

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



Dans ce numéro :

- Relier les personnes diabétiques aux essais cliniques
- Deux médicaments antihypertenseurs pourraient soigner la rétinopathie diabétique
- En cours d'élaboration : Un nouveau vaccin oral contre l'auto-immunité du diabète de type 1
- La FRDJ et l'institut de génomique forment un partenariat novateur
- Un rassemblement de chercheurs pour discuter des complications du diabète et de l'obésité

La FRDJ lance un service clinique virtuel

Cet été, la FRDJ a lancé *Clinical Trials Connection* (www.trials.jdrf.org), un service virtuel novateur visant à aider les personnes atteintes du diabète de type 1 et leur famille à trouver facilement de l'information en anglais sur les essais cliniques de nouveaux traitements contre le diabète de type 1 et ses complications menés aux États-Unis.

Puisqu'il y a plus d'essais cliniques sur le diabète que jamais, *Clinical Trials Connection* simplifie le processus nécessaire pour trouver des essais auxquels participer. Le site Web permet de faire des recherches dans la base de données d'essais en cours des *National Institutes of Health* (NIH), y compris les études financées par la FRDJ. Les usagers n'ont qu'à fournir des critères comme le type d'essais qui les intéressent, depuis quand ils sont diabétiques et la distance qu'ils sont prêts à parcourir, et le service dresse la liste de toutes les études qui correspondent à ces caractéristiques. Il fournit également les coordonnées des chercheurs responsables de chaque essai, afin que les usagers puissent prendre directement contact avec eux pour obtenir plus de renseignements, après avoir discuté de leurs choix avec leurs dispensateurs de soins. Par ailleurs, lorsqu'une personne s'est inscrite à *Clinical Trials Connection*, le service leur fait parvenir

automatiquement des mises à jour par courriel sur les essais ajoutés à la base de données du NIH qui correspondent à leurs critères.

La FRDJ a créé *Clinical Trials Connection* parce que ses membres (les personnes atteintes du diabète de type 1 et leur famille) lui ont dit qu'un tel service leur serait extrêmement bénéfique. La FRDJ convient également que le service contribuera à faire progresser ses efforts en vue de trouver un moyen de guérir le diabète par la recherche. Tout au long de ses 40 ans d'histoire, la FRDJ a octroyé plus de 1,3 milliard de dollars américains à la recherche pour guérir le diabète, l'accéléralant au point où elle finance maintenant plus de 40 essais cliniques sur de nouveaux traitements potentiels sur des humains. Toutefois, les scientifiques subventionnés éprouvent de plus en plus de difficulté à trouver des participants à leurs essais cliniques d'une manière à la fois rapide et rentable. *Clinical Trials Connection* contribuera à corriger cette lacune tout en facilitant la vie aux personnes atteintes du diabète de type 1 qui veulent participer à des essais cliniques en vue de contribuer à guérir leur maladie.

Toute l'information transmise à *Clinical Trials Connection* est rigoureusement confidentielle. Pour faire partie intégrante de recherches en vue de guérir le diabète ou obtenir plus de renseignements au sujet d'essais cliniques, consultez le site de *Clinical Trials Connection* préparé par la FRDJ, à www.trials.jdrf.org.

Des médicaments antihypertenseurs empêchent la progression d'une maladie oculaire chez des personnes diabétiques

Deux médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension peuvent ralentir considérablement la rétinopathie diabétique, une complication grave et courante du diabète de type 1. Ces constatations, publiées le mois dernier dans *The New England Journal of Medicine*, présagent un nouveau traitement potentiel contre la rétinopathie, mais il faudra mener des études plus approfondies avant qu'on puisse recommander ces médicaments systématiquement chez les personnes diabétiques.

Ces deux médicaments, le losartan et l'énalapril, fonctionnent

en ciblant le système hormonal contrôlé par les reins et contribuent à régulariser la tension artérielle. Le losartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il fonctionne en bloquant le récepteur de l'angiotensine, qui permet aux vaisseaux sanguins de se détendre et abaisse la tension artérielle. L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou ECA. Il agit en empêchant l'enzyme de resserrer activement les petits vaisseaux sanguins.

Ces nouveaux résultats découlent de cinq ans de données accumulées grâce à un essai clinique aléatoire multicentre conçu pour vérifier si les médicaments pouvaient prévenir ou atténuer les maladies oculaires ou rénales imputables au diabète.

Michael Mauer, de l'université du Minnesota à Minneapolis, a dirigé l'étude, la plus longue et la plus complète dans ce domaine de recherche jusqu'à présent.

D'après le docteur Paul Strumph, vice-président des affaires médicales et médecin-chef de la FRDJ : « Cette étude nous permet de mieux comprendre le rôle des antagonistes du système rénine-angiotensine pour prévenir la progression des maladies oculaires chez certaines personnes atteintes du diabète de type 1, soit celles qui ne font pas d'hypertension, n'ont pas de maladie rénale décelable et ont une maladie oculaire très bénigne. Fait intéressant, on ne constatait aucun bienfait décelable à ralentir la progression d'une maladie rénale diabétique, même si dans ce groupe, on constatait un ralentissement de l'évolution d'une maladie oculaire diabétique. Bien que l'étude se soit révélée prometteuse pour ce qui est de la rétinopathie, il faudra poursuivre les travaux avant que ce traitement devienne systématique pour prévenir la progression d'une maladie oculaire diabétique. Puisque l'étude ne traitait pas de l'effet des médicaments sur les maladies oculaire et rénale chez les personnes atteintes d'hypertension, d'une maladie rénale décelable et d'une maladie oculaire bénigne, qui définissent souvent la population de personnes atteintes du diabète de type 1, aucun résultat n'incite à modifier les guides de pratique clinique ou les normes de soins chez les personnes de ce groupe. »

Au début de l'étude, aucun des patients n'était atteint d'une maladie rénale et tous avaient une tension artérielle normale. Ceux qui participaient au volet de l'étude consacré aux maladies oculaires ne présentaient aucune rétinopathie diabétique ou avaient une rétinopathie minime.

L'étude a démontré que les personnes qui recevaient l'un ou l'autre de ces médicaments couraient un risque au moins deux fois *plus faible* de voir leur rétinopathie diabétique évoluer que celles qui ne prenaient pas ces médicaments (selon une aggravation de la maladie oculaire d'au moins deux échelons sur une échelle à 15 échelons établissant la gravité de la rétinopathie diabétique). Par contre, ni le losartan ni l'énalapril

n'a ralenti la progression de la maladie rénale diabétique, un résultat inattendu contraire au point de vue largement accepté selon lequel ces catégories de médicaments peuvent être bénéfiques aux personnes atteintes du diabète de type 1 présentant une maladie rénale en phase précoce ou avancée.

Même si elle n'a pas été subventionnée par la FRDJ, l'étude découlait d'une recherche cofinancée par la FRDJ en 2002. Au cours de ce premier essai, dirigé par le docteur Mauer, les chercheurs ont étudié l'évolution naturelle précoce de la maladie rénale en cas de diabète de type 1. À l'instar de la rétinopathie, la maladie rénale représente un grave problème pour les personnes atteintes du diabète de type 1 et, aux États-Unis, elle représente près de 50 % de tous les cas de maladie rénale en phase terminale. Ces deux maladies sont liées à l'hypertension.

Les objectifs et la méthodologie de l'étude

Le tout dernier essai visait à établir si les deux médicaments antihypertenseurs pouvaient prévenir la maladie rénale et la maladie oculaire chez les personnes atteintes du diabète de type 1 dont la tension artérielle est normale. La première partie de l'étude a été lancée en 2002 afin d'évaluer l'effet des médicaments sur la maladie rénale. Une deuxième étude, menée auprès des mêmes patients, a été entreprise peu après et abordait les bienfaits possibles contre la rétinopathie.

Dans le cadre de cet essai, 285 personnes atteintes du diabète de type 1 ont été réparties de manière aléatoire entre une dose quotidienne de losartan, d'énalapril ou d'un placebo, puis ont été suivies pendant cinq ans. On n'a constaté aucune différence significative entre les groupes pour ce qui est de l'âge (la plupart des participants avaient une trentaine d'années), de la durée de leur diabète (la moyenne était de 11 ans) ou des autres caractéristiques de départ standard.

L'essai a eu lieu à Montréal, au Canada, et à l'université du Minnesota, aux États-Unis.

Les principales constatations

Les deux médicaments antihypertenseurs ralentissaient l'évolution de la rétinopathie diabétique. La probabilité que la maladie oculaire progresse d'au moins deux échelons diminuait de 65 % chez les patients qui prenaient de l'énalapril, et de 70 % chez ceux qui prenaient du losartan. Ces réductions du risque de rétinopathie sont similaires aux bienfaits que tireraient habituellement les personnes diabétiques d'une insulinothérapie intensive.

Les médicaments ne ralentissaient pas la progression de la maladie rénale diabétique. Le taux de microalbuminurie au bout de cinq ans, un indicateur de la maladie marqué par des taux de protéine élevés dans l'urine, s'élevait à 6 % dans le groupe prenant un placebo, à 4 % dans celui prenant de l'énalapril et à 17 % dans celui prenant du losartan.

« Nous n'avons pas décelé d'effets structurels ou fonctionnels



positifs sur la néphropathie au moyen de l'antagonisme du système rénine-angiotensine par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA chez les personnes atteintes du diabète de type 1 ayant une tension artérielle et une albuminurie normales, ont conclu les chercheurs. Étant donné notre capacité actuelle à prédire le risque de néphropathie, les données de l'étude n'étaient pas l'antagonisme du système rénine-angiotensine pour la prévention primaire de la néphropathie diabétique chez les personnes atteintes du diabète de type 1. Par contre, nous constatons les effets bénéfiques de l'énalapril, un inhibiteur de l'ECA, et du losartan, un ARA, à réduire le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. »

Les prochaines étapes

Dans un éditorial connexe à l'étude, Bruce Perkins, un endocrinologue et expert du diabète de l'université de Toronto, a affirmé que même si les résultats sont « très encourageants » et que les deux médicaments sont « clairement efficaces » contre la maladie oculaire, il faudra approfondir les recherches avant qu'on utilise les médicaments pour prévenir la rétinopathie en clinique. Il reste à déterminer la durée de la protection une fois les cinq années de l'étude terminée et si les bienfaits peuvent se poursuivre même après la fin du traitement. On doit aussi s'interroger sur le rapport coût-efficacité : La majorité des patients qui ont profité du traitement présentaient peu de signes de rétinopathie diabétique, ce qui laisse supposer que les médicaments ne seraient pas utiles aux patients atteints d'une maladie oculaire plus avancée. Il faudra procéder à des études pour déterminer les groupes de personnes atteintes du diabète de type 1 qui profiteront le moins de l'intervention et qui ne devraient donc pas être traitées.

Des recherches connexes

L'étude elle-même a également le potentiel de déterminer de nouveaux biomarqueurs précoces de la néphropathie et de la rétinopathie diabétiques, c'est-à-dire des moyens de jauger l'apparition et la progression de ces complications, ainsi que d'évaluer l'efficacité des traitements et des remèdes mis au point. À la fin de 2007, le chercheur Ronald Klein, de l'université du Wisconsin-Madison, a reçu une subvention de la FRDJI pour examiner si la mesure des petits vaisseaux sanguins situés à l'arrière de l'œil peut fournir de l'information utile sur la maladie oculaire ou rénale du patient ou sur le risque de souffrir de l'une de ces deux maladies. Le docteur Klein recourt à des photographies de la rétine prises chez les personnes qui ont participé à l'étude de l'université du Minnesota pour comparer le diamètre des vaisseaux sanguins de la rétine au début de l'étude à diverses mesures de changement dans les reins et les yeux de ces patients au cours de l'étude de cinq ans. On vise ainsi à repérer cliniquement les liens utiles qui permettraient d'utiliser le diamètre des vaisseaux sanguins de la rétine comme biomarqueur précoce et non envahissant pour diagnostiquer l'une ou l'autre des maladies.

Fait saillant :

Certains médicaments antihypertenseurs semblent ralentir de manière significative l'évolution de la rétinopathie diabétique, une complication grave et courante du diabète de type 1 susceptible d'entraîner une perte de vision.

Un moyen novateur d'affronter l'auto-immunité en cas de diabète de type 1

Des chercheurs subventionnés par la FRDJI mettent au point un vaccin oral pour contrôler la réponse auto-immune responsable du diabète de type 1.

C'est la faculté de médecine de l'université du Massachusetts qui adopte cette démarche unique et pionnière. Les chercheurs, dirigés par Michael Czech, font appel à des « coquilles vides » pour transporter des protéines et d'autres agents afin de modifier le comportement des cellules immunitaires de l'estomac. S'il est efficace, le vaccin réapprendra au système immunitaire à tolérer les cellules bêta productrices d'insuline qui sont ciblées et détruites par erreur en cas de diabète de type 1.

Cette stratégie novatrice découle d'une nouvelle démarche prometteuse consistant à neutraliser les réactions inflammatoires associées au système immunitaire. La FRDJI subventionne les chercheurs de l'université du Massachusetts afin qu'ils appliquent cette nouvelle technologie au profit des personnes atteintes du diabète de type 1.

Le docteur Czech explique que la technologie qu'utilisent les chercheurs cible des cellules qui englobent des particules de la taille et de la forme des coquilles de levure. Les protéines et les autres agents que les chercheurs placent dans la coquille modifient ensuite la manière dont ces cellules se présentent aux lymphocytes T du système immunitaire, un changement qui favoriserait la tolérance plutôt que l'attaque des cellules productrices d'insuline chez une personne atteinte du diabète de type 1.

Faire passer les lymphocytes T du système immunitaire d'un mode d'attaque à un mode de tolérance lorsqu'ils rencontrent des cellules bêta pourrait induire la tolérance, comme le disent les chercheurs, avant que les réactions auto-immunes ne deviennent destructives. Idéalement, la stratégie enrayerait le processus responsable du diabète ou l'empêcherait de faire son apparition chez les personnes vulnérables à la maladie.

Le vaccin de l'université du Massachusetts serait spécifique à l'antigène du diabète de type 1, c'est-à-dire qu'il désactiverait seulement l'attaque du pancréas par le système immunitaire et laisserait le reste du système de défense immunitaire fonctionner normalement. Les antigènes sont des substances, généralement des protéines, qui déclenchent une réaction immunitaire. Les protéines produites naturellement agissent comme des antigènes et provoquent souvent une maladie



auto-immune. Ce sont les auto-antigènes, les protéines que les chercheurs considéreront comme encapsulées dans les coquilles de levure.

Le docteur Czech affirme que lui et son équipe mettront leurs hypothèses à l'essai chez des souris. « Si cette technologie fonctionne chez les animaux, ajoute-t-il, nous tenterons de faire passer l'intervention à l'étape des essais cliniques. Je trouve passionnant de travailler à une technologie qui pourrait se transformer en thérapie contre le diabète de type 1. »

Les coquilles de levure sont apparentées à des véhicules de livraison

Dans une étude antérieure, des chercheurs de l'université du Massachusetts ont démontré que des coquilles de levure purifiées dérivées de la levure de boulangerie peuvent être conçues de manière à accueillir des protéines et d'autres composés, et ces agents peuvent réduire avec efficacité les réactions immunitaires chez des cellules de souris *in vitro* (en éprouvette) et *in vivo* (dans les cellules d'un animal vivant). Certains agents contenus dans les coquilles peuvent neutraliser l'action d'un gène ciblé, tout en suscitant une réaction minime du système immunitaire. Cette méthode constitue une perspective relativement nouvelle pour développer des médicaments, et le docteur Czech et son équipe en étudient activement le potentiel thérapeutique.

Dans une série d'expériences, le groupe de l'université du Massachusetts a utilisé les coquilles de levure pour livrer un agent par voie orale. Il s'agit du petit ARN interférent (ou petit ARNi), qui agit spécifiquement contre des molécules liées à l'inflammation et à plusieurs autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis. Une fois avalé, le petit ARNi contenu dans la coquille de levure était englouti par des cellules du système digestif et empêchait ces cellules de stimuler une réponse immunitaire. En neutralisant un gène inflammatoire essentiel contenu dans ces cellules, les chercheurs ont pu supprimer la réponse inflammatoire.

Un autre avantage potentiel de la démarche de l'université du Massachusetts à l'égard de ce vaccin provient du fait que les cellules qui engloutissent la coquille de levure dans l'estomac peuvent également circuler du système digestif à d'autres organes, peut-être même vers les ganglions lymphatiques du pancréas et les îlots de Langerhans. Ainsi, au fil du temps, une forte proportion des personnes dont les cellules du système immunitaire auront été « traitées » profiteront de la neutralisation du gène dans les foyers spécifiques au diabète. Les chercheurs ont déterminé que les cellules prélevées dans divers organes lors d'expériences précédentes, y compris la rate, le foie et les poumons, avaient bel et bien englouti les protéines du vaccin et été désactivées.

Les modifications pour affronter le diabète de type 1

Se servant de la coquille de levure comme point de départ, la FRDJ a demandé aux chercheurs de l'université du

Massachusetts de mettre au point un vaccin oral contre le diabète de type 1, un vaccin qui empêcherait les cellules immunitaires de cibler les cellules bêta productrices d'insuline et de réguler les gènes du système immunitaire en plus du petit ARNi. Les chercheurs ont décidé d'inclure des antigènes des cellules bêta dans les coquilles du vaccin.

Dans ce protocole modifié, le docteur Czech et son équipe cibleront non seulement les cellules immunitaires de l'estomac, mais également un autre type de cellules présentant l'antigène, qu'on appelle cellules dendritiques. Ces cellules jouent un rôle de surveillance important dans l'organisme. Elles « transmettent » aux lymphocytes T du système immunitaire l'information au sujet des molécules qu'elles croisent. Si les lymphocytes T réagissent incorrectement aux molécules que contient naturellement l'organisme, ils sont ciblés en vue d'être détruits et d'ainsi éviter une réponse auto-immune. Chez les personnes atteintes du diabète de type 1, cette réponse est imparfaite, ce qui explique l'apparition de la maladie. Certains des lymphocytes T déportés se fraient un chemin jusqu'au pancréas, où ils commencent à provoquer des dommages.

Selon des recherches récentes, les cellules dendritiques jouent un rôle de premier plan dans le bon fonctionnement du système immunitaire, soit en provoquant la destruction des lymphocytes T dysfonctionnels, soit en favorisant la production de lymphocytes T régulateurs, une cellule immune qui modère la réponse immunitaire.

Le docteur Czech et son équipe cherchent à mettre à profit tous ces mécanismes. En utilisant la coquille des vaccins pour remplir les cellules dendritiques et les cellules immunes de l'estomac d'antigènes des cellules bêta, ils espèrent inciter les autres bonnes réponses des lymphocytes envers les auto-antigènes afin d'éviter l'attaque du système immunitaire responsable du diabète. Les chercheurs évalueront un nombre de cibles de petit ARNi et plusieurs antigènes des cellules bêta, afin de déterminer les combinaisons qui auront les effets les plus positifs. Pour ce faire, les deux éléments du vaccin seront évalués seuls et conjointement.

Grâce à la subvention de la FRDJ, les chercheurs travaillent à un plan de deux ans mené par étapes pour évaluer et vérifier le vaccin. La première année est axée sur la recherche du meilleur antigène et des meilleures cibles de petit ARNi et sur leur encapsulation dans les coquilles de levure. Les études *in vivo* devraient commencer au début de la deuxième année de la recherche.

La FRDJ conclut un nouveau partenariat novateur en recherche-développement sur un nouveau médicament contre le diabète

Dans le cadre d'un développement majeur, la FRDJ a conclu une entente de recherche novatrice avec l'institut de génomique de la *Novartis Research Foundation* plus tôt ce

**Fait saillant :**

Les chercheurs sont à mettre au point un nouveau vaccin oral contre le diabète de type 1. Au moyen de « coquilles de levure » pour livrer les protéines et d'autres agents, le vaccin vise à interrompre l'attaque immune responsable du diabète et à neutraliser les gènes clés qui contribuent à l'inflammation et à l'auto-immunité.

mois-ci, afin de créer une plateforme de recherche-développement sur des médicaments contre le diabète. Ce programme de quatre ans est l'une des collaborations les plus ambitieuses et les plus complètes des 40 ans d'histoire de la FRDJI. De plus, il représente pour l'organisme une magnifique occasion de travailler avec un partenaire scientifique chevronné et tenu en très haute estime en vue de transformer rapidement les découvertes en recherche, puis en thérapies, sous forme de médicaments, de composés et de traitements destinés aux personnes atteintes du diabète de type 1.

Situé à San Diego, l'institut de génomique a été fondé en 1999. Subventionné par la *Novartis Research Foundation*, il a pour mission de développer et de mettre en œuvre des technologies novatrices pour découvrir de nouveaux processus biologiques et des thérapies nouvelles ou améliorées. Riche d'une équipe de 550 scientifiques et associés, il possède un dossier impressionnant de réussites dans le domaine de la recherche translationnelle et a contribué de manière significative à la filière de candidats thérapeutiques de Novartis.

« Cette entente avec l'institut de génomique ouvre de nouvelles voies passionnantes à la FRDJI, en vue d'accélérer le transfert de recherches fondamentales en médicaments et en traitements contre le diabète de type 1 », affirme Alan J. Lewis, Ph. D., président et chef de la direction de la FRDJI. « En créant cette collaboration hautement interactive avec un organisme de réputation internationale aux compétences démontrées dans la découverte et la mise en œuvre de thérapies novatrices pour répondre à des besoins médicaux, nous cherchons à accroître à la fois les cibles et la portée de traitements éventuels susceptibles de profiter aux personnes qui vivent avec le diabète. » Le partenariat entre la FRDJI et l'institut de génomique est conçu pour fournir une succession de candidats-médicaments en clinique au cours des quatre prochaines années.

On s'attardera d'abord à la restauration de la fonction des cellules bêta productrices d'insuline du pancréas chez les personnes atteintes du diabète de type 1, en régénérant ces cellules et en stimulant leur survie. Le programme tire profit de la subvention de la FRDJI à l'institut de génomique, lequel a déterminé les cibles et candidats thérapeutiques de régénération des cellules bêta. Il permet également l'inclusion d'autres projets et découvertes financés par la FRDJI.

« Par cette collaboration avec la FRDJI, nous cherchons à créer un programme unique de recherche translationnelle qui exploite pleinement les forces de chaque partenaire afin de produire une source continue de nouveaux points de vue, de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux candidats-médicaments », affirme Peter Schultz, Ph. D., chercheur principal et directeur de l'institut de génomique.

« Il s'agit d'une évolution passionnante de la stratégie de recherche de la FRDJI pour découvrir et mettre au point des thérapies contre le diabète », affirme le docteur Richard A. Insel, vice-président directeur de la recherche à la FRDJI. « Le partenariat permet à la FRDJI d'accéder à un groupe fort talentueux de scientifiques, aux technologies de découverte de médicaments les plus modernes et à une organisation au dossier démontré sur la livraison de médicaments en clinique afin de combler un écueil important en recherche, c'est-à-dire de faire progresser la recherche fondamentale, provenant souvent des milieux universitaires, vers la découverte et le développement de médicaments. Le partenariat entre la FRDJI et l'institut de génomique devrait stimuler la création d'une filière multi-produits pour la régénération des cellules bêta, une priorité thérapeutique pour la FRDJI. »

Les projets au sein de cette nouvelle collaboration passionnante seront choisis et gérés par un comité de révision mixte de la FRDJI et de l'institut de génomique, supervisé par un comité consultatif scientifique et des bénévoles de la FRDJI.

La régénération est le premier point de mire de la collaboration parce qu'elle fait partie des domaines à plus forte croissance de la recherche sur le diabète, qu'elle est riche en possibilités et qu'elle recèle de nombreux candidats au transfert à court terme en produits et en traitements. L'an dernier, la régénération faisait partie des deux domaines de la FRDJI à profiter des nouvelles subventions de recherche les plus importantes, même si, il y a quelques années à peine, elle ne constituait même pas une discipline de la recherche. De plus, la régénération s'harmonise bien avec le point de mire sur la recherche et les capacités technologiques de l'institut de génomique en biologie, en immunologie et en maladies métaboliques.

Grâce à ce nouveau partenariat, la FRDJI espère voir plusieurs médicaments et traitements passer de la recherche fondamentale aux essais cliniques au cours des quatre prochaines années.

Des chercheurs de la FRDJI au First Keystone Symposium^{MC} sur les complications du diabète et de l'obésité

Les complications à long terme du diabète de type 1, du diabète de type 2 et de l'obésité sont souvent similaires, et elles émergent comme d'importants problèmes de santé dans le monde.

Le symposium Keystone sur la biologie moléculaire et



cellulaire de cette année, qui réunit la communauté scientifique de tous les horizons et de toutes les régions géographiques, était consacré aux mécanismes biologiques sous-tendant et reliant les trois troubles. Les chercheurs de la FRDJ ont participé intimement à un dialogue qui permettrait de créer des thérapies applicables au diabète de type 1 ou aux complications associées aux trois maladies, c'est-à-dire les maladies oculaires, les lésions nerveuses, les maladies rénales, les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux.

L'apparition de complications chez les personnes obèses ou atteintes de l'un des deux types de diabète est complexe et s'associe à de multiples facteurs. Par exemple, les deux types de diabète et l'obésité semblent déclencher les forces destructrices des réactions immunitaires et, d'après le risque individuel et les facteurs environnementaux, stimuler l'apparition de changements physiologiques comme l'hypertension et le stress cellulaire. Le symposium a intégré ces concepts en rassemblant des experts cliniques et scientifiques des domaines du diabète de type 1, du diabète de type 2, de l'obésité et de la biologie vasculaire (qui traite des vaisseaux sanguins de l'organisme). Le symposium Keystone sur les complications du diabète était le tout premier à porter seulement sur ces thèmes et accueillait 46 présentateurs, dont le nombre impressionnant de 18 a été ou est subventionné par la FRDJ.

« La conférence a rassemblé la communauté du diabète de type 1 pour la première fois afin de se pencher sur les complications, et elle inspirera sûrement d'autres partenariats et d'autres idées pour prévenir et traiter cette maladie », affirme Barbara Araneo, directrice du programme de recherche sur les complications de la FRDJ. « Y assistait un mélange important de chercheurs universitaires et cliniques, ce qui contribue à placer le patient plutôt qu'à s'attarder sur le plaisir d'accumuler des connaissances. »

Les faits saillants présentés par quelques-uns des chercheurs subventionnés par la FRDJ figurent ci-dessous :

Les maladies oculaires et rénales

Le docteur George King, vice-président principal et directeur de la recherche au *Joslin Diabetes Center* de Boston, au Massachusetts et l'un des trois organisateurs de la conférence, a traité du rôle d'une protéine (le PKC) dans l'apparition des complications du diabète. Le PKC, a-t-il expliqué, est une molécule clef qui change en présence de l'hyperglycémie (associée au diabète de type 1) ou de l'insulinorésistance (associée à l'obésité). Lorsqu'une personne diabétique ou obèse présente une fonction anormale du PKC en plus des nombreuses autres modifications physiologiques reliées à ces problèmes, telles qu'une carence dans la production d'insuline, des taux fluctuants de glucose, d'acides gras et de lipides ou des taux anormaux de cytokines et d'hormones, les cellules des

vaisseaux sanguins et des parois des vaisseaux sanguins en souffrent. Ce phénomène peut provoquer la formation de complications vasculaires, comme la rétinopathie (maladie oculaire) et la néphropathie (maladie rénale). Le docteur King et d'autres étudient activement la manière dont les problèmes de PKC enclenchent cette cascade d'événements responsables de complications. Ils ont déjà démontré que l'hyperglycémie peut induire différentes formes de PKC dans différents tissus, ce qui entraîne différents types de complications vasculaires. Le mode d'apparition de ces processus, une fois dépistés, pourrait devenir la cible principale de thérapies d'intervention pour supprimer ou prévenir les complications.

Les principales cibles de la maladie cardiaque

La docteure Anne Marie Schmidt, coprésidente du comité de révision scientifique médicale de la FRDJ et coorganisatrice du symposium, a dirigé une discussion sur le stress cellulaire et l'inflammation. La docteure Schmidt et ses collègues du centre médical de l'université Columbia à New York se sont penchés sur ce qu'ils appellent le système « AGE/RAGE » et sur ses répercussions sur le stress cellulaire et l'inflammation comme lien important dans l'apparition des maladies cardiaques chez les personnes diabétiques. Parmi les nombreux domaines de recherche de son laboratoire, elle étudie le rôle d'une molécule inflammatoire qui dérégularise ce système. Elle a démontré que le blocage de cette molécule et du système AGE/RAGE lui-même, « pourrait fournir un moyen novateur d'induire une cardioprotection du cœur diabétique vulnérable ». La docteure Araneo, de la FRDJ, a expliqué que les objectifs globaux de la docteure Schmidt consistent à comprendre les rôles du récepteur des produits de glycation avancée (le RAGE) dans les dommages ou la protection du stress cellulaire, de l'inflammation et peut-être des complications. « Sa démarche est dynamique, ajoute-t-elle. Elle étudie la fonction du RAGE en l'absence de diabète, de même que sa fonction altérée en présence du diabète ». La FRDJ évalue ses résultats pour mettre au point de nouvelles thérapies fondées sur l'activité du RAGE. C'est la docteure Schmidt qui a découvert le RAGE en 1990.

Tirer profit des mécanismes de réparation naturelle de l'organisme

La docteure Maria Grant et ses collègues de l'université de la Floride ont décrit une nouvelle stratégie pour réparer la maladie oculaire causée par le diabète. Les traitements les plus récents de la rétinopathie visent à inhiber la régénération des vaisseaux sanguins plutôt qu'à régler le débit sanguin insuffisant qui entraîne la rétinopathie. La docteure Grant met au point « une démarche plus judicieuse de réparation pharmacologique ou de création de vaisseaux plus normaux. » Elle a axé ses efforts sur une molécule précise, le facteur de croissance semblable à l'insuline 1 (IGF-1), qui joue un rôle négatif dans la régulation de la croissance des vaisseaux

sanguins. Dans des expériences sur des souris ayant des lésions rétinienne s'apparentant aux problèmes de rétinopathie, elle a bloqué les actions de l'IGF-1 au moyen d'une protéine de liaison précise. Les résultats étaient prometteurs : la protéine de liaison a recruté des cellules précurseurs vasculaires de la moelle osseuse pour les faire remonter dans la rétine atteinte. Une fois dans la rétine, ces cellules ont favorisé la croissance cellulaire de manière bénéfique et contrôlée plutôt que de la manière non régulée responsable de la rétinopathie. La protéine a également permis de supprimer plusieurs modifications indésirables causées par une mauvaise vascularisation et de faibles taux d'oxygène. Dans d'autres expériences, la protéine a ralenti la mort des cellules qui recouvrent la paroi de vaisseaux sanguins. D'autres évaluations de cette thérapie prometteuse sont en cours.

La FRDJI fait appel à la technologie sans fil pour stimuler la défense d'intérêts

La FRDJI a lancé une campagne de marketing mobile au moyen de la technologie sans fil, dans l'espoir d'améliorer les communications avec ses défenseurs des États-Unis.

Par l'entremise du programme DiabeTXT, la FRDJI envoie désormais de l'information à ses défenseurs bénévoles par des messages textes qui les informent des nouvelles importantes au sujet des lois, des progrès de la recherche sur le diabète, des événements à venir et des possibilités de s'engager auprès de la FRDJI.

À mesure que le programme prendra de l'expansion, la FRDJI intégrera la technologie à son programme phare, la Marche pour la guérison du diabète, afin d'attirer des nouveaux défenseurs et de permettre aux partisans d'amasser des fonds pour la recherche sur le diabète de type 1 par sa plateforme mobile de sollicitation.

« Nous sommes ravis des possibilités que soulève la technologie SMS afin d'accroître la défense d'intérêts et la collecte de fonds pour la recherche sur le diabète de type 1 », affirme Michael Kondratick, directeur de la défense d'intérêts à la base de la FRDJI. « L'un des principaux défis de toute entreprise de défense d'intérêts à la base consiste à transmettre l'information aux membres de manière à les mobiliser avec efficacité et efficience. Grâce à la messagerie mobile, nos partisans recevront des communications instantanées qui pourront contribuer au recrutement et à la coordination des bénévoles et leur procurer des mises à jour immédiates sur des sujets devant être réglés rapidement tout en contribuant à transmettre l'information rapidement aux législateurs ciblés. »

DiabeTXT a été utilisé l'été dernier pendant le congrès des enfants de la FRDJI à Washington, D.C. En plus d'assurer la coordination du personnel et des bénévoles tout au long de cet événement de trois jours, la nouvelle technologie a permis à plus de 150 personnes d'utiliser leur téléphone cellulaire pour s'inscrire afin de recevoir des formulaires de candidature au prochain congrès des enfants, en juin 2011. Pour obtenir des messages textes de la FRDJI, les gens peuvent inscrire des mots-clés en appui à diverses campagnes de défense d'intérêts de la FRDJI au numéro 56333, y compris :

- « ACTION » pour recevoir des appels généraux de défense d'intérêts de la part de la FRDJI;
- « PROMISE » pour s'inscrire à une réunion dans le cadre de la campagne *Promise to Remember Me*;
- « CC11 » pour s'inscrire afin de recevoir des formulaires de candidature au congrès des enfants 2011;
- « KAN » pour devenir membre du réseau de défense d'intérêts des enfants. ■



ENSEMBLE, NOUS POUVONS
maîtriser le diabète
simplesvictoires™

 Bayer HealthCare
Diabetes Care