

Rôle de l'IAPP dans le diabète

Outre ses effets délétères sur les cellules B (apoptose), l'IAPP est également impliqué dans le développement de l'insulinorésistance des tissus périphériques: chez la souris obèse ob/ob, qui devient rapidement insulinorésistante, la production d'IAPP est fortement augmentée (multipliée par 25!) pendant le vieillissement de l'animal (après 21 semaines) corrélativement à l'installation d'une forte hyperinsulinémie. Si l'on intègre le gène ob à des souris transgéniques exprimant l'IAPP humain, on constate alors la formation d'îlots amyloïdes mais surtout l'apparition d'une forte insulinorésistance (ces souris ob deviennent hyperglycémiques, ce qui n'est pas le cas sans le gène de l'IAPP humain puisqu'elles sont normoglycémiques et hyperinsulinémiques) et une forte insulinopénie (division par 4 du taux plasmatique d'insuline!).

Nous nous retrouvons donc avec la séquence d'événements suivants:

1 - L'environnement des cellules pancréatiques est modifié (mais comment et par quoi ?). C'est le cas expérimentalement lorsque l'on réalise une ligature du canal pancréatique. Un des facteurs connus pour influencer la sécrétion des peptides pancréatiques est l'augmentation de la quantité de lipides ("dietary fat") dans l'alimentation .

2 - l'insulinorésistance périphérique se développe

Le tissu musculaire en particulier répondant de moins en moins bien à la sécrétion insulinique, la sécrétion d'insuline est augmentée pour maintenir une normoglycémie (hyperinsulinémie compensatrice). Cette stimulation augmente l'expression de l'IAPP.

Par ailleurs, la sécrétion des précurseurs de l'IAPP augmente en réponse à une hyperglycémie déjà existante. L'IAPP localisé dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi est déjà capable de déclencher l'apoptose des cellules B.

- L'IAPP provoquerait une diminution de la sécrétion d'insuline, ce qui tend à aggraver l'hyperglycémie.

Ces modifications entraînent la formation de fibres amyloïdes à partir de l'IAPP. In vitro, des variations de pH induisent la formation de fibres. In vivo, il semble que le passage d'une structure en hélices à une structure en feuillets provoque la formation de fibres. Des particules d'IAPP précurseur des fibres, les ISTAPs, provoquent des dégradations membranaires des cellules B, signalant ainsi leur mort par apoptose. Les chaperons moléculaires qui empêchent normalement cette agrégation sont inactifs.

Les fibres amyloïdes formées résistent aux protéases cellulaires puisqu'elles ne sont pas

dégradées, ou se forment plus vite qu'elles ne se dégradent.

Les macrophages présents dans le tissu pancréatique tentent d'ingérer les fibres amyloïdes, mais ils ne peuvent les dégrader de façon efficace.

L'accumulation de fibres amyloïdes déclenche l'apoptose des cellules B

Au début du diabète, l'IAPP altère la réponse des cellules B au glucose et provoquerait l'apoptose des cellules en prolifération rapide tandis qu'après s'être accumulé, à un stade ultérieur, il provoque la destruction des cellules B par apoptose et modifie les capacités sécrétoires des cellules B.

Il est à noter qu'un modèle animal expérimental particulièrement adapté à l'étude du développement du diabète NID et de ses complications dégénératives pancréatiques est constitué par le lapin ayant subi une ligature du canal pancréatique. Ce modèle a été caractérisé par C. Cortie en 1993 et reste à ce jour, malheureusement, sous exploité.

Rôle de l'IAPP vis à vis de la cellule B dans la pathologie diabétique

