

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'intro-

duction 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 éva-

luer, 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.]