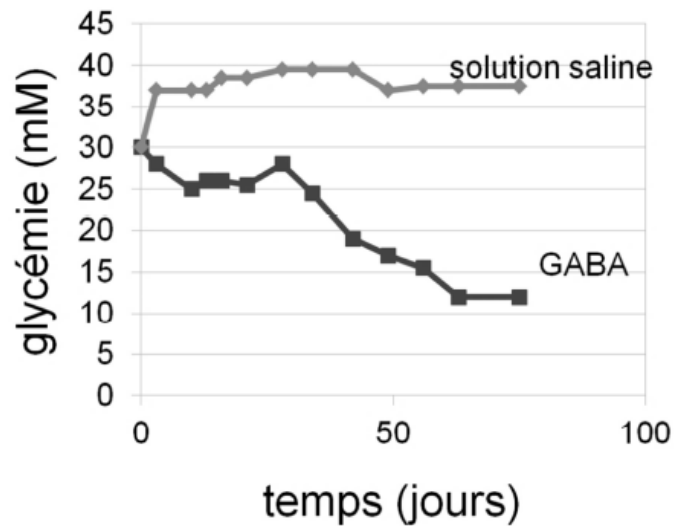


GLYCÉMIE ET DIABÈTE

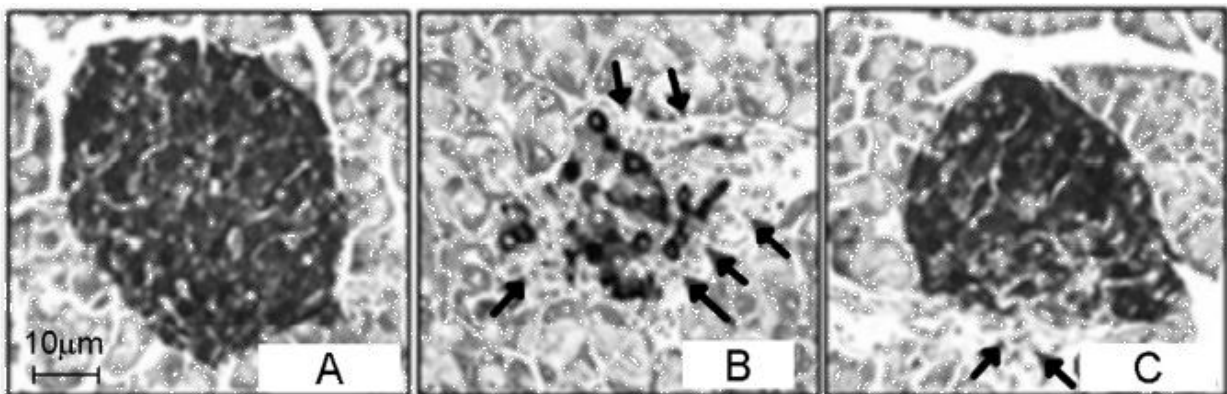
À partir de l'étude des documents et des connaissances, justifier que le GABA constitue un espoir de traitement pour les diabétiques de type 1 et expliquer son mode d'action.

Document 1 : Conséquences de l'injection quotidienne de GABA sur des souris diabétiques.

1a : Concentration en glucose mesurée dans le sang de souris diabétiques ayant reçu des injections quotidiennes de GABA ou de solution saline (témoin).



1b : Coupes de pancréas de souris observées au microscope après marquage des cellules β des îlots de Langerhans (en noir) et identification de lymphocytes infiltrant le tissu (flèches noires).

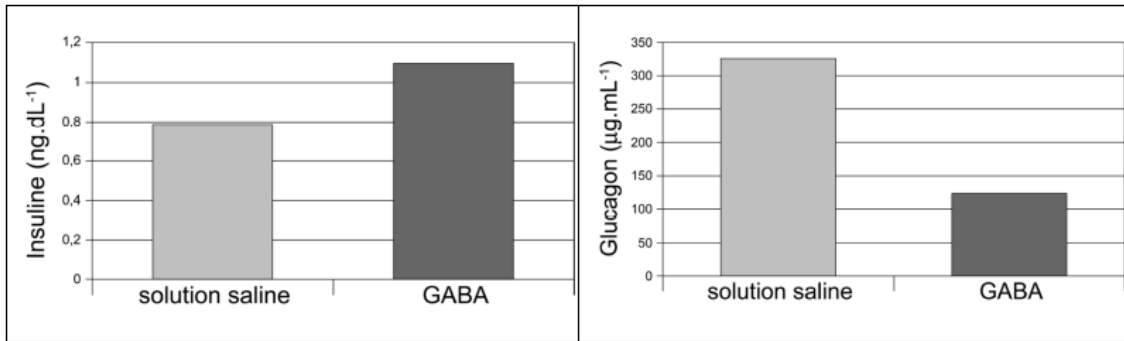


A – Pancréas d'une souris non diabétique.

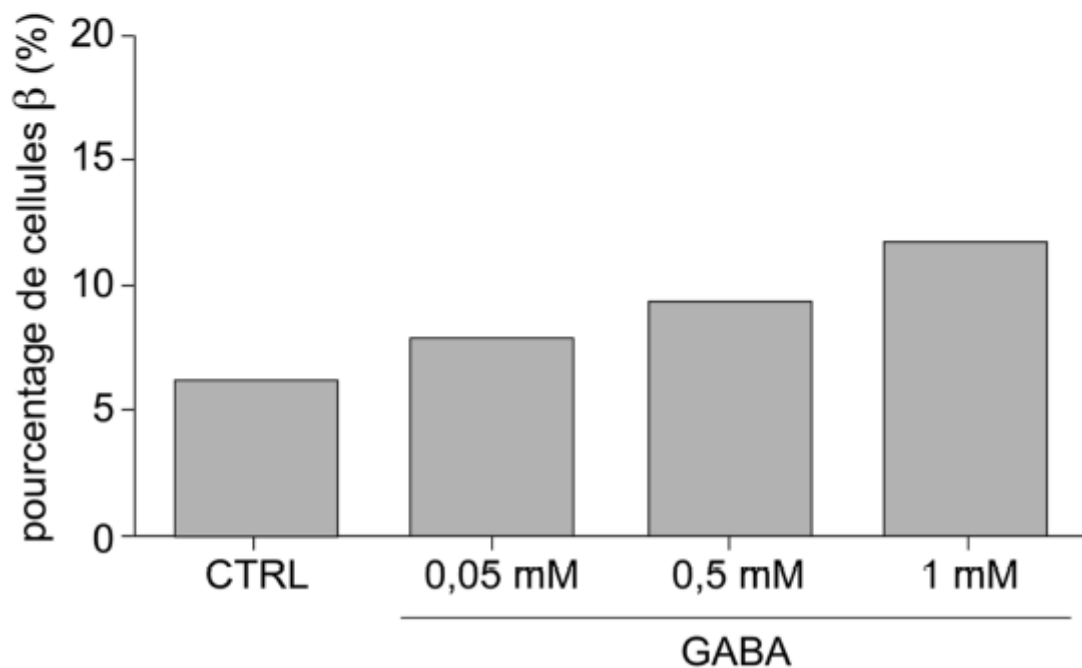
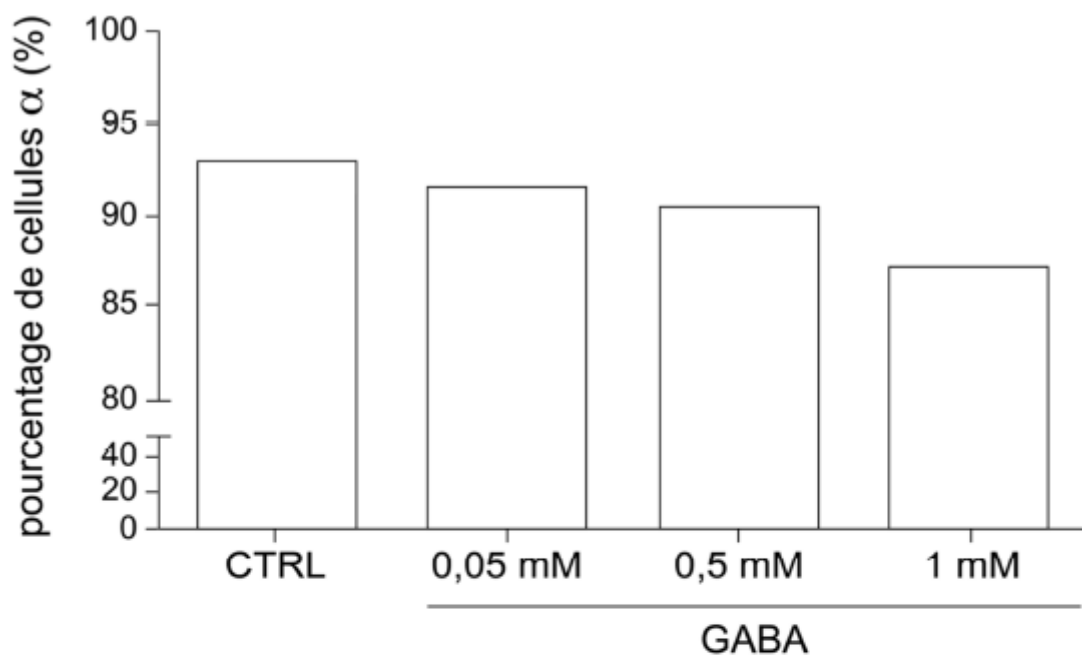
B – Pancréas d'une souris diabétique.

C – Pancréas d'une souris diabétique ayant reçu des injections quotidiennes de GABA.

1c : Concentrations d'insuline et de glucagon mesurées dans le sang de souris diabétiques ayant reçu des injections quotidiennes de solution saline ou de GABA



Document 2 : Pourcentage des cellules productrices de glucagon (cellules α) ou d'insuline (cellules β) dans les îlots de Langerhans de souris ayant reçu, ou non (CTRL), des injections de GABA à différentes concentrations



Document 3 : Effet du GABA sur la proportion de cellules productrices d'insuline et de glucagon dans les îlots de Langerhans

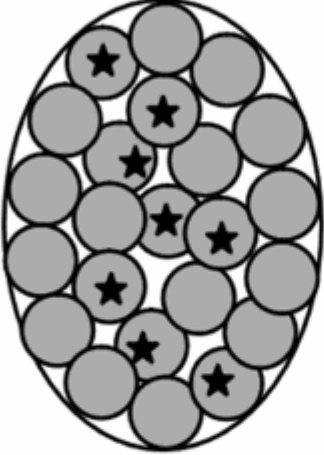
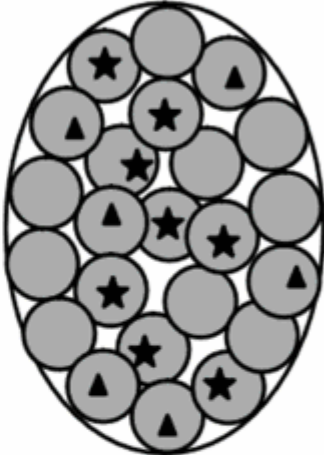
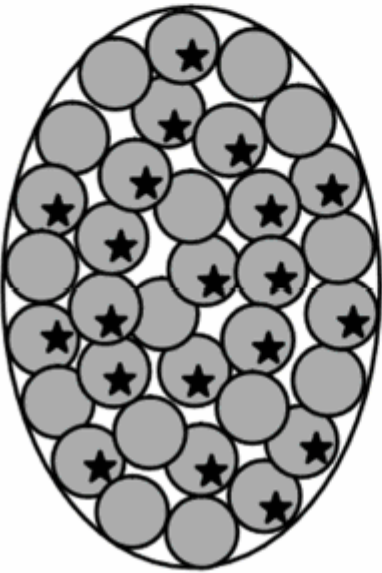
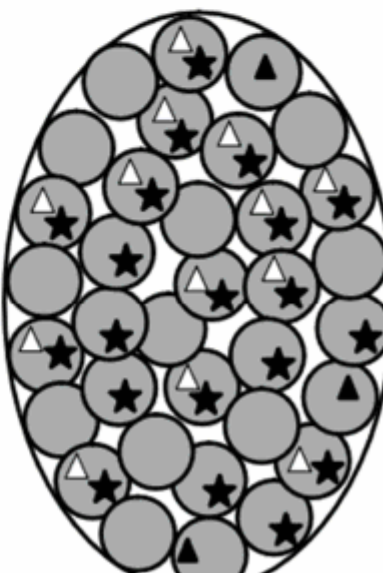
<p>Traitement reçu par les souris</p>	<p>Schématisation simplifiée d'un îlot de Langerhans avec marquage des cellules produisant de l'insuline (★)</p>	<p>Schématisation simplifiée d'un îlot de Langerhans avec marquage : - des cellules produisant de l'insuline (★) - des cellules produisant du glucagon (▲) - des cellules ayant produit du glucagon mais n'en produisant plus (△)</p>
<p>Solution saline (témoin)</p>		
<p>GABA</p>		

Schéma simplifié d'après Ben-Othman et al., 2017, Cell 168

Comprendre le sujet

Le sujet cible un type de diabète, le diabète de type 1. Il faut donc rappeler rapidement les caractéristiques de ce diabète dont l'origine est une insuffisante production d'insuline par destruction des cellules β des îlots de Langerhans (maladie auto-immune). Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie chronique : la glycémie est donc mal régulée et dépasse la valeur de consigne (entre 0,8 et 1,2g/L de sang). Deux hormones pancréatiques interviennent dans la régulation de la glycémie : l'insuline et le glucagon qui ont des effets opposés. L'insuline est hypoglycémisante alors que le glucagon est hyperglycémisant.

On cherche donc à comprendre comment une molécule, le GABA, permettrait à des personnes souffrant de diabète de type I de rétablir une glycémie plus proche de la valeur de référence.

Organiser son devoir

Lire l'ensemble des documents en notant au fur et à mesure, au brouillon ou directement sur les documents, les informations qui vont être utiles à la résolution du problème posé afin de comprendre pourquoi et comment le GABA pourrait être un espoir de traitement.

Le document 1 apporte des renseignements sur les effets du GABA chez des souris diabétiques prises comme modèle expérimental. Chaque expérience comprend un témoin qui doit servir d'élément de comparaison. Le doc.1a permet ainsi de vérifier l'effet du GABA sur la glycémie des souris. Le doc.2b permet de cerner l'origine du diabète de type 1 avec l'infiltration de lymphocytes au niveau des îlots de Langerhans du pancréas et l'effet du GABA sur le pancréas. Il s'agit ici de décrire et de comparer les coupes de pancréas. Le doc.1c précise les effets du GABA sur la production des deux hormones pancréatiques, insuline et glucagon. Il s'agit d'en déduire ensuite les effets attendus sur la glycémie.

Le document 2 précise l'effet de concentrations croissantes en GABA chez des souris sur le pourcentage de cellules α et β dans les îlots de Langerhans comparativement à un groupe témoin contrôle (CTRL).

Ainsi, progressivement, chaque document permet d'apporter des renseignements complémentaires : le GABA permet de diminuer la glycémie en agissant sur les îlots de Langerhans puisqu'il permet de diminuer la destruction des cellules β et d'augmenter le pourcentage de ces cellules et de diminuer celui des cellules α .

Le document 3 confirme les déductions précédentes mais apporte une information supplémentaire quant au rôle du GABA sur la transformation de cellules α en cellules β .

Vous devez mettre en relation ces différentes informations pour expliquer le mode d'action du GABA. Rédigez alors une synthèse, en faisant référence aux documents.

Introduction

Le GABA est une molécule qui, à terme, pourrait être prescrit comme médicament traitant le diabète de type 1. Ce diabète est insulino-dépendant, il est caractérisé par une hyperglycémie chronique car la production d'insuline, hormone hypoglycémisante, est très insuffisante.

On se propose de comprendre comment le GABA agit sur la production d'insuline et de glucagon par le pancréas chez des souris servant de modèle expérimental et pourquoi cette molécule pourrait permettre de diminuer l'hyperglycémie chez des personnes souffrant de diabète de type 1.

I - Exploitation du document 1 :

On cherche à montrer les conséquences de l'injection quotidienne de GABA chez des souris diabétiques.

Le document 1a montre ainsi que les injections de GABA entraînent une diminution de la glycémie : en 100 jours, la glycémie passe de 30 mM à 12 mM alors que chez un lot témoin ayant reçu des injections d'une solution saline la glycémie reste en moyenne à 37 mM.

On en déduit que le GABA a bien effet hypoglycémiant.

Le document 1b permet de comparer des coupes de pancréas observées au microscope et dont les cellules β sont repérées par un marquage spécifique. D'autre part, on y repère également la présence ou non de lymphocytes. La coupe A de pancréas d'une souris non diabétique montre des îlots de Langerhans bien formés avec de nombreuses cellules β et l'absence de lymphocyte alors que sur la coupe B de pancréas d'une souris diabétique on observe peu de cellules β et une infiltration importante de lymphocytes (cinq endroits fléchés indiquant la présence de ces cellules immunitaires).

On en déduit que chez ces souris diabétiques, l'hyperglycémie est due effectivement à une disparition des cellules β provoquée par la présence de lymphocytes qui détruisent ces cellules productrices de l'insuline, hormone hypoglycémiant. Ce diabète est donc déclenché par une maladie auto-immune.

La coupe C d'un pancréas d'une souris diabétique traitée par des injections de GABA montre une augmentation du nombre de cellules β et une infiltration moins importante de lymphocyte (deux endroits fléchés). En comparant avec la coupe d'un pancréas de souris diabétique non traitée au GABA, **on en déduit que cette molécule augmente le nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans** et en comparant avec la coupe d'une souris non diabétique, **la quantité de cellules β devient proche de celle de la souris non diabétique. On en déduit également que le GABA diminue l'infiltration des lymphocytes et donc la destruction des cellules β .**

Le document 1c montre les effets du GABA sur les concentrations sanguines en insuline et glucagon chez des souris diabétiques.

On observe que les injections quotidiennes de GABA chez ces souris permettent une augmentation de la concentration en insuline dans le sang de 0,3 ng/dL par rapport aux souris diabétiques ayant reçu des injections de solution saline. Par contre, les injections de GABA entraînent une diminution de la concentration sanguine en glucagon d'environ 200 $\mu\text{g/mL}$ par rapport aux souris non traitées.

On en déduit que le GABA permet d'augmenter la production d'insuline et ainsi de réduire l'hyperglycémie mais également permet de réduire la production de glucagon qui est une hormone hyperglycémiant produite par les cellules α des îlots de Langerhans.

II - Exploitation du document 2 :

On cherche à montrer l'effet du GABA sur le pourcentage de cellules α et β dans les îlots de Langerhans de souris.

On observe que des injections à des concentrations croissantes en GABA entraînent une diminution du pourcentage de cellules α comparativement au groupe témoin de contrôle (CTRL) n'ayant pas reçu de GABA : 92 % de cellules α chez le groupe témoin contre 87 % pour un groupe ayant reçu une injection de GABA de concentration 1mM. Par contre, on observe l'effet inverse pour les cellules β : des concentrations croissantes en GABA entraînent une augmentation de leur pourcentage avec un taux de 12% pour une concentration de GABA de 1mM contre 6% chez le groupe contrôle, soit un doublement du nombre de cellules β productrices d'insuline chez les souris traitées au GABA.

On en déduit que le GABA, augmente non seulement le pourcentage de cellules productrices d'insuline mais diminue aussi le pourcentage de cellules productrices de glucagon.

III - Exploitation du document 3 :

On cherche à confirmer et à comprendre le rôle du GABA sur les proportions de cellules α et β dans un îlot de Langerhans de souris.

On observe que chez des souris témoin ayant reçu des injections de solution saline, la proportion de cellules β productrices d'insuline est de 8/23 soit environ 35% de cellules β alors que chez les souris ayant été traitées au GABA, la proportion est de 19/34 soit environ 55% de cellules β .

On en déduit qu'il y a bien une augmentation du nombre de cellules β sous l'effet du GABA.

On observe également que la proportion de cellules α chez le groupe témoin est de 6/23. Par contre, chez les souris traitées au GABA, sur les 34 cellules de l'îlot, seulement 3 produisent toujours du glucagon et sur les 19 cellules produisant de l'insuline, 13 cellules ont arrêté leur production de glucagon et produisent maintenant de l'insuline.

On en déduit que l'augmentation du nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans provient d'une transformation d'une partie des cellules α en cellules β .

Synthèse :

Les expériences menées sur des souris diabétiques montrent que le GABA pourrait être un espoir de traitement pour les personnes diabétiques de type 1. Des injections de GABA chez des souris diabétiques permettent de diminuer de façon significative la glycémie (doc.1a). Le GABA agit en diminuant l'infiltration des lymphocytes dans les îlots de Langerhans. Ces lymphocytes sont à l'origine de la destruction des cellules β productrices d'insuline à l'origine d'une hyperglycémie(doc.1b). L'insuline étant une hormone hypoglycémiant, on comprend son importance dans le

maintien d'une glycémie normale. D'autre part sous l'effet du GABA, le nombre de cellules β augmente (doc.1b, doc 2). On peut émettre l'hypothèse que le GABA en réduisant l'infiltration des lymphocytes est responsable du maintien des cellules β . Le nombre de cellules β étant maintenu et en augmentation sous l'effet du GABA, la concentration sanguine en insuline augmente (doc.1c), ce qui diminue la glycémie. Cependant, le GABA diminue également le pourcentage de cellules α productrices de glucagon qui est une hormone hyperglycémisante (doc.2) ; ainsi cela explique la diminution de la concentration sanguine en glucagon (doc.1c).

Enfin, l'augmentation du nombre de cellules β dans les îlots de Langerhans des souris s'explique par l'effet du GABA sur la transformation d'un certain nombre de cellules α en cellules β (doc.3)

Si à ce jour, le diabète de type 1 est traité par des injections d'insuline chez les personnes diabétiques de type 1, l'utilisation du GABA pourrait ainsi rétablir naturellement la production d'insuline en permettant le maintien et l'augmentation des cellules β et permettre ainsi une régulation de la glycémie.