Document generated on 08/05/2025 10:24 p.m.

M/S : médecine sciences

Le peptide YY_{3-36}, une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité?

Peptide YY_{3-36}, a new therapeutic weapon against obesity?

Sylvie Jégou, Lourdes Mounien, Isabelle Boutelet and Hubert Vaudry

Volume 19, Number 5, mai 2003

Neurosciences

URI: https://id.erudit.org/iderudit/006620ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this article

Jégou, S., Mounien, L., Boutelet, I. & Vaudry, H. (2003). Le peptide YY_{3-36}, une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité? *M/S : médecine sciences*, *19*(5), 537–539.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

Ce sont là des questions cruciales qui vont nécessiter un effort considérable. Heureusement, certains développements récents tels que le séquençage systématiques de génomes modèles (humain, souris, mouche, etc.) et la possibilité de criblages de gènes à grande échelle, nous permettent aujourd'hui d'aborder plus facilement ces questions. En quelque sorte, maintenant que nous détenons la clé de certaines destinées cellulaires, il nous reste à étudier et comprendre comment fonctionne leur serrure moléculaire. ◊

***Pax* genes and cell specification**

RÉFÉRENCES

1. Czerny T, Schaffner G, Busslinger M. DNA sequence recognition by Pax proteins: bipartite structure of the paired domain and its binding site. *Genes Dev* 1993; 7: 2048-61.
2. Bouchard M, Pfeffer P, Busslinger M. Functional equivalence of the transcription factors Pax2 and Pax5 in mouse development. *Development* 2000; 127: 3703-13.
3. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require *Pax8* gene function. *Nat Genet* 1998; 19: 87-90.
4. Bouchard M, Souabni A, Mandler M, Neubuser A, Busslinger M. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8. *Genes Dev* 2002; 16: 2958-70.
5. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995; 121: 4057-65.
6. Urbanek P, Wang ZQ, Fetka I, Wagner EF, Busslinger M. Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking Pax5/BSAP. *Cell* 1994; 79: 901-12.
7. Souabni A, Cobaleda C, Schebesta M, Busslinger M. Pax5 promotes B lymphopoiesis and blocks T cells development by repressing notch 1. *Immunity* 2002; 17: 781-93.
8. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777-86.
9. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The *Pax4* gene is essential for differentiation of insulin-producing β-cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997; 386: 399-402.
10. St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P. Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing α-cells in mouse pancreas. *Nature* 1997; 387: 406-9.
11. Nutt SL, Heavey B, Rolink AG, Busslinger M. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. *Nature* 1999; 401: 556-62.

NOUVELLE

Le peptide YY_{3-36}, une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité ?

Sylvie Jégou, Lourdes Mounien, Isabelle Boutelet, Hubert Vaudry

Inserm U.413, Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire, Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides n° 23, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.
sylvie.jegou@univ-rouen.fr

> L'hypothalamus, qui est la cible de facteurs circulants capables d'informer le cerveau de l'état des réserves et des besoins énergétiques de l'organisme, joue un rôle clé dans la régulation de la prise alimentaire [1, 2]. Les hormones impliquées dans cette signalisation peuvent agir à long terme, comme la leptine et l'insuline dont les concentrations plasmatiques sont corrélées à la masse de tissu adipeux [3, 4], ou à court terme, comme la ghréline, un peptide sécrété par les cellules endocrines de la paroi gastrique et qui stimule la prise alimentaire [5]. Dans un article paru récemment dans la revue *Nature*, l'équipe de Bloom montre que l'hypothalamus est la cible d'un autre peptide circulant, le peptide YY_{3-36} (PYY_{3-36}), une hormone de la famille du neuropeptide Y (NPY) qui est sécrétée pendant la période post-prandiale par les cellules endocrines tapissant l'intestin grêle et le côlon (➔) [6]. La concentration plasmatique en PYY_{3-36} est proportionnelle à la quantité de calories ingérées et reste élevée durant plusieurs heures après la fin du repas. Le PYY_{3-36} induit une sensation de satiété pendant une période de 12 heures. La durée d'action du PYY_{3-36} est donc plus longue que celle des peptides agissant de façon immédiate sur la prise individuelle des repas comme la ghréline et la cholécystokinine. Dans cet article, les auteurs montrent également que, à l'instar de la leptine, de l'insuline et de la ghréline, le site d'action du PYY_{3-36} est le noyau arqué de l'hypothalamus. Ces travaux ont le mérite de clarifier les mécanismes impliqués dans l'intégration des signaux hormonaux au niveau du noyau arqué et dans la transmission des informations nécessaires aux réponses comportementales et métaboliques permettant de maintenir l'équilibre énergétique.

(➔) **m/s 1998, n° 2, p. 223 et 1999, n° 2, p. 283**

Le noyau arqué, situé dans la région médiobasale de l'hypothalamus, contient deux populations distinctes de neurones peptidergiques qui exercent des effets opposés sur le contrôle de la prise alimentaire et du poids corporel [7]. Le premier groupe de neurones, localisés dans la par-

tie ventromédiane du noyau, synthétisent le NPY et l'*agouti-related protein* (AgRP), deux neuropeptides qui, contrairement au PYY_{3-36}, stimulent l'appétit et diminuent la dépense énergétique. Un tiers de ces neurones produit également un autre facteur orexigène, le GABA. Le second groupe de neurones, situés dans les régions latérales du noyau, expriment la pro-opiomélanocortine (POMC) et sécrètent l'*α-melanocyte-stimulating hormone* (α-MSH), neuropeptide qui inhibe la prise de nourriture et augmente le catabolisme. La plupart des neurones à POMC expriment le neuropeptide *cocaine-amphetamine-regulated transcript* (CART) qui exerce un effet anorexigène. Les neurones appartenant à chacun de ces groupes se projettent entre autres vers le noyau paraventriculaire et l'aire latérale de l'hypothalamus, lesquels contiennent d'autres réseaux neuropeptidergiques anorexigènes (CRH [*corticotropin-releasing hormone*], TRH [*thyrotropin-releasing hormone*]) et orexigènes, MCH [*melanin-concentrating hormone*], orexines). Les deux groupes de neurones projettent aussi leurs axones au sein même du noyau arqué, ce qui sous-tend des interactions étroites entre les deux systèmes neuropeptidergiques et laisse envisager l'existence de mécanismes de rétrocontrôle. D'une façon générale, lorsque l'un des groupes de neurones est stimulé, l'autre est freiné. Ainsi, à la suite d'un jeûne prolongé, les neurones à NPY sont activés tandis que les neurones à POMC sont inhibés, aboutissant à une stimulation de l'appétit et une récupération des réserves énergétiques. Les neurones NPYergiques du noyau arqué expriment également l'AgRP qui agit comme un antagoniste naturel des récepteurs centraux MC3-R et MC4-R des mélanocortines. L'activation des neurones à NPY/AgRP peut donc stimuler la prise alimentaire par deux voies différentes: en augmentant les taux de NPY orexigène et en bloquant, par l'intermédiaire de l'AgRP, l'effet anorexigène de l'α-MSH.

À partir des informations actuellement disponibles sur le mode d'action de la leptine au niveau du noyau arqué [8], Batterham *et al.* [6] ont pu élucider les mécanismes centraux impliqués dans l'effet satiétogène du PYY_{3-36}. Les neurones à NPY/AgRP et à POMC du noyau arqué expriment les récepteurs de la leptine et leur activité est contrôlée de façon opposée par la leptine. Les travaux récents du groupe de Cowley [9] permettent de proposer un modèle de régulation des neurones à POMC et à NPY du noyau arqué par la leptine, qui prend en compte les interactions entre les deux populations de neurones ainsi que les phénomènes d'autorégulation s'exerçant sur les deux systèmes (*Figure 1*). La leptine dépolarise directement les neurones à POMC en activant des canaux cationiques non sélectifs, stimulant ainsi la libération d'α-MSH. Parallèlement, la leptine hyperpolarise les neurones à NPY/AgRP et diminue la production des deux peptides orexigènes. De ce fait, la leptine freine le contrôle négatif du NPY sur les neurones à POMC (➜) [10], probablement *via* l'acti-

(➜) **m/s 1998, n° 8-9, p. 955**

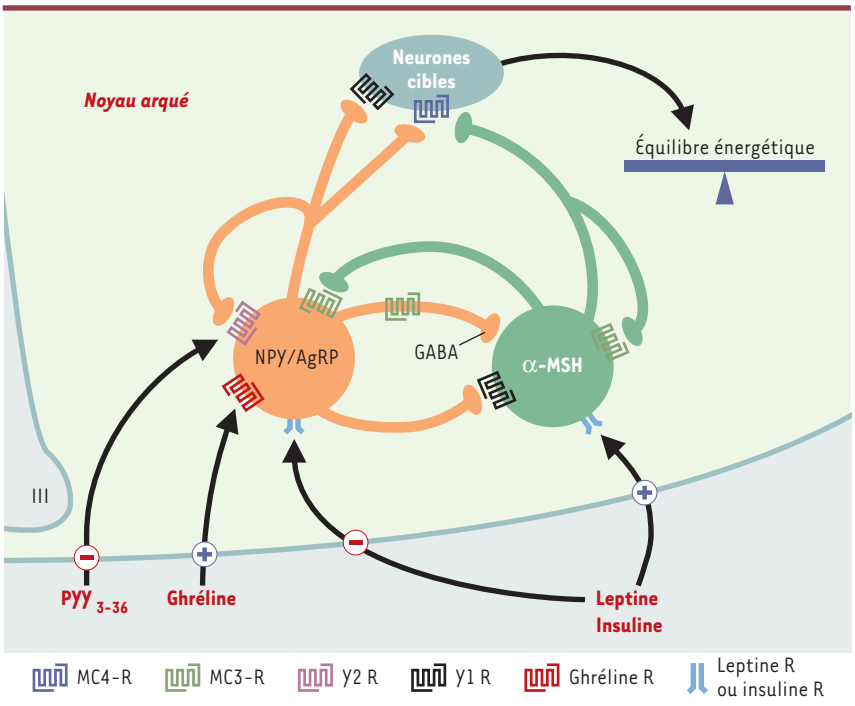

Figure 1. ***Action du PYY_{3-36} dans la régulation centrale de la prise alimentaire.*** Le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti-related peptide* (AgRP) produits par les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus stimulent la prise alimentaire, tandis que l'α-MSH issue du clivage de la POMC l'inhibe. L'activité de ces deux populations neuronales est contrôlée par les hormones circulantes impliquées dans la régulation des comportements alimentaires. La leptine et l'insuline exercent leurs effets anorexigènes en freinant l'activité des neurones à NPY/AgRP et en stimulant les neurones à α-MSH. La ghréline, libérée par l'estomac, stimule l'appétit en contrôlant positivement les neurones à NPY/AgRP. Batterham *et al.* [6] viennent d'identifier une nouvelle hormone peptidique, le PYY_{3-36}, qui diminue l'appétit pendant 12 heures. Le PYY_{3-36}, qui est libéré par l'intestin en période post-prandiale, inhibe l'activité des neurones à NPY/AgRP en se liant au récepteur présynaptique Y2 (Y2R) du NPY. Les systèmes neuronaux producteurs de NPY/AgRP et d'α-MSH interagissent entre eux. Le NPY et le GABA (synthétisé par un tiers des neurones à NPY/AgRP) exercent un tonus inhibiteur sur les neurones à POMC. L'AgRP, qui agit comme un antagoniste naturel du récepteur des mélanocortines (MC4-R), bloque l'effet anorexigène de l'α-MSH. À l'inverse, l'α-MSH inhibe l'activité des neurones à NPY/AgRP et peut exercer un rétro-contrôle sur sa propre production *via* l'activation du récepteur MC3-R des mélanocortines.

vation du récepteur Y1. De même, la leptine diminue l'activité antagoniste de l'AgRP au niveau des récepteurs post-synaptiques MC4-R. La leptine hyperpolarise également les neurones co-exprimant le NPY et le GABA, provoquant ainsi une levée du tonus inhibiteur GABAergique qui s'exerce normalement sur les neurones à POMC [10]. Ces effets directs et indirects de la leptine aboutissent à l'activation des neurones à POMC. Par ailleurs, les neurones à POMC et NPY/AgRP expriment le récepteur MC3-R des mélanocortines [11, 12]; l'α-MSH libérée peut donc à la fois contrôler la libération de NPY et d'AgRP et en même temps exercer un rétro-contrôle sur sa propre production. Les neurones à NPY/AgRP expriment aussi les récepteurs pré-synaptiques Y2 du NPY (Y2 R); or, les agonistes Y2 sont capables de freiner la libération de NPY. Ces dernières observations, associées au fait que le PYY_{3-36} est un agoniste sélectif des récepteurs Y2, ont conduit Batterham *et al.* à émettre l'hypothèse selon laquelle le PYY_{3-36} pourrait diminuer la prise alimentaire en activant des récepteurs Y2 au niveau du noyau arqué [6].

De fait, les auteurs montrent que l'administration périphérique d'une dose unique de PYY_{3-36} diminue l'appétit chez le rat soumis à un régime alimentaire normal, mais aussi chez l'animal maintenu à jeun pendant 24 heures. Cet effet est reproduit après l'injection du peptide directement dans le noyau arqué alors que l'administration dans le noyau paraventriculaire (où se projettent les neurones à POMC et à NPY/AgRP) est sans effet. Une baisse significative du poids corporel est détectée après un traitement chronique d'une semaine. Plusieurs observations laissent penser que l'effet anorexigène du PYY_{3-36} s'exerce *via* les neurones à NPY/AgRP et à POMC du noyau arqué. L'inhibition de l'appétit provoquée par une dose aiguë de PYY_{3-36} est accompagnée d'une augmentation de l'expression du proto-oncogène *c-Fos* et d'une diminution des taux de transcrits codant pour le NPY dans le noyau arqué. L'action du PYY_{3-36} sur la consommation de nourriture est mimée par le Y2A, un agoniste du récepteur Y2, alors que le PYY_{3-36} est sans effet chez la souris dont le gène codant pour le récepteur Y2 a été invalidé. Grâce à une approche électrophysiologique et des études de libération par des explants hypothalamiques, Batterham *et al.* démontrent que le PYY_{3-36} et le Y2A, en se liant aux récepteurs Y2, hyperpolarisent les neurones à NPY/AgRP et inhibent la libération de NPY hypothalamique *(Figure 1)*. Le PYY_{3-36} et le Y2A freinent également la transmission GABAergique inhibitrice sur les neurones à POMC. De cette manière, le PYY_{3-36} exerce indirectement une activation des neurones à POMC qui se traduit par une augmentation de la libération d'α-MSH hypothalamique. L'action inhibitrice du PYY_{3-36} sur l'appétit requiert donc (comme pour la leptine) l'intégrité des voies neuronales du noyau arqué qui synthétisent le NPY et l'α-MSH. Batterham *et al.* ont enfin étudié l'action du PYY_{3-36} sur l'appétit et la prise alimentaire chez l'homme. Des jeunes volontaires non obèses ont été perfusés avec le placebo ou le PYY_{3-36} pendant 90 minutes de façon à reproduire les concentrations plasmatiques du peptide en période post-prandiale. Le traitement n'a eu aucune incidence sur les concentrations plasmatiques de glucose, d'insuline et de leptine. En revanche, la quantité de nourriture ingérée deux heures après la fin de la perfusion a été réduite de 30 % chez les sujets traités avec le PYY_{3-36}. Cette diminution de l'appétit persiste pendant 12 heures alors que les concentrations plasmatiques du PYY_{3-36} sont revenues aux valeurs basales dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion de peptide.

Les travaux de Batterham *et al.* apportent des informations importantes pour comprendre comment l'obésité peut se développer et pourrait être traitée. Le fait que le PYY_{3-36} soit capable de moduler les voies hypothalamiques impliquées dans l'homéostasie énergétique et d'inhiber l'appétit chez l'animal et chez l'homme permet d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques pour lutter contre l'obésité. ◊

Peptide YY_{3-36}, a new therapeutic weapon against obesity?

RÉFÉRENCES

1. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrinol Rev* 1999; 20: 68-100.
2. Woods SC, Seely RJ. Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition* 2000; 16: 894-902.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
4. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte Jr D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503-5.
5. Nakazato M, Murakami N, Date Y, *et al*. A role of ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001 : 409; 194-8.
6. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, *et al*. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
7. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
8. Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obesity* 2001; 25: 563-7.
9. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, *et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411: 480-4.
10. Jégou S, Blasquez C, Delbende C, Tranchand Bunel D, Vaudry H. Regulation of α-melanocyte-stimulating hormone release from hypothalamic neurons. *Ann NY Acad Sci* 1993; 680: 260-78.
11. Bagnol D, Lu XY, Kaelin CB, *et al*. Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *J Neurosci* 1999; 19:1-7.
12. Jégou S, Boutelet I, Vaudry H. Melanocortin-3 receptor mRNA expression in pro-opiomelanocortin neurones of the rat arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 501-5.