

■■■■ **Mécanisme pathogène de l'hyperlipidémie dans le diabète associé au facteur de transcription IDX-1.**

L'hyperlipidémie associée à une augmentation des acides gras libres plasmatiques est une des anomalies métaboliques qu'on retrouve chez le diabétique. Elle est déjà observée chez les prédiabétiques et cette augmentation des acides gras libres pourrait participer aux mécanismes pathogènes du diabète. Or, récemment, une équipe suisse [1], a mis en évidence un facteur de transcription, IDX-1 (*islet/duodenum homeobox-1*), dont l'ARNm et la protéine voient leurs concentrations fortement diminuer dans les îlots de Langerhans de rats traités préalablement par un acide gras saturé, l'acide palmitique. Ce facteur de transcription est synthétisé spécifiquement dans le duodénum et dans les cellules β et δ pancréatiques. L'ADNc de *IDX-1* a été cloné chez le rat; l'équivalent chez la souris est *IPF-1* (*insulin promoter factor-1*) et chez l'homme *IUF-1* (*insulin upstream factor-1*). L'inactivation de ce gène par la technique de recombinaison homologe chez la souris a montré qu'il est indispensable au développement du pancréas; en son absence, la souris ne développe pas de pancréas et on observe une mortalité prénatale (*m/s n°4, vol. 13, p. 600*) [2, 3]. Le facteur *IDX-1* est impliqué dans l'expression de quatre gènes dans les îlots de Langerhans codant respectivement pour le transporteur de glucose *Glut 2*, la glucokinase, l'insuline et la somatostatine. L'acide palmitique a pour effet de diminuer de 70% la concentration de l'ARNm *IDX-1* et de sa protéine dans les îlots de Langerhans de rat. On observe, en outre, une diminution de 40% et 65% de son activité de liaison aux promoteurs des gènes de *Glut 2* et de l'insuline. L'acide palmitique diminue aussi les concentrations en ARNm et en protéine du transporteur *Glut 2*, de la glucokinase, de l'insuline et de la somatostatine. Cependant, on ne peut pas savoir si l'effet de l'acide palmitique sur les

ARNm de ces différents gènes est lié directement à la diminution de l'expression de *IDX-1* ou encore à un effet direct de l'acide gras sur ces gènes qui serait indépendant de celui d'*IDX-1*. Ces résultats obtenus avec l'acide palmitique suggèrent toutefois, qu'un des mécanismes pathologiques du diabète induit par l'hyperlipidémie consisterait en la diminution de l'expression d'*IDX-1*. Cet effet de l'acide palmitique sur *IDX-1* pourrait diminuer l'expression des gènes induits par ce facteur de transcription et s'associer ainsi à l'engrenage des différents mécanismes conduisant au diabète.

[1. Gremlich S, *et al. J Biol Chem* 1997; 272: 30261-9.]

[2. Jonsson T, *et al. Nature* 1994; 371: 606-9.]

[3. Offied MF, *et al. Development* 1996; 122: 983-95.]

■■■■ **Hyperinsulinisme familial par mutation activatrice de la glucokinase.**

La glucokinase est une enzyme particulière de la cellule β pancréatique située au centre d'un système qui permet de percevoir et de répondre aux variations physiologiques de la glycémie. Cette enzyme de faible affinité pour le glucose module le flux glycolytique intracellulaire en catalysant la production de glucose 6-phosphate, qui est l'étape limitante de la glycolyse dans la cellule β , et permet le couplage entre l'augmentation du glucose extracellulaire et l'insulinosécrétion. En cas d'élévation de la glycémie, l'augmentation proportionnelle de la concentration de glucose et de son métabolisme dans la cellule β s'accompagne d'une production accrue d'ATP qui va inhiber des canaux potassiques sensibles à l'ATP intracellulaire. Il en résulte une dépolarisation de la membrane à l'origine de la sécrétion d'insuline. Des mutations entraînant une inhibition constitutive, des canaux

potassiques sont logiquement impliqués dans certaines formes d'hypoglycémies hyperinsulinémiques persistantes du nourrisson, de transmission autosomique récessive (*m/s n°2, vol. 13, p. 276*). Des mutations avec perte de fonction de la glucokinase sont, en revanche, responsables d'une forme rare de diabète du sujet jeune, le diabète *MODY* (*maturity-onset diabetes of the young*) caractérisé par un déficit de l'insulinosécrétion entraînant l'élévation pathologique du taux sanguin de glucose. Glaser *et al.* [2] viennent de montrer qu'une mutation avec gain de fonction de la glucokinase est bien associée au phénotype inverse. Cette équipe a observé une famille comprenant 5 sujets atteints d'hyperinsulinisme dominant sur trois générations. Ces sujets présentaient des hypoglycémies symptomatiques en rapport avec des taux élevés d'insulinémie. Ces épisodes d'hypoglycémies ont entraîné des convulsions pendant l'enfance chez deux sujets. Une substitution T \rightarrow C au niveau du codon 455 de l'exon 10 du gène de la glucokinase (Val455Met) a été identifiée comme la mutation activatrice à l'origine d'une augmentation de l'affinité de l'enzyme pour le glucose. Il en résulte un débit de sécrétion d'insuline plus élevé, quelle que soit la concentration plasmatique de glucose. Tous les patients ont été traités avec succès par le diazoxide qui ouvre les canaux potassiques et freine l'hypersécrétion d'insuline. Ces données confirment l'hétérogénéité génétique de l'hyperinsulinisme familial et font état de mécanismes moléculaires qui pourraient également expliquer certaines formes sporadiques d'hyperinsulinisme, notamment chez le nourrisson. Elles illustrent le rôle mixte de la glucokinase dans les désordres de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

[1. Froguel P, *et al. Med Sci* 1994; 10: 795-804.]

[2. Glaser B, *et al. N Engl J Med* 1998; 338: 226-30.]