

## Un rôle potentiel des facteurs NFAT dans la régulation de l'adipogenèse

Les NFAT (*nuclear factors of activated T cell*) sont des facteurs transcriptionnels qui contrôlent l'expression des gènes de cytokines dans les lymphocytes [1]. Quatre protéines NFAT (NFATc, NFATp, NFAT3, NFAT4) ont été identifiées jusqu'à présent et partagent une forte homologie dans leurs domaines de liaison à l'ADN et de dimérisation qui sont caractéristiques des facteurs de transcription de la famille Rel. Les protéines NFAT sont présentes à l'état basal dans le cytoplasme des lymphocytes T et B et sont transportées dans le noyau lorsque ces cellules sont activées. Ce processus de translocation est réglé *via* la déphosphorylation des facteurs NFAT par une phosphatase, la calcineurine. L'inhibition de la transcription des gènes de cytokines par certains immunosuppresseurs tels que la ciclosporine A peut, d'ailleurs, être expliquée par l'activation de la calcineurine et le blocage consécutif de la translocation nucléaire des NFAT. L'expression des facteurs NFATc et NFAT4 est restreinte au système lymphoïde. Cependant, l'expression ubiquiste des deux autres membres de la famille, NFATp et NFAT3, suggérerait qu'ils pouvaient exercer leurs effets en dehors du système immunitaire.

Un rôle potentiel des protéines NFATp et NFAT3 dans la régulation de la différenciation adipocytaire vient ainsi d'être évoqué [2]. L'adipogenèse est en effet accompagnée par l'expression de nombreux gènes et protéines spécifiques du phénotype adipocytaire [3]. Plusieurs facteurs transcriptionnels, au premier rang desquels les C/EBP  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$ , le PPAR $\gamma$ 2, et certains facteurs HLH jouent un rôle important dans le contrôle de cette reprogrammation

génétique en se fixant sur des régions consensus au niveau du promoteur de gènes cibles. Parmi ces promoteurs, celui de l'aP2, une protéine de transport intra-adipocytaire des acides gras, a été particulièrement étudié. Il comprend, notamment, un élément de réponse nommé FSE2 (*fat-specific element 2*) capable de lier c-Fos et actif au cours de l'adipogenèse. L'analyse précise de la séquence du promoteur de l'aP2 révèle qu'elle présente un site consensus pour les facteurs NFAT

dans la séquence FSE2, immédiatement en amont du site de liaison de c-Fos (*figure 1*). L'architecture du promoteur de l'aP2 rappelle, en fait, celle des promoteurs de cytokines. Les auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que les protéines NFAT pourraient être impliquées dans la régulation de gènes spécifiquement exprimés dans l'adipocyte.

Dans la lignée préadipocytaire 3T3-L1, l'expression des protéines NFATp et NFAT3 ne varie pas entre le stade de préadipocyte et celui

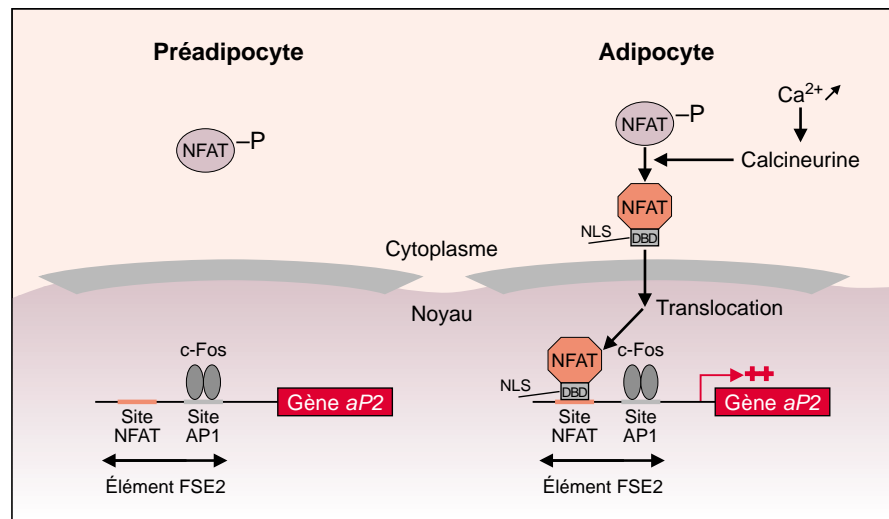


Figure 1. **Mode d'action hypothétique du facteur de transcription NFAT au cours de la différenciation adipocytaire.** Dans le préadipocyte, les facteurs NFAT sont phosphorylés, ce qui empêcherait leur transfert dans le noyau. La présence de c-Fos n'est pas suffisante pour induire la transcription du gène codant pour aP2, une protéine de transport intra-adipocytaire des acides gras. Dans l'adipocyte, la déphosphorylation des facteurs NFAT par la calcineurine induirait un changement de conformation démasquant le signal de localisation nucléaire (NLS) ainsi que le site de liaison à l'ADN (DBD, DNA binding domain). Ces événements permettraient le transfert nucléaire et la liaison de ces facteurs sur leur site consensus, participant ainsi à l'induction de la transcription du gène de l'aP2 au cours de la différenciation adipocytaire.

d'adipocyte. Dans les extraits nucléaires d'adipocytes, deux complexes peuvent se lier à l'ADN sur le site FSE2: l'un correspond, comme attendu, à la liaison de c-Fos, et l'autre à celle de NFATp. Cependant, tandis que la liaison de c-Fos à FSE2 est observée aussi bien en présence d'extraits nucléaires de préadipocytes que d'adipocytes, seuls les extraits cellulaires d'adipocytes possèdent une capacité de liaison de NFAT à FSE2 (figure 1). Les facteurs NFAT acquièrent ainsi la propriété de translocation nucléaire au cours de la différenciation adipocytaire. Des approches fonctionnelles indiquent, en outre, que NFATp transactive le promoteur du gène de l'ap2. L'introduction d'une mutation dans le site consensus des NFAT supprime cette action transactivatrice. Enfin la ciclosporine A, connue pour empêcher la translocation nucléaire des facteurs NFAT, est capable d'inhiber la différenciation adipocytaire des cellules 3T3-L1. Son effet est d'autant plus net qu'elle est introduite plus tôt au cours du processus de conversion adipocytaire.

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'un rôle des NFAT dans la régulation transcriptionnelle du gène de l'ap2 et, peut-être d'une façon plus générale, dans la modulation de l'adipogenèse. Leur place exacte dans le développement du tissu adipeux reste cependant à évaluer, en particulier au moyen d'une invalidation des gènes de NFATp et/ou de NFAT3.

**M.M.**  
**B.F.**

1. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 707-47.
2. Ho IC, Kim JHJ, Rooney JW, Spiegelman BM, Glimcher LH. A potential role for the nuclear factor of activated T cells family of transcriptional regulatory proteins in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15537-41.
3. Fève B, Moldes M, El Hadri K, Lasnier F, Poirault J. La différenciation adipocytaire: tout un programme... *Med Sci* 1998; 14: 848-57.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

**■■■■ La saga des récepteurs du NP-Y: quel récepteur pour quelle fonction?** Le neuropeptide Y (NP-Y), largement représenté dans le système nerveux central et périphérique, est impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques, en particulier l'homéostasie cardiovasculaire et le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire. C'est l'un des plus puissants peptides orexigènes connus et son administration intracérébroventriculaire conduit à l'obésité (*m/s n° 2, vol. 14, p. 223*). Plusieurs études suggèrent que la leptine diminue la synthèse et la libération de NP-Y, ce qui pourrait rendre compte, au moins en partie, de ses effets anti-obésité (*m/s n° 4, vol. 14, p. 496 et n° 8-9, vol. 14, p. 907*). Le NP-Y agit en se liant à des récepteurs couplés aux protéines G, dont il existe au moins 6 isoformes (Y-R). Parmi elles, les isoformes Y1-R et surtout Y5-R ont été impliquées pharmacologiquement dans l'effet orexigène du NP-Y (*m/s n° 2, vol. 14, p. 223*). Dans ce contexte, trois études viennent jeter un pavé dans la mare. Contre toute

attente, l'invalidation des gènes *Y1-R* [1, 2] ou *Y5-R* [3] provoque une obésité qui, bien que tardive et modérée, n'en n'est pas moins significative chez les mâles et encore plus prononcée chez les femelles. Très comparables à première vue, les phénotypes résultant de l'invalidation de ces récepteurs diffèrent cependant sur plusieurs points. Les souris déficientes en *Y5-R* présentent une légère hyperphagie qui se développe tardivement et pourrait expliquer leur phénotype. Au contraire, les souris déficientes en *Y1-R* n'ont pas de modification de la prise alimentaire, sauf en ce qui concerne la réponse compensatoire au jeûne qui est diminuée. Chez ces dernières, l'obésité semble résulter d'une diminution de dépense énergétique, surtout due à une réduction de l'activité locomotrice. Elles présentent, de plus, une absence totale de vasoconstriction en réponse au NP-Y et un défaut d'insulinosécrétion. On sait, par ailleurs, que l'absence de NP-Y corrige partiellement le phénotype obèse des souris *ob/ob*, dépourvues

de leptine. Cet effet n'est nullement reproduit par l'annulation du gène *Y5-R* [3] ! Si ces observations établissent un rôle pour *Y1-R* dans le contrôle de la vasoconstriction, l'homéostasie glucidique et la dépense énergétique, elles infirment en revanche l'hypothèse selon laquelle *Y1-R* ou *Y5-R* puissent être les récepteurs relayant l'effet orexigène du NP-Y. A moins que des systèmes compensatoires soient mis en place au cours du développement, une possibilité qui pourrait être testée par des invalidations conditionnelles. S'il se confirme que l'obésité est l'un des effets secondaires résultant de l'inactivité prolongée de ces récepteurs, les espoirs mis dans le développement d'antagonistes spécifiques comme médicaments anti-obésité risquent fort d'être déçus !

- [1. Pedrazzini T, et al. *Nat Med* 1998; 4: 722-6.]
- [2. Kushi A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15659-64.]
- [3. Marsh DJ, et al. *Nat Med* 1998; 4: 718-21.]