



## La prise de poids due à la ghréline passe par le stockage des graisses plutôt que par l'appétit

Dans un travail publié dans *Science Signaling* le 19 avril 2016, Jacques Pantel et ses collaborateurs du Centre de psychiatrie et neurosciences (UMRS 894, Inserm/Université Paris Descartes) viennent de proposer une explication à l'échec des tentatives pour moduler l'appétit en ciblant la ghréline ou son récepteur le GHSR, une voie considérée comme stimulatrice.

Les auteurs de ce travail se sont intéressés à une mutation du récepteur GHSR (récepteur de sécrétagogue d'hormone de croissance) chez le rat et ont mis en évidence que les animaux mutés étaient plus sensibles à la ghréline, hormone qui stimule l'appétit, et qu'ils gagnaient plus de poids sous forme de masse grasse sans manger proportionnellement plus.

Cette mutation, qui produit une forme tronquée du récepteur GHSR dépourvue d'une partie du domaine carboxy-terminal, internalise moins le récepteur et recrute moins  $\beta$ -arrestine, des mécanismes liés à l'extinction du signal par le récepteur GHSR. Les cellules porteuses du récepteur tronqué ont montré une augmentation des réponses à la ghréline, ce qui suggère que le domaine carboxy-terminal diminue la sensibilité du GHSR à la ghréline. Ainsi, la ghréline stimule-t-elle le stockage des graisses sans affecter l'appétit. Ce travail ouvre aussi la perspective d'utiliser les rats avec la mutation du récepteur GHSR comme un modèle pour l'évaluation de traitements anti-obésité.

### Références

Y. Chebani, C. Marion, P. Zizzari, K. Chettab, M. Pastor, M. Korostelev, D. Geny, J. Epelbaum, V. Tolle, S. Morisset-Lopez, J. Pantel, Enhanced responsiveness of GhsrQ343X rats to ghrelin results in enhanced adiposity without increased appetite. *Sci. Signal.* 9, ra39 (2016).

R. G. Smith, Dissociating ghrelin-dependent G protein from beta-arrestin-2 signaling in transgenic rats. *Sci. Signal.* 9, fs6 (2016).

### Légende de la figure

Mécanisme d'action de la mutation dans le *Ghsr* (panel du haut). Les cellules porteuses du GHSR muté ont une diminution de l'internalisation du récepteur et du recrutement de  $\beta$ -arrestine ; les réponses à la ghréline sont augmentées. Rat sauvage et rat homozygote pour la mutation dans le *Ghsr* (panel du bas). Les rats mutants sont plus gras que les rats contrôles.

Copyright : Philippe Zizzari@inserm

### Contact chercheur

Jacques Pantel

Centre de psychiatrie et neurosciences – UMRS 894 Inserm /Université Paris Descartes

Téléphone : 01 40 78 92 24 - jacques.pantel@inserm.fr