

GAS6 – UNE PROTÉINE PORTEUSE D'ESPOIR

En juin 2024, l'équipe de l'Unité de recherche en physiologie moléculaire de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) dirigée par le Dr Mathieu Ferron a publié les résultats d'une étude où elle a découvert les liens entre une protéine nommée « GAS6 », les récepteurs de l'insuline situés à la surface des cellules et la résistance à cette hormone.

PAR MICHELLE TROTTIER



D^r Mathieu Ferron

ERGP ET LA VITAMINE K

Le D^r Mathieu Ferron et son équipe s'intéressent depuis plusieurs années aux mécanismes cellulaires qui causent le diabète de type 2 (DT2). Et depuis environ 10 ans, les chercheurs et chercheuses tentent de comprendre comment la vitamine K peut influencer le développement de ce diabète, « parce que des études cliniques [suggéraient] un lien entre les apports en vitamine K et le risque de développer le DT2 », explique Mathieu Ferron.

C'est dans ce contexte qu'au printemps 2023, l'équipe a fait une première découverte importante : une protéine inconnue jusqu'alors, ERGP. Dépendante de la vitamine K – elle en a besoin pour bien fonctionner –, la protéine ERGP contrôle les niveaux de calcium dans les cellules bêta, les cellules du pancréas qui produisent et sécrètent l'insuline. Or, le calcium joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta.

Les chercheurs et chercheuses ont donc révélé un mécanisme derrière le rôle protecteur de la vitamine K vis-à-vis du diabète. La vitamine K empêche

les cellules bêta de sécréter trop d'insuline à des moments inopportuns, un phénomène susceptible d'entraîner les dérèglements liés au diabète. Inversement, un manque de vitamine K peut contribuer à de tels dérèglements et augmenter le risque de développer le DT2.

Ces résultats ont été obtenus avec des souris et ils devront être reproduits chez l'humain.

GAS6

Parallèlement à ces travaux, l'équipe s'est aussi intéressée à d'autres protéines dépendantes de la vitamine K. En cherchant une candidate qui pourrait influencer le métabolisme, elle a arrêté son choix sur GAS6, notamment parce qu'elle circule dans le sang, parce qu'elle possède des récepteurs – qui permettent de transmettre des signaux à l'intérieur des cellules – et parce que certaines études la liaient déjà à la résistance à l'insuline sans toutefois spécifier la nature exacte de cette association.

Dans un premier temps, après avoir retiré le gène GAS6 de souris, l'équipe a constaté que « les animaux qui n'avaient pas GAS6 avaient une meilleure sensibilité à l'insuline, donc elles y étaient moins résistantes ».

Dans un deuxième temps, les chercheurs et chercheuses ont fourni à ces mêmes souris une diète riche en gras et en sucre. Les souris sont bien devenues obèses, mais leur réponse à l'insuline est demeurée meilleure que chez les animaux possédant toujours GAS6. Elles conservaient une meilleure capacité de diminuer le taux de glucose dans leur sang.

LE MÉCANISME

Les récepteurs sont des protéines situées à la surface d'une cellule. Chaque récepteur est un peu comme une serrure pour laquelle il n'existe qu'une seule clé qu'on appelle « ligand ». Lorsqu'un ligand se lie à son récepteur, cela ouvre la serrure et entraîne une réaction comme la transmission d'un message ou une réponse métabolique à l'intérieur de la cellule. Une fois ce travail exécuté, le récepteur est envoyé à l'intérieur de la cellule dans des endosomes, des « bacs à recyclage » où il largue la clé qui a provoqué la réaction pour ensuite revenir à son poste initial à la surface de la cellule.



« Les résultats de notre étude mettent en lumière une nouvelle voie, résume Mathieu Ferron, un nouveau mécanisme de résistance qu'on pourrait cibler pour le traitement du DT2. »

Lorsque GAS6 se lie à son récepteur, AXL, à la surface d'une cellule musculaire, un phénomène se produit. Cette liaison entraîne la formation d'un complexe avec les « récepteurs de l'insuline » (dont c'est le nom officiel), et cet amas voyage ensuite vers les endosomes.

« L'effet, c'est qu'il va y avoir moins de récepteurs d'insuline à la surface lorsqu'il y a plus de GAS6, précise Mathieu Ferron. Ce serait de cette façon que GAS6 favoriserait la résistance à l'insuline : parce qu'il diminuerait la présence de son récepteur à la surface des cellules. »

UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE À VENIR ?

Si ce type d'étude vise d'abord à comprendre le fonctionnement de l'organisme humain, les résultats peuvent bien entendu mener à de nouvelles pistes de recherche.

Dans le cas de GAS6, deux éléments sont intéressants sur ce plan.

Les souris auxquelles on a retiré GAS6 n'ont connu aucun autre effet qu'une augmentation de leur sensibilité à l'insuline. « Ça suggère que ça pourrait être une bonne cible thérapeutique. Si on développait une molécule qui viendrait bloquer l'action de GAS6, on pourrait améliorer la résistance à l'insuline sans potentiellement avoir d'effets secondaires autres. C'est ce qu'on voit jusqu'à présent chez la souris », indique le chercheur.

De plus, le récepteur de GAS6, AXL, est impliqué dans différents cancers, comme le cancer du poumon ou du sein où son activation excessive contribue à la progression des métastases. Certaines molécules existent donc déjà, des inhibiteurs du récepteur AXL, pour traiter ces cancers ou métastases. Il y aurait donc une possibilité d'utiliser ces molécules existantes pour améliorer la sensibilité à l'insuline ou guérir la résistance à celle-ci. ■