

# Découverte d'une protéine capable de prévenir diabète et obésité

• Des chercheurs de l'UCL ont réalisé une double première mondiale.

• Ils ont découvert une protéine et une bactérie capables de prévenir l'obésité, chez la souris.

• Reste à confirmer les résultats chez l'homme. Puis à développer un nouveau médicament...

## Entretien Laurence Dardenne

**D**eux nouveaux pas ont été franchis dans la lutte contre l'obésité et le diabète de type 2, par le Pr Patrice Cani, chercheur Welbio au Louvain Drug Research Institute et son équipe, dont Hubert Plovier, aspirant FNRS. Leurs travaux viennent d'être publiés dans la prestigieuse revue scientifique "Nature Medicine". Via deux traitements distincts basés sur une bactérie appelée *Akkermansia muciniphila*, ils sont parvenus à stopper, chez la souris, le développement de ces deux maladies très répandues.

Reste à présent à confirmer ces résultats chez l'homme pour pouvoir alors envisager le développement d'un nouveau médicament, qui pourrait être mis sur le marché dans plusieurs années. Et s'avérer utile non seulement pour les patients diabétiques de type 2 et obèses, mais aussi contre les maladies cardiovasculaires.

Explications de cette double première mondiale avec le Pr Patrice Cani.

### Qui est *Akkermansia muciniphila* ?

Il s'agit d'une bactérie qui a été isolée pour la première fois de l'intestin de l'homme en 2004, par le Pr Willem de Vos de l'Université de Wageningen, aux Pays-Bas. Elle vit dans l'intestin de chacun d'entre nous au niveau de la couche de mucus, qui sépare les bactéries des cellules de l'intestin. On peut en quelque sorte considérer *Akkermansia* comme un gardien de la barrière intestinale. Dans la littérature scientifique et d'après les résultats que nous avons obtenus ces dernières années en laboratoire, on sait que cette bactérie est moins présente dans les intestins en cas d'obésité et de diabète de type 2; cela est avéré à la fois chez la souris et chez l'homme. Par ailleurs, en 2013, notre équipe de l'UCL a publié une étude montrant qu'administrer la bactérie vivante, dans le modèle murin, permet de diminuer le gain de poids corporel ainsi que le diabète. Notre but était alors évidemment de tester cette bactérie chez l'homme.

### Ce que vous avez fait. Et qu'avez-vous pu mettre en évidence ?

Il a fallu chercher un milieu de culture dans lequel faire pousser la bactérie, qui soit théoriquement compatible avec l'ingestion chez l'homme. Car au départ, cette bactérie ne poussait que sur du mucus de porc... Nous avons découvert un milieu de culture qui permettait de faire ce passage de l'animal à l'homme. En pasteurisant la bactérie, c'est-à-dire en la chauffant à 70° dans le but de la rendre plus stable (car elle est sensible à l'oxygène), l'utiliser plus longtemps et plus facilement, nous nous sommes rendu compte que cette pasteurisation décuplait son activité. Elle s'est avérée en effet deux fois plus efficace en termes de diminution du gain de poids corporel et du diabète de type 2.

### Cette découverte fut une surprise ?

En effet, on ne s'attendait pas au départ à ce que la pasteurisation potentialise l'activité de la bactérie et la rende beaucoup plus efficace. Elle permet non seulement de corriger la maladie mais aussi de la prévenir, une première mondiale ! En tant que chercheurs, nous nous sommes donc amusés à essayer de comprendre pourquoi cette pasteurisation permettait d'activer davantage l'efficacité d'*Akkermansia*. Pourquoi celle-ci se comporte différemment lorsqu'elle est vivante ou pasteurisée.

### Et c'est alors que vous avez fait une deuxième découverte ?

Effectivement, nous avons observé que sur la membrane externe ou le pourtour de la bactérie se trouvait une protéine fortement présente, nous pensons qu'elle communiquerait avec notre or-

ganisme. Cette protéine reste également active (vivante) après avoir été chauffée à 70°. La pasteurisation élimine donc ce qui n'est pas nécessaire au sein d'*Akkermansia* et préserve la protéine, ce qui explique son efficacité démultipliée. Nous avons alors testé la protéine, qui a été isolée et produite par génie génétique pour l'administrer à des souris. Et notre équipe a pu observer qu'elle permet de reproduire les effets identiques à ceux de la bactérie *Akkermansia* pasteurisée. En d'autres mots, en ne prenant qu'un des constituants de la bactérie, on

arrive à reproduire tous ses effets bénéfiques, comme le fait de stopper le développement de l'obésité et le diabète de type 2.

### Cela constitue un réel espoir de nouvelle thérapie pour de nombreux patients ?

Oui, nous allons effectivement essayer de développer cette potentielle protéine comme un futur

*“Cette protéine donne un espoir thérapeutique pour d'autres maladies, au cours desquelles la barrière intestinale est abîmée.”*

**Pr PATRICE CANI**

Professeur au Louvain Drug Research Institute de l'UCL et chercheur qualifié FNRS.

médicament. Akkermansia est, rappelons-le, présente au niveau de la couche de mucus où elle est vraiment considérée comme un gardien de la barrière intestinale. Or on sait que la porosité de l'intestin se retrouve typiquement chez les sujets obèses, diabétiques de type 2, ou encore en présence d'un cancer, d'inflammation, d'anxiété ou

de consommation d'alcool. La perméabilité intestinale est responsable du passage de certaines toxines bactériennes dans le sang, qui contribuent au développement du diabète, de l'inflammation, au fait que certains sujets obèses ont toujours faim... Bref, à toute une série de mécanismes associés à cette barrière. Que ce soit Akkermansia pasteurisée, vivante ou la protéine, on arrive à bloquer le passage des toxines dans le sang et à renforcer ainsi les défenses immunitaires de l'intestin, chez la souris. Cette protéine (Amuc 1100) donne donc un espoir thérapeutique pour d'autres maladies, au cours desquelles la barrière intestinale est abîmée, telles que l'inflammation de l'intestin, en cas de stress, d'alcoolisme, de maladies du foie ou encore de cancer.

### Il reste néanmoins à confirmer ces résultats chez l'homme...

De fait, depuis décembre 2015, des tests cliniques sont menés chez l'homme aux Cliniques universitaires Saint-Luc, dans une cohorte de personnes présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (surpoids, obésité, trop de cholestérol ou encore diabète de type 2). Ils viennent de franchir la première étape, celle de la sécurité qui a montré que la bactérie ne semble pas induire d'effets secondaires. Qu'elle soit pasteurisée ou vivante, elle peut être administrée sans danger pendant plusieurs jours (de 15 jours à trois mois de traitement, en l'occurrence pour les essais cliniques). Quant à l'efficacité, que ce soit au niveau du diabète, de l'obésité, de l'hypercholestérolémie..., on ne peut pas encore se prononcer à l'heure actuelle, l'étude en cours étant réalisée en aveugle. Les résultats de l'étude qui vise à explorer les différentes pistes sont attendus pour fin 2017.

### En termes d'échéances et d'espoirs, qu'est-ce que cela signifie pour les patients ?

On ne s'attend bien sûr pas d'emblée à traiter le diabète ou l'obésité. Mais si l'on a déjà des paramètres améliorés sur le taux de sucre dans le sang et le taux de cholestérol, ce serait déjà bingo en soi ! Et s'il y a plus, c'est tant mieux. En termes de traitement à proprement parler, si l'on devait avoir des effets positifs chez l'homme – ce que l'on ne saura que fin de l'année prochaine –, le développement d'un produit à base d'Akkermansia, que ce soit un accompagnement préventif ou un traitement thérapeutique, prendra certainement encore quelques années.

RE

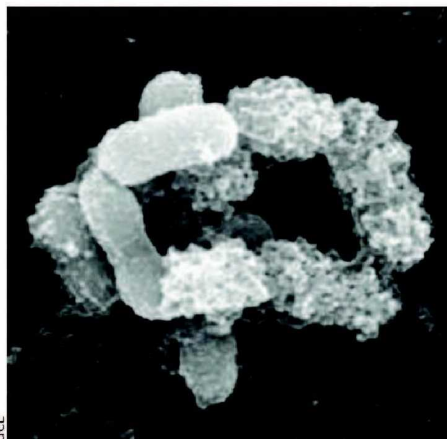
Dans l'Union européenne, 16 % des adultes sont obèses, contre 11 % en 2000.

# 1,9

## EN SURPOIDS

Aujourd'hui, plus d'un Belge sur trois (35 %) est en surpoids et près d'un sur 5 (15 %) est obèse.

En 2014, au niveau mondial, on dénombrait 1,9 milliard d'adultes en surpoids dont plus de 600 millions d'obèses.



UCL

## AKKERMANSIA MUCINIPHILA

Chercheur Welbio au Louvain Drug Research Institute de l'UCL, le Pr Patrice Cani et son équipe sont parvenus à stopper le développement de l'obésité et du diabète chez la souris, via deux traitements distincts basés sur une bactérie appelée Akkermansia muciniphila.

# 1,5

## DÉCÈS DUS AU DIABÈTE

De plus en plus de personnes réussissent à vivre avec le diabète, mais cette maladie continue de causer plus d'1,5 million de décès par an dans le monde, souvent par manque de diagnostic et d'accès aux traitements. En 2025, un Belge sur dix sera diabétique.

# 8,5

## DE LA POPULATION ADULTE SONT DIABÉTIQUES

Le nombre d'adultes diabétiques a explosé dans le monde, passant de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014, soit 8,5 % de la population adulte, a récemment alerté l'Organisation mondiale de la santé.

# 42

## ENFANTS OBÈSES

En 2015, 42 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses.