

■■■■ **La résistine: «chaînon manquant» entre diabète et obésité?** L'obésité s'accompagne dans l'immense majorité des cas de résistance à l'insuline. Cet état évolue vers le diabète de type II, non insulino-dépendant, lorsque la production d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques n'est plus suffisante pour compenser la résistance à l'hormone. Depuis longtemps, on soupçonne l'existence d'un lien direct entre l'hypertrophie du tissu adipeux et la résistance périphérique à l'insuline. Mais quelle est la nature du «chaînon manquant»? Plusieurs candidats sont sur les rangs. En tête de liste, les acides gras libres, dont on sait depuis les travaux de Randle [1] qu'ils sont inducteurs d'insulino-résistance, par un mécanisme qui reste encore controversé [2]. Un autre bon candidat est le TNF $\alpha$ . Cette cytokine est sécrétée en quantité accrue par les adipocytes obèses et interagit négativement avec les voies de signalisation insulinique [3]. Le rôle de la leptine est moins clair. En effet, bien que des souris déficientes en leptine présentent une insulino-résistance sévère qui répond à l'administration de leptine recombinante [4], la concentration élevée de leptine n'empêche pas la résistance à l'insuline chez l'obèse. Un travail de Steppan *et al.* [4] révèle aujourd'hui un nouvel acteur potentiel. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une protéine adipocytaire exerçant un effet anti-insuline, si elle existe, pourrait être une cible des glitazones, drogues antidiabétiques qui agissent *via* le récepteur nucléaire adipocytaire PPAR $\gamma$ . Un cribble différentiel des ARN messagers exprimés dans des adipocytes traités ou non par la rosiglitazone, a effectivement permis de cloner la «résistine». Cette protéine, sécrétée par l'adipocyte, est augmentée dans le sérum des souris obèses, et diminuée par le traitement à la rosiglitazone. L'administration d'un anticorps anti-résistine améliore la sensibilité à l'insuline et, à l'inverse, la protéine recombinante induit

une résistance à l'hormone. Quel est le mécanisme d'action de la résistine? Est-ce une nouvelle hormone adipocytaire? Quels sont ses tissus cibles? Cela reste encore à déterminer. Si la résistine humaine possède les mêmes propriétés que celle de la souris, elle représente une cible de choix pour de nouvelles thérapeutiques antidiabétiques, visant à diminuer, sinon annuler, son expression et son activité.

- [1. Randle PJ, *et al. Lancet* 1963; i: 785-9.]
- [2. Shulman GI. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.]
- [3. Hotamisligil GS, *et al. Science* 1993; 259: 87-91.]
- [4. Shimomura I, *et al. Nature* 1999; 401: 73-6.]
- [5. Steppan CM, *et al. Nature* 2001; 409: 307-12.]

■■■■ **Inactivation réversible de la voie de la caspase 9 dans le mélanome.** L'article que publie *Nature* sur l'extinction de l'expression de Apaf-1 dans le mélanome métastatique [1], tumeur particulièrement agressive et résistante à la chimiothérapie, est important à plus d'un titre: il confirme que la modification épigénétique d'un gène, par exemple son extinction en réponse à la méthylation de son promoteur, peut aggraver un processus tumoral; il montre aussi que cette inhibition peut être levée *in vitro* par des inhibiteurs de méthylation, une stratégie possiblement adaptable à des fins thérapeutiques. Apaf-1, dont l'expression est éteinte dans les mélanomes métastatiques, active normalement la caspase 9 effectrice de la mort cellulaire. L'oligomérisation de Apaf-1, requise pour sa fonction, est elle-même induite par le cytochrome c relargué par la mitochondrie sous l'influence de protéines pro-apoptotiques, et cette

étape se situe en aval de l'action de p53. Or le mélanome est une des rares tumeurs dans lesquelles p53 est intacte et fonctionnelle, ce qui a incité les auteurs à rechercher des anomalies des effecteurs en aval de p53. Dans 42 % des échantillons examinés de mélanomes métastatiques, il y avait perte d'hétérozygotie au niveau du locus *Apaf-1* sur le chromosome 12q22-23. Dans plusieurs lignées, un seul allèle *Apaf-1* était détecté, mais l'absence de transcrits suggérait son inactivation, car aucune mutation n'était détectée dans la région codante. Une inactivation génique reflète souvent la méthylation du promoteur au niveau d'îlots CpG, et l'augmentation des transcrits *Apaf-1* et des taux de la protéine en réponse à un traitement des cellules par la 5-azacytidine ou la trichostatine suggérait ce mécanisme. Toutefois, il n'y a pas de preuve directe, car le séquençage du promoteur *Apaf-1* n'a pas révélé de multiples îlots CpG, mais il est possible que la méthylation concerne des éléments de régulation à l'extérieur du promoteur (*m/s* 2001, n°1, p. 86-9). Expérimentalement, la corrélation était excellente entre les taux de Apaf-1 et la résistance des cellules de mélanome à l'Adriamycine (une drogue cytotoxique qui active p53) ou à la surexpression de BAX (qui active le relargage du cytochrome c), et dans tous les cas, l'activation de la caspase 9 était très diminuée. La restauration d'une activité génique normale, par la transduction du gène *Apaf-1* actif par l'intermédiaire d'un rétrovirus, ou le traitement des cellules par la 5-Azacytidine restaurait la sensibilité de cellules à l'Adriamycine, et une réponse apoptotique appropriée. Il se confirme donc que l'inactivation d'une des étapes de la voie apoptotique, que ce soit p53 ou une des protéines clés en aval, ici Apaf-1, est une des ruses préférées des cellules cancéreuses pour échapper à la destruction.

- [1. Soengas MS, *et al. Nature* 2001; 409: 207-10.]