

À la recherche des biomarqueurs du diabète

Lors du second symposium de l'Institut européen de génomique du diabète (Egid), les 10 et 11 octobre, des chercheurs de renommée internationale se sont réunis à Lille pour discuter des grandes avancées en diabétologie. L'occasion de montrer que la recherche de nouveaux biomarqueurs, diagnostiques et pronostiques, est particulièrement active.

L'Egid est le premier Institut de recherche en France spécifiquement dédié au diabète et à ses complications. Lors de son second symposium, ce sont aussi bien le diabète de type 1 que le diabète de type 2 ou encore le diabète monogénique néonatal qui ont été abordés.

L'équipe de chercheurs de l'École polytechnique fédérale de Zurich (Suisse), menée par le Pr Markus Stoffel a mis à jour le rôle des micro-ARN (miR) dans le mécanisme de résistance à l'insuline. Ces ARN simple brin inhibent l'expression des gènes. « Leur découverte, il y a environ dix ans, offre de nouvelles stratégies thérapeutiques pour combattre les maladies métaboliques comme le diabète, car ils régulent des voies métaboliques majeures comme la sécrétion d'insuline », énonce le Pr Stoffel. L'utilisation de certains d'entre eux (miR103, miR107, miR133, particulièrement bien connus) comme biomarqueurs est aussi étudiée.

Métabolomique, une nouvelle approche d'analyse globale des métabolites

Après la génomique ou la protéomique, une nouvelle méthode d'analyse de l'ensemble des molécules de petites masses moléculaires est apparue : la métabolomique. Elle s'intéresse à l'étude

exhaustive des différents métabolites (sucres, acides aminés, acides gras...) présents dans les fluides biologiques ou dans les tissus. En analysant simultanément plusieurs centaines de métabolites à partir d'un extrait total de tissus vivants, les chercheurs définissent alors

L'équipe du Pr Markus Stoffel (École polytechnique fédérale de Zurich, Suisse) a mis à jour le rôle des micro-ARN dans le mécanisme d'insulinorésistance.



Des chercheurs de renommée internationale se sont réunis lors du second symposium de l'Institut européen de génomique du diabète (Egid), qui s'est tenu à Lille les 10 et 11 octobre.

un « métabolome », qui donne une image de l'état physiologique d'un tissu à un instant donné, donc de ses capacités fonctionnelles.

La métabolomique peut être utilisée dans l'étude des maladies métaboliques et particulièrement du diabète. Ses outils (la spectrométrie de masse principalement et la résonance magnétique nucléaire) ont permis de définir des signatures métaboliques prédisant les conséquences de la maladie dans les cohortes de sujets obèses, résistants à l'insuline, ou présentant un risque cardiovasculaire élevé. Une étude menée par le centre de recherche cardiovasculaire de Boston, Massachusetts (États-Unis), a ainsi suivi pendant douze ans plus de 2 000 individus normoglycémiques, dont environ 200 ont développé un diabète. Elle a permis de repérer cinq acides aminés dont la variation en concentration est significativement associée au risque de diabète (isoleucine, leucine, valine, tyrosine et phénylalanine).



L'équipe du Pr Andrew Hattersley (Royaume-Uni) s'est spécialisée sur le diabète néonatal.



L'équipe d'Ursula Grohmann, professeur de pharmacologie à l'université de Pérouse (Italie) a travaillé sur l'indoleamine 2-3 dioxygénase (IDO).

La métabolomique s'est aussi penchée sur la composition de la flore intestinale. La présence dans le microbiote intestinal de certains métabolites renseigne sur l'existence ou l'état d'une maladie, telle que le diabète. On constate en effet des variations dans la composition microbienne intestinale selon le statut d'insulinorésistance et d'obésité des personnes. Des différences nettes dans la composition des métabolites

de la flore intestinale ont en effet été mises en évidence par l'équipe d'Elaine Holmes, professeur de biochimie à l'Imperial College de Londres (Royaume-Uni), dans les profils urinaires, fécaux et plasmatiques d'individus obèses par rapport à des phénotypes plus maigres chez certains animaux et chez l'Homme. « Les éléments biologiques à rechercher sont par exemple l'hippurate, l'indoxyl sulfate, les méthylamines ou les métabolites du tryptophane dans les urines, et la putrescine ou les acides biliaires dans les fèces », rapporte le Pr Holmes.

Une nouvelle stratégie diagnostique grâce aux éléments de l'auto-immunité

De nouveaux biomarqueurs sont aussi recherchés dans le diabète de type 1, en particulier pour proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans laquelle les lymphocytes produisent des auto-anticorps (détectables par des tests diagnostiques) qui détruisent les cellules bêta. La caractérisation des auto-anticorps et des lymphocytes T

La recherche de mutations génétiques dans le diabète néonatal

Le diabète néonatal est une maladie rare, qui se développe pendant les premières semaines de vie (contrairement au diabète de type 1 qui ne peut pas survenir avant six mois). La clinique ne permet pas de distinguer entre ses différentes formes (transitoire, permanent, ou encore syndromique avec aplasie pancréatique). Insulinodépendant, il n'est pas lié à un processus auto-immun (contrairement au DT1) mais à des mutations génétiques dans un tiers à la moitié des cas de diabète néonatal permanent. Celles-ci touchent le canal K-ATP pancréatique impliqué dans la régulation de la sécrétion d'insuline. C'est l'analyse moléculaire qui permet de distinguer les formes mutationnelles et qui détermine la thérapie à mettre en place. Les patients présentant ces mutations peuvent en effet passer d'un traitement par insuline à un traitement oral par des sulfonylurés, bien plus facile à administrer et tout aussi – voire plus – efficace.

L'équipe du Pr Andrew Hattersley, à l'université d'Exeter (Royaume-Uni), s'est spécialisée sur ce sujet. Son laboratoire fournit des tests génétiques pour le monde entier. « Le test génétique est maintenant une pratique de routine et les techniques de séquençage se sont beaucoup améliorées », expose le Pr Hattersley. Pour mieux développer la compréhension de cette maladie, il travaille en parallèle sur des modèles murins. La combinaison des études chez l'Homme et la souris a ainsi permis de découvrir une grande variété de causes génétiques (Kir6.2 et SUR1 sont parmi les mieux connus (gènes), mais aussi INS, GCK, 6qZAC...).



Fabienne Rigal



Le Pr Christian Boitard, chercheur spécialisé en immunologie au sein de l'Inserm, a souligné le rôle de l'insuline dans la destruction auto-immune des îlots de Langerhans.

impliqués dans la maladie a permis de mettre en évidence les auto-anticorps reconnus par le système immunitaire. L'insuline (et la pro-insuline), la glutamate décarboxylase (GAD), des antigènes apparentés aux tyrosine phosphatases (IA2) et des antigènes apparentés (IA2/ICA512, IA5/IA2b) à la protéine de 38 kDa gIima 38 étant les principaux.

Les auto-anticorps anti-GAD, anti-insuline et anti-tyrosine phosphatase sont les marqueurs immunologiques

utilisés dans le diagnostic du DT1. Mais leur présence ne donne aucune information sur la date de survenue du diabète clinique chez le sujet prédisposé. À défaut de paramètres évaluant la masse des cellules bêta, la date de survenue du diabète sera alors évaluée grâce à l'âge du patient, à la présence d'allèles HLA protecteurs et à son insulinosecrétion. « L'insuline n'est pas qu'une hormone produite par les cellules bêta, elle joue aussi un rôle dans la destruction auto-immune des îlots de Langerhans », souligne le Pr Christian Boitard, chercheur spécialisé en immunologie au sein de l'Inserm. « Nous avons concentré nos travaux sur les peptides dérivés de pré-pro-insuline et présentés aux lymphocytes T (CD4 et CD8), pour définir de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et concevoir une immunothérapie antigène-spécifique adaptée. » La caractérisation de ces peptides pré-pro-insuline est donc déterminante pour l'avenir.



Elaine Holmes, professeur de biochimie à l'Imperial College de Londres (Royaume-Uni).

Toujours dans le diabète de type 1, l'équipe d'Ursula Grohmann, professeur de pharmacologie à l'université de Pérouse (Italie) s'est penchée sur l'indoleamine 2-3 dioxygénase (IDO). Cette enzyme catalyse la première étape limitante de la dégradation du tryptophane, acide aminé essentiel. Elle protège aussi contre l'auto-immunité. Or, l'expression de l'IDO et le catabolisme du tryptophane sont défectueux dans les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) des souris diabétiques non obèses (DNO), ce modèle animal correspondant au DT1 chez l'Homme. Pour l'équipe de Grohmann, le catabolisme du tryptophane pourrait ainsi représenter un biomarqueur critique du DT1, mais aussi une nouvelle approche thérapeutique.

L'amélioration des méthodes de séquençage permet donc aujourd'hui de « scanner » l'ensemble du génome, d'identifier et de cartographier les gènes impliqués dans le diabète, et de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux tests de diagnostic néonatal. ■