

manchettes sur la recherche

Le cyberbulletin de la recherche de la FRDJ N° 69

Mars 2008

Dans ce numéro :

- Une « signature inflammatoire » à la fois chez les patients nouvellement diagnostiqués et chez les patients vulnérables
- La génétique protège certaines personnes contre les maladies rénales diabétiques
- Enfin, l'insaisissable cellule progénitrice du pancréas

La génomique confirme une « signature inflammatoire » chez les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués ou à risque

Des chercheurs du collège médical du Wisconsin ont fait appel à une technique génomique sensible pour démontrer que les personnes dont le diabète de type 1 avait récemment été diagnostiqué possédaient une « signature pro-inflammatoire » unique. L'étude, publiée dans un récent numéro du *Journal of Immunology*, révèle également que dans un groupe de patients vulnérables qui ont fini par développer le diabète de type 1, cette signature inflammatoire était présente bien avant le diagnostic et l'émergence d'auto-anticorps de cellules d'îlots de Langerhans.

Dans des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, une signature pro-inflammatoire désigne la présence de diverses protéines et molécules cellulaires qui signalent aux cellules immunitaires d'agir, ce qui laisse supposer le début de la maladie. Il sera donc important de déterminer la valeur de ces signatures pour prédire l'apparition possible du diabète de type 1, à titre de critères d'inclusion ou de mesures finales dans les essais cliniques conçus pour prévenir la maladie.

On a déjà déclaré des taux de sérum sanguin élevés de deux protéines, la cytokine et la chimiokine, dans des cas de diabète de type 1 *de novo*. Selon toute probabilité, ces élévations indiquent l'activation des cellules productrices d'insuline du pancréas par l'attaque du système

immunitaire, et représentent donc un outil clinique important pour prédire l'apparition de la maladie. Cependant, les taux de ces facteurs dans le sang sont souvent trop faibles pour être mesurés directement ou en toute fiabilité.

Dans le cadre de cette étude, dirigée par Xujing Wang dans les laboratoires de Martin J. Hessner, des chercheurs ont utilisé une stratégie génomique pour vérifier la présence de facteurs pro-inflammatoires dans le sérum de patients atteints de diabète de type 1. Ils ont recueilli des échantillons de sérum et les ont utilisés pour provoquer l'expression du gène dans des cultures de cellules sanguines de donneurs sains. Cette démarche constitue un test plus sensible pour dépister les facteurs sériques pro-inflammatoires, selon l'hypothèse que même de faibles taux de facteurs immuns régulateurs pourraient suffire à provoquer l'expression des gènes sous leur influence. Après la culture, les chercheurs ont mesuré l'expression génique au moyen d'une analyse microréseau automatique, une technique selon laquelle un regroupement microscopique de gènes individuels sont associés à de l'ADN étiqueté provenant d'échantillons d'étude afin de mesurer simultanément les taux d'expression de milliers de gènes.

Près de 200 gènes uniques

Le sérum sanguin provenant de chaque patient atteint de diabète *de novo* a provoqué l'expression de 192 gènes, y compris les gènes responsables de nombreux récepteurs protéiques et de nombreuses molécules de signalisation, dont l'interleukine-1 (IL-1), si essentielle.

La signature moléculaire de 192 gènes n'était pas observable chez les patients atteints d'un diabète de longue date ou chez ceux du groupe témoin non diabétique. Selon les auteurs, l'absence de signature chez des patients atteints de diabète de longue date est compatible avec la phase inactive de la maladie d'un point de vue immunologique et soutient l'hypothèse selon laquelle le diabète *de novo* correspond à une phase d'auto-immunité active.

Ce qui est peut-être plus intéressant, c'est qu'une étude à long terme auprès de trois membres d'une même fratrie

manchettes sur la recherche

qui ont fini par développer le diabète de type 1 a révélé que la signature inflammatoire est décelable des années avant l'apparition de la maladie. Chez l'un d'eux, elle l'était même avant l'émergence des auto-anticorps de cellules d'îlots de Langerhans. Déjà cinq ans avant l'apparition du diabète de type 1, ce patient n'avait pas d'auto-anticorps, tandis que les échantillons sériques faisaient ressortir la signature pro-inflammatoire.

Il sera important de déterminer si la signature inflammatoire décrite dans cette étude, qui, on l'a établi, disparaît à un moment variable après l'apparition de la maladie, coïncide avec la fin de la période lune de miel, une période active d'un point de vue immunologique qui suit le début de l'insulinothérapie. Pendant cette période, les patients profitent souvent d'un rétablissement de la fonction des cellules bêta, qui peut durer de plusieurs mois à plusieurs années, ce qui fournit une fenêtre de possibilité d'intervention thérapeutique.

La Fondation de la recherche sur le diabète juvénile (FRDJ) n'a pas financé cette étude, mais elle pourrait contribuer à explorer l'utilité de la signature inflammatoire comme marqueur de la progression de la maladie et à prévoir de bonnes cibles pour les médicaments. Par exemple, la FRDJ lancera sous peu un essai pour établir si un traitement à l'aide d'un médicament qui bloque les voies pro-inflammatoires dont la médiation est spécialement assurée par l'IL-1 — au moyen d'un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 — pourrait prolonger la période lune de miel chez les patients *de novo*.

Certains patients sont moins susceptibles de développer une maladie rénale diabétique

Une importante étude génétique a révélé que les personnes atteintes du diabète de type 1 qui possèdent une variante précise d'un gène sont protégées jusqu'à un certain point contre la néphropathie diabétique, une maladie rénale évolutive mettant la vie en danger qui fait son apparition chez environ une personne atteinte du diabète de type 1 sur trois.

Les personnes qui héritent de cet « allèle », c'est-à-dire une forme alternative du gène, le DRB1*04, semblent être capables de tolérer les effets nuisibles de l'hyperglycémie. Les auteurs ont conclu que le DRB1*04, un marqueur établi du diabète de type 1, semble agir à la

fois comme facteur de risque de la maladie et comme facteur protecteur de la néphropathie.

Les résultats de cette recherche, publiés dans la revue *Diabetes*, sont les premiers à faire état d'une association entre une variation héréditaire du gène DRB1 et la susceptibilité à la maladie rénale diabétique. Cette découverte fournit un indice important sur la génétique de la néphropathie et pourrait contribuer à la mise au point de thérapies préventives ciblées ou de nouvelles cibles thérapeutiques.

Des études précédentes ont permis de repérer quatre grands facteurs de risque héréditaires du diabète de type 1 : les gènes HLA, DRB1, DQA1 et DQB1 situés sur le chromosome 6, qui ont une fonction importante dans le système immunitaire, et des variante du gène d'insuline sur le chromosome 11. Pour déterminer si des facteurs génétiques précis jouent un rôle dans l'apparition de la néphropathie diabétique, les chercheurs ont analysé ces gènes au moyen d'échantillons d'ADN provenant de la collection GoKinD, un projet soutenu par la FRDJ, les NIH et les CDC. La *Genetics of Kidneys in Diabetes Study* (GoKinD) a été créée afin de fournir des ressources aux chercheurs qui étudient la génétique de la néphropathie diabétique, car elle leur fournit des échantillons d'ADN, de même que de l'information clinique étendue de patients diabétiques souffrant ou non d'une maladie rénale. Dans cette étude, les chercheurs ont analysé 829 patients diabétiques atteints d'une néphropathie, et 904 sans cette complication.

L'observation la plus marquante provient du fait que les patients atteints du diabète de type 1 qui étaient porteurs de deux copies de l'allèle DRB1*04 étaient 50 % moins susceptibles de souffrir d'une maladie rénale diabétique que ceux qui n'avaient pas de copie de cet allèle, quelle que soit la durée de leur diabète.

Les auteurs ont également découvert une corrélation entre le nombre de copies de DRB1*04 et les taux d'A1C, un marqueur du contrôle de la glycémie. Ils ont déclaré que, dans le sous-groupe de patients qui n'étaient pas atteints d'une maladie rénale malgré un diabète de longue date, les taux d'A1C avaient augmenté d'une moyenne de 7,2 à 7,3 s'ils possédaient, respectivement, zéro ou une copie de la variante du gène, et de 7,7 s'ils possédaient deux copies de l'allèle. Ainsi, le DRB1*04

manchettes sur la recherche

confère une certaine protection contre la néphropathie, peut-être par un mécanisme de tolérance à l'hyperglycémie.

Il faudra mener d'autres études pour comprendre la biologie sous-tendant l'effet protecteur du DRB1*04.

La recherche était dirigée par Suzanne K. Cordovado, dans le laboratoire de Patricia W. Mueller au *National Center for Environmental Health des Centers for Disease Control and Prevention* d'Atlanta, en Géorgie.

D'insaisissables cellules progénitrices du pancréas découvertes chez des souris

Des chercheurs de Belgique ont découvert une véritable cellule progénitrice du pancréas, une cellule capable de générer de nouvelles cellules bêta productrices d'insuline. Cette récente découverte a fait progresser considérablement le potentiel de régénération des cellules bêta pour guérir le diabète de type 1.

Les chercheurs du centre de la FRDJ pour la thérapie des cellules bêta dans le diabète, de Bruxelles, en Belgique, ont souligné, dans le numéro du 25 janvier de la revue *Cell*, que si les découvertes effectuées chez des souris se vérifient chez les humains, les nouvelles cellules progénitrices pourraient représenter « une cible évidente de régénération thérapeutique des cellules bêta dans le diabète. »

« L'une des caractéristiques les plus intéressantes de ces cellules progénitrices [adultes] s'explique par le fait qu'elles ne peuvent à peu près pas être distinguées des cellules progénitrices embryonnaires, affirme Harry Heimberg, chercheur principal de ce nouveau rapport. Pour ce qui est de leur structure et de leur expression génique, on ne constate aucune différence importante. Elles ont le même aspect et le même comportement que les cellules progénitrices des cellules bêta embryonnaires. »

Patricia Kilian, directrice du programme de régénération de la FRDJ, a déclaré : « À la FRDJ, nous pensons que cette nouvelle recherche fournit des aperçus inédits qui pourraient avoir le potentiel thérapeutique de régénérer les cellules bêta en cas de diabète de type 1. »

Des études antérieures laissaient supposer la présence d'un progéniteur des cellules bêta dans le pancréas après la naissance, mais on n'a pas encore tout à fait réussi à dépister et à caractériser cette cellule. D'autres études ont révélé que la réplication des cellules bêta adultes peut expliquer le roulement des cellules bêta et l'expansion des cellules bêta productrices d'insuline dans des conditions physiologiques normales.

Ensemble, ces observations incitent les scientifiques à remettre en question le rôle ou l'existence d'une cellule progénitrice dans la régénération. « La plupart des gens avaient abandonné les recherches en raison de l'extrême rareté de ces cellules et de l'extrême difficulté à les activer », ajoute monsieur Heimberg.

Dans cette étude, l'équipe de monsieur Heimberg a activé les progéniteurs des cellules bêta en bloquant un conduit qui vidange les enzymes digestives du pancréas, ce qui a doublé en deux semaines la masse de cellules bêta dans la partie atteinte du pancréas. Le pancréas des animaux s'est également mis à produire plus d'insuline, ce qui démontre que les nouvelles cellules bêta étaient entièrement fonctionnelles. Au moyen d'une technique d'étiquetage génétique, les chercheurs ont découvert que les nouvelles cellules bêta étaient dérivées des cellules progénitrices qui expriment la neurogénine 3, un gène maître des cellules embryonnaires progénitrices, et que la production des nouvelles cellules bêta dépendait de l'activité de ce gène. Monsieur Heimberg pense que le processus de régénération est suscité par une réponse inflammatoire dans le pancréas inondé d'enzymes.

« Maintenant, le principal défi sera d'extrapoler nos observations auprès des patients atteints de diabète », a-t-il déclaré, ajoutant qu'il faudra mener des études plus approfondies avant de l'on puisse mettre au point un traitement potentiel du diabète découlant de ces recherches. ■