

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



Dans ce numéro :

- Vers l'évaluation des cellules bêta du pancréas *in vivo*
- L'utilisation des cellules dendritiques pour contrôler l'auto-immunité
- Des présentations scientifiques axées sur les adultes atteints du diabète de type 1

Des technologies d'imagerie pour évaluer les cellules bêta productrices d'insuline *in vivo* : Pourquoi, comment et quand ?

Dans le cadre de la stratégie pour trouver le moyen de guérir le diabète de type 1 et ses complications, la FRDJ favorise de plus en plus les rapprochements avec l'ensemble de la communauté scientifique afin de leur lancer des défis précis en recherche et de solliciter des applications ou des expressions d'intérêt qui détaillent les possibilités de résoudre un problème de recherche donné, puis elle finance les projets les plus prometteurs.

La FRDJ a récemment demandé aux scientifiques d'explorer un domaine qu'elle juge d'intérêt majeur, soit la mise au point de technologies d'imagerie qui fournissent de l'information non effractive et sécuritaire sur la santé des cellules productrices d'insuline du pancréas des patients. Centrées sur de l'information clé reliée à la masse des cellules bêta (le nombre de cellules productrices d'insuline) et à leur fonction (l'efficacité avec laquelle elles sentent le glucose et produisent de l'insuline en conséquence), ces technologies d'imagerie permettraient de repérer des éléments comme le nombre de cellules bêta ou d'îlots de Langerhans que possède une personne ou d'évaluer une fonction cellulaire précise, comme la production d'insuline ou l'activité des gènes.

D'après la FRDJ, la mise au point de ces technologies

constituera une ressource inestimable pour réaliser trois objectifs qui sont des étapes clés pour guérir le diabète :

- Suivre l'évolution naturelle et la pathogenèse du diabète afin de mettre au point les thérapies curatives;
- Surveiller la réponse aux thérapies curatives dans le cadre d'essais cliniques sur des humains;
- Assurer le dépistage précoce du diabète.

Puisque les îlots pancréatiques et les cellules bêta productrices d'insuline qu'ils renferment sont profondément intégrés et dispersés dans le pancréas en nombre relativement limité (les îlots ne représentant qu'environ 1 % à 2 % de la masse cellulaire totale du pancréas), il est difficile de procéder à la surveillance *in vivo* directe de ces populations cellulaires. (*In vivo* signifie dans l'organisme, par opposition à *in vitro*, qui signifie dans une éprouvette en laboratoire.) Ainsi, la mise au point de technologies d'imagerie pour évaluer les cellules bêta du pancréas humain ou « l'imagerie fonctionnelle des cellules bêta » est axée non pas sur le nombre ou l'intégrité des cellules bêta, mais sur les biomarqueurs des cellules bêta qui remplacent leur masse et leur fonction.

Les biomarqueurs sont des caractéristiques biologiques objectives, telles que le taux de protéines dans le sang, qui peuvent être utilisés pour mesurer l'innocuité, poser un diagnostic, indiquer la phase d'une maladie et prévoir ou surveiller la réponse à un traitement. Les biomarqueurs de la masse et de la fonction des cellules bêta pourraient inclure des marqueurs de la surface des cellules qui dépistent des cellules bêta nouvellement formées ou régénérées, des marqueurs moléculaires qui caractérisent les cellules souches ou les cellules progénitrices du pancréas et les protéines propres aux cellules bêta du plasma ou d'autres liquides organiques liés aux diverses phases du diabète. Le

dépistage et la validation des biomarqueurs sont constants et doivent, bien sûr, précéder la mise au point d'une technologie d'imagerie propre aux cellules bêta. La FRDJ a souligné le besoin critique de biomarqueurs dans tous les domaines du diabète de type 1, car les mesures actuelles d'évaluation de la santé pancréatique sont d'une utilité limitée pour prévoir la maladie et ne sont pas acceptées par tous les organismes de réglementation. Des biomarqueurs robustes, c'est-à-dire qui peuvent être mesurés à partir d'un échantillon déjà prélevé ou directement chez les patients, réduiraient les coûts physiques, financiers et logistiques des essais cliniques. C'est pourquoi ils sont les plus recherchés.

La mise au point rapide d'une technologie d'imagerie nécessitera une collaboration entre des scientifiques ayant des compétences en imagerie et des scientifiques ayant des compétences dans le domaine du diabète et des cellules bêta. Adrienne Wong, Ph. D., directrice du programme scientifique de remplacement de la FRDJ, explique : « Les techniques et les technologies dérivées pour l'imagerie d'autres organes solides, du cancer, de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson, ainsi que pour retracer les cellules souches, les changements vasculaires et l'inflammation, pourraient constituer un raccourci vers un outil pertinent d'imagerie du diabète de type 1. Des agents d'imagerie déjà approuvés par la *Food and Drug Administration* des États-Unis et utilisés à d'autres fins pourraient être particulièrement utiles dans le domaine vasculaire. »

State of the field

La FRDJ vise à consacrer jusqu'à cinq millions de dollars par année à des projets sur les technologies d'imagerie. Une somme plus importante, pouvant atteindre dix millions de dollars par année, servira à financer le projet plus vaste de découvrir et de valider des biomarqueurs du diabète de type 1, y compris ceux de la masse et de la fonction des cellules bêta. (Plusieurs projets de recherche prometteurs sont en cours d'évaluation afin d'établir leur potentiel à repérer de nouveaux biomarqueurs et à préciser des démarches déjà existantes.)

En 2006, commençant à s'intéresser à ce domaine, la FRDJ a commandité et organisé un atelier conjointement avec les *National Institutes of Health* (L'imagerie des cellules bêta du pancréas en santé et malades), rassemblant des chercheurs ayant des compétences dans le domaine de la biologie des cellules bêta et des modalités d'imagerie comme la tomographie par émission de positrons, l'imagerie par

Fait saillant :

Des technologies d'imagerie non effractives qui peuvent suivre la santé des cellules bêta productrices d'insuline au fil du temps sont explorées par des chercheurs de la FRDJ. Ces technologies seront inestimables dans l'étude et la prise en charge du diabète de type 1.

résonance magnétique et l'imagerie optique. Madame Wong remarque que des progrès sont réalisés et que plusieurs concepts d'imagerie prometteurs feront bientôt l'objet d'essais sur de grands modèles animaux.

Une nouvelle démarche d'imagerie chez les souris

Tandis que l'imagerie fonctionnelle des cellules bêta endogènes (non greffées) chez les humains est prioritaire, les études des îlots de Langerhans greffées à des animaux sont également essentielles pour les premiers essais d'innocuité et peuvent parfois susciter des applications novatrices chez les humains. Par exemple, des chercheurs financés par la FRDJ d'Europe et des États-Unis ont récemment mis au point une nouvelle méthode d'imagerie *in vivo* non effractive des îlots de Langerhans du pancréas en utilisant la chambre avant de l'œil comme fenêtre organique naturelle. Les cellules d'îlots de Langerhans introduites dans l'œil de la souris juste derrière l'iris (la partie colorée de l'œil) se greffaient sur l'iris, devenaient vascularisées, conservaient leur composition, répondaient à la stimulation et supprimaient le diabète. L'imagerie était obtenue au moyen d'une technique spécialisée, la microscopie à balayage laser, qui permettait d'obtenir une imagerie *in vivo* répétée de la vascularisation des îlots de Langerhans, de la fonction des cellules bêta et de la mort des cellules bêta à l'échelon cellulaire. Selon les chercheurs, ce nouveau modèle expérimental pourrait être utilisé pour étudier la fonction et la survie des cellules bêta dans des conditions normales et de diabète, de même que dans des applications plus vastes comme des études du développement du pancréas et du dépistage des médicaments.

La recherche, menée au centre de greffes d'îlots de Langerhans de la FRDJ de l'université de Miami en Floride et supervisée par Camillo Ricordi, est décrite dans un récent numéro de la revue *Nature Medicine*. Le projet était dirigé par Stephan Speier au laboratoire de Per-Olof Berggren.

La mise en valeur des cellules dendritiques pour rendre les lymphocytes T destructeurs plus tolérants

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui se développe lorsque des cellules immunitaires précises, les lymphocytes T, lancent par erreur une réponse immunitaire contre les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas et en entraînent la destruction. Les scientifiques attribuent cette auto-immunité à des anomalies de « l'autotolérance ». Parmi les divers types de lymphocytes T, l'un semble fortement associé à l'apparition du diabète : les lymphocytes T cytotoxiques connus sous le nom de lymphocytes CD8+ T. Des études sur des souris révèlent, par exemple, que les lymphocytes CD8+ T doivent être présents pour que la maladie fasse son apparition. Chez les personnes atteintes du diabète de type 1, ces mêmes lymphocytes T peuvent être décelés dans le sang. Étant donné le rôle central des lymphocytes CD8+ T, des chercheurs ont exploré des moyens de les rendre plus tolérants aux cellules bêta et à leurs éléments protéiques, car ces deux éléments semblent déclencher l'auto-immunité chez les personnes vulnérables au diabète de type 1. L'une de ces démarches consiste à mettre en valeur le rôle naturel de la cellule dendritique, une cellule immunitaire dont la fonction spécialisée consiste à traiter et à afficher un antigène sur sa surface cellulaire afin d'être perçue par les lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires actives.

Par suite d'expériences sur des souris en santé, les chercheurs savent que les cellules dendritiques présentent aux lymphocytes T des antigènes aux cellules bêta de manière « tolérogène », incitant les cellules CD8+ T au potentiel destructeur à proliférer, pour ensuite les supprimer ou les empêcher de réagir.

Les chercheurs financés par la FRDJ ont maintenant découvert la possibilité d'établir un scénario similaire chez les personnes atteintes du diabète de type 1. Une équipe de scientifiques venus de trois laboratoires, soit l'*Albert Einstein College of Medicine*, l'université Rockefeller de New York et le laboratoire Jackson de Bar Harbor, dans le Maine, a pu livrer une petite protéine des cellules bêta directement aux cellules dendritiques de souris qui développent le diabète. Après avoir repéré cet antigène et y avoir réagi, les lymphocytes T responsables du diabète qui avaient été introduites dans la souris ont commencé à se diviser, mais ont ensuite été supprimés par le système immunitaire, indiquant une réponse tolérogène positive.

Selon les chercheurs, le fait le plus remarquable, c'est peut-être qu'« il est possible de parvenir à une tolérance aux

lymphocytes CD8+T malgré une auto-immunité constante et chez des souris possédant de multiples anomalies de tolérance et des cellules dendritiques. »

Cette recherche en est encore aux premières phases, et il reste encore beaucoup à faire pour en démontrer l'efficacité en milieu clinique, mais elle représente une étape importante vers le grand objectif de guérir le diabète de type 1. Madame Teresa P. DiLorenzo, chercheuse principale de l'étude, explique : « L'avantage d'une démarche propre aux antigènes comme la nôtre, c'est qu'elle ne s'associe pas aux effets secondaires inacceptables et dangereux de l'immunosuppression systémique, qui est reliée à une augmentation du risque de maladies infectieuses et de cancers. »

Les candidats au traitement pourraient un jour inclure les personnes vulnérables, les nouveaux diagnostiqués et les personnes qui reçoivent des greffes d'îlots de Langerhans.

Une livraison et une stratégie ciblées

Pour livrer les antigènes des cellules bêta aux cellules dendritiques, madame DiLorenzo, monsieur Ralph M. Steinman et leurs collègues ont construit un anticorps hybride reliant l'antigène à un anticorps qui se lie précisément à un récepteur de la cellule dendritique. Lorsque cet anticorps a livré ses « bienfaits », la cellule dendritique peut traiter l'antigène de la cellule bêta et la présenter à la lignée cellulaire pathogène CD8+ T. (Les cellules dendritiques qui expriment le récepteur complémentaire sont présentes en très grande quantité dans les zones de l'organisme où se rassemblent les lymphocytes T. Cette caractéristique réunit l'antigène des cellules bêta et les lymphocytes T en territoire commun.)

Madame DiLorenzo explique que les termes « immunisation » et « vaccination » servent parfois à décrire des interventions immunothérapeutiques comme les leurs, mais qu'ils sont trompeurs. « Ces termes sont reliés aux vaccins administrés aux enfants, grâce auxquels une dose d'antigène provoque une réponse immunitaire qui permet à l'individu de détruire le pathogène correspondant s'il se manifeste plus tard dans la vie. »

Par contre, leur thérapie à base d'antigène vise à prévenir une réponse immunitaire destructrice. Madame DiLorenzo précise : « En temps normal, les cellules dendritiques présentent aux lymphocytes T des auto-protéines, y compris des antigènes des cellules bêta, de manière à les supprimer ou à les inactiver, protégeant ainsi l'organisme contre les maladies auto-immunes. Nous pensons que notre intervention immunothérapeutique contribue à ce processus en augmentant le nombre d'antigènes des cellules bêta disponibles pour ces cellules dendritiques tolérantes ».



Les principaux résultats

Au moyen d'une technique d'étiquetage pour retracer l'effet du traitement à base d'antigènes trois jours après son administration, les chercheurs ont remarqué une intense prolifération des lymphocytes T dans divers foyers de convergence des cellules immunitaires, y compris les ganglions lymphatiques périphériques, les ganglions lymphatiques du pancréas et la rate. Cependant, au moment d'évaluer la réponse des lymphocytes T environ deux semaines plus tard, les chercheurs ont découvert que la plupart des lymphocytes CD8+ T avaient été éliminés.

Pour vérifier s'ils étaient parvenus à la tolérance des lymphocytes T, madame DiLorenzo et ses collègues ont refait subir un essai à un groupe de souris traitées avec une autre série des mêmes antigènes et un agent puissant pour en stimuler l'effet. Le nouvel essai n'a pas produit de réponse prononcée des lymphocytes T, ce qui confirme la production d'une tolérance soutenue à l'antigène des cellules bêta.

D'après les auteurs, la découverte que les cellules dendritiques peuvent assurer la médiation de la tolérance des lymphocytes T chez les souris « n'aurait pu être prédite à partir des publications existantes ». Ils spéculent que la tolérance prédominait sur l'auto-immunité continue parce que le traitement aux antigènes pouvait cibler les cellules dendritiques situées dans les tissus des ganglions lymphatiques périphériques. Les chercheurs prévoient mettre à l'essai le traitement aux antigènes sur les lymphocytes T de l'organisme, plutôt que sur les lymphocytes CD8+T transférés, après avoir développé les réactifs convenables. Ils devront également mener des études de prévention et d'intervention sur des souris avant d'explorer ces possibilités sur des humains.

Il est probable que les futurs traitements à base d'antigène aient une portée plus vaste, car la plupart des chercheurs pensent maintenant que de multiples antigènes des cellules bêta sont visés par l'attaque auto-immune et que les avantages cliniques découlant du fait de se consacrer aux lymphocytes T réactifs à un seul antigène seraient plutôt limités. « D'après notre vision, en poursuivant les travaux pour dépister les antigènes, nous ferons émerger un ensemble gérable d'antigènes clés, dont l'insuline fera probablement partie, déclare madame DiLorenzo. Un cocktail de réactifs visant de multiples réactivités des lymphocytes T finira par constituer la thérapie de choix. »

Les résultats de l'étude sont exposés dans un récent numéro de la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Ont collaboré aux travaux des chercheurs de l'Albert Einstein College of Medicine (Teresa DiLorenzo, Arunika Mukhopadhyaya, Tadashi Hanafusa), de l'université Rockefeller (Ralph Steinman, Kristin Tarbell, Yoshiko Iwai) et du laboratoire Jackson (Yi-Guang Chen, David Serreze).

Fait saillant :

Les cellules dendritiques ciblées pour exprimer les antigènes des cellules bêta offrent un moyen d'éliminer les lymphocytes T responsables du diabète. L'étude fournit un appui solide pour la mise au point de thérapies propres aux antigènes en vue de traiter et de prévenir le diabète de type 1 chez les humains.

Forum mondial 2008 de la recherche sur le diabète : La science, un espoir pour les adultes atteints du diabète de type 1

D'après des chercheurs participant au Forum mondial 2008 de la recherche sur le diabète (FMRD) de la FRDJ, qui avait lieu en juin à Washington, D.C., des résultats de recherche et des démarches novatrices laissent présager de nouveaux traitements et le potentiel de moyens de guérir les adultes atteints du diabète de type 1. L'événement, tenu chaque année au congrès annuel de la FRDJ, a mis en lumière des développements scientifiques prometteurs et des orientations importantes de la recherche sur le diabète de type 1.

Cette année, le FMRD portait sur les adultes atteints du diabète de type 1 parce que la moitié des personnes diagnostiquées chaque année sont des adultes. Puisque les recherches ont permis d'améliorer les traitements du diabète au fil des ans et que les personnes atteintes vivent plus longtemps et souffrent de moins de complications, les adultes diabétiques peuvent avoir vécu avec leur maladie pendant plus de 90 % de leur vie. Le forum s'attardait également aux projets scientifiques financés par la FRDJ visant à guérir le diabète de type 1 établi, car les avancées récentes de la FRDJ en matière de thérapies curatives chez les nouveaux diagnostiqués, tels que les composés anti-CD3, ont peut-être éclipsé le fait qu'une forte proportion du financement de la FRDJ est orienté vers la suppression de la maladie chez les personnes qui vivent avec le diabète depuis des années, sinon des décennies.

Produire de l'insuline, même 50 ans après le diagnostic

Parmi les recherches présentées, les participants ont eu un aperçu de l'étude des médaillés, un projet continu du centre Joslin sur le diabète de Boston, au Massachusetts, qui vise notamment à répondre à la question « Est-il possible d'éviter ou d'interrompre les complications du diabète ? » Dans le

cadre de cette étude, les chercheurs recrutent des patients atteints de diabète de type 1 de longue date et ont créé un programme de reconnaissance pour les personnes insulino-dépendantes depuis au moins 50 ans. Selon George King, MD, vice-président principal et directeur de la recherche au centre Joslin et chercheur principal de l'étude, la recherche démontre que les personnes atteintes d'un diabète de type 1 établi (même si elles vivent avec la maladie depuis 50 ans ou plus) sont toujours en mesure de produire de l'insuline. L'étude démontre que même au bout de 50 ans, environ 30 % des patients à l'étude ne souffraient d'aucune des complications courantes comme les maladies oculaires, rénales ou nerveuses. Ces observations indiquent qu'il est bel et bien possible de prévenir les complications et ouvrent la voie à la possibilité d'améliorer les issues cliniques pour tous les patients atteints du diabète de type 1.

Le potentiel de régénération des cellules bêta

Mark Atkinson, MD, directeur du Centre d'excellence de l'université de la Floride, a présenté les données initiales du nPOD, le réseau pour les donneurs de pancréas atteints de diabète. Organisé et financé par la FRDJ, le réseau a été mis sur pied en août dernier pour prélever et caractériser, de manière coopérative, des tissus pancréatiques et connexes provenant de donneurs atteints de diabète de type 1 de longue date et de personnes positives aux auto-anticorps des îlots de Langerhans. Ces tissus permettent d'étudier le développement du diabète de type 1, dans l'espoir de guérir la maladie.

Le docteur Atkinson décrit les constatations du nPOD qui permettent d'évaluer le potentiel de régénération des cellules d'îlots de Langerhans : « Contrairement au dogme courant, ce que nous avons découvert jusqu'à présent à partir du pancréas de personnes atteintes de diabète de type 1 de longue date, c'est qu'elles possèdent des cellules bêta positives à l'insuline et que certaines possèdent de nombreux îlots de Langerhans intacts. Cette observation laisse espérer la régénération ou la restauration des cellules d'îlots de Langerhans ». Il souligne une autre découverte importante : certaines cellules d'îlots de Langerhans sont dotées de cellules bêta qui ne produisent pas d'insuline. « Si nous savons que les cellules bêta sont bien présentes, nous pouvons chercher des moyens de leur faire produire de l'insuline », explique le docteur Atkinson.

Les capacités de régénération naturelle des personnes non diabétiques font également l'objet de recherches. Le médecin-chef de la FRDJ, Paul Strumph, a présenté des résultats qui démontrent que la masse des cellules bêta augmente en réponse à l'accroissement des exigences métaboliques, telles que la croissance pendant les dix premières années de vie, l'obésité et la grossesse. Des thérapies pourraient ainsi être mises au point si les scientifiques réussissaient à imiter ces mécanismes biologiques et d'autres mécanismes, afin d'accroître le nombre de cellules productrices d'insuline du pancréas. « Un peu d'insuline ne guérit pas le diabète mais peut réduire considérablement le risque de complications du diabète », remarque le docteur Strumph.

Une nouvelle ère de la recherche sur le diabète

Tous les présentateurs s'entendent pour affirmer que les chercheurs sont à l'aube d'une nouvelle ère de la recherche sur le diabète, au cours de laquelle les technologies de pointe et les recherches cliniques sur des humains devraient favoriser le développement de nouvelles thérapies et, finalement, d'un moyen de guérir le diabète.

« Une grande partie de ce que nous savons de la pathogenèse du diabète de type 1 remonte à des études effectuées sur le pancréas humain dans les années 1970, avant les micro-ondes, Internet et le téléphone cellulaire, et avant les technologies modernes de recherche médicale. Nous examinons maintenant la maladie de manières entièrement inédites », explique le docteur Atkinson.

Le docteur Strumph ajoute qu'on s'intéresse désormais davantage à l'évolution naturelle de la maladie afin d'orienter les possibilités de recherche pour les personnes atteintes d'un diabète de type 1 établi. La FRDJ a consacré une grande partie des 160 millions de dollars de la recherche qu'elle a engagés l'an dernier aux projets scientifiques sur les patients atteints d'un diabète de type 1 établi, notamment dans les domaines de l'auto-immunité et de la régénération. L'organisme prévoit verser jusqu'à 195 millions de dollars à la recherche sur le diabète au cours des 12 prochains mois. ■



ENSEMBLE, NOUS POUVONS
maîtriser le diabète
simples victoires™

