

Mécanisme d'action des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV

RÉSUMÉ : Les diabétoles sont maintenant familiers du mécanisme d'action des inhibiteurs de la DPP-IV, dont l'action thérapeutique est due à l'augmentation de la demi-vie du GLP-1 par inhibition de sa dégradation par l'enzyme. Cet article rappelle les autres facettes de l'enzyme appelée CD26 par les immunologistes et présente des données sur quelques autres peptides cibles de la DPP-IV.



→ E. LARGER

Service de Diabétologie, Hôtel-Dieu, APHP, Université Paris Descartes, PARIS.

Les diabétoles sont maintenant familiers de la classe des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV), dont trois molécules sont commercialisées en France (sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine), et bien d'autres en développement clinique [1]. Le mécanisme impliqué dans l'action de ces médicaments pour le contrôle des glycémies apparaît bien établi : en inhibant l'enzyme responsable de la dégradation rapide du GLP-1, ils augmentent sa demi-vie, ce qui augmente ses taux circulants et l'effet physiologique des incrétines. Ces propriétés de régulation de l'activité du GLP-1 et du GIP par la DPP-IV sont connues depuis 1993 (cité par J.J. Holst [2]) et la possibilité de moduler cette enzyme dans le traitement du diabète de type 2 a été suggérée dès 1995 par le groupe de J.J. Holst (voir l'historique dans [2]). Le propos de cet article est de revenir sur l'enzyme DPP-IV et les conséquences de son inhibition ; on trouvera l'essentiel des informations dans une revue de D. Drucker [3].

[La DPP-IV

La DPP-IV, aussi connue en tant que marqueur de surface des lymphocytes CD26, est une glycoprotéine exprimée dans de nombreux tissus et qui a trois propriétés biologiques :

- c'est une protéine qui lie la désaminase de l'adénosine (ADA), une propriété importante pour l'effet de costimulation des lymphocytes par l'ADA,
- elle contribue à la liaison des cellules à la matrice extracellulaire,
- c'est une peptidase, et c'est cette dernière activité qui est en jeu dans l'effet thérapeutique des inhibiteurs de DPP-IV.

En tant que peptidase, la DPP-IV appartient à la famille des protéases à sérine. Elle retire deux acides aminés en aval d'une proline ou d'une alanine en position N-terminale des peptides. Cette action est impliquée dans la dégradation des peptides (digestion, réabsorption dans le tubule rénal de peptides filtrés), dans l'activation ou la désactivation de peptides circulants. La spécificité de l'enzyme est ainsi faible, le **tableau I** présente une liste de peptides qui peuvent être clivés par la DPP-IV [4]. Cette liste fait apparaître de multiples hormones du tube digestif, mais aussi de multiples médiateurs de l'inflammation.

La DPP-IV existe sous forme d'une glycoprotéine transmembranaire de 110 kD dont six acides aminés sont intracytoplasmiques et 738 constituent le domaine extracellulaire. La DPP-IV est catalytiquement active après dimérisation. Elle existe aussi sous une forme

- Endomorphine
- Entérostatine
- Propeptide du trypsinogène
- Bradykinine
- Substance P
- Peptide libérant la gastrine (GRP)
- Neuropeptide Y
- Peptide YY
- Aprotinine
- RANTES
- Facteur dérivé des cellules du stroma 1a (SDF-1a)
- Facteur dérivé des cellules du stroma 1b (SDF-1b)
- Chémokine dérivée des macrophages (MDC)
- Protéine chimio-attractrice pour les monocytes 1 (MCP-1)
- Protéine chimio-attractrice pour les monocytes 2 (MCP-2)
- Protéine chimio-attractrice pour les monocytes 3 (MCP-3)
- Protéine induite par l'interféron 10 (IP-10)
- IGF-1
- IL-2
- IL-1b
- Prolactine
- Trypsinogène
- hCG
- Peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP)
- GLP-1
- GLP-2
- Peptide libérant l'hormone de croissance (GHRH)

TABLEAU 1 : Quelques substrats possibles de la DPP-IV (une liste plus complète peut être trouvée dans [2]).

soluble qui garde la capacité de lier l'ADA et est catalytiquement active.

La DPP-IV est exprimée dans la plupart des tissus, dont en particulier ceux impliqués dans la dégradation large des peptides (rein, tube digestif, placenta), mais aussi le foie et les voies biliaires, l'utérus, la prostate, la peau, et méritant considération dans le contexte de l'utilisation des inhibiteurs, les lymphocytes et les cellules endothéliales (inactivation des peptides circulants).

CD26 – DPP-IV et fonctionnement du système immunitaire

L'expression de CD26 est augmentée après stimulation de l'activité des lymphocytes et paraît associée à plusieurs fonctions de ces cellules (mémoire antigénique, synthèse des immunoglobulines, activation des lymphocytes cytotoxiques). A la membrane des lymphocytes, CD26 s'associe à CD45 et CXCR4. On ne sait pas si l'activité de CD26 dépend de l'activité catalytique de l'enzyme ou seulement de la transmission d'un message par sa partie intracellulaire. Les effets des inhibiteurs de DPP-IV ont été variablement estimés, ils dépendent de leur spécificité pour l'enzyme, les effets les plus significatifs ayant été observés avec les inhibiteurs les moins spécifiques, qui inhibent aussi DPP-8 et DPP-9; néanmoins, il apparaît que ces inhibiteurs modifient la prolifération des lymphocytes B et T et la production de cytokines in vitro. Cependant, les souris déficientes en CD26 et les rats Fischer 344 qui ont une mutation qui inactive l'enzyme n'ont pas d'anomalie significative du système immunitaire, ce qui suggère qu'in vivo l'activité enzymatique de CD26 n'est pas essentielle pour la plupart des activités de costimulation lymphocytaire attribuées à CD26. Cependant, la glycoprotéine gp120 du VIH perturbe l'interaction ADA-CD26, ce qui pourrait avoir des conséquences sur les fonctions immunitaires au cours de l'infection par le VIH.

CD26 – DPP-IV et maladies

L'activité de DPP-IV est augmentée dans de multiples pathologies, aussi variées que la cholestase, les hépatites liées au virus C, l'ostéoporose et la sclérose en plaques. Elle est réduite dans d'autres pathologies comme la maladie de Crohn, la mélancolie, les troubles du comportement alimentaire, le lupus et la polyarth-

rite rhumatoïde. L'expression et l'activité de CD26 pourraient être réduites du fait de l'infection par le VIH. Des modifications de l'expression de DPP-IV ont été observées au cours de certains cancers, comme les cancers de la thyroïde, de la prostate ou du côlon [5]. Mais dans toutes ces situations, l'activité catalytique ne paraît pas impliquée, et les inhibiteurs de DPP-IV ne paraissent pas modifier l'histoire naturelle de ces pathologies. Parmi les études cliniques enregistrées dans le registre "ClinicalTrials.gov" et concernant les inhibiteurs des DPP-IV, on notera une étude en cours qui vise à mesurer, chez des patients infectés par le VIH, le nombre de lymphocytes et la charge virale sous inhibiteurs de DPP-IV, l'hypothèse étant qu'en modifiant les taux circulants de SDF-1, les inhibiteurs de DPP-IV pourraient moduler ces deux paramètres. Une autre étude étudie des paramètres de fonctionnement du système immunitaire (prolifération lymphocytaire et taux circulants de TGF- β) chez des patients diabétiques (types 1 et 2) sous inhibiteur de DPP-IV.

Substrats physiologiques de la DPP-IV

On a vu (**tableau 1**) que de nombreux peptides peuvent être catalysés par la DPP-IV, ce qui ne signifie pas qu'ils le sont in vivo [6], ni que cette dégradation par DPP-IV modifie leur activité biologique. Ainsi, par exemple, le glucagon est dégradé par la DPP-IV in vitro, mais les taux circulants de glucagon ne sont pas augmentés chez les souris sans DPP-IV ou le rat Fischer 344, qui a une mutation qui inactive l'enzyme ou chez l'Homme après inhibition de la DPP-IV. Cependant, on n'a pas de dosage spécifique pour de nombreux peptides qui pourraient être dégradés par la DPP-IV, et l'effet de l'inhibition de l'enzyme sur l'activité biologique de ces peptides n'a ainsi pas été testé chez l'Homme. De plus, la plupart des substrats de la DPP-IV peuvent être clivés par

POINTS FORTS

- ⇒ La dipeptidyl-peptidase IV a des propriétés catalytiques qui intéressent d'autres peptides, avec des conséquences possibles que le clinicien doit connaître.
- ⇒ Par ailleurs, les chapitres DPP-IV et cancer ainsi que DPP-IV et système immunitaire ne paraissent pas impliquer l'activité enzymatique de la DPP-IV, et aucun effet indésirable des inhibiteurs n'a été observé dans ces domaines.

d'autres enzymes. Ainsi, le GLP-1 peut aussi être inactivé par l'endopeptidase neutre 24.11, SDF-1 par une endopeptidase neutre, la cathepsine G et la MMP-9, matrix metalloprotéinase-9. Au total, l'effet in vivo des inhibiteurs dépend des affinités et cinétiques relatives de catalyse.

A ce jour, dans la limite de ce qui a été testé, les cibles majeures de l'inhibition de la DPP-IV sont le GLP-1 et le GIP, et les produits de leur dégradation ne sont pas observés chez le rat Fischer 344. Le produit de la dégradation du GLP-1 par la DPP-IV, le GLP-1 (9-36), représente plus de 50 % de l'immunoréactivité totale du GLP-1, et cette proportion diminue sous inhibiteur de DPP-IV, montrant ainsi que la DPP-IV est bien l'enzyme de dégradation principale du GLP-1 et que les inhibiteurs de DPP-IV augmentent la concentration de GLP-1 par diminution de sa dégradation.

Cependant, dans la rhinosinusite chronique, l'action locale de la DPP-IV sur la substance P pourrait être un médiateur important de la vasodilatation locale. Cet effet sur la substance P doit être connu, car les inhibiteurs de DPP-IV augmentent le risque d'angioedème sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion : l'enzyme de conversion est habituellement l'enzyme de dégradation de la substance P, en cause dans l'angioedème. En présence d'IEC, c'est normalement la DPP-IV qui prend le relais pour la dégradation de la

substance P ; la double inhibition de la dégradation de la substance P par IEC + inhibiteur de DPP-IV favorise ainsi l'angioedème [7]. De même, une interaction entre inhibition de la DPP-IV et IEC à faible dose a été montrée sur l'effet des IEC sur la pression artérielle, qui est réduit par la double inhibition, un effet qui pourrait impliquer la substance P ou le neuropeptide Y [8]. Enfin, une série de patients ayant à la fois une toux sous IEC et une rhinite sous sitagliptine a été décrite [9], ce qui suggère une voie commune (substance P ou neuropeptide Y) dans les effets indésirables de ces deux classes médicamenteuses (enzyme de conversion et DPP-IV) inhibant une protéase. La vildagliptine a réduit la perception douloureuse chez le rat, un effet qui implique l'endorphine 2 [10].

Autre exemple, chez la souris, dans des expériences de transfert de l'encéphalomyélite auto-immune (un modèle de sclérose en plaques), l'activité de la maladie a été modifiée par un inhibiteur de DPP-IV, dont on a pu montrer qu'il agissait en augmentant l'activité du TGF- β [11]. Plus récemment, des auteurs japonais ont aussi montré que l'inhibition de DPP-IV sur des cellules endothéliales en culture favorise leur prolifération, un effet qui pourrait impliquer la modulation de l'activité de SDF-1 [12]. Enfin, des données expérimentales montrent que sur certaines cellules tumorales, les activités de migration, d'invasion, de dissémination sont

dépendantes de l'activité enzymatique de DPP-IV, ces effets étant dépendants du type tumoral et du contexte local (cité par [3]).

Existe-t-il d'autres indications des inhibiteurs de DPP-IV ?

On a exploré de possibles effets thérapeutiques de l'inhibition de DPP-IV dans la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que d'autres maladies auto-immunes [13] ou la greffe d'organes. Néanmoins, il n'est pas bien certain que les effets bénéfiques observés dans des situations expérimentales soient dus à la seule inhibition de DPP-IV, et pas à celles de DPP-8 et 9, inhibition dont on sait qu'elle peut avoir des conséquences sévères chez l'animal.

Conclusion

La DPP-IV, aussi appelée CD26, est exprimée sur de multiples types cellulaires et est impliquée dans de multiples fonctions : digestion, fonctionnement du système immunitaire, désactivation d'hormones. Cependant, les études d'animaux transgéniques, dépourvus de DPP-IV ou mutants comme le rat Fischer 344 aussi bien que les études de pharmacologie avec les inhibiteurs, indiquent que la plupart de ces fonctions ne sont pas essentielles chez l'Homme, des mécanismes de remplacement sont mobilisables en l'absence de DPP-IV. Les peptides cibles majeures de DPP-IV apparaissent être le GLP-1 et le GIP, mais cela sous réserve d'études plus détaillées de cinétiques des autres cibles potentielles de l'enzyme. Ainsi, par exemple, l'effet de l'enzyme sur la substance P paraît pouvoir expliquer dans certains cas l'effet de l'inhibition sur la rhinite. Enfin, les effets de l'inhibition de la DPP-IV sur l'histoire naturelle des cancers, prolifération, dissémination métastatique, doivent être surveillés, même si, à ce jour, aucune donnée n'éveille d'inquiétudes, d'autant plus que les don-

nées expérimentales suggèrent que l'activité enzymatique de l'enzyme n'est pas impliquée dans les données impliquant DPP-IV dans la biologie des cancers.

Bibliographie

1. KIRBY M, YU DMT, O'CONNOR SP *et al.* Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. *Clinical Science*, 2009; 118: 31-41.
2. HOLST JJ, DEACON CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes*, 1998; 47: 1663-1670.
3. DRUCKER D. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2003; 12: 87-100.
4. MENTLEIN R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regulatory Peptides*, 1999; 85: 9-24.
5. HAVRE PA, ABE M, URASAKI Y *et al.* The role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in cancer. *Front Biosci*, 2008; 13: 1634-1645.
6. LANGNER J, ANSORGE S, MEESTER I *et al.* Natural Substrates of Dipeptidyl Peptidase IV. In: Cellular Peptidases in Immune Functions and Diseases 2. *Springer Netherlands*, 2002; 67-87.
7. BROWN NJ, BYIERS S, CARR D *et al.* Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated With Increased Risk of ACE Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension*, 2009; 54: 516-523.
8. JACKSON EK. Dipeptidyl peptidase IV inhibition alters the hemodynamic response to angiotensin-converting enzyme inhibition in humans with the metabolic syndrome. *Hypertension*, 2010; 56: 581-583.
9. BARANIUK J, JAMIESON M. Rhinorrhea, cough and fatigue in patients taking sitagliptin. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2010; 6: 8.
10. KIRALY K, LAMBEIR AM, SZALAI J *et al.* The dipeptidyl peptidase IV (CD26, EC 3.4.14.5) inhibitor vildagliptin is a potent antihyperalgesic in rats by promoting endomorphin-2 generation in the spinal cord. *European Journal of Pharmacology*, 2011; 650: 195-199.
11. STEINBRECHER A, REINHOLD D, QUIGLEY L *et al.* Targeting Dipeptidyl Peptidase IV (CD26) Suppresses Autoimmune Encephalomyelitis and Up-Regulates TGF- β 1 Secretion In Vivo. *The Journal of Immunology*, 2001; 166: 2041-2048.
12. TAKASAWA W, OHNUMA K, HATANO R *et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010; 401: 7-12.
13. DEACON CF, AHREN B, HOLST JJ. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: a novel approach for the prevention and treatment of Type 2 diabetes? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004; 13: 1091-1102.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.