

Chez des millions de personnes, le métabolisme hépatique ne réagit plus à l'insuline. Les scientifiques de l'équipe «LiverX» examinent les raisons qui rendent ainsi parfois le sucre amer ...

Par Matthias Scholer

Quand on déguste un croissant au beurre avec du miel, ou une généreuse portion de pâtes, les hydrates de carbones qu'ils contiennent sont dégradés en sucre dans l'intestin. Celui-ci parvient ensuite dans la circulation sanguine où il provoque une hausse du taux de sucre sanguin. Le pancréas réagit à cette hausse en libérant l'hormone insuline. «L'insuline se lie entre autre aux cellules du foie. Elles inversent

diabète dit de type II. Sous cette forme, à l'inverse du diabète de type I, l'insuline est produite en quantité suffisante, mais elle n'a que peu ou pas d'effet du tout sur le métabolisme des cellules du foie. Aussi parle-t-on, pour ce type de diabète, de «résistance à l'insuline». «Dans ce cas précis, la résistance ne signifie pas que l'hormone est incapable de se lier au récepteur. Chez les patients souffrant de diabète, il faut toutefois une quantité d'insuline

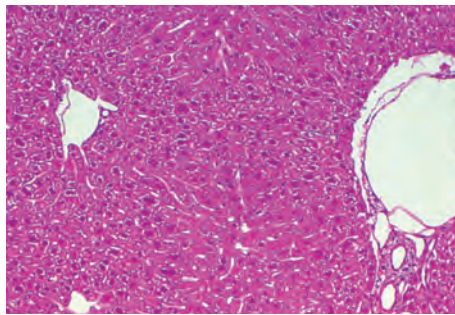
du réseau la panne a exactement lieu», explique Krek.

Pour ce faire, les chercheurs ont recours aux derniers outils technologiques et à des modèles mathématiques complexes. «Notre approche consiste à mesurer les différents composants qui participent à la transmission du signal et à déterminer leur distribution spatiale».

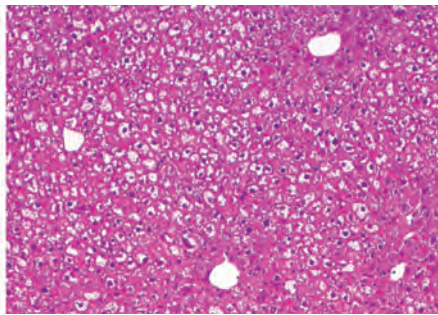
Des souris et des hommes

Ces analyses sont d'abord menées sur des cellules saines – non pas des cellules humaines, mais des cellules de foie de souris. Ces rongeurs sont le support de recherche idéal pour ces expériences. D'une part, les connaissances obtenues constituent une approximation des processus correspondant dans les cellules humaines. D'autre part, comme l'on peut facilement contrôler les conditions de vie de ces animaux de laboratoire, on peut étudier l'influence du rythme jour-nuit et de la prise de nourriture sur le métabolisme du foie. «Nous pouvons délibérément exagérer l'apport en énergie d'une certaine population de souris pour les rendre obèses. Comme pour l'homme, la surcharge pondérale provoque chez ces animaux le diabète de type II. Nous pouvons ensuite comparer les processus moléculaires ayant lieu dans les cellules hépatiques saines et ceux ayant lieu dans les cellules de foie résistantes à l'insuline». Quand les chercheurs détectent une différence entre les deux populations de cellules potentiellement à l'origine de la déficience de l'effet du signal, ils quittent alors le monde des souris. «Notre objectif n'est pas de soigner des souris diabétiques. Sitôt que nous tenons une piste, nous tentons de savoir si la même différence est observable entre les cellules hépatiques saines et résistantes à l'insuline chez l'homme. Si c'est le cas, nous approfondissons alors nos recherches sur ce point-là», explique Krek.

Car les chercheurs ne veulent pas perdre de temps inutilement. Krek justifie son approche: «Nous ne voulons pas passer des années à décrire toutes les pannes de signalisation chez la souris et découvrir plus tard que seules quelques



Régime normal (foie sain).



Régime riche en graisses (foie gras).

alors leur métabolisme à 180°», explique le Prof. Wilhelm Krek, chef du projet RTD «LiverX». «Le foie assure jour et nuit l'approvisionnement adéquat en sucre pour les besoins énergétiques du corps». Les cellules reçoivent continuellement leur carburant sous forme de sucre sanguin. Le biologiste cellulaire résume les processus régulateurs ayant lieu dans le foie: «Grâce aux cellules du foie, le taux de sucre sanguin reste constant. Si celui-ci vient à baisser, les cellules hépatiques produisent du sucre ou mobilisent du sucre en dégradant le glycogène qu'elles contiennent. Si au contraire le corps reçoit du sucre lors d'un repas, les cellules inversent leur métabolisme et emmagasinent le sucre en trop». Grâce à un équilibre entre la mise à disposition et le stockage de l'énergie, le foie parvient à stabiliser le niveau de sucre sanguin tout au long du jour et de la nuit.

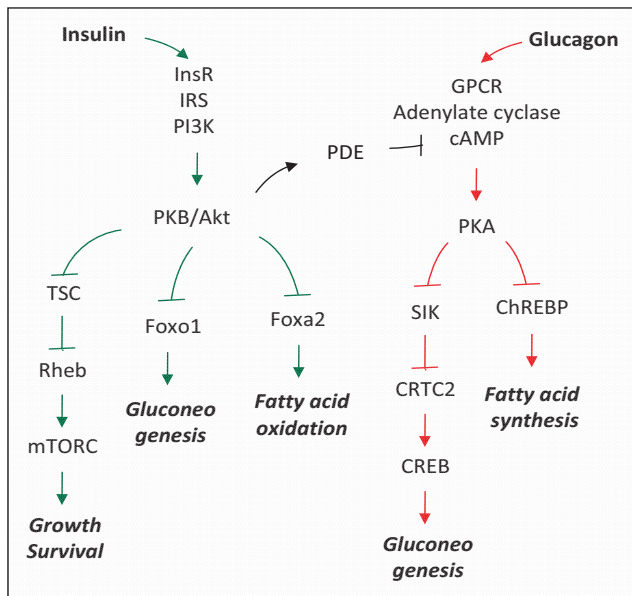
Signalisation perturbée

Cependant, ce mécanisme ne fonctionne pas chez plus de 220 millions de personnes dans le monde qui souffrent de diabète. Dans 90% des cas, il s'agit du

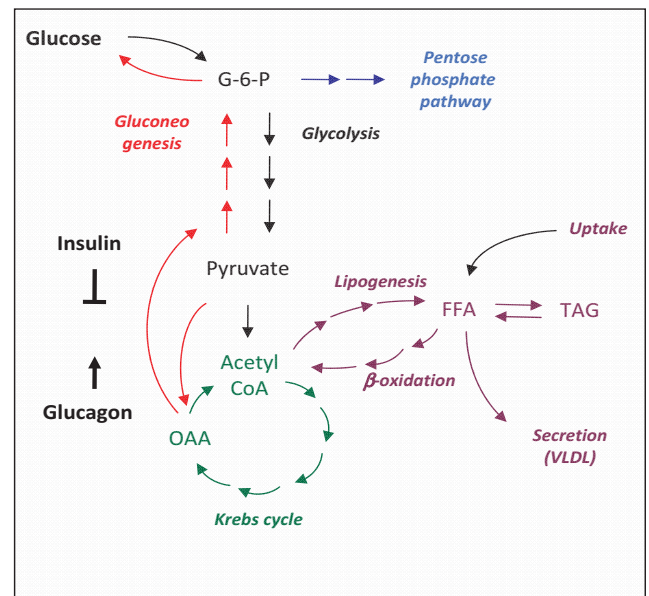
quatre fois supérieure à la normale pour provoquer une réaction métabolique équivalente dans les cellules hépatiques». C'est pourquoi les diabétiques doivent s'injecter de l'insuline supplémentaire sitôt que leur taux de sucre sanguin s'élève.

De nombreux scientifiques se sont penchés sur cette maladie lors des dernières décennies. En conséquence, de nombreuses découvertes ont déjà été faites. Pourquoi l'équipe de LiverX s'intéresse-t-elle donc malgré tout à la genèse de la résistance à l'insuline dans le diabète de type II? «Nous voulons comprendre comment une cellule hépatique saine répond à l'insuline, et pourquoi une cellule résistante n'y répond pas». Sur ce point en effet, les travaux précédents n'ont pas encore abouti à une vision cohérente. Certes, il est admis que la liaison de l'hormone aux cellules du foie active un réseau de signalisation cellulaire, et que ces signaux provoquent au final le déclenchement du système métabolique propre au foie. «Chez les diabétiques, la transmission des signaux vers le système métabolique est interrompue. Nous voulons déterminer avec précision à quel endroit

Réseau de signalisation insuline-glucagon



Réseaux métaboliques



unes d'entre elles jouent un rôle chez l'homme». En fin de compte, la pertinence médicale des résultats est d'importance capitale pour LiverX. Et le chercheur ose voir plus loin: «Comprendre d'abord les mécanismes de la résistance à l'insuline au niveau moléculaire, c'est établir la base pour le développement de voies thérapeutiques nouvelles contre le diabète».

Quoiqu'il en soit, les scientifiques se concentrent dans un premier temps sur les déficiences survenant dans la chaîne de transmission du signal. Le chercheur se déclare satisfait de l'avancée des recherches actuelles de LiverX: «Le projet n'a cours que depuis un peu plus de deux ans. Nous sommes parvenus à ajuster les techniques de mesures

aux exigences spécifiques du projet et les expériences se déroulent selon l'agenda prévu. Même si aucune faille du système de signalisation n'a encore été identifiée, nous sommes tout à fait optimistes pour le futur».

Ainsi, les diabétiques peuvent garder l'espoir d'un futur où le sucre ne leur laissera plus un goût d'amertume.

L'équipe de «LiverX» se présente:

- **Wilhelm Krek** (EPFZ) dirige le projet LiverX. Son point fort est l'analyse des réseaux de signalisation et les programmes d'expressions géniques qui sont contrôlés par des hormones ou des composants alimentaires.
- **Markus Stoffel** (EPFZ) est un expert reconnu dans le domaine des maladies du métabolisme et s'occupe de

l'identification de combinaisons de gènes impliqués dans la résistance à l'insuline.

- **Matthias Peter** (EPFZ) apporte son expérience dans l'analyse quantitative de voies métaboliques au moyen de systèmes d'analyse microfluidiques.
- **Joachim Buhmann** (EPFZ) réalise des simulations informatiques et des

modèles des processus dynamiques sous contrôle hormonal dans les cellules du foie.

- **Giatgen Spinass** (Hôpital Universitaire de Zurich) et **Markus Heim** (Hôpital Universitaire de Bâle) contribuent au projet avec leur longue expérience en endocrinologie, diabétologie et hépatologie.

«LiverX» - en un clin d'œil



LiverX
Systems Biology
of Hepatic Insulin
Resistance

Directeur

Groupes de recherche
impliqués

Prof. Wilhelm Krek (Institut de biologie Cellulaire (EPF Zurich)

Prof. Peter Bühlmann (EPF Zurich), Prof. Ruedi Aebersold (EPF Zurich),

Prof. Joachim Buhmann (EPF Zurich), Prof. Markus Heim (Hôpital Universitaire Bâle),

Prof. Luke Lee (University of California), Prof. Holger Moch (Hôpital Universitaire Zurich),

Prof. Matthias Peter (EPF Zurich), Prof. Volker Roth (Université de Bâle),

Prof. Markus Rudin (EPF Zurich), Prof. Uwe Sauer (EPF Zurich),

Prof. Giatgen Spinass (Hôpital Universitaire Zurich), Prof. Jörg Stelling (EPF Zurich),

Prof. Markus Stoffel (EPF Zurich), Dr. Nicola Zamboni (EPF Zurich)

Nombre de groupes de rech. 15

Chercheurs: administrateurs 39 : 1

Biologistes: non-biologistes 1.2 : 1

Budget total (2008-2011) 13.1 mio CHF, dont 6.155 de SystemsX.ch