

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



Dans ce numéro :

- La politique sur les cellules souches révoquée
- Un nouveau traitement prometteur
- Des anomalies métaboliques précèdent l'auto-immunité chez les enfants atteints du diabète de type 1
- Des scientifiques trouvent un moyen de favoriser la réplication des cellules bêta humaines adultes

La Maison-Blanche lève les restrictions relatives au financement fédéral de la recherche sur les cellules souches embryonnaires

Le 9 mars 2009, le Président des États-Unis, Barack Obama, a signé un décret afin de révoquer une politique établie depuis huit ans limitant le financement public de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. La Fondation de la recherche sur le diabète juvénile (FRDJ), chef de file pour déterminer le programme de recherche sur le diabète dans le monde et principal bailleur de fonds philanthropique et défenseur de la recherche sur le diabète de type 1, a louangé l'administration d'avoir déposé ce décret, qui lève officiellement l'interdiction fédérale de financer la recherche sur les cellules souches et les lignées cellulaires entreprise avant le 9 août 2001.

« Nous sommes très reconnaissants au président Obama d'avoir mis en place une politique en vue d'explorer complètement ce domaine prometteur de la science », affirme le docteur Alan Lewis, président-directeur général de la FRDJ. « Le décret du Président Obama est un puissant signal pour les patients, les scientifiques et le pays, indiquant que nous jouissons de son plein appui pour étudier un volet de la science susceptible d'accélérer les progrès vers de nouveaux traitements du diabète et des remèdes possibles. »

Le diabète de type 1 touche jusqu'à trois millions de personnes

aux États-Unis (plus de 240 000 au Canada). Cette maladie incite le système immunitaire à attaquer les cellules productrices d'insuline du pancréas et empêche ainsi l'organisme d'utiliser le sucre pour créer de l'énergie. Il n'existe pas de moyen de la guérir. La recherche sur les cellules souches embryonnaires pourrait accélérer la mise au point d'un moyen de guérir le diabète en aidant les chercheurs à mieux comprendre comment la maladie fait son apparition et en dérivant un jour des cellules productrices d'insuline pouvant être greffées en toute sécurité. Il faudra des années avant de parvenir à ces découvertes, mais les lignes directrices fédérales et le financement des *National Institutes of Health* (NIH) contribueront à accélérer les avancées scientifiques.

Les cellules souches embryonnaires ont deux qualités qu'on croit uniques : elles semblent pouvoir se reproduire de manière illimitée et elles peuvent se transformer en n'importe quel type de cellule, de tissu ou d'organe en atteignant la maturité, une caractéristique que les scientifiques désignent par le terme « pluripotence ». Parallèlement, les cellules souches embryonnaires ne peuvent pas se transmuter d'elles-mêmes en un organisme complet. En raison de leur capacité de se répliquer indéfiniment tout en demeurant indifférenciées, les cellules souches embryonnaires offrent une source potentielle illimitée de greffes d'organe et se révèlent un système modèle pour la découverte de médicaments et l'étude du développement.

« C'est une journée fantastique pour les enfants et les adolescents qui vivent avec le diabète de type 1, leur famille et toutes les personnes qui ont un lien avec le diabète et qui travaillent depuis des années à lever les restrictions imposées à ce type de recherche, ajoute le docteur Lewis. Désormais, les chercheurs, les médecins et les éthiciens des NIH peuvent prendre des décisions en recherche éthique fondées seulement sur des données scientifiques solides. »

Le décret ordonne aux NIH de préparer des lignes directrices révisées au sujet du financement public de la recherche sur les cellules souches embryonnaires dans un délai de 120 jours. À la cérémonie de la Maison-Blanche au cours de laquelle il a annoncé le décret, le Président Obama a également signé une déclaration présidentielle accordant une plus grande autonomie en matière de politiques et de programmes scientifiques.



Les cellules souches, tant adultes qu'embryonnaires, ont un grand potentiel parce qu'elles peuvent être amenées à devenir des cellules productrices d'insuline capables de donner un aperçu des voies biologiques par lesquelles le diabète de type 1 se développe. Elles pourraient donner lieu à des remèdes et des traitements dans une série de disciplines scientifiques.

En outre, les cellules souches pourraient probablement être utilisées pour remplacer les îlots de Langerhans détruits chez les personnes atteintes du diabète de type 1. Le remplacement d'îlots de Langerhans est très prometteur comme traitement potentiel chez les personnes atteintes du diabète, mais les cellules utilisées pour ces interventions proviennent de dons d'organes de personnes décédées. Pour l'instant, il n'y a que quelques milliers de dons de pancréas chaque année aux États-Unis. Une autre source de cellules d'îlots de Langerhans, que les cellules souches pourraient peut-être un jour fournir, représenterait une étape majeure dans la recherche des thérapies curatives pour toutes les personnes atteintes du diabète de type 1.

Un traitement au moyen d'un « fragment d'insuline » se révèle sécuritaire et prometteur lors de sa première évaluation chez des humains

Des chercheurs financés par la FRDJ du Royaume-Uni ont démontré que le peptide de pro-insuline, un fragment d'insuline évalué dans le traitement potentiel du système immunitaire en cas de diabète de type 1, peut être utilisé en toute sécurité chez les personnes atteintes de la maladie depuis un certain temps. La FRDJ a appuyé la recherche par l'entremise du *Diabetes Vaccine Development Center* (DVDC), une coentreprise entre la FRDJ et le *National Health and Medical Research Council* de l'Australie.

Les résultats de la recherche, publiés dans le journal *Clinical and Experimental Immunology*, démontrent que les personnes atteintes du diabète de type 1 qui ont reçu trois doses du peptide n'ont ni souffert de réaction allergique aiguë ni vécu de réponses immunitaires négatives, comme l'activation de lymphocytes T au potentiel néfaste. Les réactions allergiques ou l'activation des lymphocytes T sont des risques majeurs associés à ce type de thérapie. Selon les scientifiques, leur absence correspond donc à « une étape importante dans l'évaluation clinique de l'immunothérapie des peptides ».

L'immunothérapie des peptides est un type de traitement qui fait appel à de petites protéines pour « réinitialiser » le système immunitaire à un état sain, un peu comme dans le cas de l'hyposensibilisation aux allergies. Le traitement au peptide pro-insuline vise à habituer le système immunitaire à tolérer les cellules bêta productrices d'insuline qui sont la cible de la réponse immunitaire responsable du diabète de type 1.

Le traitement au peptide s'apparente à une méthode pour présenter de nouvelles directives au système immunitaire : en livrant un déclencheur des lymphocytes T d'une manière

différente, on cherche à « induire la tolérance » et à empêcher le système immunitaire de s'attaquer lui-même.

La pro-insuline est une protéine précurseur naturelle de l'insuline, fabriquée par les cellules bêta du pancréas. Le peptide de pro-insuline, un segment de pro-insuline, est une cible des lymphocytes T, ce qui en fait un bon candidat à un traitement du système immunitaire chez les personnes atteintes du diabète de type 1.

Fait saillant :

D'après le premier essai du peptide de pro-insuline chez les humains, il s'agit d'un traitement sécuritaire et prometteur pour réinitialiser la réponse immunitaire chez les personnes atteintes du diabète de type 1. Les résultats ouvrent la voie à un essai clinique de phase Ib chez les personnes nouvellement diagnostiquées.

La méthodologie et les résultats de l'essai

Dans le cadre de cet essai clinique, le scientifique Mark Peakman et ses collègues du *King's College* de Londres et de l'université de Bristol ont exploré la sécurité du peptide de pro-insuline dans deux groupes de patients atteints d'un diabète établi. Les personnes étaient divisées au hasard entre un traitement à faible dose et à forte dose, administré par injection, mais tant les scientifiques que les participants à l'essai savaient à qui le médicament était attribué. C'est ce qu'on appelle un « essai ouvert ». Les sujets avaient de 21 à 53 ans.

Outre les résultats immunitaires favorables, aucun des patients traités n'a subi d'effet indésirable grave et n'a présenté de modification notable à ses analyses sanguines habituelles.

Les chercheurs ont conclu que le peptide de pro-insuline n'avait pas d'effet négatif sur le diabète des participants, pour deux raisons. D'abord, ils n'ont pas trouvé d'anticorps orientés contre la pro-insuline, ce qui aurait signalé une réponse immunitaire indésirable au peptide. Ensuite, ils n'ont trouvé aucun lymphocyte T qui ciblait la pro-insuline, ce qui aurait indiqué que le traitement déclenchait un état inflammatoire.

Les chercheurs ont fait une autre découverte positive : le peptide semble avoir temporairement déclenché l'activation des lymphocytes T qui peuvent réguler la réponse immunitaire. Cependant, cette découverte a eu lieu *in vitro*, c'est-à-dire en laboratoire, au moyen des globules blancs des patients, et a été observée seulement chez un petit nombre de participants à l'étude. Selon les chercheurs, il faudra déterminer dans des études plus avancées si les injections de peptide de pro-insuline ont vraiment créé un environnement immunologique régulé, c'est-à-dire un milieu qui réduit au minimum la destruction des cellules bêta et qui leur permet de poursuivre leur but, produire de l'insuline.

Les prochaines étapes et les fondements stratégiques

Puisque le peptide de pro-insuline semble sécuritaire, une nouvelle phase d'essai clinique chez des personnes nouvellement diagnostiquées suivra sûrement, probablement d'ici environ six mois. La FRDJ appuiera ces études par l'entremise du DVDC. Un tel essai, que la FRDJ perçoit comme une priorité, établira si ce traitement est sécuritaire chez les patients nouvellement diagnostiqués. Les effets complets du traitement sur le diabète de type 1 ne constitueront pas le premier objectif de l'essai, mais celui-ci évaluera si la masse des cellules bêta est touchée.

Parmi les bienfaits potentiels de l'immunothérapie au peptide, soulignons le coût relativement modeste pour synthétiser ces petites molécules. En effet, puisque ces molécules sont petites et mobiles, elles donnent un meilleur « rendement sur l'investissement », car le système immunitaire les croise environ 50 fois plus que de plus grosses molécules.

Des déclencheurs métaboliques pourraient contribuer à l'apparition du diabète

Des chercheurs finlandais financés par la FRDJ ont découvert que les enfants chez qui le diabète de type 1 se déclare présentent des anomalies métaboliques distinctes qu'on peut parfois observer des années avant l'apparition des signes et symptômes classiques de la maladie.

Ces observations, publiées dans le *Journal of Experimental Medicine*, offrent de nouveaux aperçus fascinants sur les causes du diabète de type 1 et pourraient donner lieu à des stratégies de prévention novatrices. À court terme, les scientifiques pourraient être en mesure de les utiliser pour prédire chez qui la maladie fera un jour son apparition.

D'après Olli Simell, chercheur à l'université de Turku, et ses collègues, la recherche laisse supposer que l'auto-immunité serait une réponse (ou réaction) relativement tardive à ces changements métaboliques précoces. Ainsi, selon eux, l'efficacité des interventions du système métabolique ou immunitaire pourrait être maximale si les interventions étaient effectuées avant la période auto-immune, c'est-à-dire avant l'apparition des auto-anticorps de l'insuline, le précurseur actuel d'un diagnostic de diabète.

Marlon Pragnell, directrice du programme de contrôle (métabolique) de la FRDJ, affirme que l'étude constitue une étape importante vers la compréhension et la prévention des changements métaboliques qui précèdent l'apparition du diabète de type 1. « Nous constatons une progression de la dysrégulation métabolique menant au diagnostic, telle qu'une défaillance du contrôle du glucose en réponse à l'épreuve de tolérance au glucose, explique madame Pragnell. Ainsi, cette étude apporte une nouvelle pièce au casse-tête en mettant en

cause les modifications présentes avant la période auto-immune. Personne ne connaît la cause du diabète de type 1 ou le processus d'apparition de la maladie. Ce rapport des modifications métaboliques avant l'apparition des anticorps circulants laisse présager la possibilité fascinante que des déclencheurs métaboliques participent à l'apparition du diabète. »

Pour faire progresser la recherche, car l'étude du docteur Simell est la première à faire état de ce type de dysfonctionnement métabolique, il sera essentiel de valider les résultats dans d'autres vastes groupes de population bien caractérisés.

Une démarche scientifique unique

Le docteur Simell et ses collègues ont fait appel à une stratégie « métabolomique » pour étudier l'évolution du diabète de type 1, une démarche qui cherche à lier l'empreinte chimique des cellules, des tissus et des liquides organiques à l'expression de la maladie. La métabolomique englobe la biochimie complexe du métabolisme de l'énergie, c'est-à-dire la manière dont les cellules fabriquent et utilisent l'énergie. Elle inclut de nombreux aspects moléculaires et éléments liés à l'énergie, les métabolites.

« Les modifications aux concentrations de métabolites pendant le développement précoce, affirment les chercheurs, pourraient refléter des facteurs génétiques et environnementaux influant sur la susceptibilité ultérieure aux maladies chroniques. »

Pour explorer la métabolomique du diabète de type 1, les chercheurs ont comparé des échantillons de sang de 56 enfants qui ont fini par présenter la maladie à ceux de 73 enfants qui sont demeurés en santé et dénués d'auto-anticorps. Ils ont explicitement cherché des différences dans la production de modules de métabolites comme les lipides (un type de matières grasses) et les acides aminés (qui se lient pour former des protéines). La plupart des échantillons utilisés dans le cadre de cette recherche provenaient de l'étude en cours intitulée *Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study* (DIPP), une vaste étude lancée en Finlande en 1994. Les participants sont tous porteurs d'un risque génétique au diabète de type 1 et sont suivis de près pour établir le moment où la réaction immunitaire responsable du diabète se déclenche et où la maladie est bien diagnostiquée.

Un profil modifié de lipides et d'acides aminés

D'ordinaire, les auto-anticorps de l'insuline font leur apparition avant qu'une personne manifeste les symptômes du diabète, et ils sont devenus un marqueur bien établi des personnes chez qui la maladie est susceptible de se déclarer.

Toutefois, les enfants ayant participé à l'étude DIPP qui sont devenus diabétiques présentaient des perturbations métaboliques uniques ayant fait leur apparition bien avant les anticorps. Chez une fillette de neuf ans, par exemple, les

perturbations métaboliques avaient atteint leur taux le plus élevé de un à deux ans avant l'apparition d'auto-anticorps à l'insuline.

Les enfants à l'étude qui sont devenus diabétiques possédaient tous les caractéristiques suivantes :

- Les enfants présentaient des taux réduits d'acide succinique, une molécule d'énergie, et de lipide phosphatidylcholine, un important élément des membranes biologiques; ces différences étaient déjà évidentes à la naissance.
- Tandis qu'ils grandissaient, les enfants présentaient des taux réduits de triglycérides, d'éther et de phospholipides, un lipide aux propriétés antioxydantes.
- Peu avant de posséder des auto-anticorps décelables, les enfants présentaient deux anomalies caractéristiques : des taux réduits de kétoleucine et des taux élevés d'acide glutamique (deux acides aminés). Ainsi, les taux d'acide glutamique de la fillette de neuf ans étaient 13 fois plus élevés que la normale depuis qu'elle avait environ six mois.
- Aucune des différences n'était liée à un risque génétique. De plus, après l'apparition des auto-anticorps, le profil métabolique des enfants revenait partiellement à la normale.

On ne connaît pas la cause de ces modifications métaboliques et on n'a pas déterminé leur relation avec l'auto-immunité et la destruction des cellules bêta. Les chercheurs proposent toutefois plusieurs possibilités fascinantes.

D'après eux, il est concevable que le régime de la mère et les microbes intestinaux influent sur le taux de certaines de ces molécules chez les nouveau-nés, provoquant les modifications de leur métabolisme énergétique et de leur système immunitaire. Ils postulent que des taux plus faibles d'antioxydants rendraient les cellules bêta susceptibles au stress oxydatif et aux dommages causés par les radicaux libres.

Les conséquences pour la recherche sur le diabète de type 1

Dans un commentaire accompagnant le rapport de recherche publié, des experts du diabète qui n'avaient pas participé à l'étude, Pierre Bougneres et Alain-Jacques Valleron, ont décrit la démarche métabolomique des scientifiques comme un exemple novateur de la manière dont on pourrait découvrir l'évaluation naturelle du diabète de type 1. Ils avancent que le diabète de type 1 est à la hausse chez les très jeunes enfants, car l'incidence a doublé depuis 20 ans, mais que jusqu'à présent, aucun facteur génétique ou environnemental précis ne peut expliquer ce phénomène. Ils pensent que l'apparition d'auto-anticorps pendant les premières années de vie de ces enfants est indicative d'un type d'événement précoce, et ils avancent que « des modifications environnementales émergentes ou à évolution rapide seraient à blâmer. »

D'après eux, les indices pour résoudre ce casse-tête se trouveraient dans le milieu de vie de l'enfant, à un certain point entre le moment de la conception et celui du diagnostic. Les nouveaux « territoires » à explorer pourraient inclure l'épigénétique (les modifications de l'expression des gènes attribuables à des influences environnementales), la microbiomique (le rôle des microorganismes qui nous habitent), les événements métaboliques (comme celui que la présente étude a repéré) et les modifications alimentaires. De nouvelles voies de recherche sur le diabète de type 1 pourraient inclure l'épidémiologie épigénétique (les chiffres de l'épigénétique), les marqueurs sanguins des infections et de grands concepts comme la caractérisation des liens sociaux.

« En combinant plusieurs de ces techniques et des analyses statistiques pertinentes, expliquent-ils, il serait possible de commencer à caractériser l'*environnementome* du diabète de type 1 », c'est-à-dire une carte clinique exposant en quoi l'environnement dans lequel nous vivons pourrait stimuler le risque génétique du diabète de type 1 au point de le transformer en réalité.

Fait saillant :

Chez certains enfants atteints du diabète de type 1, il est possible de déceler les perturbations métaboliques longtemps avant l'apparition des auto-anticorps, ce qui laisse supposer que la réponse immunitaire entraînant le diabète ne serait pas la cause initiale de la maladie. Cette découverte inattendue pourrait ouvrir la voie à de nouvelles orientations diagnostiques, thérapeutiques et préventives.

La découverte de protéines qui régulent la régénération des cellules bêta chez les adultes

Des chercheurs financés par la FRDJ de la faculté de médecine de l'université de Pittsburgh ont découvert une protéine qui peut aider les cellules productrices d'insuline adultes à se répliquer ou à se régénérer. Les résultats de la recherche ont été publiés dans la revue *Diabetes*.

« La plupart des scientifiques pensaient qu'il était impossible d'induire ces importantes cellules pancréatiques à se régénérer ou croyaient qu'elles pouvaient seulement se répliquer très lentement », explique Andrew F. Stewart, MD, professeur de médecine et chef de la division d'endocrinologie et de métabolisme à la faculté de médecine de l'université de Pittsburgh. « Ces travaux démontrent en principe la possibilité de stimuler la production de cellules bêta humaines et que ces cellules nouvellement générées fonctionnent avec efficacité à la fois en laboratoire et chez un animal vivant. »

Évaluer le cycle de la cellule

Toutes les cellules, avant de se diviser, passent par une série d'étapes connues comme le cycle cellulaire ou le cycle de division des cellules. Pour mieux comprendre le mode de division des cellules bêta humaines, les chercheurs de Pittsburgh ont évalué 34 protéines différentes afin d'établir leur capacité de contrôler un point de référence important de division cellulaire dans les cellules bêta humaines.

Il a été déterminé que la protéine kinase-6 dépendante des cyclines (cdk6) est un régulateur essentiel du cycle cellulaire des cellules bêta humaines. (Par contre, la protéine était généralement absente des îlots de Langerhans de souris étudiées pour des besoins de comparaison, ce qui constitue une importante différence entre les humains et les souris, différence qui pourrait avoir une pertinence thérapeutique.)

Les chercheurs ont démontré que le cdk6, seul ou associé à une autre protéine, peut déclencher la réplication de cellules bêta robustes dans les îlots de Langerhans humains, sans perte de fonction. Les cellules pouvaient détecter le glucose et produire de l'insuline en réponse. Ces « îlots de Langerhans transduits » ont ensuite été greffés à des souris diabétiques pendant six semaines. Les épreuves de glycémie et de tolérance au glucose ont démontré que les îlots de Langerhans greffés pouvaient mieux corriger le diabète que ceux qui n'étaient pas traités à l'aide de la protéine. Les chercheurs ont retiré les îlots greffés à la fin de l'étude de six semaines et ont pu confirmer que les cellules bêta humaines s'étaient répliquées.

Les conséquences pour les personnes diabétiques

« La question de savoir si les cellules bêta humaines peuvent être induites à proliférer et comment elles le font est d'une

importance fondamentale pour le programme de régénération de la FRDJ », affirme Patricia Kilian, Ph. D., directrice du programme thérapeutique de la recherche sur la régénération de la FRDJ. « Le docteur Stewart et ses collègues y répondent en démontrant que la modulation de protéines précises de contrôle du cycle cellulaire stimule la réplication des cellules bêta chez les humains. En repérant les points de contrôle pour la progression du cycle des cellules bêta humaines, le docteur Stewart et ses collègues donnent de nouveaux aperçus et ouvrent de nouvelles voies pour la recherche de traitements en vue de promouvoir la régénération des cellules bêta chez les personnes atteintes du diabète de type 1. »

L'étude est également importante pour d'autres raisons. Maintenant qu'ils ont découvert comment répliquer les cellules bêta humaines, les chercheurs pourront mieux comprendre et fractionner les éléments de la réplication des cellules bêta. La recherche combine également deux objectifs thérapeutiques de la FRDJ, soit la régénération et le remplacement, l'une des nombreuses synergies possibles qui, selon les chercheurs, pourraient détenir la clef d'un moyen de guérir le diabète et ses complications. ■

Fait saillant :

Des chercheurs qui travaillent sur le diabète ont repéré une protéine qui régule la régénération des cellules bêta chez les adultes. Cette percée pourra être utilisée pour découvrir des thérapies régénératrices et de greffe en vue de guérir le diabète.



ENSEMBLE, NOUS POUVONS
maîtriser le diabète
simplesvictoires™

 Bayer HealthCare
Diabetes Care