

Les nouveaux peptides de fusion GLP-1, thérapies potentielles dans la prévention et le traitement du diabète

Par Qinghua Wang, MD, PhD

La régulation de l'homéostasie glucidique est un mécanisme physiologique complexe mettant en jeu de nombreuses hormones. Une hormone importantes parmi celles-ci est le glucagon like peptide-1 (GLP-1), une incréline sécrétée par les cellules épithéliales de l'intestin en réponse à l'ingestion de nutriments. Le GLP-1 régule le métabolisme des nutriments et leur élimination en augmentant la synthèse et la sécrétion d'insuline, tout en freinant la libération de glucagon par les îlots pancréatiques. Le GLP-1 diminue également la motricité digestive et induit la sensation de satiété. Point très important, le GLP-1 accroît la masse des îlots de cellules β et leur fonction en favorisant la prolifération des cellules β et en supprimant leur apoptose. La libération post-prandiale de GLP-1 est diminuée chez les patients atteints de diabète de type 2 (T2DM). L'injection de GLP-1, à des doses pharmacologiques, diminue la glycémie chez les sujets non-diabétiques et les patients atteints de T2DM. En raison de ses caractéristiques biologiques uniques, l'utilisation du GLP-1 a été proposée comme agent thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie diabétique. Toutefois, le GLP-1 natif a une demi-vie ($t_{1/2}$) brève à cause de son inactivation rapide par une enzyme de dégradation, la dipeptyl peptidase-IV (DPP-IV), et de sa clairance rénale. Ces limites constituent un obstacle majeur à l'utilisation du GLP-1 comme agent anti-diabétique. C'est pourquoi des efforts importants ont été faits pour développer des peptides GLP-1 mimétiques de longue durée d'action résistants à la dégradation.

Ce numéro des *Rondes en Endocrinologie* présente les différentes approches pour amplifier l'action du GLP-1 dans le T2DM, dont un nouveau peptide de fusion GLP-1 ou ses analogues. Il s'agit de protéines de fusion sécrétables constituées de GLP-1 actif et de régions constantes de la chaîne lourde des IgG (GLP-1Fc). Ces peptides sont puissants, ont une longue durée d'action et peu d'immunogénicité, et sont efficaces pour normaliser la tolérance au glucose chez les souris *db/db* T2DM et améliorer les symptômes diabétiques sur des modèles de T1DM. Des études précliniques suggèrent que les peptides GLP-1Fc pourraient être utilisés dans le traitement des deux types de diabète : DT1 et DT2.

Diabète de type 2

Le T2DM résulte de l'incapacité des îlots de cellules β à produire assez d'insuline pour répondre à l'accroissement des besoins en insuline de l'organisme, comme par exemple en cas de résistance à l'insuline.¹ Le T2DM représente plus de 90% des diabètes à travers le monde et sa pathogénie est multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.^{2,3} Chez les patients atteints de T2DM, comme dans les modèles de T2DM, la dysfonction des cellules β est associée à un déficit de la sécrétion d'insuline stimulée par les nutriments, de la biosynthèse du gène de l'insuline et de sa translation.^{1,4-6} Du fait de l'apoptose accrue des cellules β , la masse des ces dernières est diminuée dans le T2DM, ce qui retentit encore plus sur leur compétence sécrétoire en réponse au glucose.^{7,8}

L'hyperglycémie, qui est la caractéristique clinique majeure du diabète, est la cause principale de l'apparition des complications à long terme associées à la maladie. Des complications telles que néphropathie, neuropathie, rétinopathie, et pathologie cardiaque s'observent couramment chez les patients atteints de T2DM et sont en général attribuées à des déséquilibres du métabolisme glucidique et du métabolisme lipidique. La résistance à l'insuline associée aux patients atteints de T2DM est fréquemment couplée à l'obésité.⁹ Il est intéressant de noter, toutefois, que de nombreuses études étayent la perception du fait que la résistance à l'insuline n'est pas suffisante par elle-même pour déclencher un diabète si la capacité compensatrice des cellules β est maintenue.^{11,12} Cela explique pourquoi la majorité des patients ayant une résistance à l'insuline (résultant d'une obésité) ne développent pas de diabète car la capacité de



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie - Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

compensation de leurs cellules β est maintenue et seuls 15-20% des ces individus deviennent diabétiques.^{12,13}

L'un des exemples importants étayant cette idée est que de nombreux Indiens Pima d'Arizona ont une tolérance au glucose normale en dépit d'une résistance à l'insuline et d'une obésité sévères.^{10,14} C'est pourquoi maintenir une euglycémie chez les individus obèses nécessite d'augmenter constamment la dose d'insuline avec le temps. Tant que les cellules β peuvent faire face à la demande, le diabète peut être évité. Cependant, l'incapacité des cellules β à compenser l'augmentation des besoins en insuline apparaît précocement au cours du développement de la maladie.

Traitements actuels du diabète de type 2

Les classes de médicaments actuellement disponibles au Canada dans le traitement du T2DM sont :

- biguanides (metformine)
- sulfonylurées (par ex. glyburide, glipizide, et glimépiride)
- méglitinides (par ex. repaglinide, natéglinide)
- inhibiteurs de l'alpha glucosidase (par ex. acarbose)
- thiazolidinediones (par ex. pioglitazone et rosiglitazone)

Ces agents antihyperglycémiques par voie orale exercent des effets hypoglycémisants par le biais de différents mécanismes, en agissant comme sensibilisateurs à l'insuline (par ex., les thiazolidinediones et, dans une moindre mesure la metformine), comme sécrétagogues de l'insuline (les sulfonylurées et les méglitinides), ou comme inhibiteurs de l'absorption intestinale des hydrates de carbone (les inhibiteurs de l'alpha glucosidase). De nombreuses études, dont la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* [Etude Prospective sur le Diabète au Royaume-Uni] (UKPDS),¹⁵ indiquent que, bien que certains de ces agents hypoglycémiques par voie orale peuvent diminuer significativement l'apparition des complications du diabète grâce à un meilleur contrôle de la glycémie, beaucoup peuvent perdre leur efficacité avec le temps, ce qui entraîne une détérioration progressive de la fonction des cellules β et finalement la perte du contrôle de la glycémie.¹⁶

L'un des mécanismes potentiels sous-jacents à l'échec des agents traditionnels par voie orale à maintenir le contrôle de la glycémie est que, typiquement, il ne reste que 50% de la fonction cellulaire β quand le T2DM est diagnostiqué cliniquement¹⁷ et que cet effet de détérioration peut continuer à progresser en dépit du traitement par des agents hypoglycémisants ou par des règles hygiéno-diététiques.¹⁷ Les thiazolidinediones semblent préserver la fonction β chez les femmes ayant un diabète gestationnel, retardant ainsi potentiellement l'apparition du diabète.¹⁸ De plus, l'étude *A Diabetes Outcome Progression Trial* [Essai sur la progression de l'évolution du diabète] (ADOPT)¹⁹ suggère que le traitement par la rosiglitazone est associé à un contrôle glycémique plus durable chez les patients ayant un T2DM récemment diagnostiqué.

Des études *in vitro* récentes ont démontré que les sulfonylurées peuvent induire une apoptose au niveau des îlots chez les rongeurs et chez l'homme, ce qui suggère que le traitement par sulfonylurée pourrait éventuellement aggraver la perte de cellules β chez les patients ayant un T2DM. C'est pourquoi une approche efficace de la prévention et du traitement du diabète pourrait passer par l'augmentation de la masse des cellules β .

Stratégies d'augmentation de la masse des cellules β comme traitement du diabète

Des preuves suggèrent que toute une série d'hormones différentes peuvent agir comme facteurs de croissance des cellules β , parmi lesquelles l'hormone de croissance, les facteurs de croissance insuline-like et, plus récemment, le glucagon-like peptide-1, qui est une hormone intestinale.²²⁻²⁴ Certains des mécanismes potentiels par lesquels ces facteurs de croissance favorisent la croissance de la masse des cellules β ont été récemment élucidés.¹⁶

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Le GLP-1 est un peptide de 30 acides aminés sécrété par les cellules L du tube digestif en réponse à l'absorption de nutriments ;²⁵ il favorise l'absorption des nutriments via la régulation de la sécrétion hormonale des îlots.^{26,27} Le GLP-1 exerce des actions biologiques par le biais de l'activation du récepteur au GLP-1 (GLP-1R), un récepteur couplé à une protéine G (GPCR).^{28,29} Le GLP-1R émet un signal via l'AMP cyclique comme second messenger (cAMP),^{28,29,31} impliquant l'activation de la protéine kinase A (PKA) et de la famille Epac des facteurs d'échange de nucléotide guanylique régulés par le cAMP (cAMPGEFs).³²⁻³⁴ D'autres protéines kinases, dont l'Akt (protéine kinase B) et les MAPK (*mitogen-activated protein kinases*),^{22,35,36} sont également importantes dans la médiation de l'action du GLP-1, qui stimule la croissance des cellules β et inhibe leur mort cellulaire. On trouve du GLP-1R dans plusieurs tissus cibles, dont les cellules β ,³⁷ le cerveau, le cœur et le tractus gastro-intestinal.³⁸

De nombreuses études ont démontré que le GLP-1 augmente la sécrétion d'insuline glucose-dépendante, supprime la sécrétion de glucagon, augmente l'élimination du glucose, ralentit la vidange gastrique et provoque la sensation de satiété.³⁹ En outre, le GLP-1 diminue la résistance périphérique à l'insuline⁴⁰⁻⁴² et, en retour, rend leur compétence aux cellules β pancréatiques. Allant de pair avec ces activités biologiques, il a été montré que l'administration de GLP-1 diminue l'hyperglycémie chez les sujets normaux⁴⁴ et chez les patients atteints de T2DM.⁴⁵ Fait important, le GLP-1 augmente la masse de cellules β via la stimulation de leur croissance et l'inhibition de leur apoptose chez les rongeurs^{22,26,46,47} et, *in vitro*, dans les îlots de cellules chez l'homme.⁴⁸ C'est pourquoi il a été envisagé d'utiliser le GLP-1 comme nouvel agent thérapeutique dans le traitement de l'hyperglycémie chez les patients T2DM.⁴⁹

Les agonistes du GLP-1R

Malgré ces caractéristiques antidiabétiques intéressantes, le potentiel thérapeutique du GLP-1 est limité par sa $t_{1/2}$ circulante brève (~ 2 min), qui résulte principalement de son inactivation enzymatique rapide par la dipeptyl peptidase, DPP-IV,⁴⁹ et/ou de sa clairance rénale.⁵⁰⁻⁵¹ C'est pourquoi une administration sous-cutanée constante est nécessaire pour maintenir l'activité du GLP-1 *in vivo*.^{3,52,53} De cette perspective, des efforts importants ont été entrepris pour développer des peptides GLP-1 mimétiques d'action prolongée et résistants à la dégradation par la DPP-IV.

L'un de ces puissants analogues du GLP-1 est l'exénatine-4 (exénatide), développée par Amylin et Eli Lilly et

autorisée en avril 2005 par la FDA aux Etats-Unis comme médicament anti-diabétique (mais non encore autorisée au Canada). L'exendine-4 partage ~ 50% de similarités entre les séquences avec le GLP-1 natif humain et exerce son action par le biais de l'activation du GLP-1R.⁵⁴ L'exenatide est insensible à la dégradation par la DPP-IV et fait ainsi preuve d'une efficacité supérieure et prolongée dans des conditions *in vivo*.^{49,50} Des études réalisées sur des modèles animaux T2DM montrent que l'exenatide normalise la glycémie grâce à l'augmentation de la masse des îlots de cellules β résultant de l'induction de la prolifération des cellules β , de leur néogenèse et de l'arrêt de leur apoptose.^{22,35,55,56}

Des études cliniques ont montré que l'exenatide améliore le contrôle métabolique chez les patients T2DM.⁵⁷⁻⁵⁹ Cela est indiqué par les diminutions de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale, par la baisse de l'hémoglobine A1c (HbA1c) et des acides gras libres circulants, et par l'induction d'une sensation de satiété et d'une perte de poids.⁶⁰⁻⁶² Deux injections sous-cutanées quotidiennes d'exenatide sont nécessaires pour obtenir un contrôle glycémique satisfaisant, ce qui a fait naître un intérêt considérable pour le développement d'un agoniste GLP-1R de longue durée d'action. La formulation retard (LAR [*long acting release*]) de l'exenatide (exenatide LAR) a été conçue pour une administration hebdomadaire et est actuellement expérimentée dans le cadre d'essais cliniques.⁶³ Etant donné que l'exenatide est une protéine exogène, qui ne partage que ~ 50% de similarités entre les séquences avec le GLP-1 humain natif, il n'est pas surprenant qu'une étude clinique sur plus de 30 semaines réalisée chez des patients T2DM ait mis en évidence l'apparition d'anticorps anti-exenatide dans 43% des cas.⁶⁴⁻⁶⁵ Dans la plupart des cas, on retrouve de faibles titres (1/125) de ces anticorps anti-exenatide consécutifs au traitement et leur signification biologique demeure inconnue.^{64,65}

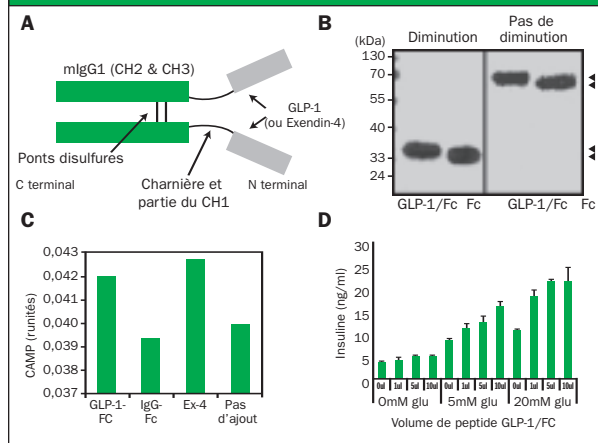
Les inhibiteurs de la DPP-IV

Le GLP-1 est rapidement dégradé par la DPP-IV, ce qui a conduit au développement d'inhibiteurs spécifiques de protéases (PIs) pour supprimer l'activité de la DPP-IV endogène. La DPP-IV est une aminopeptidase de surface, ubiquitaire, transmembranaire, qui clive préférentiellement les dipeptides quand le second résidu est une proline ou une alanine du segment N-terminal.⁶⁶ La DPP-IV est codée par un gène unique et largement exprimée dans de nombreux tissus, tels le rein, l'intestin grêle, le poumon, le foie, la rate, l'estomac, les testicules et le cœur.⁶⁷

Un certain nombre de substrats de la DPP-IV ont été identifiés, dont des neuropeptides (par ex. le neuropeptide Y et l'endormorphine), des hormones peptidiques circulantes (par ex. le peptide YY), l'hormone de libération de l'hormone de croissance, le peptide gastro-intestinal [*gastric inhibitory polypeptide*], des chimiokines paracrines (par ex. des chimiokines RANTES [*regulated on activation normal T cell expressed and secreted*], le facteur SDF-1 [*Stromal cell-Derived Factor*], l'éotaxine et la chimiokine MDC [*macrophage-derived chemokine*]), et le GLP-1.^{63,66}

De fait, le phosphate de sitagliptine (commercialisé par Januvia,[®]) un inhibiteur spécifique de la DPP-IV, a été autorisé par la FDA aux Etats-Unis en octobre 2006 (il

Figure 1 : (A) Le GLP-1/mIgG1 est sécrété sous forme d'homodimères. (B) Dans les conditions natives, le GLP-1/mIgG1 fait 70 kDa. (C) Le GLP-1/mIgG1 active la voie de signal du cAMP. (D) Le GLP-1/mIgG1 stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante.⁸⁸



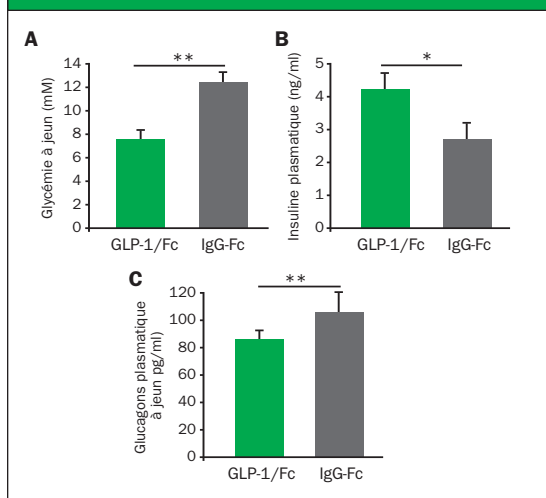
n'est pas encore disponible au Canada). Dans des essais cliniques sur 1 an, la sitagliptine a amélioré le contrôle glycémique en diminuant les concentrations de glucose à jeun et post-prandiales, entraînant des réductions cliniquement significatives des niveaux d'hémoglobine glycosylée.⁷¹ Il existe un grand nombre d'autres inhibiteurs de la DPP-4 chimiquement distincts en cours de développement clinique. Par exemple, la vildagliptine, commercialisée sous le nom de Galvus[®], a été développée par Novartis et est actuellement en cours d'examen par les autorités réglementaires. L'expérience clinique des inhibiteurs de la DPP-4 mettra en évidence leur effet durable à long terme, leur sécurité d'emploi et leur efficacité.⁷²

En plus des analogues du GLP-1 résistants à l'action de la DPP-IV ou des inhibiteurs de la DPP-4,⁷³ d'autres formulations telles les protéines de fusion GLP-1 apparaissent également comme des candidats prometteurs pour devenir des médicaments pour traiter le diabète.⁷⁴⁻⁷⁶

Protéines de fusion GLP-1

Plusieurs protéines de fusion conjuguant le GLP-1 à d'autres peptides ont été développées et évaluées dans des études précliniques et cliniques. Les molécules de GLP-1 humain conjuguées à de l'albumine recombinante (Albugon et CJC-1131) manifestent de nombreuses propriétés antidiabétiques et d'autres propriétés bénéfiques du GLP-1, tout en ayant une demi-vie substantiellement prolongée.^{73,75} L'Albugon a été créé au moyen de la technologie de fusion à l'albumine appartenant en propre à Human Genome Science, qui repose sur la fusion du gène exprimant l'albumine humaine au gène exprimant une protéine thérapeutiquement active.⁷⁷ L'Albugon reproduit l'activation peptidergique des voies dépendantes du récepteur au GLP-1, qui est couplée à la sensation de satiété, à la motilité gastro-intestinale, et à l'homéostasie du glucose.⁷⁷ En outre, une nouvelle protéine de fusion recombinante constituée de GLP-1 humain et de régions constantes de la chaîne lourde d'immunoglobulines humaines

Figure 2 : Le GLP-1/mIgG1 a normalisé les niveaux de glucose chez les souris db/db diabétiques de type 2 (A) via l'augmentation des niveaux d'insuline circulante (B) et la baisse des niveaux de glucagon (C)⁸⁸



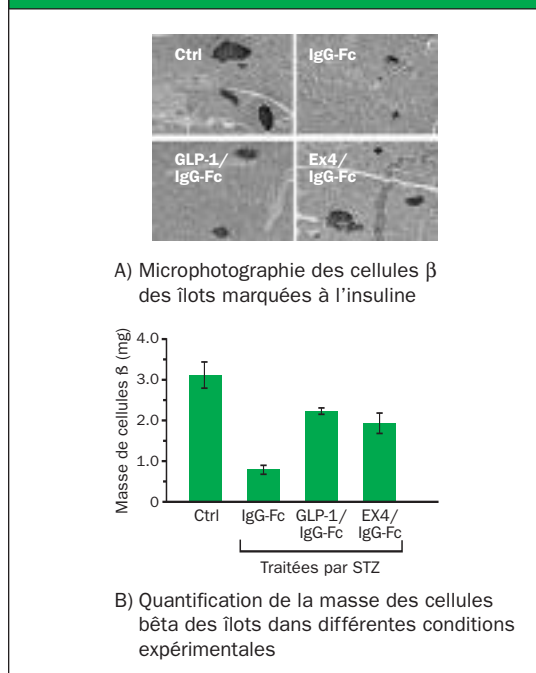
(ou murines) (GLP-1/IgG-Fc) a été générée. Les vecteurs du cADN codant pour une protéine de fusion sécrétable de GLP-1 actif et d'IgG-Fc à séquence IgK leader, liée au peptide, sont construits pour être exprimés par un mammifère et par une bactérie, ce qui permet de générer des ligands peptidiques bivalents de GLP-1 du fait de l'homodirérisation de l'IgG-Fc (voir plus loin). Les recherches ont montré que la fusion des protéines thérapeutiques avec le IgG-Fc diminue leur clairance rénale et allonge substantiellement leur demi-vie.^{78,79}

Nouveaux peptides GLP-1/ IgG-Fc

En collaboration avec le Dr G. Prud'homme au St Michael Hospital, mon laboratoire a développé un nouveau peptide de fusion GLP-1 constitué de la molécule de GLP-1 humain actif (ou exendine-4) et de la chaîne lourde constante de l'IgG2 (IgG-Fc) (Figure 1A). Le rationnel sous-tendant ce schéma était de développer un peptide GLP-1 doté d'une forte puissance et d'une durée d'action prolongée pour l'utilisation en clinique. Un médicament à base de IgG-Fc apporte de nombreux avantages.^{80,81} On attend de cette approche qu'elle :

- contourne le problème de la demi-vie circulante du GLP-1 puisque les protéines de fusion IgG-Fc sont sécrétées sous forme d'homodimères (Figure 1B) et possèdent de ce fait une demi-vie circulante plus longue et une efficacité supérieure due à une avidité plus importante du ligand^{82,83}
- augmente la puissance du peptide puisque la plupart des GPCRs sont présentes sous forme de dimères dans la membrane cellulaire^{84,85}
- facilite la purification du peptide, qui peut être réalisée par la purification en une étape au moyen de la Protéine G Sepharose.⁸⁶

Figure 3 : Le GLP-1/mIgG1 protège contre les lésions des îlots β induits par la streptozocine et améliore les symptômes du diabète dans le diabète de type 1 induit par la streptozocine chez la souris⁸⁹



Comme cela a été précédemment discuté, une des limitations du traitement par un peptide – en particulier avec une séquence xénogénique comme celle de l'exendine-4 – est le développement d'anticorps contre le peptide. Nous avons fait l'hypothèse que l'inclusion d'un segment d'IgG-Fc dans notre construction réduira cet effet grâce à sa capacité à se lier aux récepteurs inhibiteurs Fc γ RIIB exprimés par les lymphocytes B.⁸⁷ Nous avons également généré une version murine de GLP-1/mIgG1-Fc pour les études animales chez la souris.⁸⁸ Les dosages cellulaires *in vitro* ont montré que le peptide GLP-1/mIgG1-Fc produit par un système d'expression mammifère est un homodimère sécrétable de 70kDa (Figure 1B) qui active le récepteur au GLP-1 et la voie cAMP-dépendante (Figure 1C) et stimule la production d'insuline par les cellules β de façon glucose-dépendante. (Figure 1D). Des études *in vivo* sur des souris *db/db* T2DM ont mis en évidence que le peptide GLP-1/mIgG1-Fc normalise les taux de glucose associés à des niveaux élevés d'insuline circulante et des niveaux plasmatiques bas de glucagon (Figure 2).⁸⁸

De plus, dans le modèle murin de T1DM induit par la streptozotocine, l'incidence du diabète a été diminuée d'environ 50%.⁸⁹ La normalisation de la tolérance au glucose dans le modèle de souris T2DM et l'amélioration des symptômes du diabète chez les souris T1DM étaient dues, au moins en partie, à l'augmentation ou à la préservation des îlots de cellules β par le traitement du peptide GLP-1/mIgG1-Fc (ou exendine-4/ mIgG1-Fc (Figure 3).

Résumé

Puisque les traitements traditionnels du diabète ne peuvent stopper la progression de la maladie, des stratégies employant des facteurs de croissance des cellules β dans le but d'augmenter la masse des cellules β fonctionnelles et de restaurer la sécrétion d'insuline ont été proposées pour traiter le diabète. L'un de ces facteurs de croissance des cellules β qui est prometteur est le GLP-1, qui stimule la sécrétion glucose-dépendante d'insuline, diminue la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique, et induit la sensation de satiété. Il est important de noter que le GLP-1 augmente la masse des cellules β en stimulant leur prolifération et leur néogenèse et en inhibant leur apoptose. Cependant, le GLP-1 natif a une demi-vie circulante brève ($t_{1/2} < 2$ min) résultant principalement de son inactivation enzymatique rapide par la DPP-IV et de sa clairance rénale. Nous avons développé un nouveau peptide de fusion GLP-1 constitué d'une molécule de GLP-1 humain actif et de la chaîne lourde constante des IgG (IgG-Fc). Ces peptides sont puissants, ont une longue durée, et sont efficaces pour normaliser la tolérance au glucose chez les souris *db/db* T2DM et améliorer les symptômes du diabète sur un modèle de souris T1DM. Ainsi, ces nouveaux peptides de fusion GLP-1 sont des traitements potentiellement applicables aussi bien au DT1 qu'au T2DM chez l'homme.

Quinghua Wang M.D., Ph.D. est un scientifique attaché du St Michael Hospital, et un professeur associé de physiologie et de médecine, Université de Toronto.

Références

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:3-19.
2. Mauvais-Jarvis F, Kahn CR. Understanding the pathogenesis and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: what can we learn from transgenic and knockout mice? *Diabetes Metab* 2000;26:433-448.
3. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359:824-830.
4. Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Med* 2003;81:455-470.
5. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr* 2001;131:354S-360S.
6. Kaiser N, Leibowitz G, Neshier R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
7. Butler AE, Janson J, Soeller WC, Butler PC. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes* 2003;52:2304-2314.
8. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
9. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999;42:499-518.
10. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48:2197-2203.
11. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794.
12. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:375-378.
13. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes — a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S5-S8.
14. Bogardus C, Tataranni PA. Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetes* 2002;51 Suppl 1:S262-S264.
15. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
16. Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Ann Rev Med* 2006;57:265-81.
17. Mayfield JA, White RD. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 2004; 70:489-500.
18. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51:2796-2803.
19. Leiter LA. Can thiazolidinediones delay disease progression in type 2 diabetes? *Curr Med Res Opin* 2006;22:1193-1201.
20. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berny T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:501-506.
21. Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005;307:380-384.
22. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia* 2002;45:1263-1273.
23. Rhodes CJ. IGF-I and GH post-receptor signaling mechanisms for pancreatic beta-cell replication. *J Mol Endocrinol* 2000;24:303-311.
24. Nielsen JH, Svensson C, Galsgaard ED, Moldrup A, Billestrup N. Beta cell proliferation and growth factors. *J Mol Med* 1999;77:62-66.
25. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138:159-166.
26. Vella A, Shah P, Basu R, Basu A, Holst JJ, Rizza RA. Effect of glucagon-like peptide 1 (7-36) amide on glucose effectiveness and insulin action in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:611-617.
27. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:327-332.
28. Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Receptors Channels* 2002;8:179-188.
29. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998;47:159-169.
30. Holz GG. New insights concerning the glucose-dependent insulin secretagogue action of glucagon-like peptide-1 in pancreatic beta-cells. *Horm Metab Res* 2004; 36:787-794.
31. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8641-8645.
32. Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, et al. Critical role of cAMP-GEFII—Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem* 2001;276: 46046-46053.
33. Irwin DM, Satkunarajah M, Wen Y, Brubaker PL, Pederson RA, Wheeler MB. The *Xenopus* proglucagon gene encodes novel GLP-1-like peptides with insulinotropic properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7915-7920.
34. Kang G, Joseph JW, Chepurny OG, et al. Epac-selective cAMP analog 8-pCPT-2'-O-Me-cAMP as a stimulus for Ca²⁺-induced Ca²⁺ release and exocytosis in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 2003;278:8279-8285.
35. Wang Q, Li L, Xu E, Wong V, Rhodes C, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells. *Diabetologia* 2004;47:478-487.
36. Wrede CE, Dickson LM, Lingohr MK, Briaud I, Rhodes CJ. Protein kinase B/Akt prevents fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta-cells (INS-1). *Biol Chem* 2002;277:49676-49684.
37. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8641-8645.
38. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996;137:2968-2978.
39. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1988;101:515-520.
40. Egan JM, Meneilly GS, Habener JF, Elahi D. Glucagon-like peptide-1 augments insulin-mediated glucose uptake in the obese state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3768-3773.
41. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14843-14847.
42. Conarello SL, Li Z, Ronan J, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6825-6830.
43. Holz GG, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature* 1993;361:362-365.
44. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response-relationships. *Diabetologia* 1995;38:720-725.
45. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-744.
46. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-2276.

47. Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Ker goat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes* 2002;51:1443-1452.
48. Bouckenoghe T, Vandewalle B, Lukowiak B, et al. Modulation of specific beta cell gene (re)expression during in vitro expansion of human pancreatic islet cells. *Cell Transplant* 2003;12:799-807.
49. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998;47:159-169.
50. Ruiz-Grande C, Alarcon C, Alcantara A, et al. Renal catabolism of truncated glucagon-like peptide 1. *Horm Metab Res* 1993;25:612-616.
51. Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004;53:654-662.
52. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1137-1143.
53. Ritzel R, Schulte M, Porsken N, et al. Glucagon-like peptide 1 increases secretory burst mass of pulsatile insulin secretion in patients with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2001;50:776-784.
54. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001;7:1399-1412.
55. Buteau J, El-Asaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004;47:806-815.
56. Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, et al. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:577-584.
57. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
58. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
59. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
60. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-830.
61. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1072-E1079.
62. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-3089.
63. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
64. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
65. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
66. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)—role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999;85:9-24.
67. Hong WJ, Petell JK, Swank D, Sanford J, Hixson DC, Doyle D. Expression of dipeptidyl peptidase IV in rat tissues is mainly regulated at the mRNA levels. *Exp Cell Res* 1989;182:256-266.
68. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2078-2084.
69. Herman GA, Stevens C, Van DK, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:675-688.
70. Nauck MA, El-Oughlidi A. The therapeutic actions of DPP-IV inhibition are not mediated by glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2005;48:608-611.
71. Thornberry NA, Weber AE. Discovery of JANUVIA (Sitagliptin), a selective dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem* 2007;7:557-568.
72. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:533-545.
73. Liu HK, Green BD, Gault VA, et al. N-acetyl-GLP-1: a DPP IV-resistant analogue of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with improved effects on pancreatic beta-cell-associated gene expression. *Cell Biol Int* 2004;28:69-73.
74. Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004;36:867-876.
75. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* 2003;52:751-759.
76. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003;52:1786-1791.
77. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 2004;53:2492-2500.
78. Larrick JW, Fry KE. Recombinant antibodies. *Hum Antibodies Hybridomas* 1991;2:172-189.
79. Weir AN, Nesbitt A, Chapman AP, Popplewell AG, Antoniwi P, Lawson AD. Formatting antibody fragments to mediate specific therapeutic functions. *Biochem Soc Trans* 2002;30:512-516.
80. Larrick JW, Fry KE. Recombinant antibodies. *Hum Antibodies Hybridomas* 1991;2:172-189.
81. Weir AN, Nesbitt A, Chapman AP, Popplewell AG, Antoniwi P, Lawson AD. Formatting antibody fragments to mediate specific therapeutic functions. *Biochem Soc Trans* 2002;30:512-516.
82. Kurschner C, Ozmen L, Garotta G, Dembic Z. IFN-gamma receptor-Ig fusion proteins. Half-life, immunogenicity, and in vivo activity. *J Immunol* 1992;149:4096-4100.
83. Kurschner C, Garotta G, Dembic Z. Construction, purification, and characterization of new interferon gamma (IFN gamma) inhibitor proteins. Three IFN gamma receptor-immunoglobulin hybrid molecules. *J Biol Chem* 1992;267:9354-9360.
84. George SR, O'Dowd BF, Lee SP. G-protein-coupled receptor oligomerization and its potential for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:808-820.
85. Dupuis DS, Perez M, Halazy S, Colpaert FC, Pauwels PJ. Magnitude of 5-HT1B and 5-HT1A receptor activation in guinea-pig and rat brain: evidence from sumatriptan dimer-mediated [35S]GTPgammaS binding responses. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;67:107-123.
86. Jungbauer A, Tauer C, Reiter M, et al. Comparison of protein A, protein G and copolymerized hydroxyapatite for the purification of human monoclonal antibodies. *J Chromatogr* 1989;476:257-268.
87. Schmidt RE, Gessner JE. Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity. *Immunol Lett* 2005;100:56-67.
88. Kumar M, Hunag Y, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q. Gene therapy of diabetes using a novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct normalizes glucose levels in db/db mice. *Gene Ther* 2007;14:162-172.
89. Soltani N, Kumar M, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q. In vivo expression of GLP-1/IgG-Fc fusion protein enhances beta-cell mass and protects against streptozotocin-induced diabetes. *Gene Ther* 2007;Apr 5; [Epub ahead of print]

Réunions scientifiques à venir

2 au 5 juin 2007

The Endocrine Society : 89^e réunion annuelle – ENDO 07

The Metro Center

Toronto, Ontario

Renseignements : www.endo-society.org

22 au 26 juin 2007

67^e réunion scientifique de l'American Diabetes Association

Chicago, Illinois

Renseignements : scientificsessions.diabetes.org

10 au 13 juin 2007

76^e réunion annuelle de la Société européenne d'athérosclérose

Helsinki, Finlande

Renseignements : Secrétariat du Congrès

Tél. : 41-229-080-488

Site Web : eas-society.org

Le Dr Wang déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Gerald Prud'homme, Toronto.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2007 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. TM*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.