

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



Dans ce numéro :

- Un nouveau domaine d'étude important : l'épigénétique du diabète de type 1
- Une nouvelle bithérapie à la gastrine supprime le diabète chez les souris
- Le diabète de type 1 et la maladie cœliaque ont un lien génétique

Explorer la base épigénétique des complications du diabète

Deux nouvelles études financées par la FRDJ donnent d'importants aperçus du rôle de l'épigénétique dans l'apparition des complications vasculaires du diabète, comme les maladies cardiaques et l'atteinte des petits vaisseaux sanguins dans les yeux et les reins. Ces découvertes ouvrent de nouvelles voies pour le traitement et la prévention de ces complications courantes.

L'épigénétique est un mécanisme biologique selon lequel les cellules s'adaptent aux changements de l'environnement, pour le meilleur ou pour le pire. Le meilleur exemple de l'épigénétique est peut-être le processus de différenciation des cellules. À mesure que l'embryon grossit et se divise, de nombreuses cellules deviennent spécifiques, telles que les cellules cutanées ou les cellules musculaires. Des facteurs épigénétiques favorisent ce processus en désactivant certains gènes et en activant d'autres. C'est une étape nécessaire dans la spécialisation des cellules, car chacune contient les mêmes compléments de gène.

Lors de ces nouvelles études, les chercheurs ont repéré dans les cellules des mécanismes épigénétiques qui entraînent une surexpression des gènes et ouvrent la voie aux complications vasculaires.

D'après madame Helen Nickerson, Ph. D., directrice scientifique du programme des complications de la FRDJ, ces découvertes ont une double importance : « D'abord, elles pourraient contribuer à expliquer l'apparition des complications du diabète étape par étape pour ce qui est de leurs effets

soutenus, comme l'inflammation ou d'autres changements cellulaires. Un deuxième résultat, plus fascinant, pourrait avoir des répercussions plus vastes, car il laisse entrevoir des voies d'explication de la mémoire métabolique, ou mémoire hyperglycémique. » Madame Nickerson a expliqué que la mémoire métabolique était apparente dans deux essais cliniques marquants : l'essai DCCT sur le contrôle et les complications du diabète et l'essai EDIC sur l'épidémiologie des interventions et des complications du diabète, car les patients qui obtenaient un contrôle rapide et rigoureux de leur diabète étaient mieux protégés de complications comme la rétinopathie que ceux qui parvenaient à ce contrôle plus tard. « Même s'il a fini par atteindre des taux d'A1c similaires, le deuxième groupe présentait tout de même une incidence et une progression plus élevées de complications. »

Elle a ajouté qu'à long terme, la FRDJ pourrait peut-être se servir de la meilleure compréhension de la mémoire métabolique non seulement pour traiter les complications du diabète de type 1, mais également pour les supprimer. De grands essais cliniques démontrent l'existence de la mémoire métabolique, et cette nouvelle recherche donne des indices qui pourraient planter le décor d'autres études.

« L'épigénétique est un nouveau domaine d'exploration du diabète », a-t-elle poursuivi, soulignant qu'il y a probablement plusieurs mécanismes épigénétiques différents qui entraînent des changements de l'expression génétique. « C'est un territoire bien exploré dans d'autres maladies, mais à peu près vierge pour ce qui est du diabète et de ses complications. »

Les pics de glycémie provoquent des modifications épigénétiques persistantes

Une étude, publiée dans le *Journal of Experimental Medicine* et dirigée par Michael Brownlee, directeur du centre international de recherche sur les complications du diabète de la FRDJ à l'*Albert Einstein College of Medicine* de New York, a révélé un mécanisme épigénétique qui pourrait expliquer le lien entre les fluctuations de la glycémie et le risque accru de complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques. Cette recherche est la première à démontrer que les pics de glycémie provoquent des modifications épigénétiques durables dans un gène précis et que l'expression accrue de ce



gène déclenche une cascade d'événements culminant par l'activation de plusieurs gènes inflammatoires. Ces changements persistent même pendant les périodes subséquentes de glycémie normale.

D'un point de vue pratique, l'étude a deux conséquences importantes pour les personnes atteintes du diabète de type 1 :

- Premièrement, il est important d'assurer un contrôle rigoureux de la glycémie, non seulement pour réduire la glycémie moyenne, mais également pour éviter les pics de glycémie en vue de prévenir les complications cardiovasculaires. Pour ce faire, certains chercheurs ont proposé d'assurer une surveillance quotidienne plus étroite de la glycémie. D'autres pensent qu'il faudra utiliser de nouvelles interventions thérapeutiques, comme un pancréas artificiel, et une meilleure observation du traitement par les patients.
- Deuxièmement, les chercheurs pourraient être en mesure de cibler les modifications épigénétiques afin de réduire l'inflammation au minimum et de limiter l'atteinte cardiovasculaire.

L'équipe internationale de chercheurs a lancé cette étude en partie pour expliquer pourquoi de nombreux patients qui réduisent leur glycémie moyenne présentent tout de même des complications du diabète. Ils ont postulé que des modifications épigénétiques précises se produisent pendant les périodes d'hyperglycémie et persistent même après le retour à la normale.

Pour simuler les pics de glycémie, monsieur Brownlee et ses collègues ont plongé des cellules aortiques dans un milieu riche en glucose pendant 16 heures, puis dans un médium normal pendant six jours.

Les cellules présentaient une augmentation de l'expression du gène p65 et une plus grande activité d'une protéine qui stimule l'expression génique. Toutes ces modifications, c'est-à-dire à la fois les modifications épigénétiques et les modifications à l'expression génique, se sont maintenues pendant les six jours où les cellules conservaient une glycémie normale. Cependant, en bloquant la protéine responsable de cette réaction en chaîne, les chercheurs ont pu éviter toutes les issues négatives.

Les mécanismes épigénétiques en présence de diabète et d'inflammation

La deuxième étude, publiée dans le *Journal of Biological Chemistry*, a également établi un rôle épigénétique pour les complications du diabète. Des scientifiques de la FRDJ à l'institut de recherche Beckman de *City of Hope* à Duarte, en Californie, ont découvert qu'une modification de l'ADN, induite par la même enzyme qui était activée dans l'étude de Brownlee, favorise les événements pro-inflammatoires dans un type de globules blancs.

Selon les chercheurs, puisque la fixation des globules blancs à la paroi des vaisseaux sanguins est une étape essentielle dans l'apparition de l'inflammation et de maladies comme l'athérosclérose, ou durcissement des artères, les résultats indiquent que l'enzyme joue un rôle essentiel dans ces maladies.

Le scientifique principal Rama Natarajan, Yan Li et leurs collègues ont entrepris de déterminer les mécanismes d'ADN liant ces enzymes à l'activation des gènes pro-inflammatoires associés au diabète et à ses complications. D'après leurs résultats, l'hyperglycémie participe véritablement à la séquence des événements. Par exemple, dans les globules blancs où l'enzyme à l'étude n'était plus active, les chercheurs ont observé une diminution significative de l'activation des gènes pro-inflammatoires par la molécule RAGE, liée à la rétinopathie, à la néphropathie, à la neuropathie et aux maladies cardiaques secondaires au diabète, de même qu'à des maladies non diabétiques comme la maladie d'Alzheimer et le cancer.

Par conséquent, ils avancent que l'enzyme pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique des maladies inflammatoires, y compris le diabète et certaines maladies métaboliques.

La recherche épigénétique et les initiatives de la FRDJ

Afin que ces études et des avancées connexes de la recherche fassent progresser l'objectif absolu de trouver un moyen de guérir le diabète de type 1 et ses complications, la FRDJ finance une série de projets portant sur la base épigénétique des complications. La FRDJ a récemment organisé un atelier interne pour étudier la nécessité d'engager des dialogues coopératifs entre le milieu de la recherche sur les complications du diabète de type 1 et celui de la recherche en biologie épigénétique.

Fait saillant :

Certaines des complications courantes du diabète de type 1 peuvent avoir une base épigénétique. La FRDJ finance activement ce domaine d'étude prometteur parce qu'il pourrait fournir de nouvelles démarches pour prévenir et supprimer les complications du diabète.

Un nouveau traitement régénérateur supprime le diabète chez les souris

Un traitement au moyen de deux médicaments rétablit partiellement le nombre de cellules bêta productrices d'insuline du pancréas de souris diabétiques et en ralentit la destruction auto-immune, au point de rétablir une glycémie normale et de supprimer le diabète.

L'étude, publiée dans la revue *Diabetes*, était financée par des subventions de la FRDJ et de Transition Therapeutics Inc., l'un des partenaires industriels en recherche-développement de la FRDJ.

D'après les chercheurs, dirigés par Alex Rabinovitch, MD, à l'université de l'Alberta à Edmonton, les résultats laissent croire que les deux médicaments s'allient pour cibler à la fois les mécanismes cellulaires qui favorisent la croissance et la survie des cellules bêta, ainsi que les mécanismes immunologiques qui détruisent les cellules bêta dans le diabète de type 1. Ainsi, le recours aux deux médicaments constitue une stratégie prometteuse pour supprimer la perte des cellules bêta chez les personnes diabétiques.

Madame Patricia Kilian, Ph. D., directrice du programme de régénération de la FRDJ, a décrit les résultats de l'étude de « captivants et inattendus », car la bithérapie avait des effets positifs tant en matière de régénération que d'auto-immunité. Elle considère l'étude unique, car c'est la première à mettre à l'essai cette bithérapie (la gastrine et le peptide 1 semblable au glucagon, ou GLP-1) chez les souris diabétiques et à révéler qu'elle supprime le diabète plutôt que de simplement le prévenir.

« Il reste de nombreuses choses à déterminer, a ajouté madame Kilian, mais l'étude appuie le recours de la bithérapie à la gastrine dans le cadre d'un essai clinique chez les humains, ce qui s'insère tout à fait dans la mission de la FRDJ. »

L'historique et la démarche

Le GLP-1 et la gastrine font partie des facteurs de croissance des cellules bêta les plus prometteurs à être mis à l'essai en vue de leur usage thérapeutique chez les personnes diabétiques. Le GLP-1 est une protéine produite par les cellules intestinales après l'ingestion d'aliments. Il stimule, entre autres, la production d'insuline par le pancréas. Chez les souris, il est démontré qu'il favorise la fonction, la survie et la croissance des cellules bêta. La gastrine, également une protéine produite par le tube digestif, stimule aussi la production d'insuline, mais elle provoque la formation des nouvelles cellules productrices d'insuline par les cellules du conduit pancréatique.

Dans les trois à six jours suivant l'apparition du diabète, le docteur Rabinovitch et ses collègues ont traité les souris à l'aide de GLP-1 et de gastrine, administrés seuls ou ensemble. Ils ont mesuré la glycémie une fois par semaine pendant le traitement puis jusqu'à cinq semaines après le traitement. Au bout de huit semaines, les chercheurs ont mesuré la quantité d'insuline dans le pancréas et évalué si le nombre de cellules productrices d'insuline avait augmenté ou diminué.

Des découvertes majeures

La bithérapie a rétabli une glycémie normale chez 11 des 13 souris. Par conséquent, les souris ont pris du poids en

vieillissant, à un taux similaire à celui observé chez les souris non diabétiques. Par contre, aucun des deux médicaments utilisés seuls n'a rétabli une glycémie normale chez un nombre important de souris. « La surprise, a précisé le docteur Rabinovitch, c'est qu'on n'a pas eu besoin d'immunosuppresseurs. Le GLP-1 et la gastrine ont suffi, ensemble, à rétablir la masse des cellules bêta dans le pancréas et à interrompre la destruction auto-immune des cellules bêta chez les souris diabétiques. »

La bithérapie a eu un effet prononcé sur la quantité d'insuline produite par le pancréas. Par exemple, de faibles doses de GLP-1 associées à la gastrine ont triplé la quantité d'insuline. Chez les souris qui recevaient de fortes doses de GLP-1 associé à la gastrine, la quantité d'insuline dans le pancréas a quintuplé, atteignant environ 74 % du taux normal.

La bithérapie a également accru la masse des cellules bêta. L'examen du pancréas a révélé que les îlots de Langerhans étaient abondants dans les cellules bêta contenant de l'insuline. Cependant, ces changements découlaient moins de la réplication des cellules productrices d'insuline existantes que de la diminution de la mort des cellules bêta (attribuable au GLP-1) et de l'augmentation de la production de nouvelles cellules bêta provenant des cellules du conduit pancréatique (attribuable à la gastrine).

Selon d'autres observations, la bithérapie a modifié la réponse auto-immune contre les cellules bêta. Par exemple, les auto-anticorps orientés contre l'insuline n'étaient pas décelables chez les souris qui recevaient du GLP-1 et de la gastrine, mais ils étaient présents avant le traitement et atteignaient des taux très élevés chez les souris témoins. Dans le cadre d'un essai de « transfert adoptif », les chercheurs ont associé des cellules immunitaires responsables du diabète à des cellules immunitaires de souris qui avaient reçu la bithérapie, puis ont transféré les deux types de cellules à des souris qui auraient dû devenir rapidement diabétiques. Ils ont plutôt découvert que l'apparition du diabète pouvait être retardée de 107 jours. D'après les scientifiques : « Ces résultats laissent supposer une activité des cellules immunorégulatrices » chez les souris traitées au moyen de la bithérapie.

Dans une autre série d'expériences au cours desquelles on a greffé des cellules productrices d'insuline à des souris qui avaient reçu la bithérapie immédiatement après la greffe, les greffes ont réussi chez la majorité des souris (sept sur huit), même lorsqu'elles étaient conçues pour échouer. Encore une fois, ce résultat indique que d'une façon ou d'une autre, le traitement régularise la réponse auto-immune contre les cellules bêta.

Les chercheurs ont observé que, même si les globules blancs avaient infiltré les greffes d'îlots de Langerhans chez les souris traitées par bithérapie, les cellules bêta n'étaient pas détruites,



ce qu'ils jugent particulièrement important. Ils devront déterminer la raison de cet effet pour établir le plein potentiel thérapeutique de la bithérapie.

Les applications pratiques et les prochaines étapes

Dans le domaine de la régénération, l'application évidente de cette intervention consiste à traiter les personnes atteintes du diabète de type 1 à l'aide de la bithérapie afin de promouvoir la croissance de nouvelles cellules bêta chez les patients et de rétablir une masse fonctionnelle de cellules bêta.

La FRDJ travaille également avec le docteur Rabinovitch à mettre au point d'autres stratégies de régénération des cellules bêta. L'une de ces démarches, pour laquelle le docteur Rabinovitch a reçu une subvention de deux ans, consiste à élever les taux de gastrine et de GLP-1 présents naturellement dans l'organisme, à l'aide de produits régénérateurs de nouvelle génération.

« Au lieu d'administrer la gastrine, une grosse protéine, a précisé madame Kilian, on peut aussi utiliser des petites molécules. C'est une autre stratégie pour parvenir au même résultat. » Ainsi, on accroît les taux de GLP-1 et de gastrine indirectement, au moyen de composés de prochaine génération. Selon les données précliniques présentées par le docteur Rabinovitch l'an dernier, les souris diabétiques pourraient être guéries par un groupe de nouveaux médicaments, tous deux « sans danger et pouvant être administré sous forme de comprimé. »

Les prochaines étapes consisteront à transformer ces observations en essais cliniques de validation chez les personnes atteintes du diabète de type 1.

Ces observations possèdent ainsi plusieurs applications théoriques, et plusieurs étayent les efforts de la FRDJ dans le domaine du remplacement. Par exemple, on pourrait faire incuber les deux facteurs de croissance *in vitro* avec des îlots de Langerhans humains isolés, avec des cellules du conduit pancréatique qui pourraient autrement être rejetées ou avec ces deux types de tissus pour accroître le total des cellules bêta disponibles pour la greffe d'îlots de Langerhans. Après la greffe, on pourrait aussi administrer les deux agents à des receveurs de greffes d'îlots de Langerhans afin de favoriser la croissance de nouvelles cellules bêta dans la greffe.

Le potentiel de la gastrine comme agent régénérateur continue d'être exploré à d'autres égards. L'essai clinique de phase IIa de Transition Therapeutics sur la gastrine associée au facteur de croissance EGF a démontré l'amélioration d'importantes mesures du contrôle de la glycémie chez les personnes atteintes du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Transition Therapeutics s'est ensuite alliée à la société pharmaceutique Eli Lilly pour mettre au point des traitements à base de gastrine à l'aide de sa technologie exclusive.

Fait saillant :

La bithérapie au GLP-1 et à la gastrine normalise la glycémie chez les souris diabétiques en augmentant la masse des cellules bêta et en réduisant la réponse auto-immune. Ces observations étayent le recours à cette bithérapie dans le cadre d'essais cliniques chez des humains.

Le diabète de type 1 et la maladie cœliaque liés par les mêmes marqueurs génétiques

Des scientifiques de l'université de Cambridge et de Barts ainsi que de la faculté de médecine et de dentisterie de Londres confirment que le diabète de type 1 et la maladie cœliaque semblent partager la même origine génétique

Leurs découvertes, exposées dans *The New England Journal of Medicine*, ont permis de dépister sept régions chromosomiques que partagent les deux maladies. Cette recherche indique que le diabète de type 1 et la maladie cœliaque pourraient être causés par des mécanismes sous-jacents communs comme l'atteinte tissulaire reliée à l'auto-immunité et l'intolérance à des antigènes diététiques (des substances étrangères qui déclenchent une réponse immune).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui incite l'organisme à attaquer les cellules productrices d'insuline du pancréas. La maladie cœliaque, également une maladie auto-immune, s'attaque à l'intestin grêle et est déclenchée par la consommation de gluten, une protéine contenue dans le blé, l'orge, le seigle et les grains céréaliers. Le développement et l'anatomie de l'intestin grêle et du pancréas sont étroitement liés, et le système immunitaire de l'intestin partage des liens avec les nœuds lymphatiques du pancréas.

Afin d'évaluer les similarités et différences génétiques entre ces deux troubles inflammatoires, les chercheurs ont étudié environ 20 000 échantillons d'ADN de personnes atteintes du diabète de type 1, de la maladie cœliaque ou d'aucune de ces deux maladies (pour former un groupe témoin). Les chercheurs, financés par la FRDJ, la *Wellcome Trust* et *Celiac UK*, pensent que la région chromosomique partagée pourrait régulariser la manière dont le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules productrices d'insuline du pancréas et l'intestin grêle. Selon leurs résultats, le diabète de type 1 et la maladie cœliaque partageraient non seulement des causes génétiques, mais auraient également des déclencheurs environnementaux similaires.

Le professeur David van Heel, de l'université Barts et de la faculté de médecine et de dentisterie de Londres, a confié :

« Ces résultats indiquent que des mécanismes communs sont responsables de la maladie cœliaque et du diabète de type 1. Nous ne nous attendions pas à constater un taux si élevé de facteurs de risque génétiques partagés. »

Le professeur John Todd, de l'université de Cambridge, a affirmé : « La prochaine étape consiste à comprendre comment ces gènes de susceptibilité touchent le système immunitaire et à continuer d'explorer les facteurs environnementaux qui peuvent modifier le risque de diabète de type 1, lequel résulte d'une interaction terriblement complexe entre la nature et l'acquis. »

Richard A. Insel, MD, vice-président directeur de la recherche de la FRDJ, a déclaré : « Ces études démontrent que le diabète de type 1 et la maladie cœliaque se chevauchent beaucoup plus qu'on ne le croyait d'un point de vue génétique,

ce qui contribue à expliquer la forte prévalence de ces deux maladies chez les mêmes personnes. Elles ouvrent de nouvelles voies pour comprendre la cause et les mécanismes des deux maladies. »

Ensemble, le diabète de type 1 et la maladie cœliaque touchent environ un pour cent de la population. ■

Fait saillant :

Puisqu'ils partagent plusieurs zones chromosomiques, le diabète de type 1 et la maladie cœliaque ont une empreinte génétique similaire, ce qui laisse supposer une même cause sous-jacente.



ENSEMBLE, NOUS POUVONS
maîtriser le diabète

 **simplesvictoires™**



Bayer HealthCare
Diabetes Care