

FLASH

LE GÈNE DE GLUCOKINASE, UN TRÈS FORT CANDIDAT AU TITRE DE GÈNE RESPONSABLE DE CERTAINES FORMES DE DIABÈTE NON-INSULINODÉPENDANT

Le diabète non-insulinodépendant recouvre très probablement une série de désordres différents aboutissant tous à une anomalie de la glycorégulation. L'une de ses formes à début précoce, MODY (maturity onset diabetes of the young) selon la terminologie anglo-saxonne, se comporte comme une affection monogénique autosomique dominante avec anomalie de la réponse pancréatique à la charge en sucre, suggérant donc qu'une anomalie primaire d'un système contrôlant la sécrétion d'insuline par la cellule β langerhansienne en réponse au glucose pourrait être en cause. Deux gènes candidats pouvaient être proposés en première ligne : le transporteur du glucose Glut 2 et la glucokinase. En effet, l'insulinosécrétion est avant tout réglée par le flux glycolytique aboutissant à la synthèse d'ATP ; ce composé augmente la fréquence de fermeture d'un canal potassique de la cellule β , ce qui aboutit à une dépolarisation qui conduit, in fine, à la sécrétion d'insuline [1, 2]. Or, le transporteur Glut 2 assure normalement un équilibre presque parfait du glucose entre les compartiments extra- et intracellulaire, et, du fait de sa faible affinité pour ce substrat, la glucokinase convertit le glucose en G-6P, premier substrat de la glycolyse, proportionnellement à la concentration de glucose [1, 2]. Une équipe française du CEPH (centre d'étude du polymorphisme humain) conduite par D. Cohen et Ph. Froguel (Paris) vient de montrer que dans la grande majorité des familles de diabète non-insulinodépendant à début précoce, c'est bien le locus de la glucokinase, sur le bras court du chromosome 7, qui est relié à la transmission de la maladie [3], avec un lod score impressionnant de 11,6. Des 16 familles étudiées, deux semblent cependant transmettre un gène de susceptibilité différent, confirmant l'hétérogénéité génétique du diabète non-insulinodépendant. Reste maintenant à identifier la nature des très probables mutations du gène de la glucokinase chez les malades du groupe majoritaire ; une telle confirmation ne devrait plus tarder. Nul doute que ces nouveaux résultats rempliront de joie tous ceux qui ont toujours su que la solidité d'une démarche physiologique permettrait souvent de court-circuiter l'approche aveugle de la génétique inverse pour parvenir à l'identification de gènes, d'abord candidats puis avérés, responsables de maladies [4]. Il s'agit en effet, là, du triomphe de la démarche intégrée en génétique, se servant des outils de la génétique moderne pour tester les hypothèses auxquelles ont conduit les connaissances accumulées sur la physiopathologie des affections étudiées.

Axel Kahn

[1. Lazdunski M. Les canaux potassiques sensibles à l'ATP, ou les suites imprévues de l'étude des sulfamides hypoglycémiantes. médecine/sciences 1990 ; 6 : 279-85.]

[2. Portha B. Physiologie de la cellule β des îlots de Langerhans. médecine/sciences 1991 ; 7 : 212-25.]

[3. Froguel Ph, Vaxillaire M, Sun F, et al. The glucokinase locus on chromosome 7p is closely linked to early onset non-insulin dependent diabetes mellitus. Nature mars 1992 (sous presse).]

[4. Fontaine B. Paralysies périodiques dyskaliémiques familiales : un succès de l'approche par gènes candidats. médecine/sciences 1992 ; 8 : 41-5.]