

Un nouvel espoir dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 35 millions de personnes dans le monde seraient atteintes de diabète de type 2 (diabète non insulino-dépendant : DNID). Plus inquiétant encore, le nombre de patients souffrant d'obésité et de diabète de type 2 serait en augmentation. Le DNID est une maladie de l'adulte de plus de 40 ans, et le risque de développer la maladie est accru chez les sujets ayant une surcharge pondérale. Le facteur principal de développement d'un DNID et d'une obésité est une résistance à l'action de l'insuline.

Les effets biologiques de l'insuline passent par la liaison de l'hormone à son récepteur spécifique composé de deux sous-unités extracellulaires ou α , et de deux sous-unités intracellulaires ou β [1]. Les sous-unités β possèdent une activité kinase spécifique des résidus tyrosine. La liaison de l'insuline aux sous-unités α induit l'autophosphorylation des sous-unités β . Celle-ci induit l'augmentation de l'activité tyrosine kinase qui phosphoryle plusieurs protéines cytoplasmiques (protéines IRS ou *insulin receptor substrates*) (*m/s* 1996, n° 11, p. 1247-52). Ces protéines IRS phosphorylées se lient, à d'autres protéines possédant un domaine SH2 (*Src homology 2*), telles que la PI3-kinase (phosphatidylinositol 3-kinase), SHP-2/SYP, Grb2, Shc et Nck, qui assurent la transmission de messages métaboliques et mitogéniques délivrés par l'insuline (*m/s* 1996, n° 8/9, p. 974 et 1997, n° 6/7, p. 904). Le niveau et la durée de la phosphorylation des tyrosines des récepteurs de l'insuline et des IRS résultent d'un équilibre constant entre autophosphorylation et

déphosphorylation des récepteurs d'insuline, cette dernière réaction étant contrôlée par des tyrosine phosphatases (PTP) qui répriment l'activité kinase des récepteurs d'insuline [2].

Plusieurs études ont suggéré que les PTP, exprimées dans les tissus insulinosensibles, pourraient jouer un rôle-clé dans la régulation des signaux intracellulaires induits par l'insuline. Par exemple, une sévère réduction du degré d'autophosphorylation des récepteurs d'insuline et de leur activité kinase caractérise les tissus musculaires et adipeux des diabétiques non insulino-dépendants [3, 4] et l'élévation de l'activité PTP pourrait être le principal facteur étiologique conduisant à l'insulinorésistance [5].

A ce jour, plus d'une cinquantaine de PTP ont été identifiées, et, parmi elles, PTP-1B est un candidat de choix de la modulation de l'action de l'insuline : cette phosphatase est fortement exprimée dans les tissus sensibles à l'insuline, et son niveau d'expression est élevé dans les situations de résistance à l'action de l'insuline, ce qui est le cas chez les patients obèses. A l'inverse, la perte de poids corporel s'accompagne d'une réduction du niveau d'expression de PTP-1B et d'une diminution de son activité [6]. D'autres résultats, expérimentaux que ce soit la surexpression de l'enzyme PTP-1B ou la micro-injection d'un anticorps anti-PTP-1B dans des ovocytes de grenouille, ont confirmé que PTP-1B modulait la phosphorylation du récepteur de l'insuline et celle de son substrat IRS1. Restait cependant à comprendre le(s) rôle(s) de la PTP-1B

dans un environnement physiologique et à clarifier une fois pour toutes l'implication de la PTP-1B dans la modulation du récepteur de l'insuline, ce qui nécessitait une approche génétique. A l'Université McGill de Montréal, nous avons, en collaboration avec des chercheurs du laboratoire montréalais de la compagnie Merck Frosst, produit une souris dont le gène *PTP-1B* a été invalidé [7].

Les souris homozygotes porteuses de *PTP-1B* muté ont un phénotype normal à la naissance, et leur courbe de croissance est comparable à celle des hétérozygotes et des souris de souche sauvage. L'examen anatomique et histologique des différents organes n'a pas révélé d'anomalies. Cependant les souris *PTP-1B*^{-/-} ont une glycémie postprandiale (*fed state*) inférieure à celle des souris *PTP-1B*^{+/-} et *PTP-1B*^{+/+}. A cette baisse de la glycémie correspond une baisse très importante de l'insulinémie, ce qui suggère que les souris *PTP-1B*^{-/-} sont plus sensibles à l'insuline. D'ailleurs cette sensibilité à l'insuline en l'absence de PTP-1B a été clairement mise en évidence par des tests de tolérance au glucose (charge en glucose par voie orale) et des tests de tolérance à l'insuline (injection intrapéritonéale d'insuline). L'étude de la voie de transmission du signal induite par l'insuline a révélé que la réponse accrue à l'insuline des souris *PTP-1B*^{-/-} est due à une augmentation du niveau et de la durée de la phosphorylation des récepteurs d'insuline et des IRS dans les tissus sensibles à l'action de l'insuline.

Enfin, nous avons démontré qu'un régime alimentaire riche en matières grasses (46 % des calories provien-

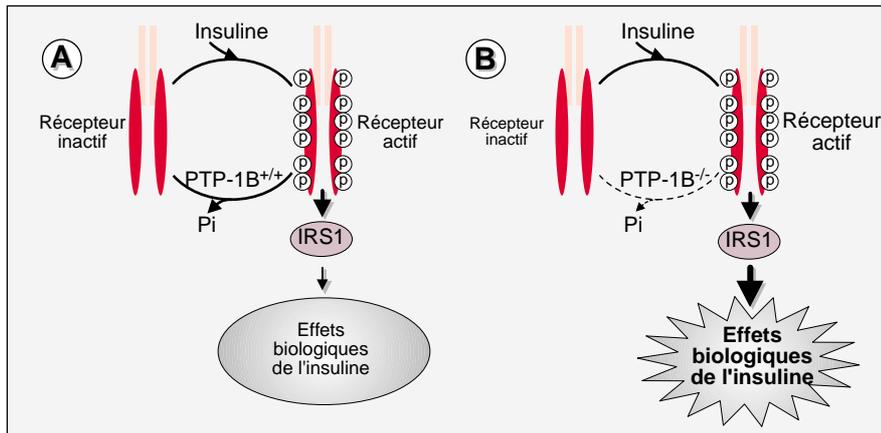


Figure 1. **Mécanismes de contrôle des effets de l'insuline par PTP-1B.** A. Représentation schématique d'un équilibre constant entre l'action de l'insuline et l'action de la PTP-1B chez les souris de souche sauvage. B. L'absence de la PTP-1B chez les souris homozygotes porteuses du PTP-1B muté modifie cet équilibre en faveur d'une action plus forte et plus longue de l'insuline.

ment des matières grasses), pourrait induire, chez les souris *PTP-1B*^{+/+} l'obésité et l'insulinorésistance, alors que les souris *PTP-1B*^{-/-}, qui reçoivent le même régime alimentaire, ne développent pas d'obésité. L'ensemble de ces résultats identifie PTP-1B comme un modulateur essentiel de la régulation négative du récepteur de l'insuline. Le développement d'un inhibiteur spécifique de la PTP-1B fait donc naître un nouvel espoir dans le traitement du diabète de type 2. S'ajoute aussi

à cette perspective celle d'une protection surprenante contre l'obésité, conférée par l'absence, et peut-être dans un futur proche, par l'inhibition de cette tyrosine phosphatase. Il faudra, toutefois, avant d'atteindre ce but, développer un inhibiteur spécifique de PTP-1B qui n'altère pas l'action d'autres membres de cette famille. De plus, le mécanisme moléculaire par lequel l'absence de la PTP-1B protège les souris homozygotes de l'obésité reste à découvrir.

1. Clauser E. Le récepteur de l'insuline, second messenger de l'hormone. *Med Sci* 1988; 4: 72-82.
2. Olivero S, Bléry M, Vivier E. Régulation de l'activité cellulaire par les phosphatases. *Med Sci* 1998; 14: 262-8.
3. Caro JF, Sinha MK, Raju SM, *et al.* Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 1330-7.
4. Freidenberg GR, Henry RR, Klein HH, Reichart DR, Olefsky JM. Decreased kinase activity of insulin receptors from adipocytes of non-insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 240-50.
5. Ahmad F, Azevedo JL, Cortright R, Dohm GL, Goldstein BJ. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *J Clin Invest* 1997; 100: 449-58.
6. Ahmad F, Considine RV, Bauer TL, Ohannesian JP, Marco CC, Goldstein BJ. Improved sensitivity to insulin in obese subjects following weight loss is accompanied by reduced protein-tyrosine phosphatases in adipose tissue. *Metabolism* 1997; 46: 1140-5.
7. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, *et al.* Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-8.

Mounib Elchebly

Department of Biochemistry, McGill University, 3655 Drummond Street, Room 904, Montréal, Québec, H3G 1Y6, Canada.