



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inria



VILLE DE NICE

UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR 

Académie en région à Nice et Sophia Antipolis

Le diabète de type 1 : où en est la recherche ?

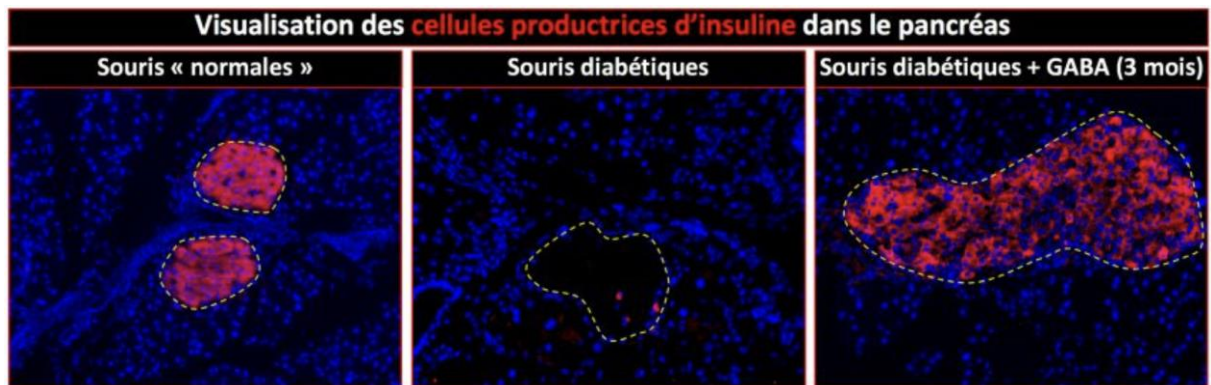
Patrick Collombat
iBV -Inserm U 1091

Le pancréas est constitué de deux principaux tissus, les tissus exocrine et endocrine. Le compartiment exocrine est composé de cellules acinaires et canaux qui, respectivement, sécrètent et transportent des enzymes digestives dans l'intestin. Le tissu endocrine, quant à lui, est organisé en petits groupes de cellules appelés îlots de Langerhans. Ces îlots incluent plusieurs sous-types cellulaires parmi lesquels, les cellules β productrices d'insuline (une hormone permettant une diminution du taux de glucose sanguin en cas d'apport sucré) et les cellules α sécrétrices de glucagon (une hormone induisant une augmentation du taux de glucose sanguin dans l'éventualité d'une hypoglycémie). L'insuline et le glucagon jouent donc un rôle crucial pour le maintien de l'homéostasie glucidique.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction sélective des cellules β . La perte d'insuline conséquente induit une hyperglycémie chronique résultant en une augmentation de la viscosité sanguine, ce qui accroît les risques d'atteintes rénales, de cécité, voire d'amputation. Il est important de noter que le nombre de patients affectés par cette pathologie augmente chaque année, ce qui fait du diabète de type 1 une question de santé publique d'importance croissante.

Dans le but de trouver une alternative aux traitements actuels (principalement l'injection d'insuline exogène), relativement efficaces mais néanmoins très contraignants pour les patients, une grande partie des recherches actuelles s'attache à trouver de nouvelles façons de (ré)générer des cellules β sécrétant l'insuline. Notre laboratoire a ainsi identifié l'acide γ -aminobutyrique (GABA) comme potentiel inducteur de conversion des cellules α en cellules β . Ce composé est un neurotransmetteur aussi produit par les cellules β . L'analyse de pancréas de souris sauvages traitées par des injections quotidiennes de GABA mit en évidence une remarquable augmentation du nombre et de la taille des îlots de Langerhans, avec une prépondérance notable de cellules sécrétrices d'insuline. Des études de traçage de lignage cellulaire (marquage permanent des cellules α et suivi de leur devenir) combinées à des analyses immunohistochimiques démontrèrent une conversion des cellules α en cellules β -similaires. De façon intéressante, cette conversion apparut accompagnée d'une régénération continue des cellules α pour compenser leur perte, induisant une nouvelle vague de conversion en cellules sécrétrices d'insuline du fait de la présence de GABA. Ces cycles de régénération conduisirent à une accumulation de cellules β -similaires présentant des

caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles comparables à celles des cellules β endogènes. De façon spectaculaire, l'ablation chimique de la population de cellules β *in vivo*, engendrant normalement une hyperglycémie chronique, fut contrée par les injections quotidiennes de GABA provoquant la régénération de cellules β -similaires. Bien que des études complémentaires soient évidemment nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action du GABA, le fait qu'il soit déjà commercialisées permettrait d'accélérer considérablement l'éventuel établissement d'un traitement.



Références :

1. Al-Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, *et al.* Adult duct-lining cells can reprogram into β -like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes. *Dev. Cell* 2013 ; 26 : 86–100.
2. Ben-Othman N, Vieira A, Courtney M, *et al.* Long-Term GABA Administration Induces Alpha Cell-Mediated Beta-like Cell Neogenesis. *Cell* 2016 ;.
3. Li J, Casteels T, Frogne T, *et al.* Artemisinin Target GABAA Receptor Signaling and Impair α Cell Identity. *Cell* 2017 ; 168 : 86–100.e15.