

## Leptine et diabète

La leptine est une hormone protéique de 16 KDa (précédé d'une séquence signal hydrophobe) comportant 167 acides aminés produite à partir du "gène de l'obésité" ob, principalement par les adipocytes. Grâce à elle, le tissu adipeux peut être considéré sous l'angle d'un tissu endocrine. Cependant, l'ARNm de cette hormone, ou l'hormone elle-même a été mis en évidence dans d'autres tissus: placenta (et fœtus), muqueuse gastrique et cellules étoilées hépatiques. La leptine est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques dont certaines sont extrêmement importantes pour la compréhension de l'état diabétique. Elle intervient ainsi dans les processus de **l'absorption intestinale** et la **signalisation de la satiété**, la **lipolyse**, **l'angiogenèse**, la reproduction et les réponses inflammatoires.

### LA LEPTINE POSSEDE DEUX TYPES DE RECEPTEURS

Il existe deux principaux types de récepteurs à la leptine, possédant chacun plusieurs variants, qui appartiennent à la famille des récepteurs de cytokines de classe 1. Ces deux isoformes diffèrent au niveau de leur chaîne intracellulaire. Le récepteur "long" ob-RI est principalement et abondamment exprimé au niveau de noyaux hypothalamiques mais a également été identifié au niveau des **îlots pancréatiques**, des ganglions lymphatiques, du **jéjunum** et des cellules souches hématopoïétiques.

Le récepteur "court" ob-Rs est plus commun. Cependant, ce récepteur ne semble pas disposer d'un domaine intracellulaire assez développé (34 acides aminés) pour posséder une activité de transduction de signaux du ligand vers l'intérieur de la cellule. Il jouerait un rôle dans le transport "transcellulaire" de la leptine, dans son élimination mais aussi peut être à l'origine d'une forme "libre" circulante de ce récepteur.

Le récepteur long obRI, qui semble donc être le seul fonctionnel pour la transduction, est néanmoins également exprimé dans de nombreux tissus, mais beaucoup moins abondamment que la forme courte ob-Rs. Les souris obèses db/db sont déficientes en récepteurs leptiniques obRI alors que les rats obèses Koletsky n'expriment aucun obR à la surface de leurs cellules.

La transduction du signal intracellulaire s'effectue d'une manière rappelant l'action des cytokines: la fixation du ligand déclenche la phosphorylation du domaine intracellulaire par une protéine JAK. Cette région phosphorylée devient un site de liaison pour des protéines de la famille STAT (en particulier STAT 3) qui y sont activées puis se dirigent vers le noyau pour dynamiser la transcription de certains gènes. Apparemment, les récepteurs sont capables de s'associer en dimères sans le secours d'une molécule accessoire membranaire. D'autres voies de transduction pourraient également être stimulées, comme celles de la protéine activant la mitose (MAP) ou du phosphatidyl inositol-3-kinase (PI3K). Au moins deux domaines intracellulaires sont impliqués dans la transduction de signaux.

Il faut noter que la stimulation des récepteurs  $\beta$  3 adrénergiques hypothalamiques reproduit les effets de la leptine sur la prise alimentaire et le contrôle du métabolisme hépatique: l'existence d'une voie adrénoleptinique de contrôle de la satiété au niveau hypothalamique est très probable.

## LA LEPTINE INFORME LE CERVEAU DES RESERVES LIPIDIQUES DE L'ORGANISME

La leptine influe sur **la balance énergétique et le comportement alimentaire**: elle se fixe sur des récepteurs hypothalamiques (plexus choroïde) et déclenche normalement des réactions d'inhibition de la prise alimentaire tendant à réguler la masse corporelle. Le taux circulant de cette molécule, d'origine principalement adipocytaire, se comporterait alors comme un "adipostat" signalant au système nerveux central l'état des réserves énergétiques lipidiques de l'organisme et modulant le comportement alimentaire en fonction de celles-ci. Ainsi, la synthèse de leptine est régulée chez l'homme par la masse adipeuse et par l'apport énergétique alimentaire. Bien que la production d'ARNm se fasse avec des variations beaucoup moins importantes que celles observées chez les rongeurs, la traduction en protéine active y est aussi importante: la leptinémie augmente fortement chez les sujets "gras" et diminue fortement en période de perte de poids. L'administration de fortes doses de leptine à des rongeurs obèses et surtout l'injection de leptine au voisinage de ses récepteurs cérébraux provoquent une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids, cette dernière étant également médiée par une augmentation de la perte énergétique mettant en jeu le tissu adipeux brun. La leptine jouerait également un autre rôle important en **orientant massivement le stockage des lipides sous forme de triglycérides vers les adipocytes**, protégeant ainsi les autres types cellulaires d'une accumulation de triglycérides aux effets potentiellement nocifs.

Bien que plusieurs modèles animaux de l'obésité ont permis d'impliquer des mutations touchant cette hormone ou ses récepteurs, celles-ci restent exceptionnelles chez l'homme, ou l'obésité s'accompagne le plus souvent d'un taux élevé de leptine circulante et d'une **insulinorésistance** provoquant une hyperinsulinémie. Il existe à ce niveau un parallèle entre insuline et leptine: l'hyperleptinémie ne semble pas être due à une production exagérée de cette substance mais au développement d'une "leptinorésistance" des tissus cibles, comme pour l'insulinorésistance. **On passe donc d'un syndrome métabolique à un syndrome de résistance hormonale.**

La leptino-résistance pourrait être due à un défaut de transport de cette molécule entre le sang et le liquide céphalo-rachidien: ne pouvant y être présente en une quantité reflétant son taux sérique, les centres nerveux ne seraient pas informés du taux circulant et donc ne le régulerait pas. Certains individus pourraient également synthétiser des récepteurs non fonctionnels, un polymorphisme génétique existant chez l'être humain pour les gènes de l'obR. Des mécanismes post transcriptionnels peuvent également être impliqués.

## UNE ASSOCIATION FORTE ET PRECOCE ENTRE DIABETE NID ET TAUX CIRCULANT ELEVES DE LEPTINE

Chez l'Homme, cette hormone est connue pour être associée à l'**insulinorésistance**. Des études épidémiologiques ont montré une corrélation entre l'hyperinsulinémie caractéristique de l'insulinorésistance et une hyperleptinémie. **L'association de ces deux facteurs conduit directement au développement non seulement d'un diabète NID** mais aussi à un ensemble d'affections qui y sont liées (obésité centrale, intolérance au glucose, hypertension, hyperlipidémie) prédisposant

fortement aux maladies cardiovasculaires et constituant un ensemble appelé parfois **syndrome métabolique**. Dans le diabète NID, une hyperleptinémie est donc fréquente. Les différents tissus de l'organisme sont alors exposés à des niveaux élevés de leptine et d'insuline, ces deux systèmes pouvant interagir en particulier **au niveau hépatique**. En effet, **la leptine module les flux intra-hépatiques de glucose**: des expériences réalisées chez le rat ont montré le doublement, voire le triplement, de la transcription hépatique du gène de la phospho-énol-pyruvate carboxykinase, orientant ainsi la production de glucose endogène. Alors que dans des conditions normales la néoglucogénèse et la glycogénolyse contribuent de façon comparable à la production de glucose hépatique, l'injection cérébrale intraventriculaire de leptine provoque une forte inhibition de la glycogénolyse et une intensification de la néoglucogénèse. 80 % du glucose formé provient alors de cette voie. Ces effets doivent également limiter la formation hépatique de triglycérides en favorisant la oxydation mitochondriale des acides gras libres. C'est là une voie pour l'activité lipostatique de la leptine qui, par conséquent, agirait en réglant le taux hépatique de malonyl CoA: la leptine permettrait ainsi à l'organisme d'utiliser le "carburant" le mieux adapté à l'état de ses réserves énergétiques. Ces phénomènes révèlent **l'influence du système nerveux central sur l'homéostasie glucidique**.

#### **INFLUENCES MUTUELLES LEPTINE/INSULINE**

La leptine est capable d'interférer avec l'insuline au niveau des voies intracellulaires post récepteurs : elle influe sur les molécules IRS 1 et IRS 2, mimant une action insulinique.

*In vivo*, la leptine augmente l'action inhibitrice de l'insuline sur la synthèse hépatique de glucose alors qu'elle s'oppose à son action sur l'expression des enzymes glucokinase et phospho-énol-pyruvate carboxykinase. Cette hormone présente donc, selon les cas (tissus, lignées cellulaires), des actions pro ou anti-insuliniques. Elle provoque également une **diminution des taux circulants de triglycérides**. *In vitro*, les effets suivants ont été rapportés:

- une expression du gène c-fos, gène de croissance activé également par l'insuline. *In vivo*, cette activation a été observée au niveau de l'hypothalamus et du jéjunum
- une modification des substrats intracellulaires du récepteur à l'insuline IRS 1 et IRS 2. La phosphorylation tyrosine kinase dépendante de ces substrats est soit augmentée transitoirement (IRS1) soit diminuée (IRS2) par des taux physiologiques de leptine
- une modification de la liaison de la PI3-kinase aux protéines IRS. Avec stimulation insulinique, la sous unité p85 doit se lier au deux IRS pour activer cette enzyme. La leptine provoque une diminution de la liaison p85 /IRS2 et, probablement, une augmentation de la liaison p85 /IRS1
- une phosphorylation activatrice de Akt (sérine/thréonine kinase) et GSK3, enzymes également activées de façon plus importante encore par l'insuline
- une oxydation accrue des lipides et une diminution de la synthèse de triglycérides.

Une hyperleptinémie provoquée cause une **disparition de la sensibilité des cellules B au glucose** qui ne vont plus synthétiser d'insuline en réponse à ce sucre, mais leur sécrétion est restaurée par un taux important d'acides gras. Ceci est dû à une déplétion intracellulaire en lipides, particulièrement en triglycérides, qui est occasionnée par la leptine. Or,

une certaine quantité de ces lipides est indispensable à la cellule B pour conserver sa sensibilité au glucose. Bien que le malonyl CoA ait été suspecté d'intervenir dans ce phénomène, l'absence d'effets découlant de son inhibition tend à prouver que l'origine de la réactivité de la cellule B au glucose implique d'autres voies métaboliques.

La sécrétion de leptine peut être modulée par les glucocorticoïdes et les cytokines, avec lesquelles elle présente des analogies de structure. Des données contradictoires existent sur l'influence directe de l'insuline sur la sécrétion leptinique. Des modèles et des protocoles expérimentaux différents expliquent les divergences constatées, mais les résultats obtenus chez le singe diabétique ainsi que chez l'Homme montrent que la synthèse de leptine n'est pas sous l'étroite dépendance de l'insulinémie.

### ACTIVITE SUR LES CELLULES INTESTINALES

L'activité de la leptine sur les entérocytes a été établie *in vivo* chez l'animal et *in vitro* chez l'homme. Bien que des récepteurs ait été identifiés au niveau de l'ensemble du tractus digestif, la forme obRI est seulement présente au niveau des îlots pancréatiques, des entérocytes du jéjunum et, dans une moindre mesure, de l'iléon. La fixation de leptine provoque au niveau de ces entérocytes :

- une expression accrue des gènes c-fos, c-jun, jun B et jun D
- une activation des second messagers STAT3 et surtout STAT5
- une réduction de la production de l'apolipoprotéine A4 en réponse à un repas lipidique.

Jéjunum et iléon étant des sites d'absorption des lipides, l'absorption et le transport sanguin des triglycérides alimentaires sont donc diminués.

### LA LEPTINE INTERVIENT DANS LE METABOLISME DES ACIDES GRAS LIBRES

La leptine possède une activité sur les adipocytes, mais également sur **les cellules endocrines pancréatiques**: elle diminue *in vitro* leur teneur en triglycérides en s'opposant à la synthèse de ces derniers à partir des acides gras dont l'oxydation est favorisée. *In vivo*, cet effet "anti-triglycérides" a été constaté, en présence d'une hyperleptinémie, au niveau hépatique, musculaire et pancréatique. L'absence d'élévation des taux sériques d'acides gras plaide en faveur de l'existence d'une voie leptinodépendante capable d'assurer l'oxydation intracellulaire des acides gras. Dans des conditions physiologiques, la leptine est nécessaire à l'estérification des acides gras libres, à leur stockage sous forme de triglycérides et surtout à l'oxydation de ces derniers.

Cette action leur permettra de s'opposer à la lipotoxicité capable de déclencher l'apoptose des cellules B et donc de participer à l'installation de l'état diabétique. En effet, les cellules B de certains modèles de diabète NID ont une capacité accrue à estérifier les acides gras en provenance de la circulation. Cette accumulation de lipides peut causer leur destruction. Ainsi, alors que l'expression de l'acétyl CoA carboxylase est multipliée par 6 et celle de l'acide gras synthase par 7 dans les îlots de rats Zucker diabétiques une hyperleptinémie chronique permet de **réduire fortement cette surexpression** pour peu que les tissus répondent à la leptine: la lipogénèse pancréatique *de novo* est sous le contrôle de la leptine, ce qui implique qu'**une leptinorésistance peut avoir pour conséquence une destruction des cellules B pancréatique par le biais d'une apoptose d'origine**

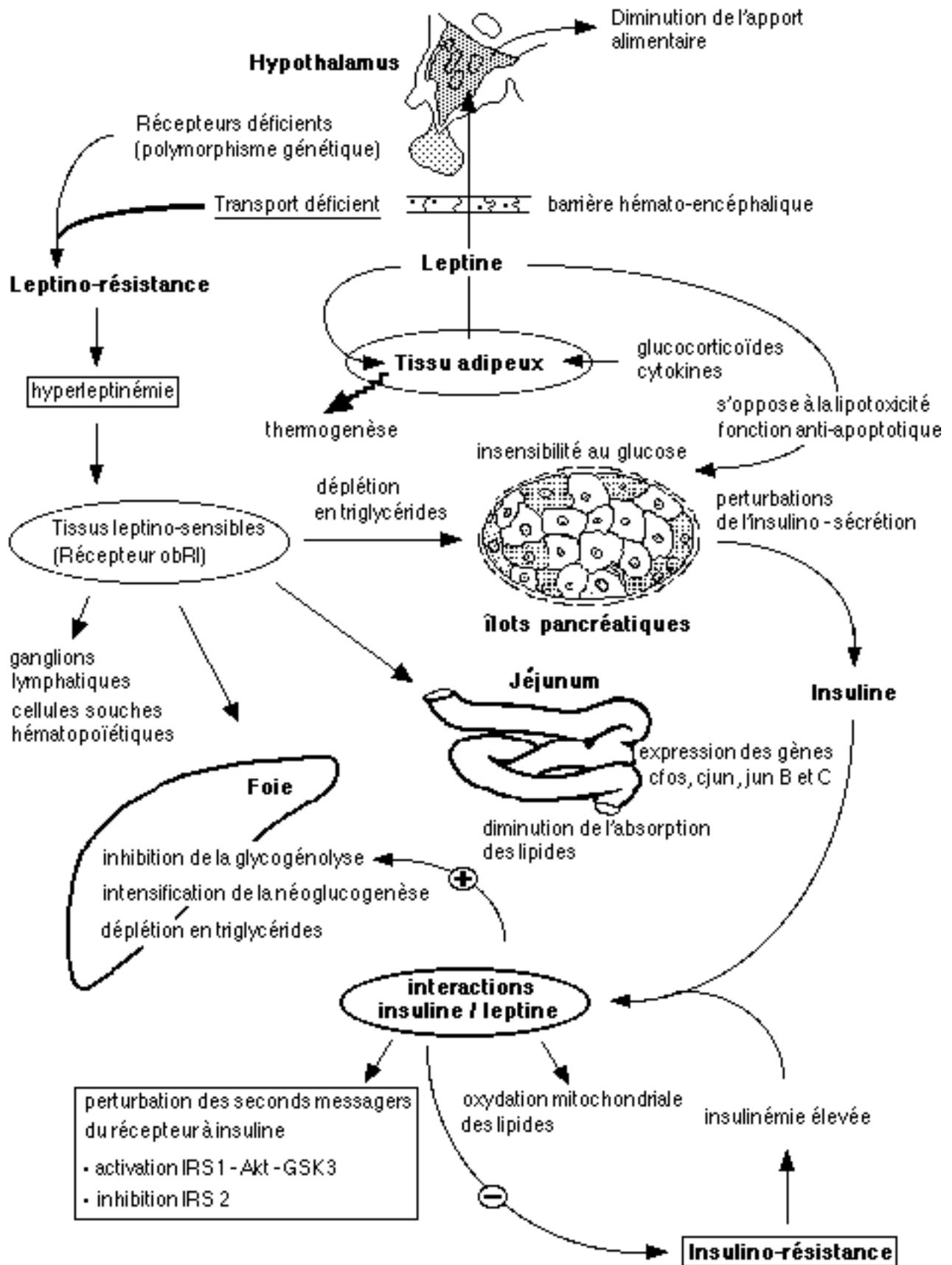
**lipotoxique.** Cependant, la présence d'un taux minimum de triglycérides est indispensable au maintien de la réponse insulinaire: les cellules B ne régissent plus au glucose ou à l'arginine si elle ne contiennent plus de triglycérides, ce qui se produit au cours d'une hyperleptinémie permanente induite chez l'animal (6 à 12 fois le taux physiologique). Cette hyperleptinémie provoque également une hypoglycémie malgré une réduction de moitié de l'insulinémie, confirmant ainsi que **la leptine augmente à haute dose la sensibilité des tissus à l'insuline.**

#### **LA LEPTINE PERMET DE CORRIGER CERTAINES DÉRÉGULATIONS LIÉES À L'ÉTAT DIABÉTIQUE**

Une hyperleptinémie modérée (4 fois le taux physiologique durant 6 jours) provoquée par transfection virale du gène de la leptine a permis de **corriger les dysfonctionnements** apparus sur un modèle animal (rat recevant une nourriture grasse) présentant des caractéristiques d'un diabète de type 2: obésité, hyperglycémie, hyperinsulinémie et insulino-résistance musculaire, dyslipidémie (accumulation de triglycérides). La correction de l'insulino-résistance semble liée à une forte réduction de la teneur en triglycérides des cellules musculaires.

De plus, la leptine s'oppose à la diminution de l'activité du gène antiapoptotique Bcl2, qui est causée dans les cellules B pancréatiques par l'accumulation d'acides gras à longue chaîne (avec intervention de l'acylCoA synthase) et pouvant contribuer au diabète NID par destruction des cellules B.

Insuline et leptine apparaissent donc comme un couple d'hormones se partageant le contrôle de l'état énergétique de l'organisme. Ces deux hormones assurent pour l'une le contrôle de l'énergie "glucidique" d'origine alimentaire et immédiatement disponible, et pour l'autre le contrôle des stocks énergétiques lipidiques constituant une réserve "à long terme" pour l'organisme. Cette double gestion énergétique, partie intégrante d'un véritable axe adipo-insulaire, étant perturbée dans le diabète NID, l'étude des interactions réciproques de ce couple hormonal demeure extrêmement importante pour la compréhension de l'étiologie et de l'évolution du syndrome diabétique NID.



**Leptine et état diabétique**