

Découverte de la nesfatine-1

Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549, Faculté de Médecine,
Université Paris Descartes,
IFR Broca-Sainte Anne,
2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.
epelbaum@broca.inserm.fr

> Encore un nouveau peptide pour compliquer la régulation centrale de la prise alimentaire ! Une équipe japonaise, à l'esprit tortueux mais systématique (4 figures dans l'article mais 13 supplémentaires sur le site du journal !), vient en effet d'utiliser une stratégie de clonage soustractif de gènes activés par PPAR γ à cet effet [1]. On se souvient qu'une stratégie analogue avait déjà conduit à la découverte de la résistine dans les adipocytes [2].

Pas de rassasiement pour les peptides entraînant la satiété

Bizarrement ici, le modèle choisi fut une lignée épithéliale dérivée d'un carcinome pulmonaire humain (SQ-5). L'idée d'utiliser une lignée d'origine pulmonaire pour rechercher un peptide hypothalamique était déjà assez originale, mais le deuxième pari consista à comparer les profils d'expression et l'effet de la stimulation de PPAR γ sur les gènes définis dans la lignée pulmonaire dans deux autres lignées : l'une d'origine adipocytaire (3T3-L1) et l'autre dérivée d'un médulloblastome (HTB185), le « raisonnement » étant que de nombreux peptides régulant l'appétit sont exprimés à la fois dans les adipocytes et le cerveau. Enfin, à l'aide d'un logiciel de prédiction de peptides signaux, indiquant la capacité des protéines à être adressées dans la voie de sécrétion, les auteurs purent sélectionner 9 des 596 ADNC identifiés comme activés par PPAR γ dans les cellules SQ-5, et exprimés à la fois dans la lignée 3T3-L1 et la lignée HTB185. Parmi ces neuf ADNC, l'un correspondait à la région 5' non traduite du gène de la nucléobindine 2 (NUCB2), une protéine homologue de NUCB1 (localisée préférentiellement dans l'appareil de Golgi et se liant au calcium et à l'ADN). Il présentait aussi des homologues avec NEFA (une protéine située dans la membrane plasmique et possédant également un domaine de liaison à l'ADN, ainsi qu'une *main*-EF et un domaine acide). L'expression de

NUCB2 était stimulée par la troglitazone, un activateur de PPAR γ , beaucoup dans les cellules SQ-5, un peu dans les HTB185 mais pas dans 3T3-L1. Bien que le PPAR γ ne soit pas l'isoforme la plus exprimée dans l'hypothalamus et que, contrairement à celle de l'hypophyse, sa concentration hypothalamique ne varie pas avec le jeûne [3], les auteurs poursuivirent leur quête en déterminant la distribution de NUCB2 dans les noyaux hypothalamiques et montrèrent, par immunohistochimie, sa présence dans toutes les régions impliquées dans la régulation de la faim et de la satiété (noyaux arqués, paraventriculaire et supraoptique, hypothalamus latéral et même au niveau du noyau du tractus solitaire dans le tronc cérébral). Du point de vue fonctionnel, l'injection intracérébroventriculaire de NUCB2 diminua la prise alimentaire alors que celle d'IgG anti-NUCB2 exerça l'effet inverse.

La nesfatine-1

Les auteurs s'intéressèrent alors aux peptides potentiellement clivés à partir de la protéine en produisant des anticorps sélectifs capables de reconnaître les séquences placées de part et d'autre de couplets dibasiques, sites de clivage préférentiels des protéines convertases. C'est la séquence 1-82, judicieusement baptisée nesfatine-1 (de *NEFA/NUCB2-encoded-satiety- et fat-influencing protein*) qui s'avéra active, alors que les domaines de liaison à l'ADN et le *leucine zipper* se trouvent dans les peptides nesfatine-2 et nesfatine-3, correspondant aux résidus 85-163 et aux résidus 166-396, respectivement. À l'aide de nouveaux anticorps sélectifs de la nesfatine-1, les auteurs purifièrent celle-ci à partir du liquide cérébrovasculaire, démontrant ainsi sa capacité à être sécrétée à partir des

neurones. Ils montrèrent ensuite que, comme l'expression de NUCB2, les concentrations de nesfatine-1 dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus étaient considérablement et sélectivement diminuées après un jeûne de 24 heures. Une injection intracérébroventriculaire journalière de nesfatine-1 pendant dix jours entraîna une baisse considérable de la prise alimentaire (plus de 30 %) et un retard dans la croissance pondérale. Des effets en miroir furent observés lorsque des morpholinos antisens de NUCB2 furent injectés dans le même protocole. Enfin, les auteurs recherchèrent les interactions éventuelles avec les systèmes déjà impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire. Chez le rat Zucker qui présente un récepteur leptine inactif, la nesfatine-1 s'avéra toujours active. En revanche, l'injection intracérébroventriculaire d'un antagoniste des récepteurs des mélanocortines de type MC3/4, le SHU9119, abolit l'effet satiétogène de la protéine

Les auteurs concluent un peu rapidement qu'ils ont découvert une nouvelle cible pour le traitement de l'obésité. Il reste en effet à déterminer le mécanisme d'action de cette nouvelle protéine puisque, de façon un peu surprenante, l'injection de nesfatine-1 ne semble modifier l'expression d'aucun des peptides hypothalamiques connus pour intervenir dans le contrôle de la prise alimentaire et testés par les auteurs, tels le neuropeptide Y, l'AgRP, le CRH, les dérivés de la POMC. Il est vrai qu'il reste d'autres candidats... \diamond

Identification of nesfatine-1

RÉFÉRENCES

- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatine-1 as a satiety molecule in the hypothalamus *Nature* 2006 ; 443 : 709-12.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 ; 409 : 307-12.
- Wiesner G, Morash BA, Ur E, et al. Food restriction regulates adipose-specific cytokines in pituitary gland but not in hypothalamus. *J Endocrinol* 2004 ; 180 : R1-6.