

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



simplesvictoires<sup>MC</sup>



Bayer HealthCare  
Gestion du diabète

#### Dans ce numéro :

- Cibler les lymphocytes B prévient le diabète chez les souris
- L'encapsulation efficace des précurseurs des cellules bêta
- Pourquoi la régénération des cellules bêta ralentit avec l'âge
- En inversant un gène, des cellules non productrices d'insuline se mettent à en fabriquer

#### Les thérapies contre le diabète pourraient cibler d'autres cellules immunitaires

De nouvelles découvertes appuient l'intérêt de poursuivre la recherche sur des thérapies qui ciblent un type de cellule différente du système immunitaire pour traiter le diabète de type 1.

Une équipe de chercheurs australiens, dirigée par un scientifique financé par la FRDJI, le docteur Shane Grey, a réussi à prévenir complètement le diabète de type 1 chez des souris grâce à une thérapie qui cible les lymphocytes B immunitaires plutôt que les lymphocytes T.

La plupart des thérapies visant à supprimer la réaction immunitaire responsable du diabète de type 1 ciblent les lymphocytes T, les cellules immunitaires responsables de la destruction des cellules bêta productrices d'insuline. Toutefois, des recherches passées ont laissé entrevoir qu'un autre type de cellules immunitaires, les lymphocytes B, joue un rôle important. En effet, les lymphocytes B font partie des premières cellules immunitaires à pénétrer dans le pancréas, et elles sont essentielles pour préparer les lymphocytes T à lancer leur attaque auto-immune. Le fait que le diabète ne se manifeste pas chez des souris qui ne possèdent pas de lymphocytes B constitue l'une des données les plus solides pour étayer leur caractère déterminant.

Dans le cadre de la recherche australienne, des souris prédiabétiques ayant reçu une thérapie aux lymphocytes B étaient entièrement protégées contre le diabète de type 1 pendant les 50 semaines de l'étude. Par contre, les souris non traitées ont vu leur glycémie monter et ont fini par devenir diabétiques.

Les chercheurs ont découvert que la thérapie aux lymphocytes B, qu'on peut classer dans la grande catégorie des thérapies aux anticorps, prévient le diabète en réduisant le nombre total de lymphocytes B dans l'organisme. Cet effet émousse l'interaction entre les lymphocytes B et les lymphocytes T, ce qui réduit au minimum le risque de déclenchement de la maladie. Il accroît également le nombre de lymphocytes T régulateurs, permettant ainsi au système immunitaire de « régner sur » l'activité auto-immune potentielle des lymphocytes T destructeurs.

Ces découvertes nous permettent de mieux comprendre l'apparition et la progression du diabète et laissent croire que l'épuisement des lymphocytes B pourrait constituer un puissant outil dans le traitement du diabète de type 1 chez les humains.

Comme l'a souligné la revue *Diabetes*, aucune autre étude n'a obtenu une protection aussi efficace et complète contre l'hyperglycémie jusqu'à présent.

#### La voie vers la découverte

Le docteur Grey, affilié au *Garvan Institute of Medical Research* de Darlinghurst, en Australie, a expliqué que les scientifiques, inspirés par des études antérieures démontrant que les souris sans lymphocytes B ne devenaient pas diabétiques, ont cherché à comprendre le rôle de ces cellules dans l'apparition de la maladie. Pour étudier les lymphocytes B pendant l'évolution naturelle du diabète, ils se sont fiés à une « molécule messagère », la BAFF. Sans cette molécule, les lymphocytes B ne peuvent pas se former, et les chercheurs ont découvert qu'en utilisant la BAFF comme inhibiteur, ils pouvaient activer et désactiver la production des lymphocytes B et surveiller l'effet du diabète.

Espérant perturber la voie qui mène au diabète, les chercheurs ont administré l'inhibiteur BAFF deux fois par semaine, lorsque les souris avaient de neuf à 15 semaines de vie. Les souris ont ainsi reçu 12 injections en six semaines.

Les scientifiques ont été surpris par les résultats. Aucune des souris qui avaient reçu l'inhibiteur BCMA-Fc n'est devenue diabétique.

#### Sans lymphocytes B, les lymphocytes T régulateurs prennent le contrôle

Le traitement protégeait les souris à long terme, même si elles



possédaient encore des lymphocytes T en mesure d'amorcer une réaction immunitaire et d'attaquer les cellules productrices d'insuline du pancréas. Croyant des mécanismes régulateurs à l'œuvre, les chercheurs ont analysé la fréquence et le nombre de lymphocytes T régulateurs, essentiels pour le contrôle des réactions immunitaires. Ils ont découvert que les souris traitées accumulaient de plus en plus de ces lymphocytes en vieillissant. Ils ont également établi que les lymphocytes T régulateurs conservaient une glycémie normale, puisque s'ils les extrayaient, le diabète de type 1 se déclarait.

### Les résultats

Les résultats confirment que les lymphocytes B participent bel et bien à l'activation des lymphocytes T qui tuent les cellules productrices d'insuline. « En fait, nous avons démontré qu'à certaines phases du diabète, les lymphocytes B sont les principaux activateurs des lymphocytes T et qu'en prévenant l'interaction entre les deux types de lymphocytes, on peut interrompre le processus », a expliqué le docteur Grey. L'étude détermine également comment la désactivation des lymphocytes B prévient le diabète. « Nous établissons qu'en l'absence de lymphocytes, les cellules immunitaires régulatrices peuvent empêcher une nouvelle attaque auto-immune », ajoute-t-il.

Finalement, la recherche établit que les stratégies pour réduire les lymphocytes B peuvent se révéler de puissants outils pour traiter le diabète de type 1. Le docteur Grey et son équipe songent maintenant à mettre la thérapie à l'essai sur des humains.

### Des essais cliniques sur des thérapies similaires

Des essais cliniques supplémentaires portent sur d'autres thérapies susceptibles de réduire le nombre de lymphocytes B immuns chez les personnes atteintes du diabète de type 1.

Un essai clinique de phases II et III en cours, financé par la FRDJI, permettra de savoir si le rituximab, un anticorps anti-CD<sub>20</sub>, peut préserver les cellules bêta des personnes nouvellement diagnostiquées. La *Food and Drug Administration* des États-Unis a déjà approuvé le médicament pour traiter d'un type de lymphome, et les scientifiques pensent qu'il pourrait aussi être utile pour réduire les lymphocytes B chez les personnes atteintes du diabète de type 1.

Un autre essai clinique de phase II vise à évaluer l'utilisation du rituximab pour obtenir de meilleurs résultats dans les greffes d'îlots de Langerhans chez les personnes atteintes du diabète de type 1, en favorisant la survie des îlots. L'étude est conçue pour déterminer si cette thérapie est sécuritaire et efficace. ■

### Les cellules bêta survivent et prospèrent dans un dispositif d'encapsulation

Des chercheurs financés par la FRDJI ont fait des découvertes importantes dans le domaine de l'encapsulation, ce qui pourrait améliorer le taux de réussite des greffes d'îlots de Langerhans.

### Fait saillant :

Il est possible d'éviter le diabète de type 1 chez les souris au moyen d'une thérapie qui réduit le nombre de certaines cellules immunitaires, les lymphocytes B, importantes pour amorcer la destruction immunitaire des cellules productrices d'insuline du pancréas. Cette découverte confirme l'importance des lymphocytes B pour déclencher la maladie et laisse entrevoir un nouveau traitement potentiel chez les humains.

Dans une étude sur des souris, des scientifiques ont révélé pour la première fois que des cellules greffées, qui deviennent des cellules productrices d'insuline, peuvent survivre encapsulées dans un « dispositif » durable qui les protège d'une attaque immunitaire. Qui plus est, ces cellules se développent ensuite en cellules productrices d'insuline qui pourraient contrôler une glycémie à la hausse. Par contre, des cellules productrices d'insuline adultes, encapsulées de la même manière, présentaient un faible taux de survie.

Selon ces résultats, l'encapsulation des cellules avant leur différenciation et leur transformation en cellules bêta, sous forme de cellules souches, par exemple, pourrait constituer une démarche plus efficace pour remplacer les cellules productrices d'insuline chez les personnes atteintes du diabète de type 1 et une nouvelle façon de tirer profit des thérapies cellulaires émergentes.

« Selon nos données, il est réaliste de protéger à long terme les cellules bêta humaines chez les personnes atteintes du diabète de type 1 sans recourir à l'immunosuppression », affirment Pamela Itkin-Ansari et ses collègues de l'université de la Californie à San Diego et du *Burnham Institute for Medical Research* de La Jolla, en Californie. Leurs résultats ont été publiés dans la revue *Transplantation*.

La greffe de cellules productrices d'insuline constitue une importante possibilité thérapeutique pour les adultes atteints du diabète de type 1 inconscients de leur hypoglycémie, un trouble mettant leur vie en danger parce qu'ils ne se rendent pas compte que leur taux de glycémie devient dangereusement bas. Toutefois, l'intervention comporte deux grandes limites. D'abord, les personnes greffées ont besoin de prendre des immunosuppresseurs jusqu'à la fin de leurs jours pour éviter de rejeter les dons d'îlots, même si ces médicaments peuvent provoquer des problèmes de santé et endommager les cellules greffées. Ensuite, il y a trop peu de donneurs pour que la greffe devienne un traitement généralisé.

La greffe de lymphocytes T provenant d'une autre source, encapsulés dans une matière qui les protège de la réaction immunitaire, apporterait une solution à ce problème. Ce bouclier de protection des cellules greffées rendrait l'utilisation d'immunosuppresseurs inutile, et les cellules souches devenant la source des greffes, les personnes atteintes du diabète de type 1 auraient accès à un approvisionnement

illimité de cellules greffées. Cependant, jusqu'à présent, la plupart des dispositifs d'encapsulation d'îlots de Langerhans ont fait appel à des dispositifs fragiles composés de matériaux semi-solides qui risquent de se détériorer au fil du temps. Une telle encapsulation des cellules souches n'est pas idéale chez les humains, parce qu'on craint que les préparations de cellules souches contiennent des cellules capables de provoquer le cancer.

Puisque leur objectif principal consiste à établir un moyen sécuritaire de dispenser des thérapies dérivées des cellules souches, la docteure Itkin-Ansari et son équipe ont mis à l'essai un dispositif de « macroencapsulation » fabriqué par TheraCyte, Inc. Le dispositif, qu'on savait déjà biologiquement inerte chez les humains, contient une couche interne aux pores assez petits pour permettre à l'insuline, mais pas aux cellules encapsulées, de s'échapper.

#### Les principales découvertes

Pour vérifier si les cellules incluses dans le dispositif d'encapsulation survivraient et fonctionneraient bien, les chercheurs les ont d'abord mises à l'essai sur des souris incapables de déclencher une réaction immunitaire solide, ce qui leur a permis d'éliminer la variable du rejet immunitaire. Ils ont greffé aux souris des îlots ou des cellules d'îlots de Langerhans humains adultes encapsulés qui deviendraient des cellules productrices d'insuline. Les autres souris se sont fait greffer des îlots de Langerhans non encapsulés.

Les précurseurs des cellules productrices d'insuline encapsulées ont prospéré dans le dispositif. Dix semaines après la greffe, ils produisaient de l'insuline, du glucagon et d'autres hormones qui en confirmaient la fonction normale. En fait, la fraction de cellules encapsulées produisant de l'insuline avait presque de triplé depuis la greffe.

Le pourcentage de cellules dupliquées était extrêmement élevé, correspondant à près de quatre fois celui des souris qui n'avaient pas reçu de cellules encapsulées. Ainsi, le milieu que forme le dispositif permettait non seulement aux cellules de se répliquer, mais favorisait ce processus.

Chez la plupart des souris, les cellules encapsulées pouvaient produire de l'insuline en réponse au glucose cinq mois après la greffe. On trouvait ce processus lent par rapport à celui observé chez les souris qui recevaient des cellules non encapsulées. Cependant, lorsqu'on administrait aux souris un médicament qui ne tuait que leurs propres cellules productrices d'insuline, les cellules précurseurs encapsulées humaines produisaient assez d'insuline pour contrôler l'augmentation inévitable de la glycémie. Les souris non greffées sont devenues diabétiques en 48 heures.

#### Une importante mort cellulaire, puis le rétablissement

Les chercheurs ont également effectué des greffes de souris à souris pour établir la qualité de « l'intégration » des tissus encapsulés et pour déterminer si le nouveau dispositif d'encapsulation provoquerait une attaque du système

immunitaire. Ils ont surveillé les cellules précurseurs encapsulées pendant 50 jours.

Ils ont observé un processus dynamique de mort cellulaire, suivie d'une régénération, puis d'une survie robuste et prolongée de la greffe.

Ce qui était peut-être le plus remarquable, c'est que le dispositif d'encapsulation ne stimulait pas de réaction immunitaire décelable.

« Chez les souris greffées », ont-ils expliqué, les cellules immunitaires « n'étaient pas recrutées dans les tissus entourant le dispositif. C'était quelque peu surprenant, puisqu'on constatait déjà une grave insulite (une inflammation) dans leur pancréas. D'après ces données, les cellules bêta encapsulées étaient invisibles au système immunitaire, ce qui présage bien pour le transfert clinique à long terme de la technologie. »

#### Les prochaines étapes

La docteure Itkin-Ansari utilisera le financement de la *California Institute of Regenerative Medicine* pour poursuivre ses travaux. Elle effectuera des essais similaires du dispositif d'encapsulation au moyen de cellules progénitrices dérivées de cellules souches embryonnaires, en collaboration avec la société de biotechnologie Novocell, qui a récemment mis au point une méthode pour produire des cellules précurseurs du pancréas à partir de cellules souches humaines. ■

#### Fait saillant :

L'étude fournit une preuve de validation selon laquelle les progéniteurs des cellules productrices d'insuline peuvent survivre, proliférer et mûrir dans un dispositif d'encapsulation jusqu'à pouvoir corriger le diabète. « Cette approche pourrait constituer une étape importante dans notre capacité à transférer la greffe de progéniteurs dérivés de cellules souches d'embryons humains dans des essais cliniques », a affirmé Julia Greenstein, Ph. D., directrice du programme de recherche sur le remplacement de la FRDJ.

#### Des chercheurs découvrent le mode de ralentissement des cellules productrices d'insuline avec le vieillissement

Deux groupes de chercheurs financés par la FRDJ ont repéré des processus qui expliquent pourquoi les cellules productrices d'insuline perdent leur capacité de se régénérer avec le vieillissement. Leur découverte jette la lumière sur les mécanismes de régulation de l'expansion normale de ces cellules et pourrait donner lieu à de nouvelles thérapies contre le diabète de type 1.

Les scientifiques pensent que les cellules bêta productrices d'insuline peuvent se régénérer dans l'organisme, soit par la réplication de cellules bêta adultes existantes, soit par des cellules souches du pancréas. Ils perçoivent cette capacité comme essentielle pour mettre en place et maintenir un pancréas normal et fonctionnel. Par exemple, le nombre de



cellules bêta augmente par régénération pendant la grossesse, afin de répondre à la demande accrue de la mère et du fœtus en croissance. La régénération explique également l'augmentation de cellules bêta qui se produit avec la prise de poids. Cependant, la capacité de régénération et d'adaptation des cellules bêta diminue avec l'âge.

Pour mieux comprendre les événements moléculaires en cause, les deux groupes de chercheurs ont décidé de concentrer leurs travaux sur un groupe précis de gènes. Ils ont choisi cette voie parce que les protéines produites par ce groupe sont présentes en plus grand nombre dans les cellules bêta plus anciennes et ont un effet inhibiteur, ou de freinage, sur la croissance des cellules.

Leur choix a porté fruit. Chacune des équipes de recherche a repéré une protéine clé qui surmonte les actions inhibitrices du groupe de gènes. Elles ont également découvert le mode de fonctionnement de chaque protéine. Seung Kim, qui a dirigé la recherche à la faculté de médecine de l'université Stanford en Californie, a souligné le rôle d'une protéine, l'Ezh2. Anil Bhushan, de l'université de la Californie à Los Angeles, a plutôt déterminé le rôle d'une protéine, la Bmi-1. Ces deux protéines activent ou désactivent des gènes en modifiant leur présentation et leur accessibilité dans l'ADN.

### Les principales découvertes

Le groupe du docteur Kim a observé que les taux d'Ezh2 diminuaient avec l'âge dans les cellules productrices d'insuline des humains et des souris. Cette diminution s'associe à un ralentissement accru du cycle cellulaire, et les cellules bêta sont donc moins en mesure de proliférer. Ils ont découvert que l'Ezh2 régularisait directement ce processus.

Dans une série d'expériences, les scientifiques ont créé des souris ayant une capacité limitée d'exprimer la protéine. Par conséquent, les souris étaient moins en mesure de régénérer les cellules bêta, ne produisaient que de faibles taux d'insuline et sont devenues diabétiques en vieillissant. Lorsque les chercheurs désactivaient le gène Ezh2 des cellules bêta, de manière qu'aucune protéine Ezh2 ne soit produite et que rien ne bloque les gènes inhibiteurs, les souris ont souffert d'un diabète fatal. Par contre, les souris qui avaient conservé le gène Ezh2 dans leurs cellules bêta ne sont pas devenues diabétiques. Ensemble, ces résultats ont confirmé que la perte d'Ezh2 peut provoquer le diabète, car les cellules bêta sont incapables de se régénérer sans ce gène.

Le groupe du docteur Bhushan a démontré que le taux de Bmi-1 diminue également avec l'âge. À l'aide de cellules bêta de souris, ces chercheurs ont déterminé que la protéine régularise le même freinage cellulaire. Ils ont établi qu'à mesure que les cellules bêta vieillissent, de moins en moins de protéines sont disponibles. Les gènes de freinage cellulaire ne sont pas vérifiés, et la capacité des cellules de se répliquer diminue. Le groupe du docteur Bhushan a également démontré que le Bmi-1 et l'Ezh2 collaborent pour réguler ce processus.

### Les conséquences pour le diabète de type 1

Ces nouvelles découvertes ont d'importantes conséquences pour les stratégies thérapeutiques du diabète de type 1.

« Les chercheurs ont trouvé chacun de leur côté des voies qui régularisent la régénération des cellules bêta, ce qui explique la perte de capacité de réplication qui s'associe au vieillissement », a affirmé Patricia Kilian, Ph. D., directrice du programme de régénération de la FRDJ. C'est passionnant, car le contrôle de ces voies pourrait nous permettre de rétablir la capacité régénérative nécessaire pour traiter le diabète, même chez les personnes âgées. Ces résultats fournissent de nouveaux outils et de nouveaux aperçus pour trouver le moyen de surmonter la perte des cellules bêta. »

Les deux groupes de recherche assurent un suivi actif de ces résultats grâce au financement de la FRDJ. Les chercheurs qui ont collaboré avec le docteur Kim sont Rita Bottino, de la faculté de médecine de l'université de Pittsburgh, en Pennsylvanie, et Juan Contreras, de la faculté de médecine de l'université de l'Alabama à Birmingham. À l'UCLA, Sangeeta Dhawan et Shuen-Ing Tschen travaillaient avec le docteur Bhushan. ■

### Fait saillant :

Des chercheurs ont repéré deux protéines qui favorisent la régénération des cellules bêta productrices d'insuline, mais dont le taux diminue avec l'âge. Ces protéines, dont le fonctionnement est similaire, pourraient orienter les chercheurs vers de nouvelles cibles pour stimuler la régénération des cellules bêta dans le traitement du diabète de type 1.

### Des chercheurs convertissent des cellules du pancréas en cellules bêta productrices d'insuline

Par une découverte qui a donné un nouvel élan aux perspectives de la régénération comme traitement du diabète de type 1, des chercheurs ont démontré que des cellules contenues dans le pancréas qui, en temps normal, ne fabriquent pas d'insuline, peuvent être transformées en cellules qui en fabriquent.

Grâce à une étude menée sur des souris, ils ont découvert qu'en modifiant l'expression d'un gène, le Pax4, ils pouvaient inciter les cellules alpha non productrices d'insuline à se transformer en cellules bêta productrices d'insuline.

Le rôle habituel des cellules alpha consiste à fabriquer l'hormone glucagon, qui contribue à rétablir le taux d'hypoglycémie pour qu'il redevienne normal. Pour inciter les cellules alpha à commencer à produire de l'insuline, les chercheurs ont ciblé le gène Pax4, car il régularise la croissance, le développement et d'autres fonctions cellulaires clés. En forçant l'expression du Pax4 dans les cellules alpha, les chercheurs ont pu inciter ces cellules à se convertir en cellules bêta.

Les chercheurs ont également découvert que les cellules alpha qui se transformaient en nouvelles cellules bêta provenaient des progéniteurs du pancréas et que la baisse du nombre de cellules alpha incitait d'autres cellules progénitrices à les remplacer.

Au bout du compte, les cellules bêta nouvellement formées ont favorisé un meilleur contrôle du glucose et ont aidé les souris à survivre.

« Cette étude indique que la régénération des cellules bêta pourrait bien représenter une voie viable vers le rétablissement de la fonction des cellules bêta en cas de diabète de type 1, affirme Richard Insel, MD, vice-président directeur de la recherche de la FRDJ. Elle renforce le concept selon lequel, dans certaines situations, des cellules progénitrices du pancréas de souris peuvent générer de nouvelles cellules bêta. »

Selon le docteur Insel, la recherche ouvre également la voie à des cibles cellulaires potentielles des thérapies régénératives, soit à la fois les cellules progénitrices et les cellules alpha. En outre, elle a permis de découvrir une protéine essentielle et des voies utiles pour sélectionner des médicaments qui ciblent ces cellules.

Les résultats de l'étude, financés conjointement par la FRDJ, ont été publiés dans la revue *Cell*. Les principaux chercheurs en étaient Patrick Collombat, de l'Institut Max-Planck de chimie biophysique, et Ahmed Mansouri, de l'université de Göttingen, tous deux en Allemagne, en collaboration avec des chercheurs du centre de la FRDJ pour la thérapie des cellules bêta chez les diabétiques, à Bruxelles.

#### De nouvelles voies pour la recherche

En cas de diabète de type 1, le système immunitaire attaque les cellules productrices d'insuline du pancréas. Pour guérir la maladie, on peut, entre autres, rétablir la production d'insuline en régénérant de nouvelles cellules bêta ou en reprogrammant d'autres cellules pour qu'elles fonctionnent comme des cellules bêta.

La FRDJ est un chef de file dans ce secteur de la recherche. En fait, la régénération était l'un des deux secteurs ayant reçu le financement le plus important d'argent neuf de l'organisme au cours de l'exercice qui vient de se terminer.

« Recevant un financement minime il y a quelques années à peine, la régénération et la reprogrammation des cellules bêta sont devenues l'un des nouveaux grands secteurs de la recherche de la FRDJ, confie la docteure Patricia Kilian, directrice du programme de recherche sur la régénération de la

FRDJ. Afin d'accélérer les progrès des thérapies de régénération, la FRDJ finance de multiples projets de recherche dans divers établissements, y compris le *Broad Institute* du MIT et de Harvard, le *Genomics Institute* de la *Novartis Research Foundation* (GNF) et le *Burnham Institute*. Ces projets font appel à des techniques de dépistage haut de gamme pour repérer les petites molécules qui favorisent la régénération des cellules bêta, y compris des composés qui influent sur le destin d'une cellule. De plus, la FRDJ appuie toute une gamme de projets auprès de scientifiques renommés provenant d'établissements universitaires de premier plan, chacun cherchant de nouveaux moyens de répliquer les cellules bêta, de les régénérer ou de reprogrammer d'autres cellules afin qu'elles se transforment en cellules bêta.

Soulignant l'importance de ce secteur en pleine évolution, la FRDJ a récemment annoncé qu'elle avait conclu une entente de recherche coopérative avec GNF afin de créer une plateforme de recherche-développement pour la création de médicaments contre le diabète. Le programme de quatre ans, l'une des collaborations les plus ambitieuses et les plus complètes des 40 ans d'histoire de la FRDJ, permettra de mettre sur pied un programme de recherche fondamentale et translationnelle pour les personnes atteintes du diabète de type 1. Ce partenariat visera à corriger les lacunes actuelles dans le transfert des recherches fondamentales en nouveaux traitements contre le diabète de type 1. On pourra ainsi construire une filière de thérapies contre le diabète conçues pour régénérer les cellules bêta, en vue de livrer une succession de nouveaux médicaments en clinique. ■

#### Fait saillant :

En ciblant un gène précis dans les cellules alpha du pancréas, des chercheurs ont réussi à convertir ces cellules en cellules productrices d'insuline. Cette découverte donne un aperçu crucial sur une thérapie régénérative possible du diabète de type 1.



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

 Bayer HealthCare  
Diabetes Care