

■■■■ **Résistance « transcriptionnelle » à l'insuline et hypertriglycéridémie.**

Les mécanismes de résistance hormonale classiquement envisagés en pathologie humaine font intervenir des anomalies des récepteurs hormonaux, des protéines de couplage ou enzymatiques. Les travaux de W.W. Li *et al.* [1] suggèrent une nouvelle hypothèse impliquant une perte des mécanismes de régulation transcriptionnelle par l'insuline dans l'insulinorésistance. La surexpression de l'apolipoprotéine CIII (apo CIII) entraîne, chez la souris, une hypertriglycéridémie et les concentrations d'apo CIII sont corrélées, chez l'homme, à celles des triglycérides. L'insuline inhibe la transcription du gène codant pour l'apo CIII. Des travaux antérieurs avaient mis en évidence un polymorphisme du promoteur du gène *apoCIII*. Il était retrouvé une association entre un haplotype (dénommé 22222) du promoteur de l'*apoCIII* contenant la modification ponctuelle de cinq paires de bases (situées dans la région -641 à -455 de ce promoteur) et l'hypertriglycéridémie [2]. Or un élément de réponse à l'insuline a été identifié dans la région -482 à -455 où sont présentes deux des modifications ponctuelles observées dans l'haplotype 22222. Le site -455 comporte une séquence similaire à l'élément de réponse à l'insuline du promoteur du gène de la phosphoénol pyruvate carboxylase (PEPCK). Alors que l'activité du promoteur normal de *apoCIII* est inhibée par l'insuline, le promoteur variant correspondant à l'haplotype 22222 est insensible à l'insuline. La mutation ponctuelle de la séquence du promoteur normal sur une seule des deux bases -482 ou -455 suffit à abolir la réponse à l'insuline. En outre, la mutation -455 modifie la liaison de protéines nucléaires spécifiques du promoteur de l'*apoCIII*. Ces facteurs de transcription restent à identifier mais la perte de leur liaison pourrait relayer la résistance à l'insuline du promoteur de l'*apoCIII*. Cela entraînerait une perte de l'inhibition de l'expression d'*apoCIII* par l'insuline, conduisant à la surexpression de cette apolipoprotéine et à l'hypertri-

glycéridémie. Quoique séduisante, cette hypothèse doit cependant être encore considérée avec une certaine prudence. En effet, les études du promoteur du gène *apoCIII* normal et muté ont été réalisées dans les cellules hépatomateuses humaines HepG2 dont la sensibilité à l'insuline est controversée. L'amplitude des modifications d'activité du promoteur est limitée à deux fois, ce qui est faible, compte tenu de la technique employée, et ne met pas à l'abri d'erreurs. Enfin, le polymorphisme du promoteur du gène, associé à l'hypertriglycéridémie, rend en fait la séquence évoquant l'IRS (*insulin response sequence*) du gène de la PEPCK plus similaire à cette dernière. Il est, cependant, tentant d'imaginer que des modifications de séquences régulatrices d'autres gènes puissent expliquer une insulinorésistance de ce type. Selon le même raisonnement, la modification de facteurs de transcription impliqués dans la régulation par l'insuline de plusieurs gènes pourrait participer à une insulinorésistance plus généralisée. Dans cette hypothèse, il faut rappeler que l'insulinorésistance est souvent associée à l'hypertriglycéridémie, l'obésité, le diabète non insulinodépendant et l'hypertension artérielle au sein du « syndrome X ».

[1. Li WW, *et al. J Clin Invest* 1995; 96: 2601-5.]

[2. Dammerman M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4562-5.]

■■■■ **Un nouveau facteur de satiété et un nouveau rôle pour le GLP-1.**

Le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), peptide intestinal dérivé du proglucagon, est connu depuis longtemps pour ses effets insulinotrope et antidiabétogène [1]. En revanche, aucune action physiologique spécifique de GLP-1 n'a pu expliquer la présence singulière de GLP-1 et de récepteurs GLP-1 au niveau du système nerveux central. Aujourd'hui, une équipe britannique vient de démontrer l'action inhibitrice puissante du GLP-1 sur la prise alimentaire, plaçant ce peptide au premier rang des facteurs de satiété [2].

Ainsi, une injection intracérébroventriculaire (ICV) de GLP-1 à des rats à jeun ou nourris réduit fortement leur prise alimentaire et également leur activité locomotrice. La diminution de l'activité locomotrice après un repas étant considérée comme un « baromètre » de la satiété, il n'en fallait pas plus pour impliquer le GLP-1 dans la régulation de celle-ci. L'analyse de l'action du GLP-1 au niveau du système nerveux central a montré : (1) les fragments de GLP-1, inactifs au niveau périphérique, sont inactifs sur la prise alimentaire; (2) l'extendine, un analogue structural antagoniste du GLP-1 au niveau pancréatique, inhibe la liaison de GLP-1 dans l'hypothalamus de rat et bloque l'effet inhibiteur de GLP-1 sur la prise alimentaire. Administrée seule, en ICV à des rats nourris, l'extendine double leur prise alimentaire; (3) après administration en ICV de GLP-1 puis de NPY (stimulant de la prise alimentaire), l'effet inhibiteur du GLP-1 sur la prise alimentaire est toujours observé; (4) l'administration de GLP-1 ne modifie pas la synthèse de NPY dans l'hypothalamus, mais stimule dans ce tissu, un marqueur de l'activation neuronale (l'expression du gène *c-fos*) et cela, plus particulièrement dans les structures impliquées dans la satiété, le noyau paraventriculaire et l'amygdale. D'un point de vue finaliste, la double fonction du GLP-1, au niveau central par un contrôle de la satiété et au niveau périphérique par un contrôle de la sécrétion d'insuline, semble tout à fait compatible avec le maintien d'une glycémie normale. Un autre facteur de satiété, comme la leptine fait, depuis un an, l'actualité (*m/s n°12, vol. 10, p. 1337*). La « redécouverte » de GLP-1, en tant que facteur de satiété, ouvrira probablement de nouvelles voies pour comprendre le rôle de ces facteurs sur les mécanismes de l'obésité et élaborer de nouveaux agents thérapeutiques (*m/s n°3, vol. 12, p. 383*).

[1. Holz GG, *et al. J Biol Chem.* 1995; 270 : 17749-57.]

[2. Turton MD, *et al. Nature* 1996 ; 379 : 69-72.]