

Ce bulletin vous est fourni grâce au généreux soutien de Bayer.



**Dans ce numéro :**

- Un lien entre la prévention du diabète et l'hypothèse de l'hygiène
- La protéine interféron alpha semble déclencher le diabète de type 1
- Des îlots de Langerhans greffés sur des souris survivent sans immunosuppresseurs

**Une étude financée par la FRDJ relie « l'hypothèse de l'hygiène » à la prévention du diabète**

D'après un projet de recherche financé par la FRDJ, des bactéries intestinales courantes pourraient assurer une certaine protection contre l'apparition du diabète de type 1. Cette découverte fournit un indice important pour comprendre pourquoi et comment le diabète de type 1 se manifeste et pourrait déboucher sur des traitements et un moyen de guérir la maladie. L'étude, publiée dans le numéro d'octobre de la revue *Nature*, appuie encore davantage « l'hypothèse de l'hygiène », selon laquelle l'exposition à une quantité et à une variété données de bactéries, de virus et d'autres microorganismes pourrait être importante pour mener une vie saine, et selon laquelle la susceptibilité au diabète de type 1 et à d'autres troubles auto-immuns pourrait, en fait, découler d'une exposition trop limitée à ces agents.

Dans cette recherche, des équipes dirigées par Li Wen, à la faculté de médecine de l'université Yale, et Alexander V. Chervonsky, à l'université de Chicago, ont étudié des souris qui, dans une situation normale, ne deviendraient pas diabétiques. Cependant, élevées dans un milieu sans germes, ces souris deviennent gravement diabétiques. Les chercheurs ont pu établir que l'environnement microbien était responsable de cette différence, car les souris exposées à des bactéries intestinales courantes présentaient un risque de diabète moins élevé. (Les bactéries auxquelles les souris étaient exposées étaient, en fait, des microbes inoffensifs souvent présents dans l'intestin humain.)

Selon les résultats de l'étude, l'interaction entre les microbes intestinaux et le système immunitaire primaire peut en quelque sorte modifier le risque de diabète de type 1. Lors de ces expériences, l'exposition à certaines bactéries a déclenché une réponse du système immunitaire des souris. On pense que cette réponse, même si on ne la comprend pas tout à fait, préviendrait les troubles auto-immuns. C'est pourquoi les scientifiques avancent qu'une exposition sécuritaire et mesurée à certaines bactéries pourrait bel et bien réduire le risque de troubles immunitaires.

« Les résultats de cette étude nous donnent une nouvelle avenue à explorer, affirme le vice-président directeur de la recherche de la FRDJ, A. Insel, MD. Puisque le taux annuel de diabète de type 1 aux États-Unis et dans de nombreux pays du monde atteint les 3 %, chaque nouvelle piste est importante. Cette recherche nous incite à chercher à mieux comprendre l'influence de la flore bactérienne de notre organisme sur les défenses immunologiques de l'hôte et les réponses qui provoquent une résistance au déclenchement du diabète de type 1. Une telle compréhension pourrait ouvrir la voie à de nouvelles démarches thérapeutiques de prévention. »

**Fait saillant :**

Des bactéries intestinales courantes peuvent parfois interagir avec le système immunitaire précoce (inné) pour modifier le risque de diabète de type 1, une découverte qui soutient l'hypothèse de l'hygiène.

**Des chercheurs qui étudient le diabète découvrent un déclencheur précoce de l'auto-immunité**

Des chercheurs financés par la faculté de médecine de l'université Stanford ont démontré que la protéine interféron alpha (IFN- $\alpha$ ), une molécule de signal immunologique, est un initiateur précoce de l'attaque auto-immune responsable du diabète de type 1. La découverte, chez les souris, a jeté une nouvelle lumière sur l'apparition du diabète de type 1 et pourrait donner lieu à de nouvelles cibles de prévention et de traitement.

D'après les chercheurs, il était plutôt surprenant de constater toute l'importance du rôle de l'IFN- $\alpha$  dans le début du diabète de type 1. Le docteur Hugh McDevitt, scientifique principal de l'étude, explique que la principale fonction de l'IFN- $\alpha$  dans l'organisme est de lutter contre les infections virales, aiguës et chroniques, et que des formes synthétiques de la protéine sont utilisées en clinique pour traiter des maladies virales comme l'hépatite C et la grippe.

« En général, on ne pense pas à l'IFN- $\alpha$  comme à un agent pro-inflammatoire », ajoute-t-il, faisant allusion à un comportement observé dans bon nombre des autres molécules qui participent à l'apparition du diabète de type 1.

Les chercheurs ont établi l'un des rôles centraux de l'IFN- $\alpha$  au moyen de microréseaux à base d'ADN, une technique moléculaire qui peut déterminer simultanément et rapidement les taux d'expression de milliers de gènes. Les chercheurs s'intéressaient particulièrement à établir les changements de l'expression génique pendant le déclenchement du diabète. Sachant que des lymphocytes T CD4+ participent à l'attaque auto-immune précoce des cellules bêta productrices d'insuline, ils ont examiné les changements de l'expression génique de ces lymphocytes avant et après l'apparition du diabète chez des souris ayant diverses susceptibilités à la maladie. Ils ont effectué leurs titrages sur des lymphocytes T CD4+ prélevés dans les nœuds lymphatiques du pancréas, car c'est souvent là que ces cellules deviennent auto-réactives. Elles finissent par quitter les nœuds lymphatiques pour infiltrer les îlots de Langerhans, où elles provoquent l'inflammation et la destruction des cellules bêta.

### L'IFN- $\alpha$ active les gènes des lymphocytes T

L'analyse des microréseaux a révélé que de nombreux lymphocytes T CD4+ qui régulent l'expression de manière positive juste avant d'infiltrer les îlots de Langerhans, sont des gènes contrôlés par l'IFN- $\alpha$ . Les taux d'expression de plusieurs gènes contrôlés par l'IFN- $\alpha$  étaient plus élevés de manière mesurable chez des souris de quatre et six semaines qui présentent un diabète précoce agressif que chez des souris de deux semaines à une phase moins avancée de la maladie; dans un cas, elle était même 150 fois plus élevée.

### D'autres découvertes

Ce qui est peut-être le plus remarquable, c'est que les chercheurs ont pu modifier l'évolution du diabète chez les souris au moyen d'un anticorps visant à bloquer l'activité de l'IFN- $\alpha$ . De deux à trois semaines après la naissance mais bien avant l'apparition du diabète, on a injecté aux souris l'anticorps bloquant ou un anticorps témoin ne provoquant aucune interférence. Chez les souris témoins, le diabète a fait son apparition à 12 semaines de vie. Par contre, les souris traitées profitaient (en moyenne) d'un délai de quatre semaines avant l'apparition de la maladie. De plus, à 45 semaines, toutes les souris témoins, mais seulement 40 % des souris traitées, étaient devenues diabétiques.

Étant donné l'expression accrue des gènes induits par l'IFN- $\alpha$ , les chercheurs ont examiné les taux de protéine dans les nœuds lymphatiques du pancréas et exploré la principale source cellulaire de l'IFN- $\alpha$ , un type de cellule immunitaire circulante du nom de cellule dendritique plasmacytoïde.

Ils ont découvert que chez les souris de trois à quatre semaines, un âge déterminé comme critique pour l'initiation de l'auto-immunité des lymphocytes T aux antigènes des cellules bêta, tant les taux d'IFN- $\alpha$  que le nombre de cellules dendritiques productrices d'IFN- $\alpha$  étaient considérablement plus élevés que chez les souris plus jeunes. De plus, dans les nœuds lymphatiques du pancréas des souris de deux à trois semaines qui avaient reçu l'anticorps neutralisant et chez qui l'apparition du diabète avait été retardée ou évitée, les chercheurs ont observé une augmentation notable du nombre de cellules dendritiques *immatures*. Les auteurs ont expliqué que ces cellules immatures réussissent à freiner les réponses des lymphocytes T mal orientés.

### Ce qui se produit peut-être

Ensemble, ces découvertes brossent un portrait convaincant des premiers événements moléculaires susceptibles de déclencher le diabète de type 1. En temps normal, dans les nœuds lymphatiques du pancréas, l'IFN- $\alpha$  est produit par les cellules dendritiques qui rencontrent un virus envahissant. Dans ce cas, l'IFN- $\alpha$  attire l'attention vers les cellules qui devraient être évacuées de l'organisme et amorce des mesures pour éviter que d'autres cellules soient infectées. Pendant les premières phases du diabète, les auteurs pensent que ce sont des débris des cellules bêta mourantes qui activent les cellules dendritiques à produire plus d'IFN- $\alpha$ . Ce mécanisme pourrait être plus complexe chez les humains, mais la conséquence chez les souris, c'est une expression accrue des lymphocytes T CD4+ géniques contrôlés par l'IFN- $\alpha$ , l'infiltration des lymphocytes T CD4+ T dans les îlots de Langerhans du pancréas et, finalement, l'apparition du diabète.

Il y a un à-côté intéressant à la recherche de Stanford : les résultats appuient l'idée que l'infection virale elle-même pourrait être un déclencheur indépendant du processus diabétique.

« De 15 % à 18 % des enfants exposés au virus de la rubéole dans l'utérus sont atteints du diabète de type 1 avant l'âge de 18 ans », ce qui est un nombre remarquablement élevé, remarque le docteur McDevitt, en ajoutant que ces personnes présentent souvent la même fréquence élevée de gènes de susceptibilité au diabète que les enfants atteints du diabète de type 1 qui ne sont pas exposés à la rubéole pendant la grossesse. Depuis l'adoption du vaccin contre la rubéole, il a toutefois été impossible d'étudier ce phénomène frappant pendant qu'il se produit, précise-t-il, mais les données indiquent que l'exposition à la rubéole *in utero* s'accompagne d'un risque sous-jacent, partiel et peut-être insuffisant de susceptibilité génétique au diabète de type 1. »



Parmi les prochaines étapes importantes, il faudra établir lesquels des nombreux gènes d'IFN- $\alpha$  participent à l'initiation du processus diabétique. Les souris comptent 14 gènes d'IFN connus, tandis qu'il y en a 13 chez les humains. Lorsqu'on aura obtenu la réponse, les chercheurs pourront commencer à mettre au point des stratégies plus perfectionnées pour bloquer les actions de ces molécules.

L'étude a été publiée l'été dernier dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Collaboraient avec le docteur McDevitt Qing Li, Baohui Xu et Sara Michie, de la faculté de médecine de Stanford en Californie, Kathleen Rubins, ancienne scientifique de Stanford devenue boursière en recherche au *Massachusetts Institute of Technology*, et Robert Schreiber de la faculté de médecine de Washington à St. Louis, au Missouri.

### Fait saillant :

La protéine interféron alpha, qui n'est généralement pas associée aux maladies auto-immunes, semble être un initiateur essentiel de la cascade d'événements qui débouchent sur le diabète de type 1.

## Une nouvelle thérapie aux antigènes assure une survie à long terme des îlots de Langerhans greffés, sans immunosuppression

La greffe d'îlots de Langerhans humains est une thérapie prometteuse pour les patients atteints du diabète de type 1. Après avoir reçu des infusions d'îlots sains d'un pancréas de donneurs cadavériques, la plupart des receveurs profitent non seulement d'une période d'autonomie complète sans insuline, mais également d'une amélioration à long terme du contrôle de la glycémie et d'une diminution considérable du risque d'épisodes d'hypoglycémie mettant la vie en danger. Cependant, les patients qui subissent cette intervention doivent constamment prendre des immunosuppresseurs pour éviter que leur organisme rejette les nouveaux îlots, et ces médicaments peuvent provoquer des effets secondaires et être toxiques pour les cellules bêta productrices d'insuline.

Pour contourner ce besoin continu d'immunosuppression, des chercheurs qui s'intéressent au diabète ont exploré des moyens pour que le système immunitaire des receveurs accepte entièrement les tissus des donneurs, afin d'obtenir une « tolérance propre au donneur ». Comme on l'explique dans la revue *Proceedings of the National Academy of*

*Sciences*, des chercheurs subventionnés par la FRDJ se sont rapprochés de ce jalon important.

Les scientifiques Stephen D. Miller, Xunrong Luo et leurs collègues de la faculté de médecine Feinberg de l'université Northwestern à Chicago, ont mis au point un moyen efficace de prévenir le rejet des îlots de Langerhans chez des souris diabétiques, sans recourir à l'immunosuppression toxique. Selon les auteurs, puisqu'il n'est pas nécessaire de recourir à l'immunosuppression et qu'on évite les toxicités connexes, ce protocole est une thérapie potentielle très attrayante dans le cadre des greffes d'îlots de Langerhans.

« Actuellement, les greffes d'îlots de Langerhans prélevés chez des personnes décédées représentent la seule solution pratique pour remplacer les cellules d'îlots de Langerhans », mais l'intervention s'associe à de fortes réponses immunes contre le donneur et rend le patient vulnérable à des infections opportunistes et peut-être à un cancer, explique le docteur Miller, investigateur principal de l'étude. « Par conséquent, la mise au point d'un protocole de tolérance propre au donneur, sans immunosuppression, est hautement souhaitable dans l'objectif plus vaste de trouver un moyen sécuritaire et efficace de guérir le diabète de type 1 chez les humains. »

Pour induire la tolérance, le docteur Miller et ses collègues ont utilisé un traitement unique spécifique des antigènes (un antigène est une substance qui peut déclencher une réponse immune). Les antigènes qui les intéressaient étaient des protéines, les molécules MHC, et plus précisément celles des donneurs d'îlots de Langerhans. Les protéines MHC, qui jouent un rôle central dans le rejet des tissus, sont exprimées à la surface des cellules et contribuent à distinguer les auto-antigènes des antigènes étrangers.

### D'abord les cellules de la rate, puis celles des îlots de Langerhans

Les chercheurs ont d'abord isolé des splénocytes, un type de globules blancs sous forme d'antigènes, de la rate de donneurs d'îlots de Langerhans, puis les ont traitées avec un produit chimique connu pour nuire à la communication entre cellules. Les splénocytes traitées chimiquement, qui demeurent intactes mais présentent un profil immunologique modifié, ont ensuite été injectées à des souris diabétiques sept jours avant et un jour après que la souris eût subi une greffe de cellules d'îlots de Langerhans.

Seulement deux infusions de splénocytes traitées de donneurs ont favorisé une survie prolongée des îlots de Langerhans des donneurs, même si aucun immunosuppresseur n'était ajouté au protocole pour bloquer la réponse immunitaire. Ainsi, 70 % des receveurs d'îlots de Langerhans ont obtenu une survie indéfinie des greffes, c'est-à-dire que les îlots greffés ont survécu plus de 100 jours.

« Le fort pourcentage de receveurs d'îlots profitant d'une survie indéfinie des greffes nous a quelque peu surpris, confie le docteur Miller, surtout lorsqu'on sait qu'un pourcentage très élevé de lymphocytes T chez les souris, soit environ 5 %, réagissent contre toute discordance complète des cellules MHC. Nous croyons que notre succès reflète le potentiel d'induction de la tolérance de cette méthode. »

### D'autres résultats

Les îlots survivants produisaient également de grandes quantités d'insuline dans les deux semaines suivant la greffe, et une forte sécrétion d'insuline s'est poursuivie à long terme.

Par contre, si on administrait aux souris des splénocytes non traitées d'une autre souris que le donneur, on n'observait pas ces bienfaits, ce qui indique que la protection est propre au donneur et dépend étroitement du traitement chimique utilisé. En définitive, les chercheurs ont démontré que leur traitement à base d'antigènes avait suscité une absence de réponse immunitaire soutenue chez les receveurs d'îlots de Langerhans, c'est-à-dire qu'une fois la tolérance à la greffe établie, elle devenait permanente. Pour confirmer cette observation, les chercheurs ont démontré que lorsqu'une deuxième greffe du même donneur était implantée à la souris profitant d'une survie à long terme des îlots, cette souris acceptait la greffe sans autres interventions thérapeutiques.

### Fait saillant :

Chez des souris diabétiques, les chercheurs ont mis au point un nouveau moyen efficace de prévenir le rejet des îlots de Langerhans greffés, sans recourir aux immunosuppresseurs. Le protocole possède un solide potentiel thérapeutique dans le cadre des greffes d'îlots de Langerhans humains.

### Les résultats expliqués

D'autres expériences indiquent que les splénocytes traitées pourraient induire la tolérance en provoquant une diminution de l'activité des lymphocytes T effecteurs et une augmentation de l'activité des lymphocytes T régulateurs. D'après les chercheurs, ces deux types de lymphocytes, les premiers orchestrant les réponses immunes et les deuxièmes, les

supprimant, interagissaient probablement en synergie pour établir la tolérance aux molécules MHC du donneur.

« Il est possible, ont-il expliqué, que les lymphocytes T spécifiques effecteurs soient maintenus dans un état d'anergie [ou de non-réponse] en raison de leur interaction continue avec la greffe tolérée. »

Les chercheurs mettront maintenant à l'essai la stratégie d'induction à la tolérance chez des souris atteintes du diabète auto-immun. (Dans l'étude publiée, le diabète était induit chimiquement, et les souris étaient autrement en santé.) Le docteur Miller a affirmé que son équipe tentera de guérir le diabète manifeste non seulement en induisant la tolérance des cellules d'îlots greffées, mais également en vainquant l'auto-immunité intrinsèque du receveur. Leur démarche inclura le recours au splénocytes traitées qui contiennent à la fois les antigènes du donneur (pour prévenir le rejet des îlots de Langerhans greffés par les lymphocytes T qui agissent contre les cellules MHC du donneur) et les antigènes des cellules bêta (pour supprimer la réponse autoréactive des lymphocytes T qui détruit les cellules bêta à l'origine). Les chercheurs ont décidé de faire appel à une démarche mixte, car les premières expériences ont révélé que l'induction de la tolérance des antigènes MHC seuls ne favorise pas la disparition du diabète.

### Des recherches connexes

L'équipe du docteur Miller cherche également à déterminer si des cellules immunitaires traitées chimiquement peuvent servir à induire la tolérance aux greffes d'îlots hétérologues, c'est-à-dire des greffes entre diverses espèces. Comme il le dit si bien : « Peut-on tolérer les greffes d'îlots de Langerhans provenant d'une autre espèce sur des souris, telles que des îlots de Langerhans de rats greffées aux souris ? » Dans l'affirmative, on pourrait « appuyer la possibilité d'utiliser des porcs transgéniques comme source d'îlots à greffer aux humains. »

La stratégie d'induction de la tolérance décrite dans le présent rapport est en cours d'évaluation pour le traitement d'autres maladies auto-immunes. Au printemps 2009, les chercheurs prévoient lancer un essai clinique de phase I/IIa chez des patients atteints de sclérose en plaques. L'étude évaluera l'induction de la tolérance à des auto-antigènes du cerveau, conformément au protocole du docteur Miller. Selon le docteur Miller, une réussite ouvrirait ensuite la voie à des tests sur le protocole d'induction de la tolérance chez les patients atteints du diabète de type 1 qui subissent une greffe d'îlots de Langerhans. ■



ENSEMBLE, NOUS POUVONS  
maîtriser le diabète  
simplesvictoires™

