

■■■ **Des mutations de PPAR γ induisent un syndrome associant insulinorésistance et hypertension.**

La physiopathologie du diabète de type II implique des défauts de sécrétion et d'action de l'insuline. On connaît plusieurs mutations qui altèrent, à divers titres, la fonction des cellules β du pancréas, et sont responsables de formes monogéniques de diabète de type II (MODY). Jusqu'à présent, cependant, aucune anomalie génétique induisant un déficit d'action de l'insuline n'était connue, à l'exception des cas d'insulinorésistance extrême provoqués par les mutations de son récepteur. Grâce aux travaux du groupe de S. O'Rahilly (Cambridge) (Grande-Bretagne), la cause génétique d'un syndrome associant insulinorésistance et hypertension vient d'être découverte [1]. Ce succès repose sur une recherche systématique des anomalies de séquence de gènes candidats, dans une cohorte de

85 patients non apparentés, recrutés sur la base d'une hyperinsulinémie majeure associée à des lésions cutanées de type acanthosis nigricans. Lors de cette enquête, des mutations ont été identifiées dans le gène codant pour le facteur de transcription nucléaire PPAR γ , régulateur majeur de la différenciation adipocytaire et cible connue de l'effet antidiabétique des thiazolidinediones (*m/s 1998, n° 8-9, p. 848*). Les deux mutations faux-sens découvertes entraînent des changements d'acide aminé dans le domaine de liaison du ligand commun aux deux isoformes PPAR γ 1 et PPAR γ 2. Par ailleurs, on sait que PPAR γ forme, avec le récepteur des rétinoïdes RXR, des hétérodimères qui sont activés par les ligands spécifiques de chacun des récepteurs. Il est remarquable que l'association de ces deux types de ligands améliore sensiblement l'activité du PPAR muté, ce qui ouvre une piste thérapeutique

pour le traitement des patients atteints. Les auteurs démontrent, enfin, un effet dominant négatif de PPAR γ muté sur le récepteur non muté. Une étude structurale vient compléter ce travail, montrant que les deux mutations ont la potentialité de perturber l'orientation d'un domaine protéique (hélice α 12) crucial pour la liaison du ligand et le recrutement de co-activateurs. Le tableau clinique des trois patients atteints comporte une forte hyperinsulinémie accompagnée d'un diabète de type II et une hypertension grave, d'émergence précoce. Ce phénotype, associé à la perte de fonction de PPAR γ , démontre le rôle de ce récepteur nucléaire non seulement dans l'homéostasie glucidique, mais également dans le contrôle de la pression sanguine chez l'homme.

[1. Barroso I, *et al. Nature* 1999; 402: 880-3.]