# Betatrophine – un nouvel espoir dans le traitement du diabète?

Karim Gariania, Jacques Philippeb, François R. Jornayvazb

- <sup>a</sup> Service de médecine interne générale, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève
- <sup>b</sup> Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève

Le diabète sucré est une affection chronique avec une prévalence au niveau mondial estimée à environ 175 millions de personnes en 2000 et des projections pour 2030 d'environ 360 millions d'individus touchés. Le diabète de type 2 englobe environ 90% des cas et le diabète de type 1 environ 10% [1].

Bien que la physiopathologie soit différente entre diabète de type 1 et diabète de type 2, une réduction de la production d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, qu'elle soit partielle (type 2) ou complète (type 1), est une caractéristique commune aux deux entités. La restauration de la fonction des cellules  $\beta$  demeure donc une des voies centrales dans la recherche pour le traitement du diabète.

### Une nouvelle hormone: betatrophine

Une équipe de chercheurs dirigés par Douglas Melton au Harvard Stem Cell Institute de Cambridge aux Etats-Unis vient d'apporter une pièce importante dans le puzzle de la régulation de la prolifération des cellules  $\beta$  par l'identification d'une nouvelle hormone nommée «betatrophine» qui serait impliquée dans la prolifération des cellules  $\beta$ . Leurs résultats ont été récemment publiés dans la prestigieuse revue «Cell» [2].

Pour arriver à cette découverte, un nouveau modèle de souris résistantes à l'insuline a été développé par le blocage du récepteur à l'insuline et de ses voies de signalisation par un antagoniste. Les souris ont rapidement développé une intolérance au glucose. Les chercheurs ont alors observé un triplement de la masse des cellules  $\beta$  avec toutefois une diminution du contenu en insuline des cellules, possiblement lié à une sécrétion augmentée en réponse à la résistance à l'insuline.

Pour expliquer ce phénomène, les auteurs de l'étude ont effectué des profils d'expression génique sur différents organes et découvert qu'un gène, codant pour la betatrophine était largement surexprimé au niveau du foie et du tissu adipeux blanc. Ces résultats se sont répétés en utilisant d'autres modèles de souris diabétiques (ob/ob et db/db). En outre, 8 jours après l'injection de betatrophine chez des souris âgées de 8 semaines, la masse des cellules  $\beta$  au sein du pancréas avait triplé, et ceci était associé à une baisse du niveau de la glycémie à jeun et à une amélioration de la tolérance au glucose. L'action de la betatrophine semble stimuler uniquement la réplication des cellules qui produisent de l'insuline sans avoir d'action réplicative sur les autres types de cellules du pancréas.



Karim Gariani

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

# Action importante sur le taux de prolifération des cellules $\boldsymbol{\beta}$

La betatrophine a une action importante sur le taux de prolifération des cellules  $\beta$  en l'augmentant jusqu'à 17 fois, contrairement à d'autres hormones telles que la prolactine ou l'insuline, déjà identifiées comme ayant aussi une action proliférative sur les cellules  $\beta$ , mais qui restait toutefois trop faible pour un éventuel impact thérapeutique [4, 5]. La betatrophine est donc une nouvelle hormone hépatique qui assure une prolifération compensatrice des cellules  $\beta$ , mais par un mécanisme indépendant de la résistance à l'insuline.

Chez l'humain, l'expression du gène de la betatrophine a été observée de manière prédominante au niveau du foie. En effet, on observe un niveau d'ARN messagers environ 250 fois plus grand au niveau du foie par rapport à d'autres organes tel que le tissu adipeux blanc, le muscle squelettique ou le pancréas [2].

# Elucider les mécanismes de la réplication des cellules $\beta$ ?

Finalement, la betatrophine pourra peut-être devenir le point de départ de futures études qui tenteront d'élucider les mécanismes de la réplication des cellules  $\beta$ . De grands espoirs sont donc placés dans cette hormone pour le traitement potentiel du diabète de type 1 et de type 2. Cependant, une étude récente a mis en évidence une augmentation de la betatrophine chez des patients diabétiques de type 1 de longue date, néanmoins sans conséquence sur la perte des cellules  $\beta$ , évaluée par la mesure du C-peptide, un marqueur de la réserve insulinique. Son utilisation pourrait donc se révéler inefficace dans le traitement du diabète de type 1, sauf peut-être à doses supra-physiologiques [4].

Cependant, cette hormone permettrait peut-être de diminuer, voire d'arrêter les injections d'insuline chez les patients diabétiques de type 2, ce qui pourrait ainsi avoir un impact majeur sur leur qualité de vie. Cependant, l'effet d'une telle hormone est probablement beaucoup plus important chez les jeunes vu que le potentiel de prolifération des cellules β diminue considérablement avec l'âge. En outre, ce potentiel est nettement inférieur chez l'homme comparé aux rongeurs [6].

### Eventuelle utilisation chez l'humain

Avant une éventuelle utilisation chez l'humain, le chemin demeure cependant long et il conviendra dans un premier temps de confirmer son effet sur d'autres modèles animaux de diabète. Par ailleurs, il conviendra de s'assurer que la betatrophine ne présente pas un risque de transformation oncologique puisque l'hormone stimule la prolifération cellulaire. De plus, son mécanisme d'action n'est à l'heure actuelle pas compris. Son action pourrait être soit directe soit indirecte sur les cellules  $\beta$  pour le contrôle de leur prolifération. L'identification du récepteur à la betatrophine et de possibles cofacteurs pourraient permettre de mieux comprendre comment le foie et le tissu adipeux blanc interagissent avec le pancréas pour réguler la prolifération des cellules  $\beta$ .

### Un partenariat avec une société de biotechnologie

C'est donc après de nombreuses études précliniques à venir que la betatrophine pourrait alors être testée chez l'homme. Le groupe de chercheurs a d'ailleurs déjà signé un partenariat avec la société allemande de biotechnologie Evotec et également une licence avec la compagnie pharmaceutique américaine Johnson et Johnson afin de mettre en place un futur programme d'études chez des patients diabétiques de type 2.

En conclusion, bien que de nombreuses études doivent encore être menées avant de pouvoir passer en phase clinique, la betatrophine représente un espoir non négligeable dans le traitement du diabète, notamment de type 2. L'avenir nous dira donc si nos patients diabétiques pourront un jour se passer d'insuline.

#### Correspondance:

Prof. Dr Jacques Philippe Service of Endocrinology, Diabetes, Hypertension and Nutrition Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 CH-1211 Genève jacques.philippe[at]hcuge.ch

#### Références

- 1 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27:1047–53.
- 2 Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. Cell. 2013;153(4):747–58.
- 3 Brelje TC, Parsons JA, Sorenson RL. Regulation of islet beta-cell proliferation by prolactin in rat islets. Diabetes. 1994;43(2):263–73.
- 4 Beith JL, Alejandro EU, Johnson JD. Insulin stimulates primary beta-cell proliferation via Raf-1 kinase. Endocrinology. 2008;149(5):2251–60.
- 5 Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. Diabetologia. 2013; Sep 27.
- 6 Seymour PA, Serup P. Bulking up on beta cells. N Engl J Med. 2013;369:777–9.