

■■■■ **La leptine est (aussi) une hormone gastrique.** La leptine, produit du gène *ob* cloné en 1994, a été jusqu'à présent considérée comme une hormone adipocytaire, sécrétée en fonction de l'état de réplétion des réserves adipeuses et capable de réduire la prise alimentaire (*m/s* 1994, n° 12, p. 1337). Relayé au niveau central par des modifications d'expression de plusieurs neuropeptides impliqués dans le contrôle de la satiété, cet effet est considéré comme crucial dans l'homéostasie pondérale (*m/s* 1998, n° 4, p. 496; n° 8-9, p. 954). Le statut d'hormone adipocytaire de la leptine doit être maintenant nuancé. Après sa mise en évidence dans le placenta (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 950, p. 953) et le muscle squelettique, la leptine et son ARNm viennent d'être récemment identifiés dans l'épithélium de l'estomac de rat [1]. L'hormone a été immunolocalisée dans le fond des glandes fundiques, au niveau des cellules « principales » sécrétant le pepsinogène dans la lumière gastrique. Cependant, la leptine gastrique n'est pas contenue dans les granules de pepsinogène et, comme l'ont montré des expériences réalisées sur des estomacs isolés vascularisés et perfusés, elle est essentiellement sécrétée dans le sang. La recherche d'un stimulus sécrétoire s'est naturellement orienté vers le repas. Effectivement, la re-nutrition après jeûne provoque une diminution substantielle et rapide (en 15 minutes) de l'immunoréactivité de la muqueuse gastrique. De plus, cet effet du repas est mimé par l'administration de cholécystokinine (CCK). Parallèlement et dans le même laps de temps, la concentration sanguine de leptine s'élève. La CCK ne stimulant pas la production de leptine adipocytaire *in vitro*, ces observations sont en faveur d'une libération des réserves gastriques. Bien que relativement faible, l'augmentation rapide de la leptinémie en réponse au repas pourrait être suffisante pour favoriser une synergie entre leptine et CCK. On sait que cette dernière joue un rôle-clé

dans le déclenchement de la satiété postprandiale *via* l'innervation vagale. Certaines fibres afférentes vagues de la muqueuse gastrique semblent être sensibles à la leptine et leur sensibilité augmentée par la CCK [2]. En outre, l'administration conjointe de leptine et de CCK, chacune à doses subliminaires, provoque une réduction prématurée de prise alimentaire au cours de la re-nutrition [3]. Ainsi, la leptine gastrique libérée au cours du repas pourrait participer à l'inhibition de prise alimentaire post-prandiale en association avec la CCK. Encore une nouvelle fonction qui s'intègre parfaitement dans l'effet « anti-obésité » de la leptine !

[1. Bado A, *et al.* *Nature* 1998; 372: 425-32.]

[2. Barrachina MD, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10455-60.]

[3. Wang YH, *et al.* *Am J Physiol* 1997; 273: R833-7.]

■■■■ **Encore une nouvelle cause génétique d'obésité : mutations dans PPAR $\gamma$ 2.** Sujet chaud, s'il en fut ! Le mal du siècle (occidental) stimule les recherches. C'est du côté de la différenciation adipocytaire qu'une recherche coordonnée par Ronald Kahn du Joslin Diabetes Center de Boston (MA, USA) a jeté ses filets [1]. Le récepteur nucléaire PPAR $\gamma$ 2 est un facteur de transcription spécifique du tissu adipeux et son induction précède celle de tous les autres facteurs de différenciation des adipocytes. Son activité est modulée : elle disparaît lorsqu'il est phosphorylé sur le résidu Ser-114 par une kinase de la famille des MAP kinases. C'est autour de ce site de phosphorylation qu'ont été recherchées des mutations chez 358 adultes sans lien de parenté, ayant un diabète de type 2 ; ce groupe comportait 121 sujets (massivement) obèses. C'est parmi ces derniers (et seulement chez ceux-ci) qu'on a trouvé 4 fois une mutation faux sens, substituant une glutamine à une proline en position 115. Cette

mutation, testée sur des fibroblastes, inhibe la phosphorylation du résidu sérine adjacent. Et, comme attendu, elle diminue la possible inactivation de PPAR, rendant la protéine constitutivement active : elle accélère la différenciation des fibroblastes en adipocytes et augmente l'accumulation de graisse dans une culture tissulaire servant de modèle d'adipogenèse. Globalement, la mutation est notée chez 3% des obèses étudiés et 1% de tous les sujets. Alors qu'un effet fondateur pour un tel polymorphisme en déséquilibre de liaison n'est pas exclu, la nature de la mutation suggère cependant qu'elle pourrait en effet avoir un rôle direct dans le développement de l'obésité. Ce serait alors un nouveau modèle d'obésité par différenciation accélérée des adipocytes et accumulation de triglycérides.

[1. Ristow M, *et al.* *N Engl J Med* 1998 ; 339: 953-9.]

[2. Vasseur-Cognet M. *Med Sci* 1995; 11: 625-6.]



## IMGT NEWS Août 1998

### Charte scientifique - Répertoire IMGT Nouvelle interface

IMGT, the international ImMunoGeneTics database, annonce :

• la charte scientifique IMGT : une description standardisée des règles IMGT en vue d'obtenir des données de très grande qualité scientifique (numérotation unique, nomenclature de noms de gènes, régions FR-IMGT et CDR-IMGT...)

• le Répertoire IMGT : des données expertisées sur les gènes des immunoglobulines et récepteurs T (représentations en « colliers de perles », alignements et tables d'allèles, présentation des séquences protéiques...)

• une nouvelle interface et huit choix pour accéder aux résultats (annotations IMGT, fichiers à plat, régions codantes avec traduction protéique, références externes...).

Également :

• la table des gènes germline IGKV de souris (*Mus musculus*)

• les séquences de référence IMGT en format FASTA, accessibles dans le répertoire IMGT ou à partir de la page IMGT/DNAPLOT pour être téléchargées.

Toutes ces informations sont accessibles à IMGT : <http://imgt.musc.fr:8104>

#### Flash sur IMGT

> 27 000 séquences d'Ig et de TcR de 81 espèces

> 26 000 sites connectés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 96

> 4 000 requêtes par semaine

#### Initiateur et coordinateur de IMGT :

Pr Marie-Paule Lefranc

Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire, LIGM

UPR CNRS 1142, IGH, 141 rue de la Cardonille

34396 Montpellier Cedex 5, France

Tél. : +33 (0)4 99 61 99 65

Fax : +33 (0)4 99 61 99 01

lefranc@ligm.igh.cnrs.fr

#### Référence IMGT :

Lefranc M.-P., *Immunology Today*, 18, 509 (1997)

Lefranc M.-P., *Exp. Clin. Immunogenet.*

15, 1-7 (1998)

Pallarès, *et al.*, *Exp. Clin. Immunogenet.*

15, 8-18 (1998)

Lefranc M.-P. *et al.*, *Nucleic Acids Research*,

26, 297-303 (1998)