

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



Dans ce numéro :

- Mettre en évidence la science de l'auto-immunité
- Vers un pancréas artificiel
- Une découverte qui permettrait de dépister les personnes vulnérables
- Accélérer la mise au point des traitements du système immunitaire
- Un traitement prometteur pour les maladies oculaires liées au diabète

Les chercheurs mettent en évidence un processus cellulaire qui interrompt l'attaque auto-immune

Le diabète de type 1 et les autres maladies auto-immunes sont causés par un « manque de tolérance ». Ils se déclenchent lorsque l'organisme perçoit ses propres cellules et ses propres tissus comme étrangers, ce qui entraîne une attaque généralisée. Dans le cas du diabète de type 1, les cellules bêta productrices d'insuline du pancréas sont visées.

On ne comprend pas encore tout à fait pourquoi la tolérance disparaît en cas de diabète de type 1, mais un scientifique financé par la FRDJI a récemment fait des avancées dans ce domaine. Dans une étude sur des souris, il a repéré des signaux moléculaires qui assurent la tolérance des cellules bêta, contribuant ainsi à prévenir le diabète. Il a également mis à l'essai un nouveau type de traitement et a découvert qu'il réussissait à prévenir la maladie. Ces deux découvertes ont le potentiel de donner lieu à de nouvelles thérapies immunes.

C'est Brian Fife de l'université du Minnesota qui dirigeait l'équipe, dans le cadre de son postdoctorat au laboratoire de Jeffrey Bluestone à l'université de la Californie à San Francisco, puis à l'université du Minnesota à Minneapolis, où le docteur Fife travaille désormais.

Déterminer les principaux joueurs moléculaires

Avant le début de l'étude, le docteur Fife et son équipe avaient déjà repéré un important indice de tolérance immune. Dans des recherches antérieures, ils avaient démontré qu'une protéine cellulaire immunitaire précise jouait un rôle essentiel pour garantir la tolérance aux cellules bêta. Ils ne savaient toutefois pas par quelle voie biologique cette protéine agissait. C'est pourquoi ils ont cherché à mieux comprendre son fonctionnement.

Les chercheurs ont amorcé leurs expériences en injectant aux souris des cellules immunitaires les rendant diabétiques. Pour déterminer s'ils pouvaient interrompre le processus d'apparition

du diabète, ils ont administré à un groupe de souris un traitement « spécifique à l'antigène » ciblant directement des cellules immunitaires précises plutôt que l'ensemble du système immunitaire. L'autre groupe de souris a reçu un traitement placebo.

La thérapie spécifique à l'antigène a fonctionné : les souris qui l'ont reçue ne sont pas devenues diabétiques. Les chercheurs ont établi que chez ces souris, un signal de cellule immunitaire était faible ou inexistant, ce qui laisse supposer que le traitement bloquait le signal, rendant les cellules immunitaires injectées « tolérantes » aux cellules bêta et prévenant le diabète. Par contre, l'autre groupe de souris, chez qui le signal cellulaire était maintenu, sont devenues diabétiques au bout de six jours.

La conversation des protéines bloque le signal d'une cellule essentielle

Les scientifiques ont déterminé le caractère protecteur de la protéine qu'ils étudiaient : cette protéine « conversait » avec une autre protéine fixée sur une autre cellule immunitaire. Lorsque ces deux protéines conversaient, le signal de la cellule immunitaire était bloqué, et les souris étaient protégées du diabète. Pour démontrer leur théorie davantage, les chercheurs ont bloqué la conversation, et le diabète a fini par se déclarer.

Fait saillant :

Si on comprend le fonctionnement de la tolérance, on pourrait peut-être mettre au point des traitements qui interrompent le processus auto-immun responsable du diabète de type 1. Cette recherche donne d'importants indices sur ce processus et confirme qu'un traitement spécifique à l'antigène, l'un des types de traitement les plus prometteurs contre le diabète de type 1, peut prévenir la maladie

Vers un pancréas artificiel

La FRDJI a encore une fois fait les manchettes pour ses progrès dans la création d'un pancréas artificiel, un système qui peut réduire le risque de complications et contribuer à soulager le fardeau quotidien du diabète de type 1, en attendant de guérir la maladie.

En janvier, la FRDJI a annoncé un partenariat novateur et non exclusif avec Animas Corporation, en vue de mettre au point un système de livraison d'insuline automatisé, sous forme de pancréas artificiel de première génération, qui aidera les personnes atteintes du diabète de type 1 à mieux contrôler leur

maladie. Animas est une société de Johnson & Johnson et un chef de file dans la fabrication de pompes à insuline.

Nous sommes heureux de vous faire part d'autres progrès. Une semaine à peine après l'annonce d'Animas, la FRDJ a annoncé un second partenariat, cette fois avec BD (Becton, Dickinson and Company), l'une des principales sociétés de technologie médicale mondiale, visant à mettre au point de nouveaux produits de livraison d'insuline afin d'améliorer les pompes à insuline. Les progrès de la technologie des pompes à insuline permettront non seulement d'améliorer le contrôle du diabète et de réduire le risque de complications, mais ils pourraient être intégrés au pancréas artificiel développé par Animas ou par d'autres entreprises qui cherchent à découvrir des thérapies et des traitements contre le diabète de type 1.

De plus, la semaine dernière, les résultats d'une étude financée par la FRDJ menée à l'université de Cambridge ont été publiés dans la prestigieuse revue de recherche britannique *The Lancet*. L'étude a démontré que l'utilisation d'un système de pancréas artificiel en milieu hospitalier pendant la nuit peut aider les enfants et les adolescents à mieux prendre en charge leur glycémie tout en réduisant leur risque d'urgences hypoglycémiques.

Pour en savoir plus au sujet de ce tout nouveau partenariat de la FRDJ et obtenir d'autres nouvelles, consultez le site Web sur le projet de pancréas artificiel, en anglais, à l'adresse www.artificialpancreasproject.com.

De nouveaux indices pour dépister les personnes vulnérables au diabète

Des chercheurs financés par la FRDJ ont fait une découverte importante au sujet de certaines cellules qui participent à l'apparition du diabète de type 1.

Les chercheurs ont découvert qu'au fil du temps, les cellules immunitaires de certaines personnes vulnérables au diabète de type 1 réagissent davantage à une protéine des cellules bêta, la décarboxylase d'acide glutamique, ou GAD. Pour cette raison, les cellules immunitaires sont attirées par les cellules bêta, où elles peuvent déclencher la réponse auto-immune responsable du diabète.

D'après cette découverte, cette réactivité accrue pourrait être un signe précoce de diabète et permettre ainsi de repérer la maladie avant l'apparition de manifestations physiques. À terme, elle pourrait aider les chercheurs à dépister les personnes les plus vulnérables à la maladie et à cibler des traitements préventifs et d'intervention précoce pour les personnes qui en profiteraient le plus.

Ces études, dirigées par Nathan E. Standifer, ont été effectuées par des scientifiques du *Benaroya Research Institute at Virginia Mason* et de la faculté de médecine de l'université de Washington à Seattle. Les résultats ont été publiés dans la revue *Clinical Immunology*.

Examiner les changements du comportement cellulaire

Les chercheurs ont exploré un phénomène appelé « maturation d'avidité », une modification de la sensibilité ou de la réactivité aux cellules immunitaires à un antigène spécifique au fil du

temps. Ils cherchaient à déterminer si les cellules immunitaires qui réagissaient à la GAD présentaient ce changement de comportement avant l'apparition du diabète de type 1 et, le cas échéant, à en comprendre le mécanisme.

Les chercheurs ont commencé par isoler les cellules immunitaires dans des échantillons de sang prélevés lorsque les participants se sont inscrits à l'étude, puis lors d'un suivi ultérieur. Ils ont analysé la réactivité des cellules immunitaires de la GAD à ces deux moments, comparant les échantillons d'un groupe de personnes qu'on savait vulnérables au diabète à ceux de personnes déjà atteintes du diabète de type 1 et de membres de leur parenté qui ne présentaient aucuns signes de la maladie.

Les principales observations

Seul le groupe vulnérable démontrait une modification importante de l'avidité, qui passait de faible à élevée, ce qui indiquait que leurs cellules immunitaires réagissaient davantage aux taux d'antigène plus faibles. Le docteur Standifer a postulé que ces personnes étaient peut-être très vulnérables au diabète et « seraient des candidats idéaux à des essais cliniques sur des traitements préventifs ».

Les chercheurs ont également exploré le mécanisme de la maturité d'avidité au moyen d'échantillons d'un patient vulnérable qui démontrait une plus grande sensibilité cellulaire et chez qui on a ensuite diagnostiqué un diabète de type 1. Les tests d'ADN ont révélé que les cellules immunitaires de cette personne exprimaient des gènes qui favorisaient des liens plus solides entre la cellule et la GAD. L'équipe a finalement déterminé que la maturation d'avidité résultait de l'expansion préférentielle des cellules immunitaires qui exprimaient des récepteurs plus résistants de la GAD.

« Il est possible que l'avidité de la réponse d'une cellule immunitaire ne soit pas aussi importante que la modification d'avidité observée pendant la phase préclinique du diabète de type 1 », a remarqué le docteur Standifer, soulignant que la maturation d'avidité pourrait être un indicateur précoce de la progression de la maladie.

Les prochaines étapes

Les chercheurs s'attacheront maintenant à déterminer si les cellules immunitaires « cytotoxiques », les plus susceptibles de participer à la destruction directe des cellules bêta productrices d'insuline, subissent également une modification de leur réactivité. De plus, ils tenteront de trouver des marqueurs de sensibilité croissante dans les cellules immunitaires pour déterminer s'ils peuvent les cibler pour mettre au point des traitements.

Fait saillant :

Des chercheurs ont repéré un changement de la réactivité des cellules immunitaires avant le diagnostic de diabète de type 1. Cette découverte permet de mieux comprendre le mode d'apparition du diabète de type 1. Elle pourrait également aider les chercheurs à prédire l'apparition de la maladie et à dépister les personnes susceptibles de vouloir participer à des essais cliniques axés sur la prévention.

Une collaboration pour accélérer la mise au point de traitements du système immunitaire

En vue d'offrir des thérapies et des traitements aux personnes atteintes du diabète de type 1 dans les délais les plus courts possible, la FRDJI s'est récemment alliée à deux nouveaux partenaires : Fast Forward, LLC et Axxam SpA. Ce partenariat novateur vise à accélérer la mise au point de traitements ciblant l'auto-immunité, c'est-à-dire le processus par lequel l'organisme se met à attaquer ses propres cellules et ses propres tissus.

Fast Forward, le volet de développement de médicaments de la *National Multiple Sclerosis Society* (la société nationale de sclérose en plaques) jouera le rôle de défenseur des patients conjointement avec la FRDJI. Tant le diabète de type 1 que la sclérose en plaques sont des maladies auto-immunes. Axxam, une entreprise installée à Milan, en Italie, est un chef de file des premières phases de la recherche de l'industrie des sciences de la vie.

Selon les modalités de l'entente, Axxam passera au crible son énorme bibliothèque de produits chimiques afin de trouver des composés capables de cibler des « canaux ioniques » précis dans le système immunitaire. Les canaux ioniques sont de minuscules pores à la surface des cellules, qui contrôlent l'influx de particules chargées, permettant ainsi aux cellules de s'activer et d'assumer leurs fonctions naturelles de surveillance et de protection. De récentes études ont établi qu'en cas de sclérose en plaques et de diabète de type 1, les cellules immunitaires contiennent des taux élevés d'un canal ionique spécifique, le Kv1.3, et que dans ces deux situations, l'hyperactivité de ce canal contribue au dysfonctionnement du système immunitaire. Axxam espère repérer des composants qui influent sur le canal, puis les développer afin d'en faire des traitements potentiels contre la sclérose en plaques et le diabète de type 1.

L'entente avec Axxam est la première du genre entre des organismes de défense des patients axés sur des maladies différentes. Elle repousse de nouvelles frontières dans les alliances entre des groupes comme la FRDJI et Fast Forward pour accélérer les découvertes sur les médicaments et la mise au point de nouveaux traitements susceptibles d'être utiles contre plusieurs maladies.

« Notre partenariat avec Fast Forward et Axxam ouvre la porte à de nouvelles voies captivantes qui permettraient à la FRDJI d'accélérer le transfert des recherches fondamentales en traitements et en médicaments contre le diabète de type 1 », a affirmé Alan J. Lewis, Ph. D., président-directeur général de la FRDJI.

« Cette recherche pourrait inverser le processus auto-immun responsable du diabète de type 1 et de la sclérose en plaques, qu'il faut corriger pour guérir ces maladies. »

Un traitement des maladies oculaires passe à la phase d'analyse en matière de réglementation en Europe

Un traitement prometteur contre les maladies oculaires liées au diabète a progressé beaucoup plus vite que prévu dans la filière européenne du développement des médicaments.

Novartis Pharmaceuticals a récemment annoncé qu'elle cherche à faire approuver la commercialisation du médicament Lucentis en Europe, pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, une grave complication du diabète souvent responsable d'une perte de vision et de cécité. La FRDJI a qualifié cette annonce de « progrès remarquable » vers ce qui deviendrait le premier traitement de fond d'une complication du diabète. On prévoit une démarche d'approbation similaire aux États-Unis, lors de la fin des essais cliniques de phase III, en 2012.

La FRDJI a joué un rôle important dans l'évolution du Lucentis, car elle participe depuis des années à son développement pour traiter les maladies oculaires diabétiques. En plus de financer la recherche sur ce médicament par son programme de soutien des recherches novatrices, la FRDJI a également mené une recherche clinique en collaboration avec la société de biotechnologie Genentech et la faculté de médecine Johns Hopkins.

En fait, la soumission de Novartis auprès de l'organisme de réglementation des médicaments de l'Union européenne, l'Agence européenne des médicaments, se fonde sur les résultats positifs solides des essais cliniques de phase II, qui incluent des études financées par la FRDJI.

Le Lucentis agit en bloquant les effets d'une protéine, la VEGF, responsable des fuites des minuscules vaisseaux de l'œil, et en favorisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce médicament est déjà approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la principale cause de perte de vision chez les Américains de 60 ans et plus. S'il était également approuvé pour traiter l'œdème maculaire diabétique, il marquerait un tournant dans le traitement des maladies oculaires diabétiques. En effet, malgré la prévalence des maladies oculaires chez les personnes atteintes de diabète (40 % à 45 % en ont au moins des traces), aucune thérapie n'est approuvée pour améliorer la vision en présence de ce problème. ■



ENSEMBLE, NOUS POUVONS
maîtriser le diabète
simples victoires

 Bayer HealthCare
Diabetes Care