

Information presse

Découverte d'un nouveau neuropeptide contrôlant la prise alimentaire

Une stratégie de recherche tout à fait originale, menée au sein de l'Unité Inserm 413 « Neuroendocrinologie cellulaire et moléculaire », vient de porter ses fruits. L'équipe dirigée par Hubert Vaudry vient de montrer qu'un neuropeptide, précédemment isolé chez un amphibien, stimule fortement la prise alimentaire chez la souris, après injection intracérébrale. Les biologistes de l'Inserm sont de plus parvenus à cloner ce peptide chez le rat et l'homme. Ces travaux, qui pourraient conduire à la mise au point de nouveaux traitements des troubles du comportement alimentaire, sont publiés dans les *PNAS* (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America).

Les neuropeptides sont de courts enchaînements d'acides aminés qui jouent des rôles clés d'hormones ou de neuromédiateurs dans le cerveau comme dans le reste de l'organisme. Au total, plus d'une centaine de neuropeptides sont identifiés, et un nombre identique reste à découvrir. L'identification de chaque nouveau neuropeptide ouvre la voie à celle du récepteur correspondant. Celui-ci constitue alors une nouvelle cible pharmacologique, des agonistes et des antagonistes pouvant être développés. Cette stratégie s'est déjà révélée payante : les agonistes de la gonadolibérine (un peptide qui régule la sécrétion d'hormones sexuelles), par exemple, sont utilisés pour lutter contre les tumeurs de la prostate. On estime que 70% des 140 récepteurs membranaires orphelins sont ceux de neuropeptides inconnus.

De la grenouille à l'homme

Les chercheurs de l'Unité Inserm 413 ont imaginé une stratégie expérimentale unique au monde pour identifier de nouveaux neuropeptides chez l'homme : les isoler d'abord chez les amphibiens. En effet, malgré leur petite taille, le cerveau de ces animaux à sang froid contient des taux de neuropeptides jusqu'à cent fois supérieurs à celui des mammifères. La purification en est grandement facilitée. Hubert Vaudry et ses collègues ont validé leur méthode originale dans les années 1990 en retrouvant chez l'homme trois neuropeptides d'abord purifiés à partir du cerveau de la grenouille.

Découverte surprise dans un extrait issu d'amphibien

Durant ce travail, les chercheurs de l'Inserm ont relevé, dans leurs fractions, la présence de plusieurs neuropeptides d'une famille bien particulière : chacun de ses membres possède un motif terminal identique (arginine-phénylalanine-amide). Ces peptides, baptisés RFRPs, ont été très conservés au cours de l'évolution puisqu'on les trouve déjà chez le vers *C. elegans* ou chez l'aplysie (limace de mer).

Quelques membres de cette famille de peptides ont été retrouvés chez l'homme ; ils modulent notamment l'action des endorphines*. Mais, malgré des recherches importantes, le répertoire RFRP n'était pas complet... Jusqu'à ce que l'équipe d'Hubert Vaudry n'ait la surprise de découvrir, dans son extrait peptidique, une chaîne de 26 acides aminés jusqu'alors totalement inconnue et aussitôt baptisée 26RFa.

La comparaison de cette nouvelle séquence avec des bases de données génomiques a pourtant révélé l'existence de séquences correspondantes entre l'homme et le rat. Les chercheurs montrent en effet que les séquences sont très proches d'une espèce à l'autre. 81% des acides aminés sont conservés entre le rat et l'homme (77% entre la grenouille et l'homme).

Grâce à des techniques de biologie moléculaires, Hubert Vaudry et ses collaborateurs ont ensuite réussi à localiser les zones cérébrales où s'exprime le 26RFa : deux zones particulières appelées noyau ventromédian et aire latérale de l'hypothalamus, connues pour être très impliquées dans le contrôle des comportements alimentaires**. L'administration intracérébroventriculaire du 26RFa chez des souris a confirmé ce que les chercheurs soupçonnaient déjà : le peptide stimule fortement la prise de nourriture chez la souris.

Simultanément à ce travail, un groupe japonais a identifié le récepteur de 26RFa, appelé récepteur orphelin n°103, présent en abondance dans le cerveau et dans les glandes surrénales.

Plusieurs applications pharmacologiques se profilent à partir de cette découverte. La mise au point de ligands du récepteur 103 pourrait se révéler précieux pour agir au niveau central comme en périphérie, pour traiter aussi bien les troubles du comportement alimentaire, notamment la boulimie, que l'hypertension artérielle.

➤ Pour en savoir plus

-- Source

«Identification of 26RFa, a hypothalamic neuropeptide of the RFamide peptide family with orexigenic activity»

Nicolas Chartrel*, Cynthia Dujardin*, Youssef Anouar*, Jérôme Leprince*, Annick Decker*, Stefan Clerens†, Jean-Claude Do-Régo‡, Frans Vandesande†, Catherine Llorens-Cortes§, Jean Costentin‡, Jean-Claude Beauvillain¶, and Hubert Vaudry*

* IFRMP23, Unité Inserm 413 « Neuroendocrinologie cellulaire et moléculaire », Rouen

† IFRMP23, CNRS, Unité mixte de recherche 6036, « Neuropsychopharmacologie expérimentale », Rouen

§ Unité Inserm 36 « pathologie vasculaire et endocrinologie rénale », Collège de France, Paris

¶ IFR22, Unité Inserm 422 « Neuroendocrinologie et physiopathologie neuronale », Lille

PNAS, 9 décembre 2003, vol.100, n° 25, pp.15247-15252

-- Contact chercheur

Hubert Vaudry

Directeur Unité Inserm 413

« Neuroendocrinologie cellulaire et moléculaire »

Tél : 02 35 14 66 24

Fax : 02 35 14 69 46

Mèl : hubert.vaudry@univ.rouen.fr

* Les endorphines bloquent les messages douloureux en se fixant sur des récepteurs spécifiques, ceux-là mêmes où se fixent la morphine et l'opium.

** La destruction du noyau ventromédian inhibe la prise alimentaire et celle de l'aire latérale, au contraire, rend les animaux hyperphagiques et obèses.