNIVERSITÉ R. DESCARTES, PARIS)

Mécanismes et épidémiologie des résistances aux antipaludiques

La séance aura lieu à 16 h 00, à l'hôpital Sainte-Anne
Salle de Conférence du Service du Professeur Loo
7, rue Cabanis, 75014 Paris, France

Une fonction « alimentaire » pour un neuropeptide décolorant ou le nouveau statut du MCH (melanin-concentrating hormone)

A l'ère des hamburgers, chips, Coca Cola, *pop-corns* et *ice cream*, on s'intéresse de plus en plus (et pour cause !) aux mécanismes de l'obésité et aux moyens de la contrôler. C'est ainsi, qu'aujourd'hui, un nouveau (vieux !) neuropeptide, le MCH (*melanin-concentrating hormone*), entre en lice dans la course contre (ou plutôt vers) ce fléau [1]. Comme si les neuropeptides centraux tels que la galanine, le NPY (*neuropeptide Y*), le CRH (*corticotropin-releasing hormone*) ou le GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), pour n'en citer que quelques-uns, ne suffisaient pas à eux tous à moduler le comportement alimentaire ! Identifié en 1983 chez le saumon, le MCH est un peptide neurohypophysaire cyclique de 19 acides aminés qui s'est distingué, avant tout, par son action régulatrice sur la (dé)pigmentation des cellules de la peau chez les poissons téléostéens, fonction essentielle pour le camouflage et donc la survie de l'animal [2]. Si le rôle physiologique du MCH, abondant dans l'hypothalamus des mammifères, est resté longtemps énigmatique, sa participation au contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien [2], de l'homéostasie des fluides [3] et ses effets comportementaux (anxiogénique et stimulant du comportement sexuel) [4] constituent les premières bases physiologiques de l'action du MCH chez les mammifères. Il faut ajouter à cela que l'identification récente de transcrits MCH dans le tractus gastrointestinal et génital du rat [5], laisse présager de nouvelles potentialités fonctionnelles pour ce neuropeptide. C'est au cours d'une étude visant à rechercher

de nouveaux peptides hypothalamiques impliqués dans la régulation de la masse corporelle que le MCH s'est révélé être un candidat potentiel pour cette fonction [1]. Le modèle de souris *ob/ob* génétiquement obèse, qui a permis d'identifier une protéine du tissu adipeux impliquée dans le contrôle du poids et de la prise alimentaire, la leptine [6], s'est révélé être un modèle de choix pour cette étude. Des ARN extraits d'hypothalamus, provenant de souris *ob/ob* et de leurs témoins hétérozygotes *ob/+*, ont été utilisés dans des expériences de PCR (utilisant jusqu'à 180 couples d'amorces nucléotidiques !) et l'analyse différentielle des produits obtenus ont permis d'identifier plusieurs ADNc ayant la particularité d'être exprimés exclusivement et/ou spécifiquement enrichis dans les échantillons issus des souris *ob/ob*. C'est parmi ceux-ci que l'ADNc du MCH a été isolé et il s'est avéré, à l'aide d'une technique quantitative et plus résolutive, que les souris obèses exprimaient le transcrit MCH à une concentration augmentée de 50 à 80 % par rapport aux souris témoins. Une analyse de l'influence nutritionnelle sur l'expression du MCH chez des souris témoins *+/+*, hétérozygotes *ob/+* et homozygotes *ob/ob*, nourries et après un jeûne de 24 heures a montré: (1) à l'état nourri, les souris *ob/+* et *ob/ob* expriment davantage de MCH que les témoins *+/+* qui en expriment très peu; (2) le jeûne augmente cette expression dans les trois groupes d'animaux; (3) dans les deux situations nutritionnelles, la quantité d'ARNm codant pour le MCH est

doublée chez les souris *ob/ob* par rapport aux témoins *+/+*, une augmentation moindre étant observée chez les souris hétérozygotes. La signification physiologique de ces variations a pu être corrélée à un effet biologique propre du MCH au niveau central. Ainsi, chez des rats en début de cycle alimentaire, l'administration de MCH dans le ventricule cérébral latéral induit un doublement de la consommation calorique, effet rapide et qui persiste pendant plus de 6 heures. Cet effet « boulimique » du MCH, comparable à celui de la galanine ou du NPY, démontre clairement l'influence du MCH sur le comportement alimentaire et suggère que le neuropeptide participe activement à l'homéostasie nutritionnelle. Si, chez les poissons, la fonction « camouflante » du MCH sur la pigmentation s'exerce essentiellement par un effet antagoniste de l'action stimulante de la MSH (*melanin-stimulating hormone*), chez les mammifères, le mécanisme d'action du MCH au niveau central reste à élucider. En outre, la mise en évidence d'un effet périphérique du neuropeptide sur le métabolisme énergétique, l'existence d'une éventuelle interférence avec les peptides de la satiété comme la cholécystokinine centrale, le GLP-1 ou la leptine, dont l'action semble relayée par le NPY (*m/s n° 1, vol. 12, p. 117*), sont autant de questions qui restent posées. On est encore loin de pouvoir tourner la page sur les régimes alimentaires !

B.A.

1. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Foulds Mathes W, Przypek J, Kanarek R, Maratos-Flier E. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-6.
2. Nahon JL. The melanin-concentrating hormone: from the peptide to the gene. *Crit Rev Neurobiol* 1994 ; 8 : 221-62.
3. Parkes DG. Diuretic and natriuretic actions of melanin concentrating hormone in conscious sheep. *J Neuroendocrinol* 1996 ; 8 : 57-63.
4. Gonzalez MI, Vaziri S, Wilson CA. Behavioral effects of alpha-MSH and MCH after central administration in the female rat. *Peptides* 1996; 17 : 171-7.
5. Hervieu G, Nahon JL. Pro-melanin concentrating hormone messenger ribonucleic acid and peptides expression in peripheral tissues of the rat. *Neuroendocrinology* 1995 ; 61 : 348-64.
6. Kahn A. Une confirmation : le produit du gène *ob* est bien une hormone agissant comme lipostat. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1463-4.