



[4], et les auteurs font l'hypothèse que les analogies entre synapse et « synapses sensorielles » reflètent une vraie homologie.

Cette étude élégante souligne et clarifie le rôle des cellules gliales dans le système nerveux. En s'appuyant sur la simplicité du modèle amphide, les auteurs montrent que la cellule gliale permet d'accroître la spécificité et la sensibilité des neurones sensoriels, alors que ces neurones restent indépendants de la glie d'un point de vue trophique. Cette

situation reflète vraisemblablement une fonction ancestrale des cellules gliales dans la discrimination et l'analyse d'un signal neural. ♦

### A contribution *C. elegans* model on the role of glial cells to the neuronal response

#### RÉFÉRENCES

1. Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 2000 ; 25 : 425-35.
2. Bacaj T, Tevlin M, Lu Y, Shaham S. Glia are essential for sensory organ function in *C. elegans*. *Science* 2008 ; 322 : 744-7.
3. Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 2005 ; 120 : 421-33.
4. Sato K, Pellegrino M, Nakagawa T, et al. Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels. *Nature* 2008 ; 452 : 1002-6.
5. Perkins LA, Hedgecock EM, Thomson JN, Culotti JG. Mutant sensory cilia in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 1986 ; 117 : 456-87.

## NOUVELLE

### Maladies neurodégénératives et diabète

Corinne Lautier, Florin Grigorescu

C. Lautier : Inserm U679, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.  
 Adresse actuelle : Université Montpellier 2, Laboratoire MMDN, Inserm U710, Bâtiment 24, CC105, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France.  
[Corinne.Lautier@univ-montp2.fr](mailto:Corinne.Lautier@univ-montp2.fr)  
 F. Grigorescu : Laboratoire d'Endocrinologie Moléculaire, IURC (UMR 204), Université Montpellier I, Montpellier, France.

► Compte tenu du vieillissement continu de la population, et de l'augmentation de la prévalence du diabète sucré et des maladies neurodégénératives, on peut s'interroger sur une relation possible entre l'action de l'insuline ou des IGF (*insulin-like growth factor*) et le déterminisme des maladies neurodégénératives dont les représentants majeurs sont la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Les interactions entre l'insuline et le système nerveux ont été ignorées pendant de nombreuses années. Ce n'est que grâce aux expériences récentes d'invalidation – dans les tissus nerveux – des gènes codant pour les récepteurs de l'insuline (RI) et de l'IGF-1 (R-IGF-1) que la conception classique d'un cerveau insensible à l'insuline a été remise en question [1].

#### Expression de l'insuline, des IGF et de leurs récepteurs dans le système nerveux

De nombreuses observations se sont accumulées montrant que les RI s'expriment dans les cellules neuronales et

gliales de plusieurs régions du système nerveux central – les bulbes olfactifs, l'hippocampe, l'hypothalamus, la *substantia nigra* et le cortex [2, 3]. Si les effets métaboliques sur le cerveau sont moins importants, le transport du glucose dépendant également de la distribution régionale des transporteurs GLUT4 et GLUT8, les effets de l'insuline sur la mémoire, l'apprentissage et le comportement alimentaire ont reçu une attention particulière ces dernières années [2].

Les mécanismes impliqués dans ces effets demeurent complexes. Par exemple, au niveau de l'hypothalamus, l'insuline serait capable de réguler la sécrétion des neuropeptides NPY, POMC (pro-opiomélanocortine), AgRP (*agouti-related protein*) et CART (*cocaine-amphetamine-related transcript*) en synergie avec les effets de la leptine [3]. Au niveau post-synaptique, elle modulerait l'action des neurotransmetteurs (acétylcholine et noradrénaline) et le recrutement des récepteurs de type GABA<sub>A</sub> [3]. Cependant, le mécanisme le plus intéressant concerne les effets de

l'insuline et des IGF sur la différenciation, la survie et la régénération neuronales [4]. En effet, *in vitro*, les IGF stimulent la croissance des neurites de cellules de neuroblastome. Les IGF participent également à la régénération des neurones moteurs ou sensitifs. Lors d'une lésion expérimentale (pression sur le nerf sciatique par exemple), la régénération axonale qui en résulte s'accompagne d'une surexpression des IGF dans les cellules de Schwann. Le fait que l'application locale d'IGF-1 ou d'IGF-2 améliore la régénération des nerfs sensitifs suggère le rôle physiologique de ces molécules. Cela concorde avec l'observation que les cellules neuronales ainsi que les axones et les terminaisons nerveuses expriment les récepteurs des IGF et que ces hormones peuvent pénétrer dans l'espace péri-neuronal par les capillaires fenestrés [4]. Les effets des IGF et de l'insuline s'entrecroisent au niveau cellulaire, grâce notamment à leurs homologies de structure. En effet, les RI et les R-IGF appartiennent à une famille de protéines homologues possédant une

	<b>Insuline</b>	<b>IGF-1</b>	<b>RI<sup>a</sup></b>	<b>R-IGF-1<sup>b</sup></b>	<b>Grb10<sup>c</sup></b>	<b>GIGYF2<sup>d</sup></b>	
<b>Chromosome</b>	11p15.5	12q22-q23	19p13.3-p13.2	15q26.3	7p12-p11.2	2q36-q37	
<b>Maladie (syndrome)</b>	Diabète de type 2	Retard de croissance	Lépréchaunisme (Donohue)	Syndrome de Type A	Retard de croissance	Silver-Russell	Parkinson
OMIM	125853	608747	246200	147670	147370	601523	168600
Résistance à l'insuline	Modérée	-	Sévère	Sévère	-	Modérée	ND
Acanthosis Nigricans	-	-	+	+	-	-	ND
Hypoglycémie	-	-	+ <sup>e</sup>	-	-	+	ND
Hyperglycémie	+	+	+	+	+	-	ND
Obésité	+	-	-	-	-	-	ND
RCIU <sup>f</sup>	-	+	+	-	+	+	ND
Retard de croissance post-natal	-	+	+	-	+	+	ND
Retard mental							
Trouble du comportement	±	±	±	±	±	++	++
MNG							

**Tableau 1. Maladies associées à des mutations pathogènes des gènes impliqués dans la cascade de signalisation de l'insuline et de l'IGF-1.** (<http://www.orphanet.com>). a : récepteur de l'insuline ; b : récepteur de l'IGF-1 ; c : *growth factor receptor-bound protein 10* ; d : *Grb-10 interacting GYF protein 2* ; e : hypoglycémie à jeun ; f : retard de croissance intra-utérin ; ND : non déterminé lors de nos travaux détaillés dans [10].

activité tyrosine kinase. L'IGF-1 agit via un récepteur spécifique, mais celui-ci peut également être activé par l'IGF-2 ou l'insuline. De plus, les RI et les R-IGF-1 forment à la surface membranaire des molécules hybrides. Cette intrication peut avoir une importance fonctionnelle, car des taux élevés d'insuline, comme c'est notamment le cas lors des phases précoces du diabète du type 2, pourraient stimuler les récepteurs des IGF.

### Relation entre diabète et maladies neurodégénératives

La relation entre le diabète et les maladies neurodégénératives impose une analyse plus approfondie de la résistance à l'insuline et de sa pathogénie dans les maladies génétiques ou les maladies neurodégénératives les plus fréquentes. Dans les syndromes génétiques de résistance sévère à l'insuline due à des mutations des gènes de la voie de l'insuline ou de l'IGF-1 [5], l'atteinte du système nerveux (retard mental ou

altération du comportement) est bien présente, sans que l'on puisse affirmer une relation directe entre les phénomènes neurodégénératifs et métaboliques (Tableau 1). Cependant, un certain degré de résistance à l'insuline accompagne des maladies génétiques ayant une composante neurodégénérative, comme l'ataxie téléangiectasie, les syndromes de Werner ou de Prader-Willy [6].

### IDE (insulin degrading enzyme) et maladie d'Alzheimer

La relation entre la résistance à l'insuline et les deux maladies neurodégénératives les plus fréquentes est bien étudiée [3]. Dans la maladie d'Alzheimer, les études épidémiologiques ont montré l'effet synergique du diabète et du génotype  $\epsilon 4$  de l'APOE (*apolipoprotéine E*) dans l'augmentation du risque de développer cette affection [7, 15], ainsi qu'une relation entre la maladie d'Alzheimer et la résistance à l'insuline. Des arguments cliniques ont été apportés par l'équipe

de S. Craft à Seattle (États-Unis) montrant l'effet bénéfique de l'administration d'insuline sur la mémoire chez des adultes sains ou affectés par la maladie d'Alzheimer. Ces effets nécessitent des doses d'insuline plus élevées chez les malades Alzheimer que chez les adultes sains [2]. De plus, de nombreuses études *in vitro* ont montré que l'insuline intervenait dans la libération intracellulaire d'amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ), l'accélération du processus de transport vers la membrane cellulaire et l'agrégation des fragments protéiques issus de l'APP ( *$\beta$ -amyloid precursor protein*). L'accumulation progressive de dépôts de peptide  $\beta$ -amyloïde ( $\beta A$ ) dans le cerveau représente une caractéristique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [16]. Le taux d' $A\beta$  est la résultante de la synthèse mais aussi de la dégradation protéolytique du peptide [16]. La relation entre l'insuline et la concentration en  $A\beta$  est complexe : ainsi, l'une des enzymes impliquées dans la dégradation de



l'A $\beta$  est IDE (*insulin degrading enzyme*), une thio-métalloprotéinase qui s'exprime dans le cerveau et participe à la clairance de l'A $\beta$  du tissu cérébral. Si l'enzyme clive l'insuline *in vitro*, son rôle physiologique dans le catabolisme de l'insuline *in vivo* est encore incertain. Une faible activité de cette IDE se traduirait par l'accumulation d'une part de l'A $\beta$  et d'autre part de l'insuline (hyperinsulinisme). Par exemple, le rat GK (*Goto et Kakisaki*) qui est un modèle classique de diabète de type 2 non obèse, possède deux mutations pathogènes dans le gène *Ide* [8]. Lorsque les séquences *Ide* mutées sont exprimées dans des cellules en culture, on observe une réduction de 31 % de la dégradation de l'insuline. La délétion homozygote de ce même gène chez la souris *Ide*<sup>-/-</sup> s'accompagne d'une diminution de 50 % du taux de peptide A $\beta$  dans le cerveau, et ce résultat est dupliqué dans des cultures primaires de neurones *Ide*<sup>-/-</sup> [9]. Chez l'homme, le gène *Ide* est localisé sur le chromosome 10 (10q23-q25) au niveau d'un locus également en cause dans le diabète sucré (OMIM #146680). Ces données suggèrent qu'une des explications de

l'association entre diabète de type 2 et maladie d'Alzheimer avec accumulation de peptide A $\beta$  serait un défaut de l'IDE et, dans ce cas, l'hyperinsulinisme serait l'altération primaire et la résistance à l'insuline une conséquence secondaire.

### Insuline et maladie de Parkinson

La possibilité d'une relation entre maladie de Parkinson et résistance à l'insuline a elle aussi été bien étudiée. Quelques études épidémiologiques ont montré que le diabète est un facteur de risque majeur qui accélère la détérioration de la fonction motrice ou l'état cognitif [10]. Les patients atteints de maladie de Parkinson ont une résistance à l'insuline et, dans 50 à 80 % des cas, une intolérance glucidique. La L-DOPA et la bromocriptine utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson influencent aussi l'homéostasie glucidique, le premier produit étant hyperglycémiant et le second insulinosensibilisant. Mais, plus important, l'examen neuropathologique du cerveau de sujets atteints de maladie de Parkinson a révélé une diminution de l'expression des RI ou de la tyrosine hydroxylase dans la *substantia nigra*. La relation entre ces

deux maladies neurodégénératives et l'action de l'insuline et des IGF peut donc résulter de l'atteinte de gènes de susceptibilité communs aux maladies neurodégénératives et métaboliques. Elle peut aussi témoigner de la connexion au niveau moléculaire de voies de signalisation de facteurs communs à ces deux processus.

### Croisement entre voies de signalisation de l'insuline et de l'homéostasie neuronale

La croisement entre l'action des IGF et la maladie d'Alzheimer peut se faire aussi au niveau de la cascade de signalisation. Par exemple, des isoformes de la sous-unité p85 $\alpha$  de la PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), qui joue un rôle crucial dans la signalisation de l'insuline, sont associées à un risque accru de maladie d'Alzheimer [3]. D'autre part, toute une série de protéines intervenant dans les voies de signalisation insuline/IGF ont un rôle potentiel dans l'homéostasie neuronale. Par exemple, la voie PKB (ou Akt), acteur important en aval du récepteur de l'insuline aurait un rôle neuroprotecteur *via* la protéine pro-apoptotique Bad, le facteur CREB (*cAMP response element-binding*) ou encore le facteur de transcription FOXO-1 (*forkhead transcription factor*), qui contrôle, entre autres, la transcription des protéines de la famille Bcl-2. Plus en aval, la GSK-3 (*glycogen synthase kinase 3*) aurait un rôle dans la phosphorylation des substrats comme CRMP2 (*collapsin response mediator proteins*), la préséniline-1 (les présénilines contrôlent la maturation de la  $\beta$ APP, et les mutations de ces protéines accélèrent le processus neurodégénératif de la maladie d'Alzheimer), la protéine Tau et même le précurseur d'amyloïde [3, 4]. Il semblerait donc que ces acteurs de la signalisation soient des intermédiaires communs de l'action des facteurs de croissance neuronale (NGF, *nerve growth factor*; BDNF, *brain-derived growth factor*; et NT (neurotrophin) 3, -4 et -5) et, par ce biais, représentent des candidats potentiels des défauts moléculaires des maladies neurodégénératives (Figure 1).

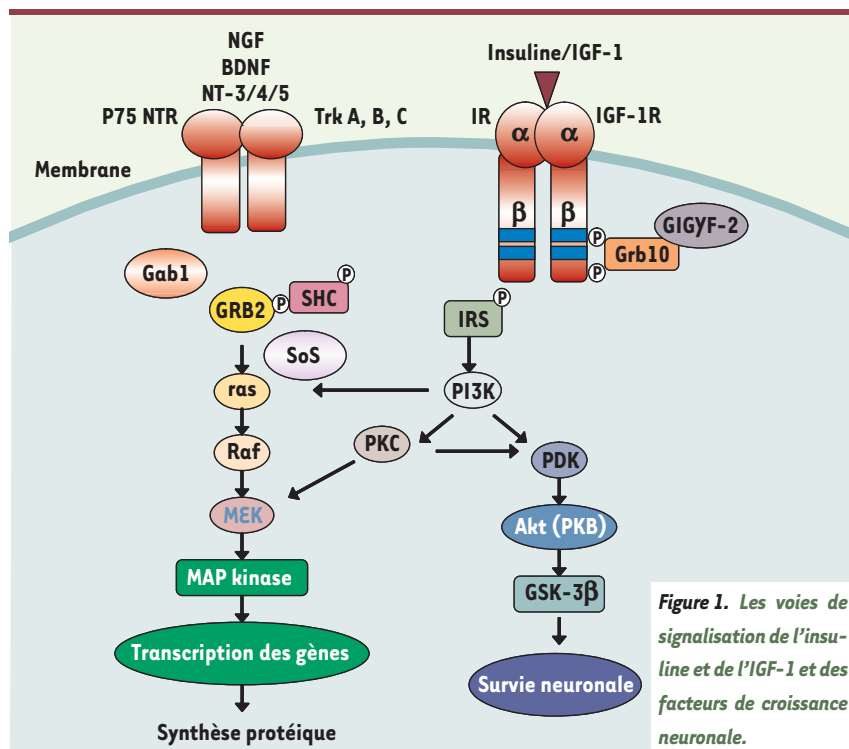


Figure 1. Les voies de signalisation de l'insuline et de l'IGF-1 et des facteurs de croissance neuronale.

Cette dernière hypothèse a été récemment confortée par nos observations - dans le laboratoire de R.J. Smith aux États-Unis - du rôle de la protéine GIGYF2 (*Grb10-interacting GYF protein-2*) dans la maladie de Parkinson (Tableau 1). Cette protéine, impliquée dans la voie de signalisation de l'IGF-1, se lie par son domaine GYF à la protéine adaptatrice Grb10, ce complexe interagissant avec les récepteurs IGF-1 via le domaine SH<sub>2</sub> de Grb10 (Figure 1). La résultante de cette interaction est l'inhibition de la phosphorylation sur tyrosine des substrats IRS (*insulin responsive substrate*), mais également le blocage concomitant de l'accès aux phosphatases, mettant ainsi les récepteurs dans un état actif latent [11-13]. L'implication de ce mécanisme dans la pathologie reste inconnue. Cependant, le rôle spécifique de la protéine adaptatrice Grb10 dans le développement neurologique a déjà été suggéré par la découverte de mutations pathogènes dans le syndrome de *Silver-Russell*, qui associe un retard de croissance intra-utérin et un retard du développement psychomoteur ou du langage [13]. Notre étude du gène GIGYF2 par séquençage direct dans 249 cas familiaux (italiens et français) de la maladie de Parkinson et 227 témoins nous a permis d'identifier une mutation (*faux-sens*) du gène GIGYF2 chez 6 % des sujets atteints de maladie de Parkinson [14]. D'autre part, nous avons pu observer une importante variabilité de type insertion et délétion de codons glutamine (Glu). Or, il a déjà été montré que l'expansion

polyglutamine était responsable de la maladie d'Huntington. D'autres part, la protéine GYGF2 s'exprime dans le cerveau et présente donc un intérêt particulier, puisque pour la première fois des altérations du gène codant pour une protéine intervenant dans la voie de signalisation de l'IGF-1 sont associées directement à une maladie neuro-dégénérative. L'étude approfondie de l'impact de ces variations géniques sur la fonction de la protéine nous apportera de précieuses informations sur son mode d'action et sur le croisement des voies métaboliques et neurologiques. ♦

### Glucose homeostasis, diabète and neurodegenerative disorders

#### REMERCIEMENTS

Nous souhaitons remercier le Professeur Alexis Brice qui nous a encouragés dans la rédaction de cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Plum L, Belgardt BF, Bruning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1761-6.
2. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177: 125-34.
3. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-78.
4. Yasuda H, Terada M, Maeda K, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 229-85.
5. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, et al. IGF-1 receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2211-22.
6. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med* 2004; 82: 510-29.
7. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia aging study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-62.

8. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, et al. Insulin degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 1998; 273: 32730-8.
9. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4162-7.
10. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, et al. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 842-7.
11. Dufresne AM, Smith RJ. The adapter protein Grb10 is an endogenous negative regulator of insulin-like growth factor signaling. *Endocrinology* 2005; 146: 4399-409.
12. Giovannone B, Lee E, Laviola L, et al. Two novel proteins that are linked to insulin-like growth factor (Igf-1) receptors by the Grb10 adapter and modulate Igf-1 signaling. *J Biol Chem* 2003; 278: 31564-73.
13. Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, et al. Imprinting of human Grb10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 476-82.
14. Lautier C, Goldwurm S, Durr A, et al. Mutations in the *Gigyf2* (*Trnc15*) gene at the *Park11* locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 822-33.
15. Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *Med Sci (Paris)* 2006; 22: 288-96.
16. Checler F, Alves da Costa C, Dumanchin-Njock C, et al. Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et présénines. *Med Sci (Paris)* 2002; 18: 717-22.

#### GLOSSAIRE

- RI** : récepteur de l'insuline  
**R-IGF-1R** : récepteur de l'IGF-1  
**GIGYF2** : *GRB10-interacting GYF protein 2*  
**Grb10** : *growth factor receptor-bound protein 10*  
**IRS** : *insulin receptor substrate*  
**PI3K** : phosphatidylinositol 3 kinase  
**PKC** : protéine kinase C  
**PDK** : *phosphoinositide-dependent kinase*  
**PKB** : *protein kinase between kinase A and C*  
**GSK-3β** : glycogène synthase kinase 3β  
**SHC** : *src homologous and collagen protein*  
**Grb2** : *growth factor receptor binding protein 2*  
**NGF** : *nerve growth factor*  
**BDNF** : *brain-derived neurotrophic factor*  
**NT** : neurotrophine  
**Trk** : *tyrosine receptor kinase*  
**p75 NTR** : *p75 neurotrophin receptor*



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

**Abonnez-vous  
à Médecine/Sciences**

> Grâce à m/s, vous vivez en direct  
les progrès des sciences biologiques  
et médicales

Bulletin d'abonnement  
page 418 dans ce numéro de m/s

