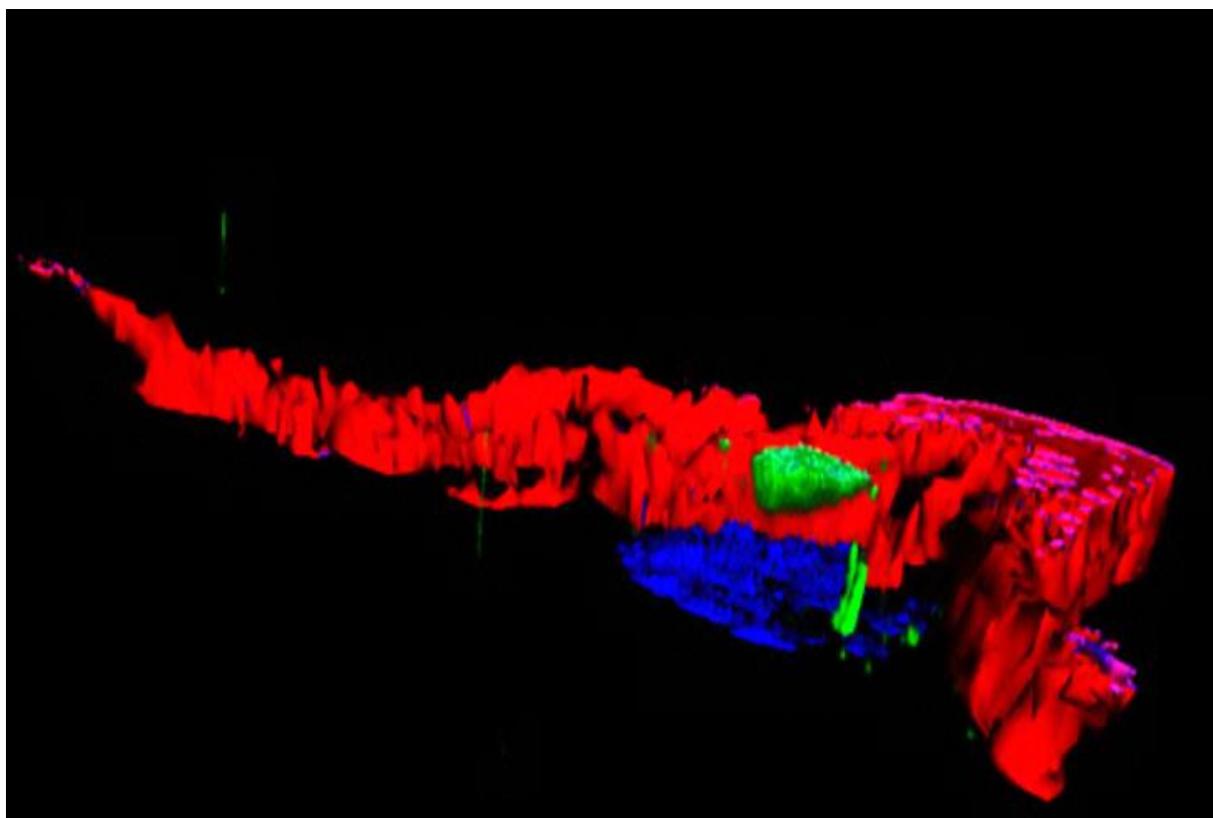


Paris, le 15 octobre 2020

Information presse

Une nouvelle cible thérapeutique contre le diabète de type 2 découverte grâce à une maladie rare



Une image représentant une photo en 3D d'un adipocyte humain (en vert le réservoir de la protéine ALMS1, en rouge une partie du cytosquelette, et en bleu le noyau de la cellule). © Vincent Marion

Une nouvelle cible thérapeutique contre le diabète de type 2 vient d'être identifiée par des chercheurs de l'Inserm et de l'Université de Strasbourg, en collaboration avec plusieurs centres hospitaliers européens. Il s'agit de l'ALMS1, une protéine à la fonction encore mal comprise. Celle-ci a été mise en évidence grâce à l'étude d'une maladie rare, le syndrome d'Alström, qui touche différents organes et associe obésité précoce et diabète de type 2. Ces travaux ouvrent la voie au développement d'un nouveau médicament et sont parus dans [Diabetes](#).

Obésité et diabète de type 2 sont fortement intriqués. Ainsi, environ 80% des sujets obèses développent cette pathologie, mais les raisons de cette association ne sont pas encore clairement établies. Pour étudier les liens entre les deux, l'équipe du chercheur Inserm Vincent

Marion au laboratoire de génétique médicale (Inserm/Université de Strasbourg) a travaillé sur le syndrome d'Alström, une maladie monogénique¹ extrêmement rare qui touche plusieurs organes et entraîne à la fois une obésité et un diabète de type 2.

Cette pathologie est provoquée par des mutations du gène ALMS1 codant une protéine à la fonction encore mal connue. « *Le fait qu'il s'agisse d'une maladie monogénique offrait un point de départ pour étudier les mécanismes complexes du diabète de type 2* », souligne Vincent Marion. L'équipe a découvert que des anomalies du tissu adipeux causées par la perte de fonction d'ALMS1 entraînaient un diabète de type 2 chez les personnes atteintes du syndrome d'Alström. Par ailleurs, chez l'animal, restaurer la fonction de cette protéine rétablissait l'équilibre glycémique. Les chercheurs ont ainsi mis en évidence une nouvelle cible thérapeutique contre le diabète de type 2 : la protéine ALMS1.

Ces résultats sont le fruit de plusieurs années de recherche s'appuyant sur différentes approches cliniques et expérimentales, menées *in vivo* chez des sujets atteints de la maladie d'Alström et dans un modèle de souris pour cette maladie, ainsi que sur des observations *in vitro*. Les chercheurs ont identifié des anomalies de structure et de fonction du tissu adipeux chez les personnes atteintes de la maladie d'Alström bien plus importantes que celles constatées chez des sujets obèses présentant la même masse corporelle mais non atteints de cette maladie. Chez la souris, ces anomalies ont été associées à l'incapacité des adipocytes, qui composent le tissu adipeux, à absorber le glucose. « *En empêchant les adipocytes d'absorber le glucose, la perte de fonction d'ALMS1, est directement responsable d'un diabète de type 2, ce qui en fait une cible thérapeutique très intéressante* », explique Vincent Marion.

ALMS1 cible thérapeutique en cas de diabète

Dans l'étude publiée dans *Diabetes*, les chercheurs ont voulu évaluer l'intérêt thérapeutique de cette protéine en restaurant l'expression du gène ALMS1 dans leur modèle de souris. Cette manipulation a rétabli l'équilibre glycémique chez ces animaux grâce à l'augmentation de l'absorption du glucose par ces dernières.

Les chercheurs ont également travaillé *in vitro* avec des adipocytes humains issus de personnes atteintes du syndrome d'Alström dans le but de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents, permettant d'expliquer pourquoi cette protéine permet de rétablir l'équilibre glycémique. Ils ont découvert que, dans ces cellules du tissu adipeux, la protéine ALMS1 agissait très en aval d'une chaîne de signaux moléculaires contrôlée par l'insuline.

« *Grâce à ce travail sur un modèle de maladie rare, nous avons découvert une molécule capable à elle seule d'augmenter l'absorption du glucose par les adipocytes et de maintenir un bon équilibre glycémique. Cela en fait une très bonne cible thérapeutique pour lutter contre le diabète de type 2 en général, associé ou non à une obésité* », explique Vincent Marion.

En identifiant et en utilisant une molécule capable de cibler cette protéine ALMS1 chez des sujets atteints de diabète de type 2, l'espoir est d'améliorer le contrôle du diabète, indépendamment du taux d'insuline circulant chez ces personnes. Un peptide est déjà en cours de développement.

Les essais précliniques menés chez l'animal sont en cours de finalisation et des essais cliniques devraient débuter en 2021 chez des sujets atteints de diabète de type 2, obèses ou

¹ Maladie génétique résultant de la mutation d'un seul gène

non. A terme, si ce candidat médicament s'avère efficace et sûr, il pourrait être prescrit seul ou en association avec d'autres antidiabétiques qui ciblent d'autres mécanismes moléculaires.

Fort de ces résultats, le chercheur a fondé ALMS Therapeutics, une société destinée à valoriser cette découverte.

Sources

Vincent Marion *et al*, "Relative Adipose Tissue Failure in Alström Syndrome Drives obesity- Induced Insulin Resistance"

Diabetes, septembre 2020

DOI : <https://doi.org/10.2337/db20-0647>

Contact chercheur

Vincent Marion

Chercheur Inserm

Laboratoire de génétique médicale (Inserm/Université de Strasbourg)

E-mail : vincent.marion@inserm.fr

Téléphone portable sur demande

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)