

Introduction

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon anarchique. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. La complexité des cancers ne peut pas être attribuée uniquement aux altérations génétiques, mais implique également des changements épigénétiques pouvant être déclenchés ou associés à d'autres maladies métaboliques comme le diabète.

Il est défini comme une augmentation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie), et il associe plusieurs maladies de pathogenèse différente (troubles de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline) dans un véritable syndrome et peut préparer un terrain favorable pour l'apparition des maladies malignes.

Le diabète en général semble ainsi être un facteur pronostique important au cours du cancer.

L'objectif de ce livre est de mettre en évidence les points essentiels sur la relation entre la dérégulation métabolique, l'insuline et les cancers avec des présentations des résultats issus d'expériences *in vitro* et de cristallographie

1 Diabète

1.1 Généralité

Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d'insuline plasmatique n'est plus suffisamment produite et/ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme. La physiopathologie à l'origine de cette carence, complexe et hétérogène, permet de distinguer différents types de diabète : diabète de type 1 (DT1), diabète de type 2 (DT2) et le diabète gestationnel.

Outre les facteurs génétiques et environnementaux, les travaux de recherche révèlent désormais l'importance de l'épigénétique, de la fonction intestinale et du microbiote comme des acteurs clés dans le développement des différents types de diabète.¹

Il se développe dans un contexte de carence relative voire absolue en insuline plasmatique, qui peut être précédée et accompagnée d'une perte d'effet de cette même hormone sur les organes cibles devenus insulino-résistants. L'incapacité de la cellule β -pancréatique à sécréter de l'insuline en réponse au glucose, et/ou la perte progressive du nombre de ces cellules seraient à l'origine de cette insulino-pénie relative ou absolue. Ce déclin résulterait de la conjonction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.

Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie repose sur la mesure de la glycémie plasmatique, effectuée soit à jeun, à un moment quelconque de la journée de façon aléatoire, où lors d'un test de tolérance au glucose oral.²

Une glycémie à jeun égale ou supérieure à 7 mmol/L (1,26 g/l), après un jeûne de 8 heures et confirmée deux fois, ou une concentration de glucose de 11,1 mmol/L (2 g/L), peu importe le moment de l'échantillonnage, indiquent la présence d'un diabète sucré. ³

Une glycémie veineuse aléatoire égale ou supérieure à 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL) ou une glycémie à jeun égale ou supérieure à 7 mmol/L (≥ 126 mg/dL) à deux occasions distinctes ou plus indique que le client est probablement atteint de diabète sucré.

Les statistiques disponibles sur le diabète en Afrique témoignent du fait que 24 millions d'adultes vivent actuellement avec le diabète et ce nombre devrait augmenter de 129 % pour s'établir à 55 millions d'adultes d'ici à 2045. Le diabète sucré a provoqué 416 000 décès sur le continent en 2021 et devrait devenir l'une des principales causes de mortalité (**Figure 01**, plus loin), en Afrique d'ici 2030. ⁴

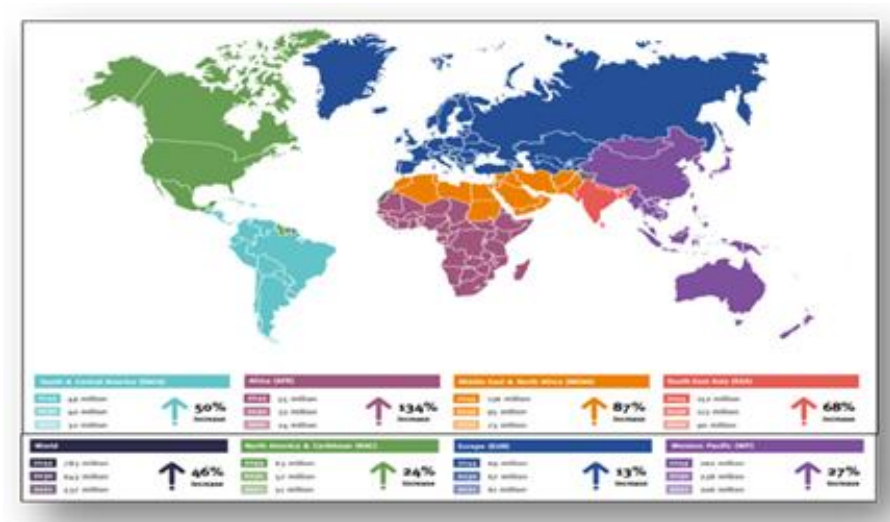


Figure 1: Nombre projeté de personnes atteintes de diabète dans le monde et par région de la FID en 2021-2045 (20-79 ans) (Fédération internationale du diabète ; 10e Atlas 2017). ⁵

La diminution de la masse fonctionnelle des cellules bêta représente le mécanisme fondamental menant aux différentes catégories de diabète sucré. ⁶

1.2 Classification

Quatre types ont été définis par l'OMS : diabète de type 1, diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète, et cela selon leurs physiopathologies. ⁷

1.2.1 Diabète type 1 (DT 1)

Il est causé par la destruction auto-immune des cellules β , conduisant généralement à un déficit absolu en insuline) ; au moins dix gènes peuvent être considérés comme des candidats déclenchant des principales voies étiologiques de cette maladie, notamment les molécules HLA de classe II et I qui se lient aux peptides de la pré-pro-insuline et aux récepteurs des cellules T, l'activation des lymphocytes T (CD4 et CD8) et B, les réponses immunitaires innées pathogènes-virales, la signalisation des chimiokines et de d'autres cytokines, et les fonctions des lymphocytes T régulatrices (Treg) et des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules détritiques et lymphocyte B) (**Figure 2**).⁸

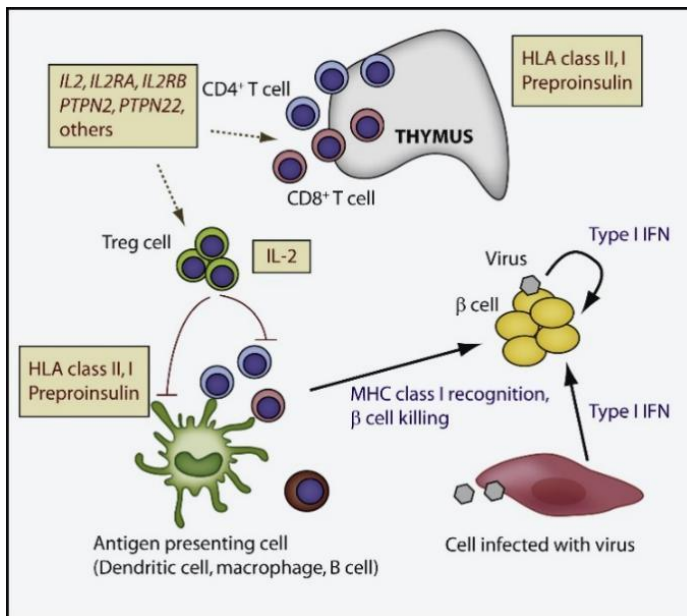


Figure 2: Modèle proposé pour la pathogenèse du DT1 basé sur des études étiologiques génétiques chez l'homme.⁸

Dans la Figure 2 précédente, les gènes représentés sont ceux qui codent pour les molécules présentatrices d'antigènes du CMH (complexes majeurs d'histocompatibilité) de classes I et II, les antigènes de leucocytes humains (HLA), la pré-pro-insuline (INS) dans le thymus, le récepteur CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) dans les cellules Treg et des cytokines, qui joueraient un rôle dans le processus du DT1. Sont également illustrées les conséquences des infections virales et de la production des cytokines Interféron (IFN) type I ; le développement de la réponse auto-immune dans le thymus ; et les principaux types de cellules immunitaires impliqués ; les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, les cellules T régulatrices (Treg), les lymphocytes B et diverses autres cellules présentatrices d'antigènes, qui agissent ensemble pour détruire les cellules β pancréatiques.⁹

1.2.2 Diabète type 2 (DT 2)

Il est dû à une perte progressive de la sécrétion adéquate d'insuline par les cellules β , fréquemment sur fond de résistance à l'insuline. C'est la forme la plus répandue du diabète, représentant environ 90 % des cas diagnostiqués de diabète. Son étiologie est multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité constitue le principal facteur de risque de cette maladie, tout comme l'âge. Le développement du DT2 est généralement associé à une production insuffisante d'insuline par rapport à une demande accrue de l'organisme.¹⁰

La plupart des personnes atteintes de DT2 présentent une résistance plus ou moins prononcée à l'insuline, qui affecte les trois principaux tissus cibles de cette hormone : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux. Cette résistance se traduit concrètement par une augmentation de la production hépatique de glucose, principalement par néoglucogenèse, une diminution de la capacité du muscle squelettique à absorber le glucose (compensée par une hyperglycémie) et une augmentation excessive de la lipolyse, entraînant une élévation des taux d'acides gras libres dans le plasma. Un point intéressant, confirmé par toutes les études de cohorte, est que l'obésité atténue cette variabilité de l'action de l'insuline et qu'au-delà d'un indice de masse corporelle (IMC) de 30-35 kg/m², pratiquement tous les individus développent un certain degré d'insulino-résistance .¹¹

Les mécanismes responsables de l'insulino-résistance associée à l'obésité sont variés. Les acides gras libres, dont les niveaux sont élevés dans l'obésité, s'accumulent dans les cellules musculaires où ils interfèrent avec la signalisation de l'insuline en réduisant l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase), une molécule reconnue comme essentielle pour la translocation intracellulaire du glucose par les transporteurs GLUT-4. De plus, la quantité de triglycérides dans le foie est inversement corrélée à la sensibilité hépatique à l'insuline. Par ailleurs, plusieurs adipokines sécrétées par les adipocytes en proportion de la masse adipeuse réduisent l'action de l'insuline, telles que le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et la résistine. En revanche, l'adiponectine, une autre adipocytokine qui favorise la sensibilité à l'insuline, est réduite, ce qui peut contribuer au développement du DT2.

Un troisième facteur impliqué est un ralentissement du passage transcapillaire de l'insuline en raison d'une diminution de la densité des capillaires musculaires chez les personnes obèses et/ou d'une dysfonction endothéliale entraînant une réduction de la vasodilatation post-prandiale physiologique (**Figure 3**). ¹¹

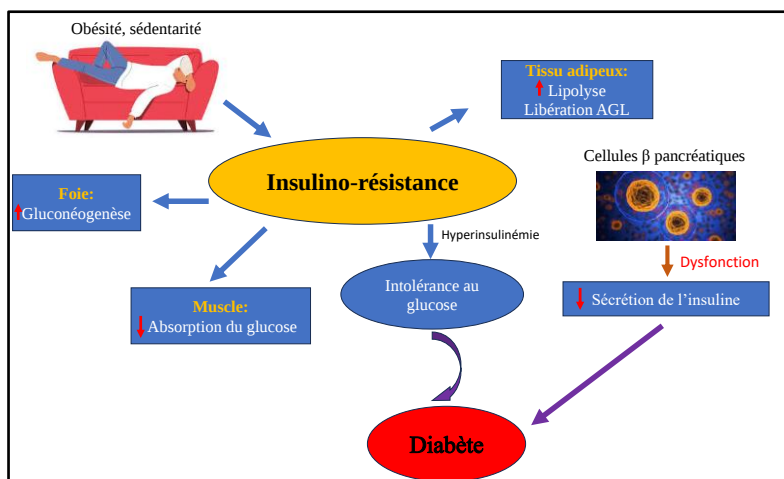


Figure 3: Physiopathologie schématique d'insulino-résistance. AGL : acides gras libres.

1.2.3 Diabète sucré gestationnel

C'est un diabète diagnostiqué au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas clairement un diabète manifeste avant la gestation. ¹²

Au cours des premiers mois de la grossesse, le taux d'insuline et la sensibilité à cette hormone augmentent. Cependant, cette sensibilité diminue par la suite : le placenta libère davantage d'hormones, ce qui entraîne une résistance accrue à l'insuline produite en plus grande

quantité par le pancréas. Lorsque la production d'insuline devient insuffisante pour compenser cette résistance, une hyperglycémie se développe, initialement pendant les repas, puis également à jeun. ¹³

D'après ce scientifique, les principaux facteurs de risque de ce type de diabète sont :

- La surcharge pondérale, c'est-à-dire un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m² avant la grossesse ;
- L'âge supérieur ou égal à 35 ans ;
- Les antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 2 (frères/sœurs et parents) ;
- Les antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie.

1.2.4 Types spécifiques de diabète dus à d'autres causes

Par exemple, les syndromes de diabète monogénique (tels que le diabète néonatal et le diabète de maturité des jeunes), les maladies du pancréas exocrine (telles que la mucoviscidose et la pancréatite) et les diabètes d'origine médicamenteuse ou chimique. Diabète (par exemple lors de l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH/SIDA ou après une transplantation d'organe). Cette section passe en revue les formes les plus courantes de diabète, mais n'est pas exhaustive. Pour plus d'informations, consultez la déclaration de

position de l’American Diabetes Association (ADA) « Diagnostic et classification du diabète sucré ».

Le DT1 et le DT2 sont des maladies hétérogènes dont la présentation clinique et la progression peuvent varier considérablement. La classification est importante pour déterminer le traitement, mais certaines personnes ne peuvent pas être clairement classées comme souffrant de DT1 ou de DT2 au moment du diagnostic. Les paradigmes traditionnels selon lesquels le DT2 survient uniquement chez les adultes et le DT1 uniquement chez les enfants ne sont plus exacts, car les deux maladies surviennent dans les deux groupes d’âge. ¹⁴

1.3 Voie de signalisation de l’insuline

1.3.1 Insuline

L’insuline est une hormone peptidique sécrétée dans l’organisme par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et qui régule la glycémie. ¹⁵

La proinsuline est un précurseur de l’insuline à chaîne polypeptidique unique ayant un poids moléculaire d’environ 9000 Da et contenant les chaînes A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) de l’insuline liées par un segment peptidique de connexion d’environ 30 résidus. La proinsuline est produite par les ribosomes des cellules β , transformée en insuline dans les cellules des îlots de Langerhans, stockée principalement sous forme d’insuline dans les granules et sécrétée principalement sous cette forme par ces îlots.

Ainsi, la protéine mature, l'insuline, est composée de 51 acides aminés, d'un poids moléculaire de 5808 Da, contenant les deux chaînes, une chaîne A (21 acides aminés) et une chaîne B reliées entre elles par deux ponts disulfure. ¹⁶

La transformation de la proinsuline en insuline a probablement lieu dans l'appareil de Golgi ou dans les phases initiales de la maturation des granules. Le rôle de la proinsuline semble être de faciliter la formation des ponts disulfure au cours de la biosynthèse. Cependant, dans certains cas, de petites quantités de proinsuline seraient sécrétées par les îlots de Langerhans et circuleraient dans le plasma. Ce phénomène pourrait être associé à des troubles du métabolisme des glucides chez l'homme, tels que le diabète, ¹⁷ (voir plus loin **Figure 4**).

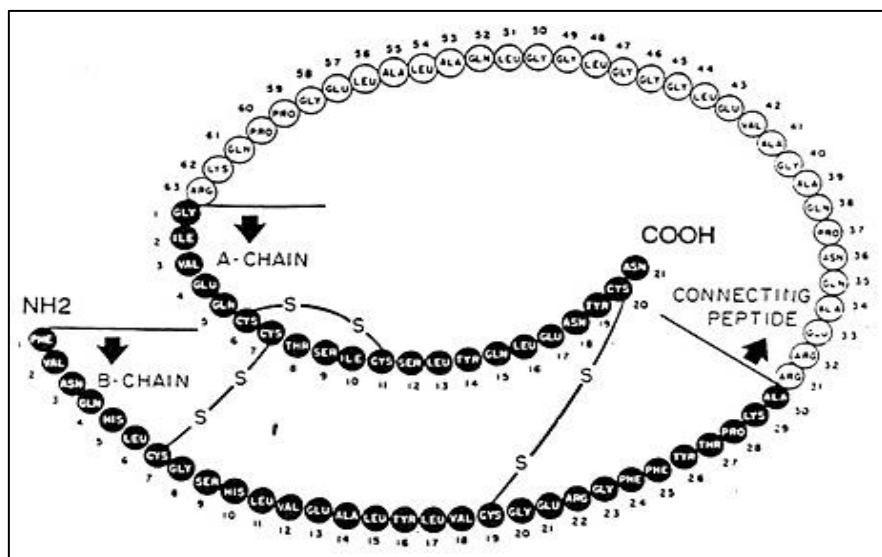


Figure 4: Structures primaires de l'insuline et de la proinsuline porcine ¹⁸

La séquence de l'insuline humaine est identique à celle de l'insuline porcine, à l'exception du remplacement du résidu alanine en position 30 au niveau de la chaîne B par une thréonine dans l'insuline humaine.

Elle agit comme une clé permettant au glucose de pénétrer dans les cellules pour être utilisé comme source d'énergie. En cas de diabète, le corps ne produit pas assez d'insuline ou ne l'utilise pas efficacement, ce qui entraîne une augmentation du taux de sucre dans le sang.

Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement (**Figure 5**).

19

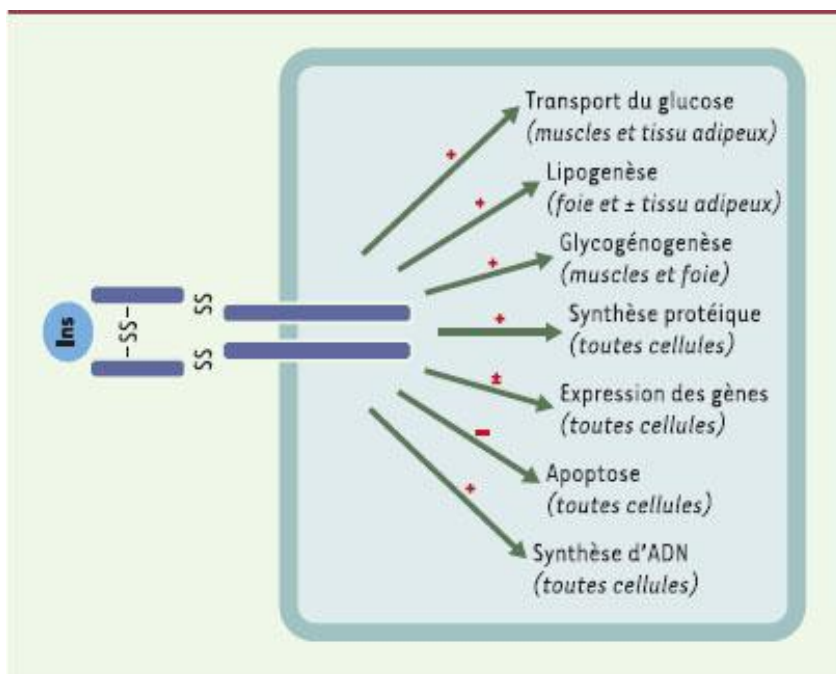


Figure 5: Effets pléiotropes de l'insuline. ¹⁹

L'insuline (Ins) exerce ses effets dans de nombreux tissus, principalement le foie, le tissu adipeux et les muscles après sa fixation à son récepteur.

L'insuline agit en se liant directement à ses récepteurs situés sur les membranes plasmiques des cellules. Ces récepteurs sont exprimés par toutes les cellules, avec une expression très importante au niveau des cellules hépatiques et adipocytes. ²⁰

La balance entre les effets métaboliques et mitogéniques de l'insuline peut être modulée par différents mécanismes, incluant notamment le mode de liaison de l'hormone à son récepteur ou l'activation du récepteur de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) qui est structurellement très proche. ²¹

1.3.2 Récepteurs de l'insuline

Le récepteur de l'insuline (IR) est une protéine transmembranaire de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). Il existe sous forme de dimères liés de manière covalente à la surface cellulaire. ²²

Il joue un rôle essentiel dans le métabolisme, la croissance cellulaire et le développement en transmettant la liaison des ligands extracellulaires à plusieurs cascades de signalisation intracellulaire. ²³

Le gène qui code ce récepteur est appelé INSR. Il est situé sur le chromosome 19 et est composé de 22 exons et 21 introns. ²⁴ L'épissage alternatif de l'exon 11 code une séquence de 12 acides aminés à