

Diabète de type 2 une découverte inattendue mettant en cause le foie

Qui dit diabète dit insuline... Plus maintenant ! De nouveaux travaux suisses montrent que le foie pourrait produire un surplus de sucre de lui même, sans ordre hormonal préalable.

Pour le développement du diabète de type 2, « tout commence dans le foie », selon des chercheurs suisses dont les travaux sont publiés dans la revue Nature Communications.

Si les liens entre obésité et diabète de type 2 sont bien connus, les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels l'obésité prédispose au développement de la résistance à l'insuline sont encore mal compris, expliquent-ils.

Roberto Coppari de l'Université de Genève (UNIGE) et ses collègues ont découvert des facteurs qui lient l'obésité et la résistance à l'insuline, ainsi que le rôle clé joué par le foie dans l'apparition de la maladie.

Ils montrent comment la protéine PTPR- γ , dont la présence augmente en cas d'obésité, inhibe les récepteurs de l'insuline situés à la surface des cellules hépatiques.

« L'expansion des cellules adipeuses - l'une des caractéristiques de l'obésité - entraîne une augmentation de signaux inflammatoires qui agissent sur le foie comme sur plusieurs autres organes. L'inflammation provoquée par l'obésité déclenche l'activation d'un facteur de transcription appelé NF- $\kappa\beta$, qui semble jouer un rôle déterminant dans le développement du diabète. »

Les chercheurs se sont concentrés sur la protéine PTPR- γ (pour Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Gamma), qui est une cible de NF- $\kappa\beta$. « Nous avons d'abord examiné plusieurs groupes de patients qui ont mis en évidence une teneur élevée en PTPR- γ dans le foie en cas d'inflammation, un effet qui pourrait affecter directement les récepteurs de l'insuline en inhibant leur action », expliquent-ils.

Le communiqué explique :

« Pour vérifier leur hypothèse, les scientifiques ont modifié les niveaux d'expression de PTPR- γ chez des souris, soit en la supprimant, soit en l'exprimant normalement ou encore en la surexprimant, pour en observer l'effet sur la résistance à l'insuline. “Les souris totalement dépourvues de PTPR- γ , nourries avec un régime hypercalorique, sont bien devenues obèses. Mais elles n'ont montré aucun signe de résistance à l'insuline et semblaient être entièrement protégées contre le diabète d'origine alimentaire”, explique Xavier Brenachot, chercheur à la Faculté de médecine de l'UNIGE et premier auteur de cette étude. Les scientifiques ont également administré du lipopolysaccharide, une toxine appartenant à certaines bactéries du microbiote intestinal associée à l'obésité et à l'insulinorésistance. Et là encore, les animaux dépourvus de PTPR- γ n'ont pas développé de résistance à l'insuline.

Pour affiner leur analyse, Roberto Coppari et ses collègues ont reconstitué l'expression du PTPR- γ à des niveaux normaux, mais seulement dans les hépatocytes (des cellules du foie). Les souris étaient à nouveau sujettes à l'insulinorésistance, ce qui indiquait le rôle central du foie. De plus, il a suffi de doubler l'expression de la protéine PTPR- γ dans le foie - imitant ainsi la physiopathologie naturelle de l'obésité - pour provoquer une insulinorésistance. »

Cette découverte ouvre potentiellement la voie à de nouvelles thérapies, expliquent les chercheurs. La protéine identifiée est située sur la membrane cellulaire ; elle constitue donc une cible facilement accessible pour les molécules thérapeutiques. De plus, la forme de cette protéine permet d'imaginer des stratégies d'inhibition. « En effet, lorsque deux molécules PTPR- γ indépendantes sont réunies par un ligand, une molécule capable de se lier à elles, elles ne peuvent plus agir. Les chercheurs travaillent donc actuellement à identifier le ligand endogène produit par l'organisme ou à développer des molécules qui pourraient imiter sa fonction. »

<http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2017-11-28/diabete-foie>