

restaient présents dans le foie d'un malade explanté. Une notion importante est celle d'une hétérogénéité probable, créant donc une situation plus complexe que chez le rat. Van Es *et al.* (Amsterdam, Pays-Bas) ont étudié les isoformes des UDPGT chez quatre malades à l'aide d'anticorps monoclonaux [5]. Les anomalies immunologiques des polypeptides se sont montrées différentes dans tous les cas.

J.-C. D.

1. Iyanagi T, Watanabe T, Uchiyama Y. The 3-methylcholanthrene-inducible UDP-glucuronosyltransferase deficiency in the hyperbilirubinemic rat (Gunn rat) is caused by a -1 frameshift mutation. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 21302-7.
2. Iyanagi T. Molecular basis of multiple UDP-glucuronosyltransferase isoenzyme deficiencies in the hyperbilirubinemic rat (Gunn rat). *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 24048-52.
3. Mackenzie PI. Expression of chimeric c-DNAs in cell culture defines a region of UDP glucuronosyltransferase involved in substrate selection. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 3432-5.
4. Ritter JK, Crawford JM, Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 1043-7.
5. Van Es HHG, Goldhoorn BG, Paul-Abrahamse M, Oude Elferink RPJ, Jansen PLM. Immunochemical analysis of uridine diphosphate glucuronosyltransferase in four patients with the Crigler-Najjar syndrome type 1. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 1199-205.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Peut-on fabriquer des cellules produisant de l'insuline sous le contrôle du glucose ? Le diabète insulino-dépendant est caractérisé par une insuffisance, absolue ou relative, de production d'insuline. Le traitement classique par administration d'insuline ou par des médicaments à action insulino-sécrétoire pourrait être remplacé par le transfert de cellules sécrétant de l'insuline sous un contrôle correct. Les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sont les cellules auxquelles ce rôle est normalement dévolu. Leur isolement et transfert se heurte, cependant, à de difficiles problèmes [1]. L'idée a donc germé, dans l'esprit de beaucoup, de tenter de les remplacer par des cellules modifiées par génie génétique de telle sorte qu'elles remplissent les mêmes fonctions. Dans les cellules β , l'appareil capable de percevoir la concentration du glucose et de contrôler la sécrétion d'insuline en fonction de celle-ci comporte un transporteur particulier de grande efficacité, GLUT 2 et la glucokinase, une hexokinase à faible affinité pour le glucose, le transformant par conséquent en glucose-6-phosphate proportionnellement à sa concentration intracellulaire, elle-même en équilibre avec la glycémie [2]. La sécrétion d'insuline semble alors dépendre de la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP. Il existe une lignée cellulaire dérivée d'une tumeur de l'anté-hypophyse, la lignée AtT-20 qui, malgré son origine, possède quelque similitude avec la cellule β -langerhansienne : comme celle-ci, elle exprime le gène de la glucokinase à partir de son promoteur spécifique du pancréas endocrine. Lorsque ces cellules sont transfectées avec un vecteur d'expression commandant la synthèse d'insuline sous le contrôle d'un promoteur et d'un *enhancer* forts, il est possible de stimuler la sécrétion d'insuline

par la forskoline, un activateur de l'adénylate cyclase. Cette sécrétion d'insuline reste, cependant, indépendante du glucose extracellulaire. Les cellules AtT-20, contrairement aux cellules β -langerhansiennes, synthétisent le transporteur de glucose GLUT 1. Des chercheurs de Dallas (TX, USA) ont alors eu l'idée de transférer dans ces cellules un vecteur d'expression assurant la synthèse du transporteur GLUT 2 [3]. Ainsi modifiées, ces cellules répondent au glucose extracellulaire mais, cependant, avec une cinétique très anormale. Une activation maximale de la sécrétion d'insuline (par un facteur 2) est obtenue pour de très basses concentrations de glucose, de l'ordre de 0,01 mM, alors que la glycémie physiologique est de l'ordre de 5 mM. Cette réponse anormale — qui serait, naturellement, catastrophique s'il s'agissait de greffer de telles cellules à des diabétiques — est probablement due au fait que les cellules AtT-20 possèdent non seulement de la glucokinase, mais aussi d'autres isoformes d'hexokinase à très forte affinité pour le glucose, capables de phosphoryler ce sucre même à très faible concentration. C'est dire que des progrès considérables dans l'obtention d'un contrôle plus physiologique de l'insulino-sécrétion et l'amélioration quantitative de la réponse insulinaire seront nécessaires avant que cette stratégie puisse être testée chez les diabétiques. Il n'empêche que ces premiers résultats, démontrant la faisabilité théorique d'une telle approche, marquent l'ouverture réelle d'une importante voie de recherche, celle de la thérapie génique du diabète.

- [1. Pipeleers T, *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 346-56.]
- [2. Portha B. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 212-25.]
- [3. Hughes SD, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 688-92.]