

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



**Dans ce numéro :**

- Des progrès dans le domaine des cellules souches
- Un gène chez les souris pourrait fournir des indices sur les traitements chez les humains
- Bientôt un essai clinique sur les lymphocytes T régulateurs

**Produire des précurseurs des cellules bêta à partir de cellules souches**

Au moyen d'une méthode de dépistage novatrice, Shuibing Chen et ses collègues du *Harvard Stem Cell Institute*, des chercheurs financés par la FRDJ, ont dépisté une petite molécule qui peut contribuer à inciter des cellules souches embryonnaires humaines à devenir des cellules bêta productrices d'insuline

Lorsque les cellules souches embryonnaires se liaient à la molécule et à un facteur de croissance clé, près de la moitié d'entre elles se transformaient en une cellule précurseure précoce essentielle d'où toutes les cellules spécialisées du pancréas sont dérivées, y compris les cellules bêta. D'autres recherches visant à former des cellules précurseures de l'insuline à partir de cellules souches embryonnaires se sont révélées beaucoup moins efficaces.

Les cellules souches embryonnaires peuvent se transformer en tout type de cellule ou de tissu lorsqu'elles arrivent à maturité et font miroiter la promesse de se transformer en cellules sécrétrices d'insuline qu'on pourrait greffer aux personnes atteintes du diabète de type 1.

En découvrant un meilleur moyen de produire des cellules progénitrices du pancréas à partir de cellules souches embryonnaires humaines, cette recherche pourrait permettre de déterminer des moyens plus rapides et moins coûteux de produire le lot important et illimité de cellules bêta nécessaires pour les mises à l'essai et les traitements.

Cette recherche, dont les résultats sont publiés dans la revue *Nature Chemical Biology*, était financée par une bourse de recherche postdoctorale attribuée à la docteure Chen au

laboratoire du docteur Douglas Melton, l'un des scientifiques les plus réputés dans le monde pour ses recherches sur les cellules souches.

**Comment et pourquoi**

Adaptant une méthode largement utilisée pour trouver de nouveaux médicaments, la docteure Chen et ses collègues ont passé au crible une bibliothèque de 5 000 composés chimiques différents afin d'évaluer la capacité d'accroître la production d'une cellule précurseure clé du pancréas à partir de cellules souches embryonnaires. La démarche de la docteure Chen se distinguait, car sa recherche portait sur les petites molécules plutôt que sur les facteurs de croissance et les composés connexes habituels. D'ordinaire, ces inducteurs de petites molécules coûtent moins cher à produire et, d'après la plupart des experts, sont plus faciles à contrôler et peut-être plus efficaces pour orienter la différenciation des cellules souches.

La docteure Chen s'est donné comme objectif à long terme de repérer la bonne association de composés pour lui permettre d'imiter les signaux naturels se produisant pendant le développement du pancréas. Forte de cette information, elle espère créer un protocole utile d'un point de vue clinique pour différencier les cellules souches afin qu'elles deviennent des cellules bêta fonctionnelles pouvant être greffées.

**Les principales constatations**

Un composé, l'ILV, s'est distingué en raison de sa capacité de rapprocher les cellules souches embryonnaires des cellules bêta. L'ILV orientait la différenciation d'une population de cellules souches de départ vers l'étape suivante, celle des cellules progénitrices du pancréas. Cet effet est devenu plus prononcé (un plus grand nombre de cellules progénitrices s'est formé) lorsqu'une plus grande partie du composé a été utilisé, puis combiné à un facteur de croissance précis.

Les chercheurs ont également démontré qu'avec l'ajout d'agents supplémentaires, les cellules souches pouvaient se transformer encore davantage en diverses cellules matures du pancréas, y compris celles qui produisent l'insuline.

Des tests sur des animaux ont solidement étayé le potentiel de l'ILV. En effet, lorsque des cellules souches traitées à l'ILV étaient transplantées à des souris, certaines cellules devenaient matures et commençaient à produire à la fois de l'insuline et du

peptide C, ce qui indique que les cellules souches traitées à l'ILV et au facteur de croissance sont « en mesure de progresser dans le programme de différenciation pancréatique *in vivo* [après leur transplantation dans un organisme]. »

#### À venir

Les chercheurs s'attacheront ensuite à repérer, à chaque étape de la voie de différenciation, d'autres petites molécules susceptibles de promouvoir le développement de cellules souches embryonnaires en cellules bêta. Des études s'imposent pour déterminer la phase cellulaire idéale pour effectuer la transplantation, c'est-à-dire la phase qui assurera la meilleure issue possible aux personnes diabétiques.

#### Fait saillant :

Des chercheurs ont mis au point un moyen plus efficace de produire des cellules souches plus avancées dans la voie pour devenir des cellules bêta productrices d'insuline. Cette découverte constitue un progrès important vers la production du grand nombre de cellules bêta nécessaires pour les mises à l'essai ainsi que pour le traitement des personnes atteintes du diabète de type 1.

#### Un gène qui contribue à l'apparition de l'auto-immunité

Des chercheurs de l'université de la Caroline du Nord à Chapel Hill, financés par la FRDJI, ont repéré un gène chez des souris diabétiques, lequel explique les modifications auto-immunes responsables de l'apparition du diabète de type 1.

Ce gène, le MerTK, semble bloquer les premières tentatives du système immunitaire à contrôler l'auto-immunité qui, si elle n'est pas contrôlée, finit par provoquer l'apparition du diabète. Les chercheurs ont démontré que ce gène précis empêchait la suppression des lymphocytes T sensibilisés à attaquer les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas. S'il est établi que le MerTK joue un rôle similaire chez les humains, ce gène pourrait devenir une nouvelle cible des médicaments afin de traiter ou même de prévenir le diabète de type 1.

L'étude, dont les résultats ont été publiés dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*, était dirigée par Roland Tisch, Ph. D., titulaire d'une bourse de la FRDJI en 2008.

#### Le gène MerTK et l'auto-immunité

Monsieur Tisch et ses collègues avaient déjà établi que le MerTK régularise le comportement des cellules présentant l'antigène, des cellules immunitaires importantes. Ces cellules interagissent constamment avec diverses molécules de l'organisme et assument une fonction « de démonstration ». Par exemple, lorsqu'elles rencontrent une protéine étrangère, elles transmettent l'information relative à cette protéine aux lymphocytes T du système immunitaire, qui agissent pour se débarrasser de cette menace potentielle. Les cellules

présentant l'antigène traitent également les protéines naturelles comme l'insuline, mais la réponse est alors très différente. Pendant les premières phases de développement des personnes en bonne santé, les lymphocytes T qui réagissent à l'insuline sont ciblés en vue d'être supprimés afin de ne pas déclencher le processus d'auto-immunité. Cependant, chez les personnes atteintes du diabète de type 1, ces lymphocytes T ne sont pas tous éliminés et finissent par se frayer un passage jusqu'au pancréas, où ils se mettent à causer des dommages.

Les chercheurs se sont posé la question suivante : Si le gène MerTK contrôle les cellules présentant l'antigène, pourrait-il aussi contribuer à l'apparition du diabète de type 1 par un mécanisme similaire ? Pour évaluer le rôle du MerTK, monsieur Tisch et ses collègues ont créé des souris qui n'expriment plus ce gène (les scientifiques éliminent un gène pour observer ce qui se produit en son absence). Les souris qui ne possédaient plus le gène MerTK étaient tout de même porteuses de facteurs de risque de diabète de type 1 prédéterminés et auraient dû devenir malades.

Toutefois, le blocage des actions du gène a évité aux souris de devenir diabétiques, ce qui confirme que le gène est responsable du diabète. Ainsi, les chercheurs ont attesté ce mécanisme présumé, car ils ont démontré que la protection provenait d'une élimination améliorée des lymphocytes T qui réagissent aux protéines des cellules bêta.

Ils ont déterminé que le système immunitaire pouvait réagir ainsi parce que les cellules présentant l'antigène, qui sont dans ce cas des cellules dendritiques, présentent l'antigène avec beaucoup plus d'efficacité une fois l'effet du gène disparu, y compris, on peut le supposer, l'insuline et d'autres protéines des cellules bêta. Ces actions se produisent dans un petit organe, le thymus. Situé derrière le sternum, le thymus est l'endroit où les lymphocytes T sont « éduqués » par les cellules dendritiques puis sélectionnés pour survivre ou être éliminés.

#### Une cible potentielle des médicaments

Barry Jones, Ph. D., directeur du programme de l'auto-immunité de la FRDJI, affirme que, de toute évidence, les souris diabétiques sont dotées d'une forme de gène MerTK qui empêche la suppression des lymphocytes T autoréactifs dans le thymus. Par conséquent, l'incapacité du système immunitaire à éliminer les lymphocytes T aberrants du thymus contribue à l'apparition du diabète de type 1.

« L'importance du gène MerTK dans le diabète de type 1 chez les humains n'est pas encore déterminée, a-t-il souligné, mais si on en démontre le rôle, le MerTK pourrait devenir une cible potentielle d'intervention thérapeutique chez les personnes vulnérables au diabète de type 1. »

#### Une thérapie potentielle à l'aide de lymphocytes T permet de vaincre des obstacles en laboratoire

Des chercheurs financés par la FRDJI ont découvert de



nouvelles données probantes démontrant que les lymphocytes T régulateurs constituent une thérapie cellulaire prometteuse contre le diabète de type 1. Le chercheur principal, Jeffrey Bluestone, Ph. D., et ses collègues du *Diabetes Center* de l'université de la Californie à San Francisco, ont établi qu'il est possible d'isoler les lymphocytes T régulateurs chez des patients atteints de diabète de type 1, puis de les cultiver en laboratoire pour qu'ils atteignent des taux thérapeutiques utiles sans sacrifier la fonction ou la stabilité.

#### Fait saillant :

Des chercheurs ont repéré un gène qui participe à l'apparition de l'auto-immunité chez les souris. Si on détermine que ce gène joue un rôle similaire chez les personnes diabétiques, il pourrait devenir une nouvelle cible thérapeutique.

Faisant partie des cellules immunitaires, les lymphocytes T régulateurs jouent le rôle important de freiner les réponses immunitaires. Lorsque d'autres lymphocytes T commencent à attaquer les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas, les lymphocytes T régulateurs orchestrent leur suppression et ralentissent leur action destructrice. Des recherches antérieures démontrent que s'ils sont administrés en grandes quantités, les lymphocytes T régulateurs peuvent prévenir et même supprimer le diabète de type 1 chez les souris. Les résultats de cette étude, publiés dans la revue *Diabetes*, confirment la faisabilité de la démarche, c'est-à-dire isoler, cultiver et finir par réintroduire les lymphocytes T régulateurs à titre de traitement potentiel chez les humains.

Les travaux étaient soutenus par une subvention du centre coopératif de la FRDJI sur la thérapie cellulaire accordée au docteur Bluestone et par une bourse de recherche postdoctorale décernée au chercheur Todd Brusko.

Selon Barry Jones, Ph. D., directeur du programme de l'auto-immunité de la FRDJI, les solides résultats précliniques fournissent « une justification mécaniste claire » de la tenue d'essais cliniques sur des humains à l'aide de lymphocytes T régulateurs. Une petite étude de phase I, visant à procéder à une évaluation initiale des bienfaits thérapeutiques d'une telle thérapie sur les humains, est en cours de planification.

La thérapie proposée vise à rétablir l'équilibre du système immunitaire en faisant pencher l'activité du système immunitaire vers une plus grande régulation et une plus grande tolérance. Même si on ne comprend pas tout à fait le mécanisme sous-tendant ce changement, des données probantes solides et convaincantes étayaient la réussite de cette démarche chez des souris diabétiques. Selon les scientifiques, le transfert des lymphocytes T régulateurs cultivés en laboratoire peut, d'une façon ou d'une autre « vaincre les anomalies intrinsèques et rétablir la tolérance en cas de diabète de type 1 », en soulignant qu'un traitement précoce assurerait probablement les issues les plus favorables. « Les bienfaits thérapeutiques du

rétablissement rapide de la tolérance en présence du diabète de type 1 favoriseraient probablement la préservation de la masse des cellules bêta endogènes et une diminution subséquente des complications causées par l'hyperglycémie. »

#### Un mode d'expansion des lymphocytes T régulateurs

Les chercheurs ont isolé les lymphocytes T régulateurs dans le sang de neuf adultes qui avaient récemment reçu un diagnostic de diabète de type 1 et de trois sujets témoins en bonne santé. Ils les ont ensuite cultivés en laboratoire, en ont évalué la capacité à se reproduire, puis ont observé le comportement des lymphocytes reproduits.

#### La culture d'un grand nombre de lymphocytes

Les chercheurs ont repéré deux populations distinctes de lymphocytes T régulateurs fonctionnels qui se reproduisaient en grand nombre et pouvaient peut-être être utilisés dans le cadre d'un traitement. Un groupe a toutefois été jugé plus apte à l'utilisation clinique, en raison de plusieurs observations :

- Après être demeurés en culture pendant deux semaines, ces lymphocytes T régulateurs s'étaient multipliés par environ 1 500, tout en conservant leur capacité de supprimer d'autres types de lymphocytes T.
- Ces lymphocytes se formaient sans qu'il soit nécessaire d'utiliser des immunosuppresseurs, qui contribuent à maintenir la fonction des cellules mais en inhibent la prolifération et la croissance.
- Les lymphocytes T enrichis continuaient d'exprimer la protéine nécessaire pour assurer un bon développement et une bonne fonction.
- Les lymphocytes reproduits avaient tendance à générer une plus grande quantité de cytokines aux propriétés régulatrices et une plus petite quantité de cytokines connues pour activer les lymphocytes T pathogènes.

#### Les prochaines étapes et les points à examiner

Très peu de ces lymphocytes T régulateurs sont présents dans le sang. Pour les utiliser dans tout type de traitement, il faut donc les isoler et les reproduire. Toutefois, une inquiétude majeure lorsqu'on reproduit ces lymphocytes chez des personnes atteintes d'une maladie auto-immune comme le diabète, c'est que les lymphocytes mêmes qui sont responsables de l'attaque auto-immune peuvent aussi se reproduire. Cette conséquence indésirable est désignée par le terme « excroissance ». Dans la présente étude, les chercheurs ont réduit ce risque au minimum en divisant les cellules d'après des marqueurs présents seulement dans les lymphocytes T régulateurs.

L'un des points forts de l'étude, c'est que les lymphocytes isolés et reproduits représentent une multitude de lignées distinctes de lymphocytes T régulateurs, chacune dotée d'une tâche régulatrice qui lui est propre. D'après les chercheurs, cet aspect de la thérapie constitue une « avancée nécessaire » dans le traitement du diabète de type 1, parce qu'il provoque une agression encore plus vaste et englobante contre les lymphocytes T qui assurent la médiation de la maladie.

Cependant, avant que les lymphocytes T régulateurs puissent être utilisés comme thérapie cellulaire du diabète de type 1, il faudra répondre à plusieurs questions. En effet, il faudra établir la durée de survie des lymphocytes reproduits après leur transfert, l'emplacement qu'ils occuperont dans l'organisme et s'ils conserveront leur nature suppressive souhaitée après le transfert.

« Cette étude fait ressortir les principaux outils et principes nécessaires pour transformer les thérapies [des lymphocytes T régulateurs] en traitements cliniques chez les patients atteints

du diabète de type 1 et d'autres troubles auto-immuns », ont conclu les chercheurs. ■

**Fait saillant :**

Les lymphocytes T régulateurs émergent comme une thérapie cellulaire importante pour le traitement du diabète de type 1 parce qu'ils peuvent supprimer les actions des cellules immunitaires responsables du diabète.



ENSEMBLE, NOUS POUVONS  
**maîtriser le diabète**  
simplesvictoires™

 Bayer HealthCare  
Diabetes Care