



Mukandila Mulumba

« Les mécanismes de régulation du métabolisme lipidique par les peptides QRFP (pyroglutamylated RF-amide peptides) »

**Mardi, 8 octobre 2013
à 10h00, Pavillon Jean Coutu (salle S1-125)
Université de Montréal
2940 Chemin de la polytechnique, Montréal**

Jury de thèse

Président-rapporteur : Denis deBlois

Directeur : Huy Ong

Codirecteur: Sylvie Marleau

Membre du jury : David St-Pierre

Examineur externe : Frédéric Picard

Représentant du doyen de la FESP : à confirmer

Résumé

L'obésité est un problème majeur de santé publique dans la plupart des pays occidentalisés. Elle est la conséquence d'un déséquilibre dans le métabolisme énergétique des lipides, c'est-à-dire, un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique. L'hypothalamus joue un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique, car il contrôle les états d'appétit et de satiété. Il est l'endroit où sont intégrés les signaux hormonaux provenant des organes périphériques et les neuropeptides qui régulent le métabolisme énergétique. Parmi les neuropeptides figurent les peptides RFamides ou QRFP (*pyroglutamylated RF-amide peptides*) ainsi nommés par la présence du motif conservé Arg-Phe-NH₂ dans le domaine C-terminal. Ces peptides ainsi que leur récepteur, le GPR103, sont distribués dans les régions de l'hypothalamus impliquées dans le contrôle de l'appétit et du comportement alimentaire. Les formes bioactives de ces peptides, les peptides de 43 (QRFP-43) et 26 (QRFP-26) acides aminés, induisent une hyperphagie et une augmentation de la masse adipeuse. Cependant, le rôle de la voie signalétique (QRFP/GPR103) dans la régulation du métabolisme lipidique au niveau périphérique est peu connu. Les travaux de cette thèse ont porté sur la caractérisation des effets adipogéniques périphériques des neuropeptides QRFP.

Nos travaux ont montré que les adipocytes 3T3-L1 et les adipocytes murins isolés des dépôts adipeux blancs expriment le prépro-QRFP et uniquement le récepteur GPR103B, un des deux sous-types de récepteurs présents chez la souris. De plus, nous avons montré qu'une diète riche en lipides réduit l'expression du prépro-QRFP, mais augmentant celle du GPR103B dans les dépôts lipidiques. Chez l'humain, les adipocytes de l'omentum expriment autant le GPR103 que le prépro-QRFP.

En étudiant la fonctionnalité du GPR103B dans les adipocytes, nous avons observé que ce récepteur médie les effets adipogéniques des QRFPs en augmentant l'expression du récepteur nucléaire PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) et le facteur de transcription C/EBP- α (*CCAAT-enhancer binding protein α*) résultant en une accumulation des triglycérides. Nous avons aussi mis en évidence les effets antilipolytiques des QRFPs. En effet, les QRFP inhibent fortement la lipolyse induite avec l'isoprotérénol. L'étude des mécanismes moléculaires à l'origine des effets antilipolytiques du QRFP-43 a montré l'activation de la voie de signalisation PI3-K/PKB (phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B) en réponse à la stimulation du GPR103B. Cette réponse induite par le QRFP-43 est associée à une diminution de la phosphorylation de la périlipine A (PLIN1a) et de la lipase hormono-sensible (HSL). Nos études ont élucidé les mécanismes conduisant à l'inhibition de la phosphorylation de la PLIN1a en réponse à l'activation du GPR103B, impliquant l'inhibition de la migration de la cavéoline 1 et de la sous-unité catalytique de la protéine kinase A (PKA) au niveau des gouttelettes lipidiques, ainsi que l'inhibition de l'activité des Src kinases et de la protéine kinase C (PKC).

En conclusion, nos travaux ont montré que les QRFP-43 et -26 exercent un effet adipogénique et antilipolytique dans les adipocytes, mettant ainsi en évidence le rôle des neuropeptides QRFPs dans la régulation du métabolisme lipidique au niveau adipocytaire.

Mots-clés : GPR103B, QRFP, adipogenèse, lipolyse, récepteurs couplés aux protéines G, protéine kinase

Publications durant le doctorat :

Mukandila Mulumba, Christian Jossart, Riccarda Granata, Davide Gallo, Emanuel Escher, Ezio Ghigo, Marc Servant, Sylvie Marleau and Huy Ong. GPR103b Functions in the Peripheral Regulation of Adipogenesis. ***Molecular Endocrinology* 2010**. 24 (8) : 1615-1625.

Mukandila Mulumba, Sylvie Marleau, Huy Ong. QRFP-43 inhibits lipolysis by preventing ligand-induced complex formation between perilipin A, caveolin-1, the catalytic subunit of protein kinase and hormone sensitive lipase in 3T3-L1 adipocytes. ***Article en préparation***.

Mukandila Mulumba, Catia Céméus, Louis Dumont, Patrick du Souich, Huy Ong and Sylvie Marleau. Recombinant Bovine Growth Hormone-Induced Reduction of Atrial Natriuretic Peptide is Associated with Improved Left Ventricular Contractility and Reverse Remodeling in Cardiomyopathic UM-X7.1 Hamsters with Congestive Heart Failure. ***Growth Hormone & IGF Research* 2007**. 17 : 96-103.

Sylvie Marleau, **Mukandila Mulumba**, Daniel Lamontagne, and Huy Ong. Cardiac and peripheral actions of growth hormone and its releasing peptides: relevance for the treatment of cardiomyopathies. ***Cardiovascular research* 2006**. 69 : 26-35.