

De la désynchronisation peut na

Le diabète de type II ne résulte pas forcément d'un dysfonctionnement des cellules β productrices d'insuline. Il s'agit peut-être d'un manque de synchronisation entre elles. C'est le scénario que soutient l'équipe du professeur Paolo Meda

Après un repas, réveillées par l'augmentation du taux de glucose dans le sang, les cellules β entrent en action avec une unité à faire pâlir d'envie un chef d'orchestre. Par vagues successives et parfaitement synchronisées, des millions de ces cellules, dispersées dans le pancréas en petits groupes appelés îlots de Langerhans, relâchent de l'insuline, une hormone qui permet à l'organisme d'absorber le sucre. Au bout d'un certain temps, cette symphonie s'éteint de concert lorsque le taux du nutriment repasse sous un certain seuil. Cela fait des décennies que les chercheurs essayent, en vain, de comprendre le mécanisme responsable d'une coordination si minutieuse. La perte de cette synchronisation est, en effet, un des signes avant-coureurs du diabète de type II (lire ci-dessous), une maladie en constante progression. Il se pourrait bien, pourtant, qu'un des rouages de cette mécanique de précision ait été identifié, comme l'indique un article paru dans la revue *Diabetes* du mois de juin, par une équipe de chercheurs menée par Paolo Meda, professeur au Département de physiologie cellulaire et du métabolisme. Mieux: les scientifiques seraient sur la piste d'une caractéristique génétique subtile qui pourrait prédisposer au grippement de ce rouage.

«Dans notre travail, nous avons identifié l'élément qui assure la synchronisation des cellules β et nous décrivons, sur des modèles animaux, comment, lorsque cet élément ne fonctionne pas, apparaissent les premiers symptômes du diabète, explique Paolo Meda. Notre hypothèse est de dire que, contrairement à ce que l'on pense, les cellules β des diabétiques de type II ne sont pas si

altérées que cela lorsqu'on les regarde individuellement. Elles demeurent capables de produire de l'insuline. Seulement, elles n'arrivent plus à la relâcher au bon moment, de manière coordonnée.»

Souris transgéniques

Tout le travail repose sur l'étude d'une protéine appelée connexine 36 (Cx36). Identifiée à Genève en 2000, elle ressemble à un tuyau traversant la membrane et peut se connecter à une structure identique arborée par la cellule voisine. Les tunnels ainsi formés permettent l'échange de signaux chimiques. Toutes les cellules de l'organisme, à quelques rares exceptions près, possèdent des connexines (il en existe une vingtaine de sortes). La particularité de la forme 36, c'est qu'elle se trouve exclusivement sur les cellules β du pancréas et certains neurones.

Les études ont porté sur des souris géné-

tiquement modifiées de manière à ce qu'elles ne puissent plus fabriquer la protéine Cx36. Résultat: chez ces animaux, le taux d'insuline se maintient constamment à un niveau élevé, même lorsqu'il n'y a plus de glucose dans le sang. «On retrouve ce symptôme chez les diabétiques dès les premiers stades du développement de la maladie, note Paolo Meda. Un taux élevé et constant d'insuline dans le sang a pour conséquence, à terme, une diminution du nombre de récepteurs qui lui sont associés sur les tissus cibles, comme le foie. Petit à petit, une résistance à l'hormone apparaît et cela débouche sur le diabète, c'est-à-dire une incapacité à absorber le sucre qui est dans le sang.»

Ensuite, en soumettant les rongeurs à des doses de glucose pour simuler les effets d'un repas, les chercheurs n'ont mesuré aucune réaction des cellules β , aucune synchronisation de leur activité, ni d'oscillation dans l'émission d'insu-

La maladie en deux mots

- Le diabète de type I, qui touche surtout les enfants et les adolescents, se caractérise par l'incapacité du pancréas à produire de l'insuline.
- Le diabète de type II, qui apparaît plutôt à l'âge adulte, correspond à l'incapacité progressive du corps à répondre correctement à l'action de l'insuline. Plus de 90% des diabétiques sont de type II.
- On estime que 170 millions de personnes souffrent de diabète dans le monde. Ce chiffre pourrait doubler d'ici à 2030. En Suisse, on estime le nombre de malades à plus de 200 000 personnes (3% de la population).
- Les causes de cette croissance sont principalement une nourriture non équilibrée et trop riche, l'obésité et la sédentarité.
- Les complications les plus fréquentes sont: la cécité, l'insuffisance rénale, les maladies cardiaques qui sont responsables de 50% des décès parmi les diabétiques, neuropathie et amputation des membres inférieurs.

Être le diabète

line. Ce que l'on observe également chez les personnes dans les tout premiers instants de la maladie. Il a fallu augmenter les doses considérablement pour que le système réponde par une production supplémentaire d'insuline.

Une cause indirecte

Pourtant, malgré ce dysfonctionnement de leur métabolisme, les souris transgéniques n'ont jamais développé le diabète proprement dit, même après plusieurs années, voire générations. Les choses ont toutefois changé lorsqu'elles ont été soumises à un régime comparable à celui qui est responsable de l'apparition du diabète chez l'homme: sédentarité et alimentation riche en graisse et en calories. En six semaines, les souris sont en effet devenues intolérantes au glucose, un état débouchant sur le diabète. Les rongeurs normaux, soumis aux mêmes conditions, sont quant à eux restés sains.

«Il est sûr que cette connexine est indispensable à la synchronisation des cellules β et à l'oscillation de l'émission d'insuline, mais cela ne signifie pas encore qu'elle est directement responsable de la maladie, précise Paolo Meda. Il se peut toutefois que son absence entraîne des effets moléculaires qui sont, eux, à l'origine du diabète. Modifier les connexines exerce une influence sur le flux de calcium à travers les cellules et, du coup, sur l'expression d'autres gènes.»

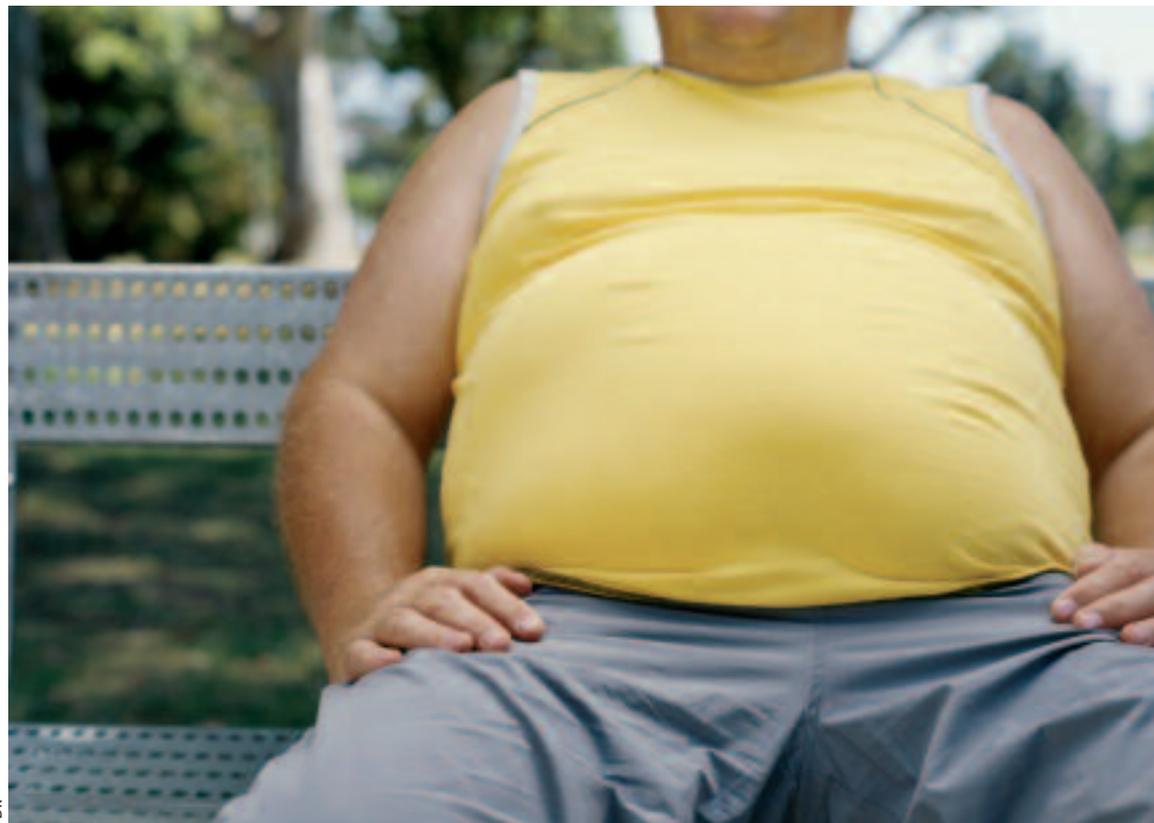
Chez l'homme, le gène de la Cx36 est situé sur le chromosome 15. Au grand dam des chercheurs, aucune mutation de cette

séquence n'a pu être associée au diabète. Toutefois, après une investigation minutieuse, ils ont découvert un polymorphisme – une inversion de l'une des trois lettres codant pour l'un des quelque 350 acides aminés de la Cx36 – qui pourrait faire l'affaire. Une telle variation est très commune entre les êtres humains et ne porte généralement pas à conséquence. Cette fois-ci pourtant, sur la centaine de diabétiques analysés à ce stade, ce polymorphisme a été fréquemment retrouvé sur les deux chromosomes de la paire 15, alors qu'il est rare chez les sujets sains. Des simulations par ordinateur ont indiqué que ce petit changement pourrait suffire pour modifier complètement la struc-

ture spatiale de l'ARN (la molécule intermédiaire entre le gène et la protéine). Un changement susceptible de diminuer la production de Cx36.

L'objectif de l'équipe genevoise est désormais de développer un produit capable d'augmenter le rendement de la Cx36 au cas où elle serait déficiente. Les chercheurs ont établi un partenariat avec une firme danoise qui a déjà conçu une telle substance agissant sur la connexine 43, impliquée dans l'infarctus du myocarde – une étude clinique est en cours aux Etats-Unis. Le développement d'un médicament spécifique à la Cx36 risque néanmoins de prendre encore plusieurs années. ■

Anton Vos



L'obésité est une des principales causes du diabète de type II.