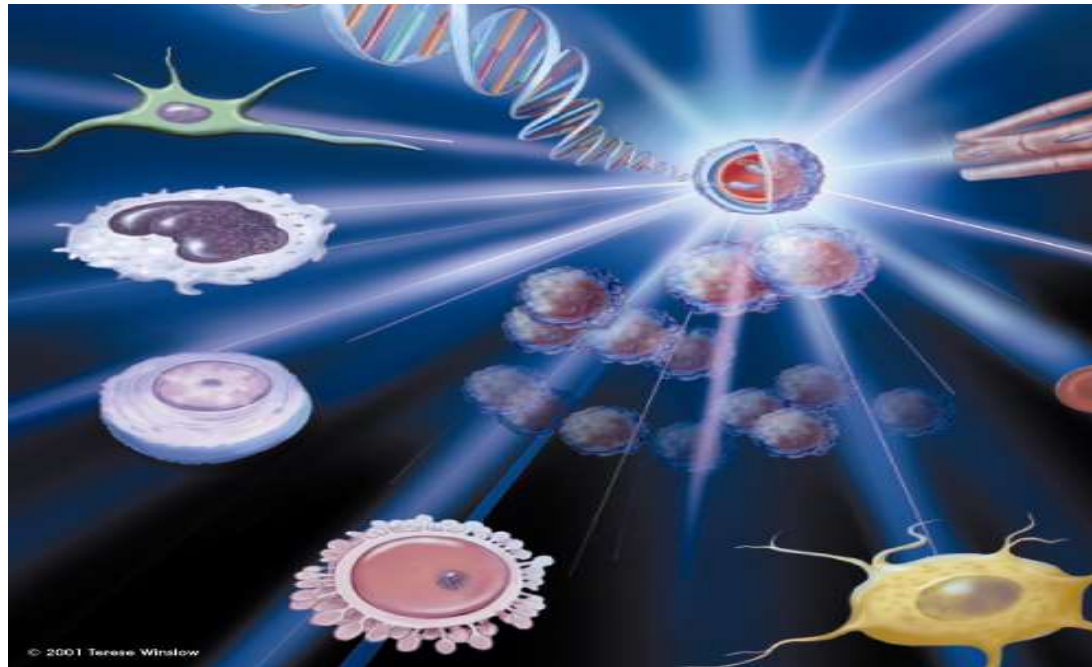


Poste 7 :Créer des cellules à insuline

à partir de cellules souches

État des lieux entre espoir et réalité



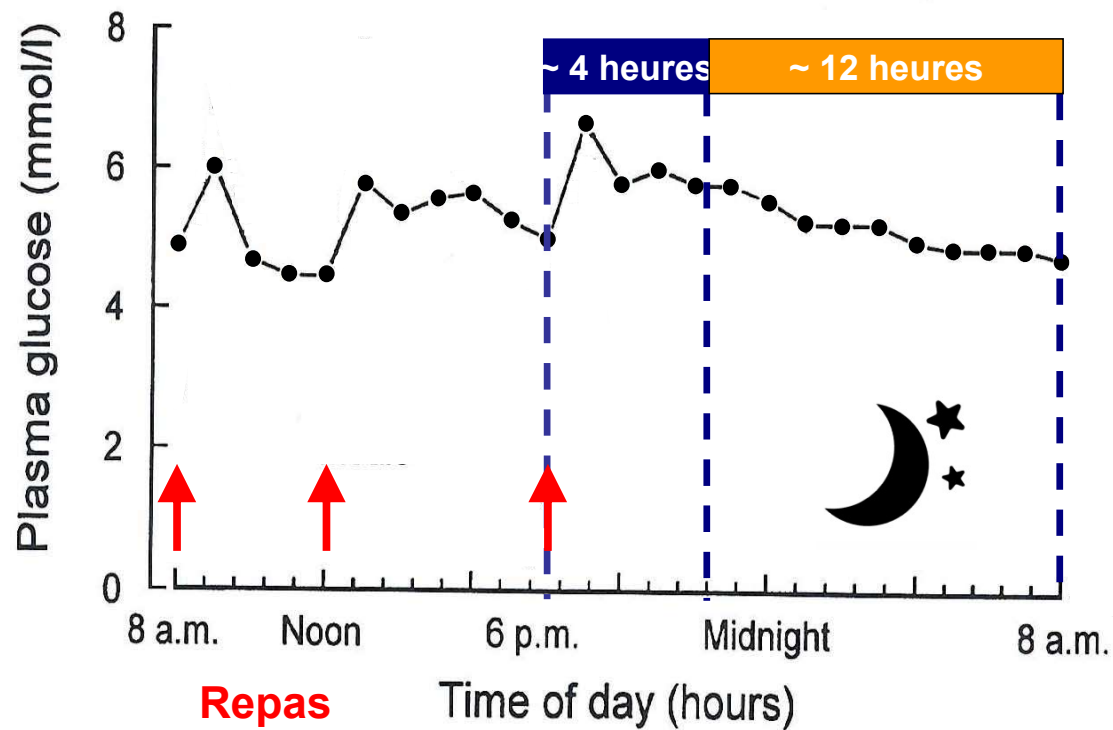
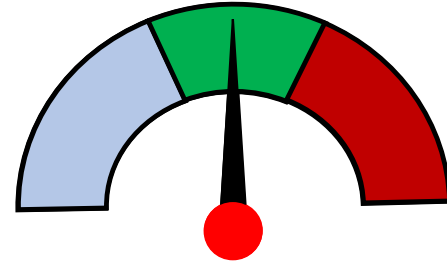
**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de Physiologie Cellulaire et
Métabolisme

Dr. Thierry Brun
& Nicolas Baez

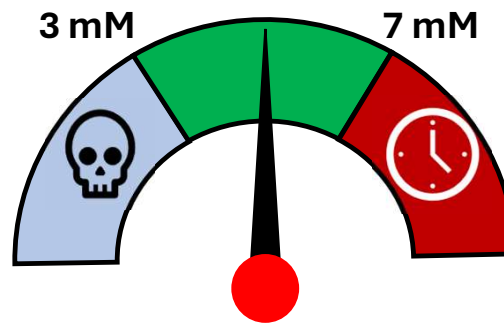
Glycémie sur 24 h chez un sujet normal

- Période post-prandiale
- Période post-absorptive



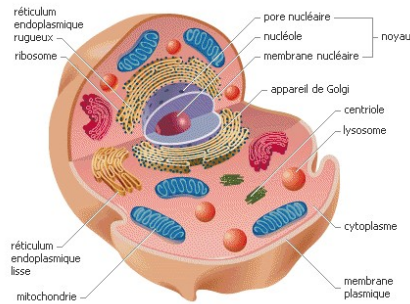
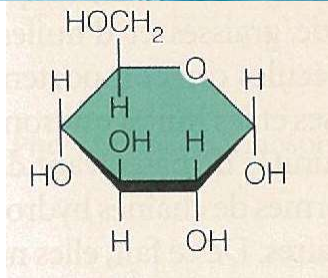
La glycémie doit être maintenue dans des limites étroites (homéostase)

Hyperglycémie: pas d'effets immédiats
à long terme, complications oculaires, rénales, nerveuses, circulatoires, dues à l'excès de glucose (glycation des protéines modifiant leur fonction).

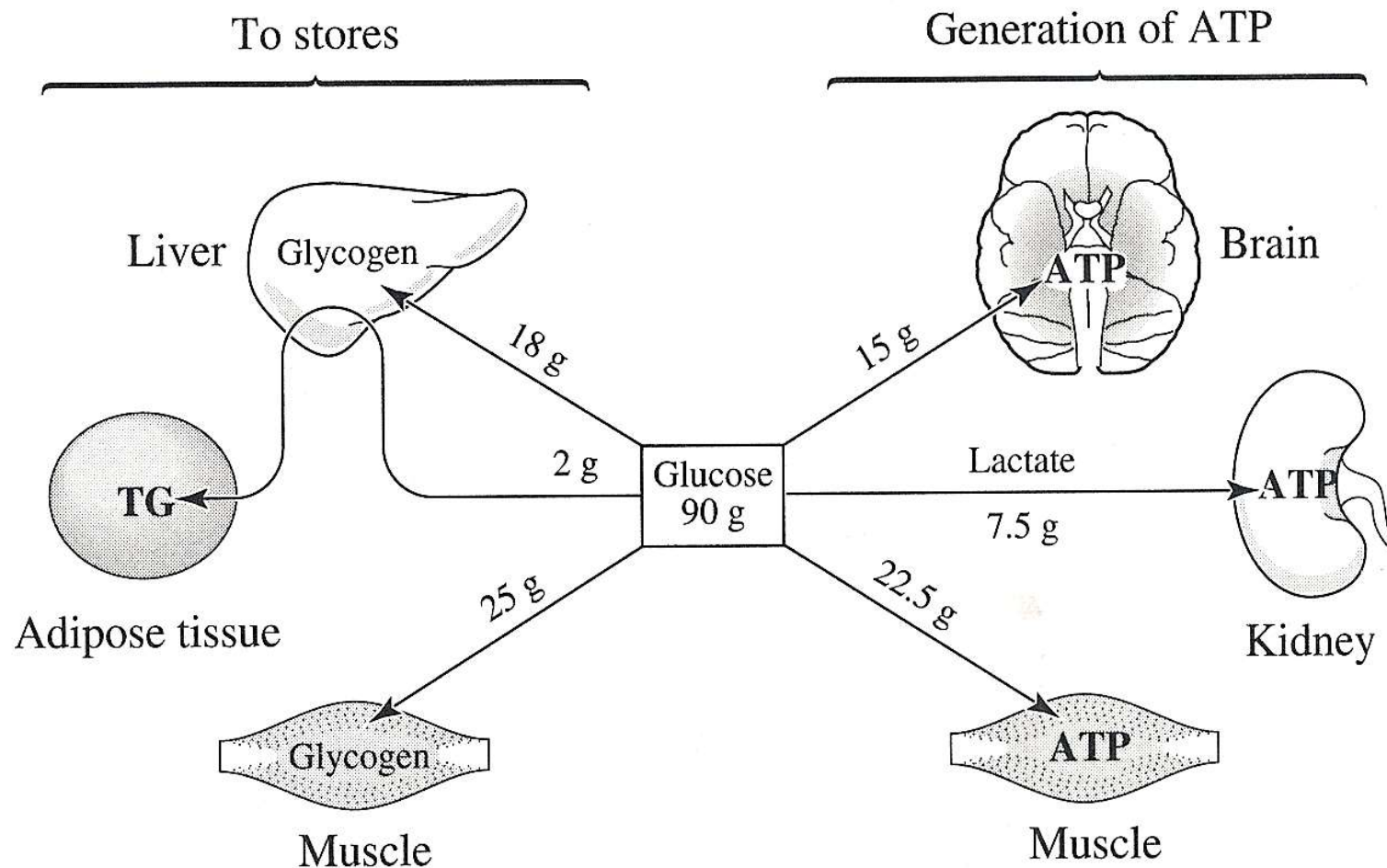


Hypoglycémie: effets immédiats
faim, transpiration, frissons, puis perte d'attention, confusion, coma

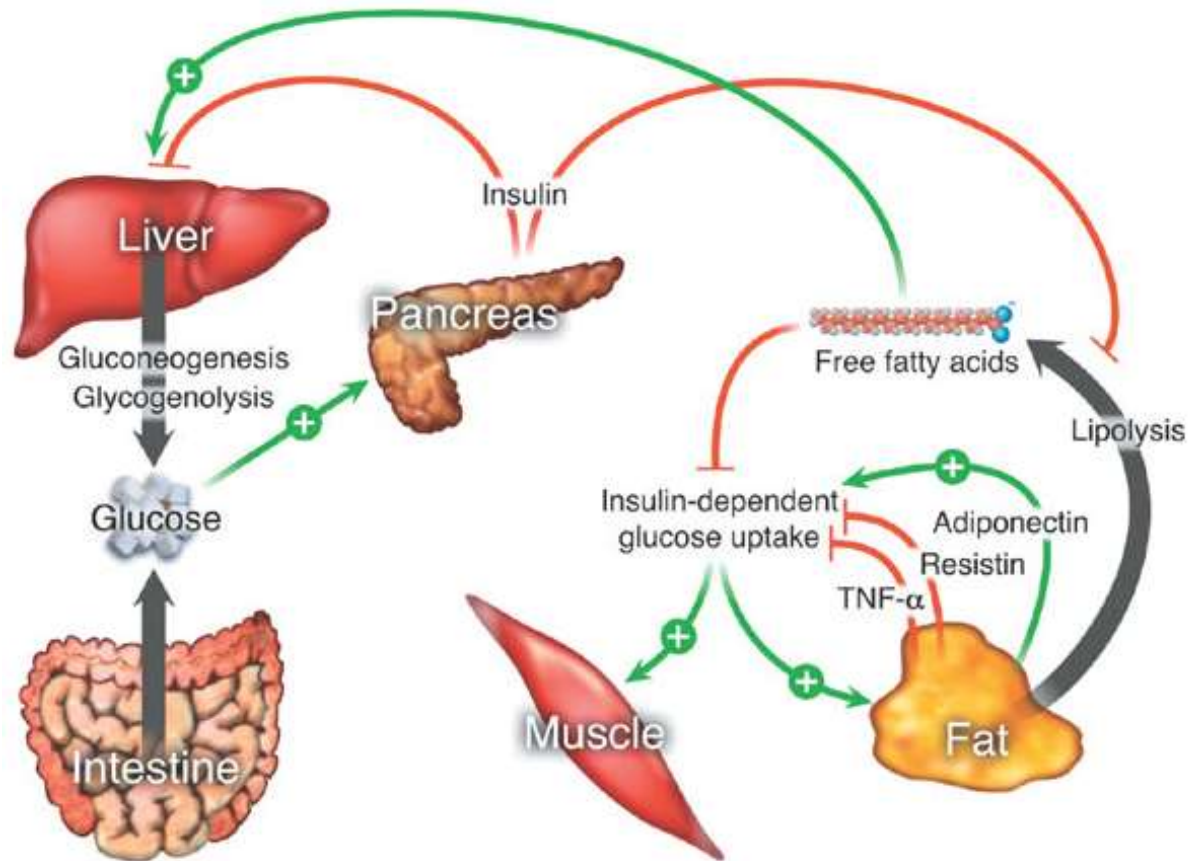
Le glucose est «brulé» par la cellule pour faire de l'énergie



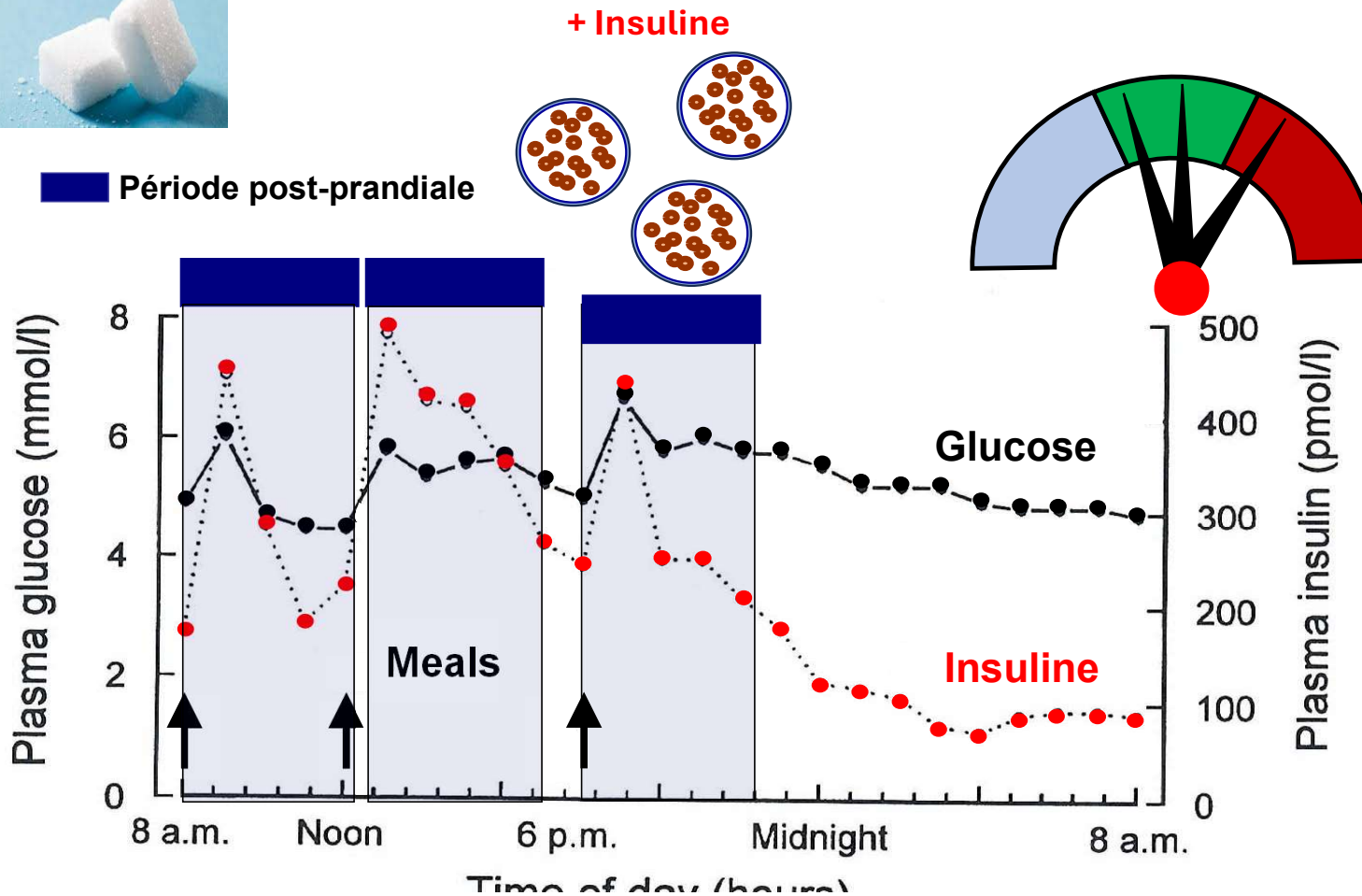
Utilisation du glucose par différents organes pendant les 3 heures qui suivent un repas riche en glucides



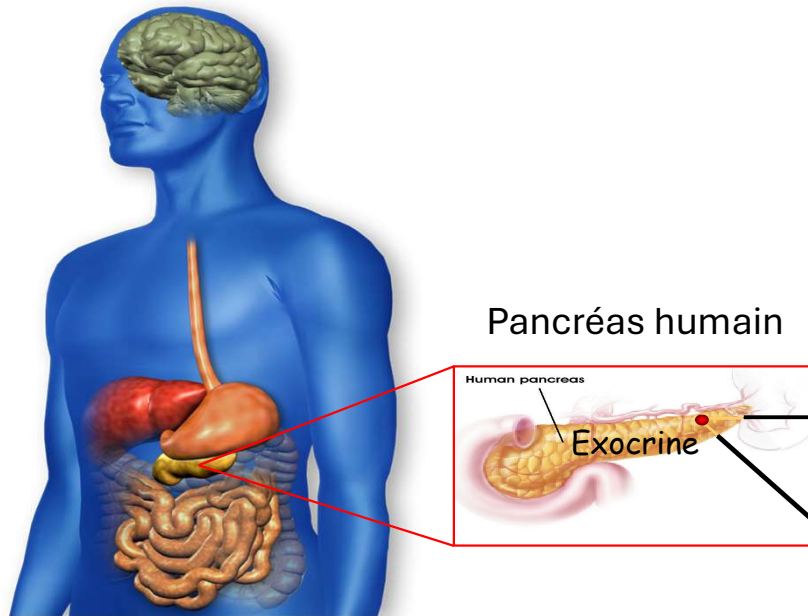
La glycémie résulte d'un dialogue entre les tissus



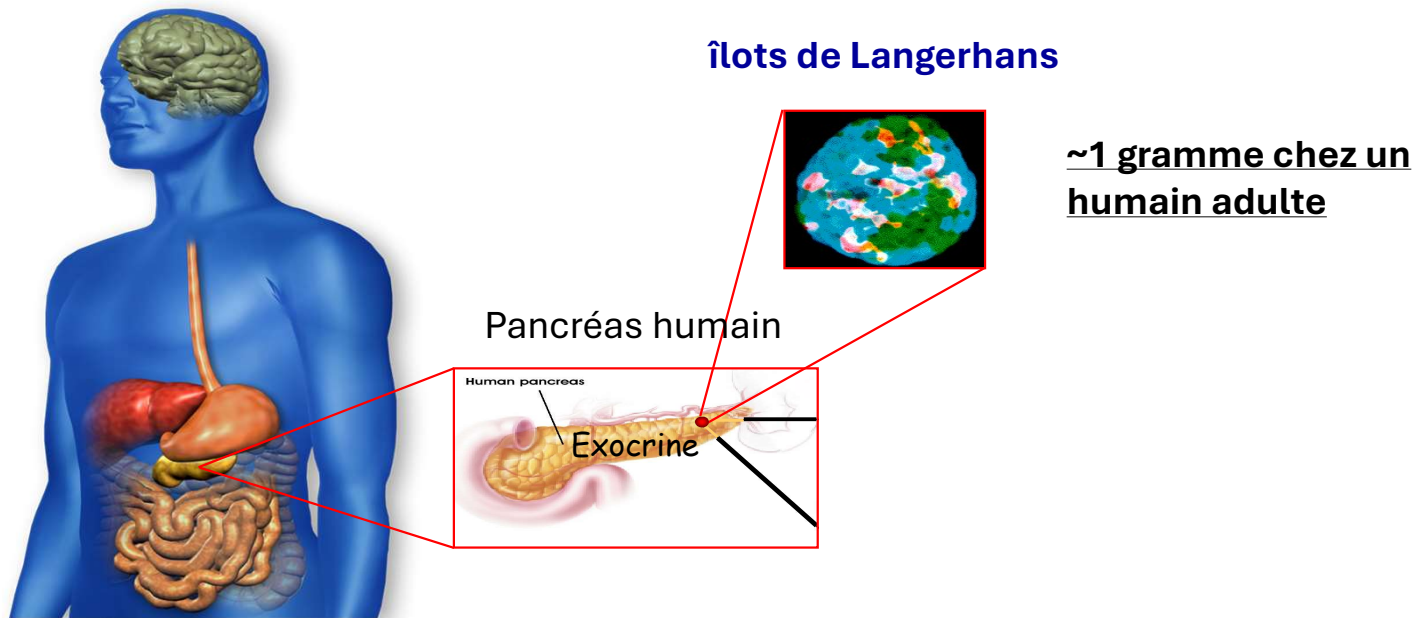
Variations du glucose et de l'insuline dans le plasma au cours de la journée



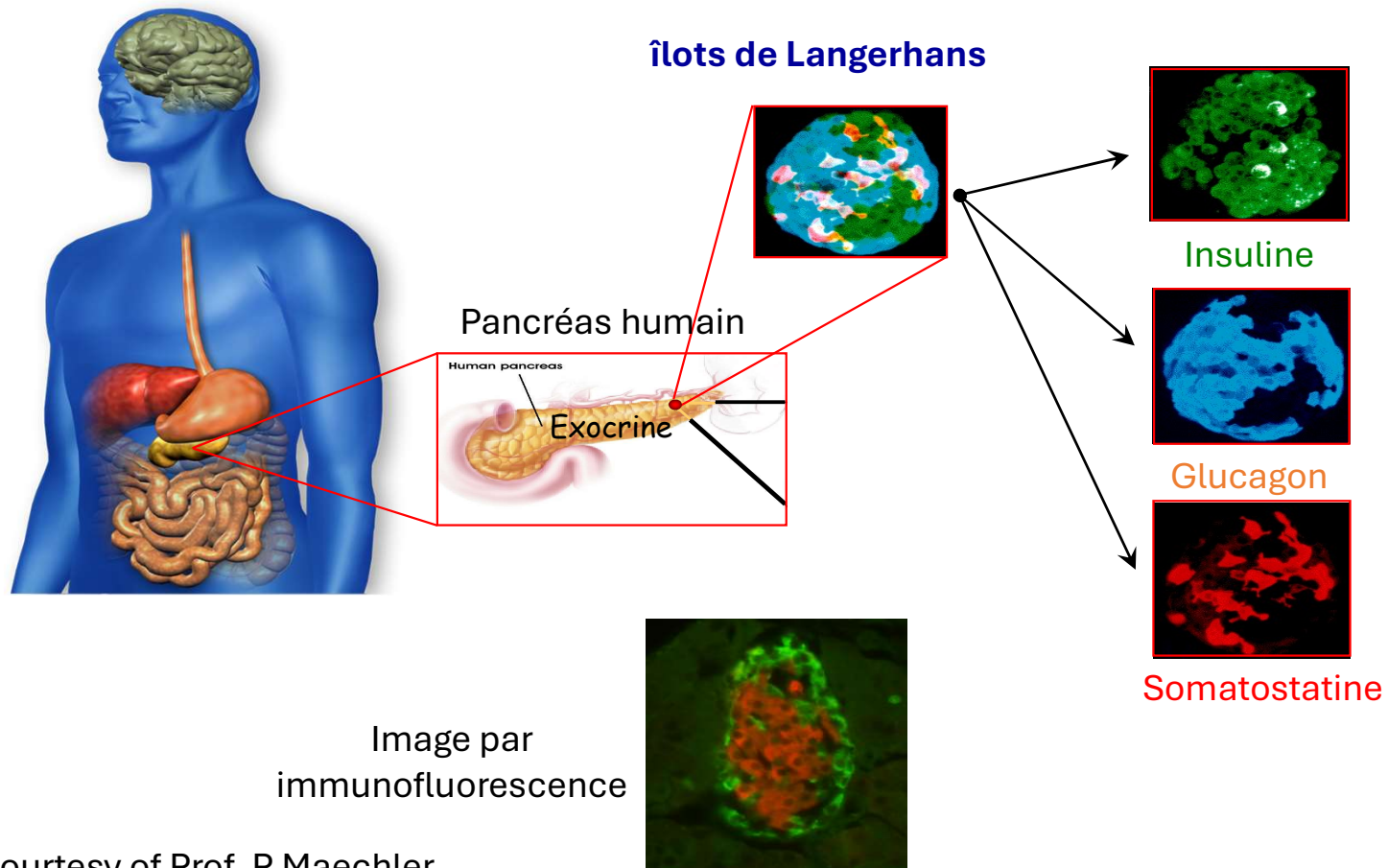
Le pancréas endocrine: un des organes régulateurs du glucose sanguin



Les îlots de Langerhans: micro-organes régulateurs du glucose sanguin



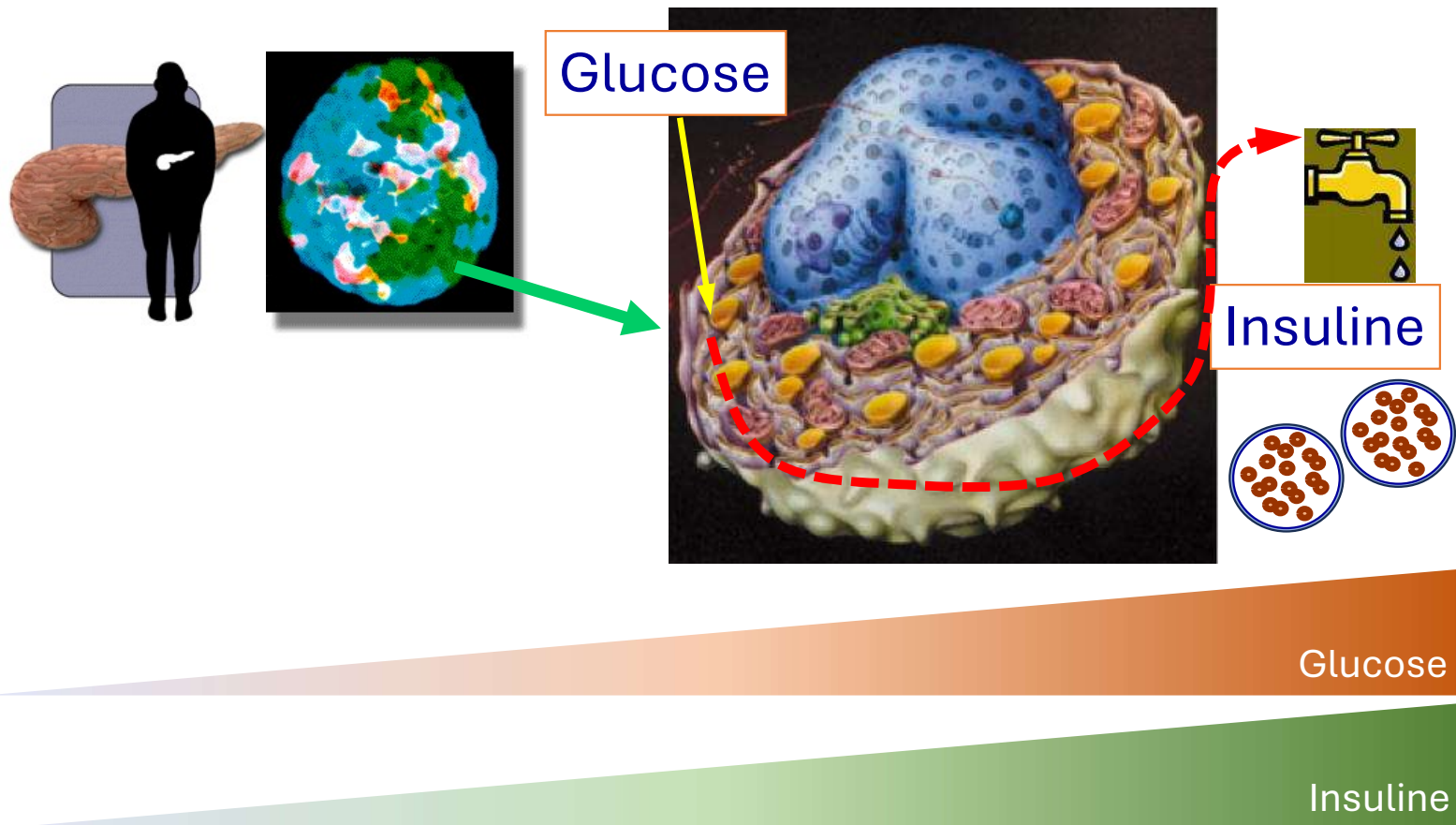
Les îlots de Langerhans: micro-organes régulateurs du glucose sanguin



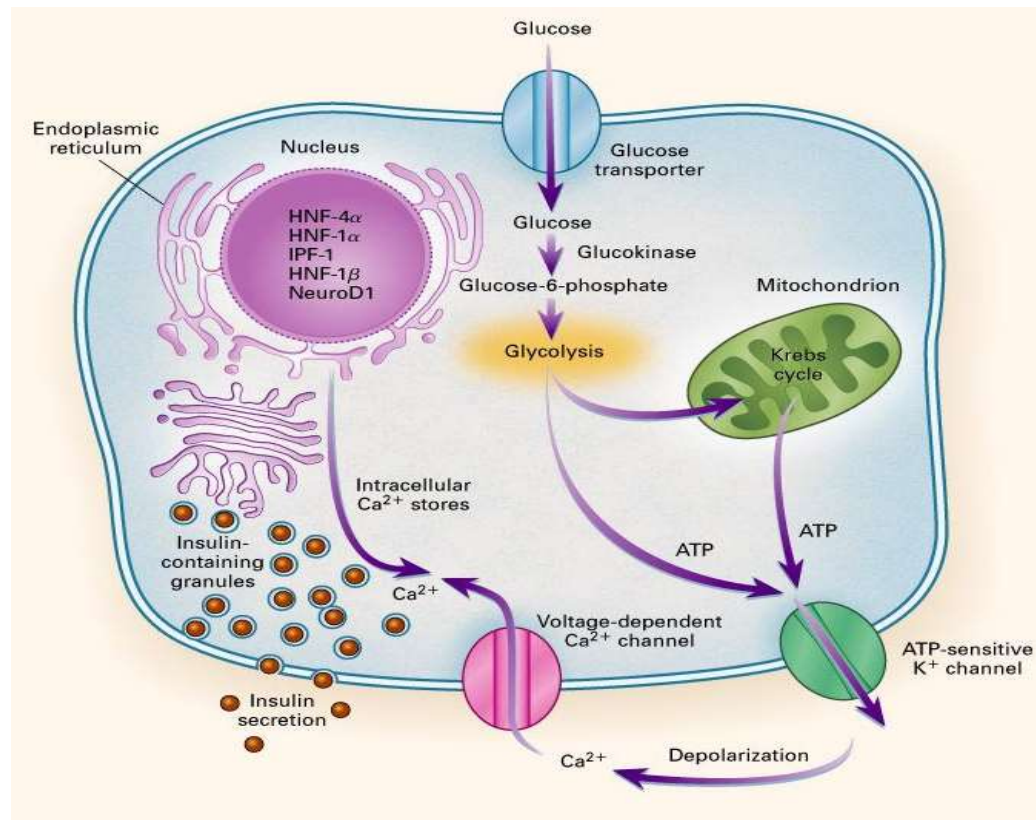
Courtesy of Prof. P Maechler

La cellule β (bêta): détecteur du sucre

Courtesy of Prof. P Maechler (poste 1)



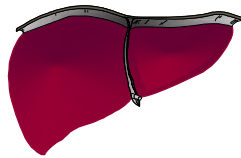
La cellule β (bêta): détecteur du sucre



Actions de l'insuline sur les tissus cibles

Insuline

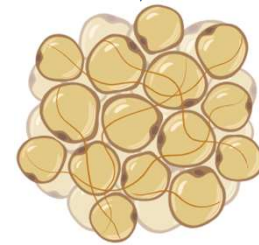
Stockage du glucose



Foie



Muscle



Tissu adipeux

Diabète

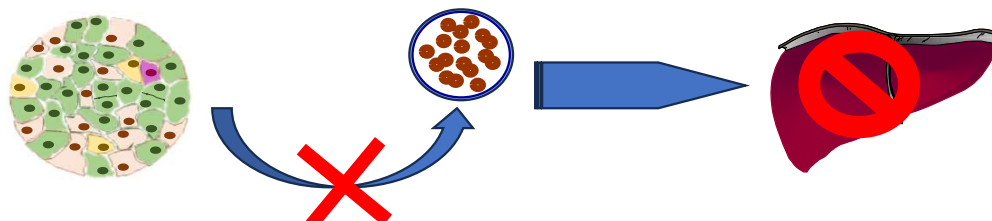
Maladie métabolique caractérisée par une **hyperglycémie**,
due à un défaut de sécrétion d'insuline.

cause des complications à long terme

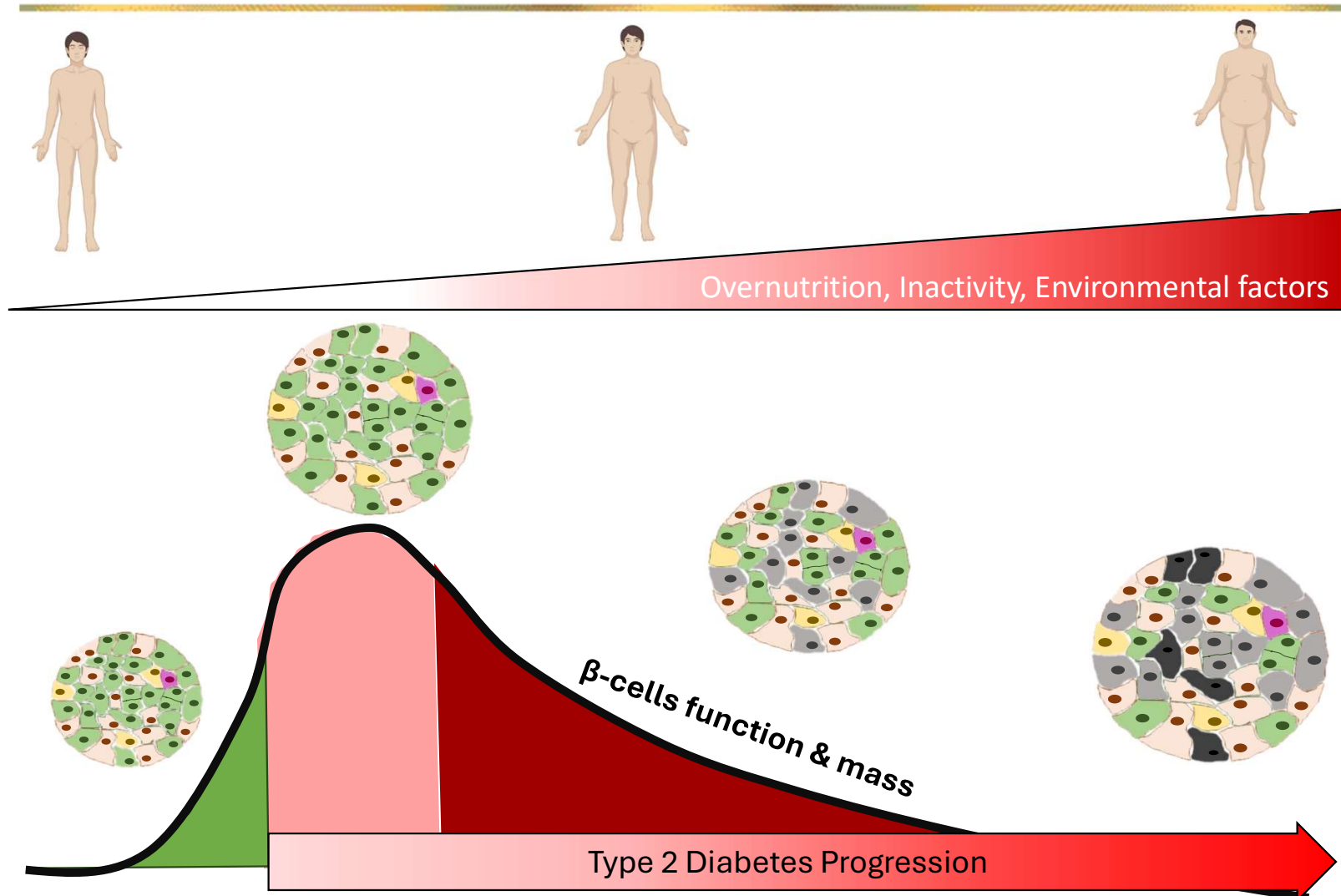
Diabète de type 1 : **destruction auto-immune**
progressive des cellules β



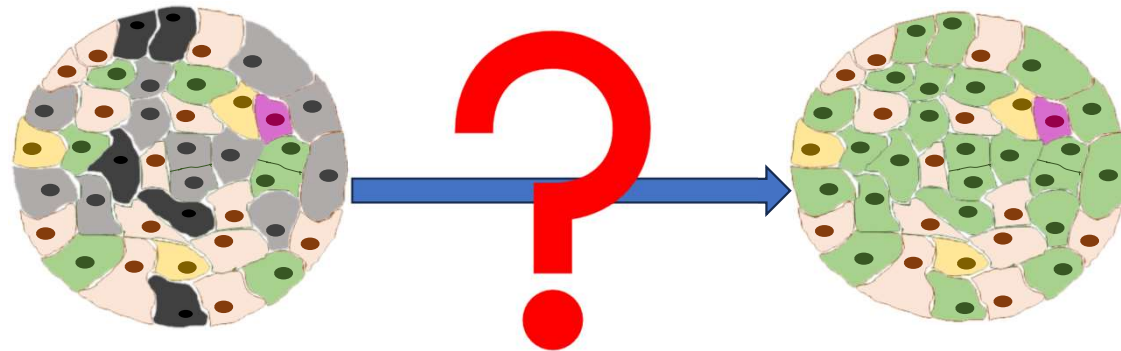
Diabète de type 2 : **Incapacité** des cellules β du pancréas à
sécréter l'insuline & **résistance à l'insuline des tissus cibles**



Développement du diabète de type 2



Comment soigner le diabète de type 2 ?



Traitements actuels (Réalité!)

Diabète de type 2

- Régime alimentaire et exercice physique

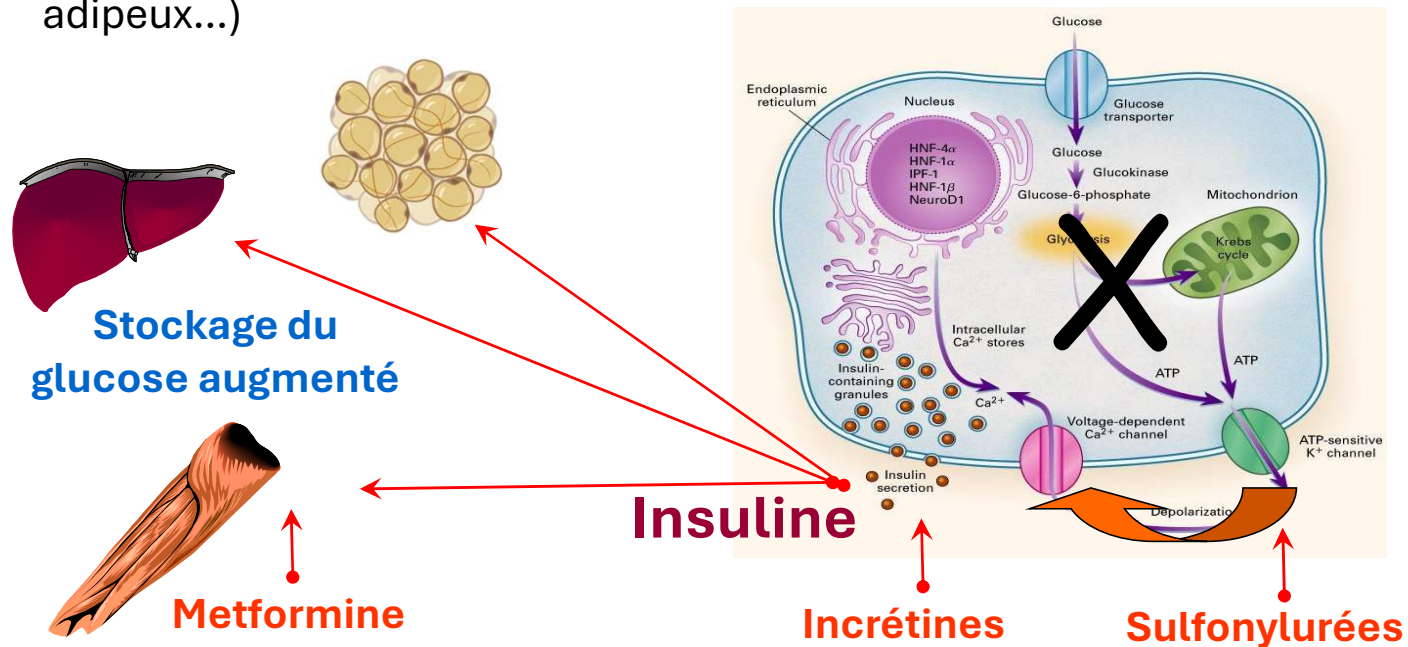


Traitements actuels (Réalité!)

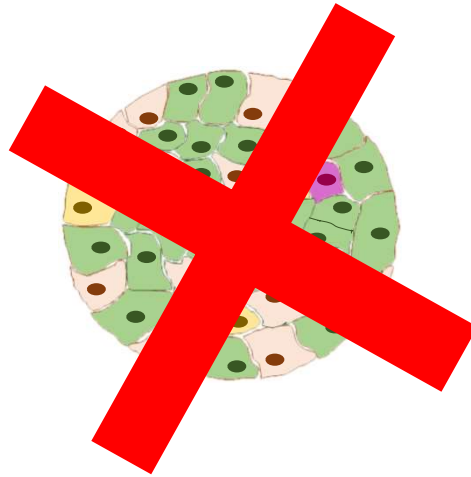
Diabète de type 2

Agents pharmacologiques permettant:

- l'augmentation de la libération d'insuline (incrétines, sulfonylurées...)
- une meilleure sensibilité des tissus cibles (foie, muscles, tissus adipeux...)



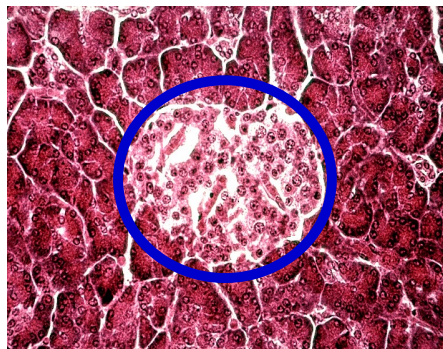
Comment soigner le diabète de type 1 ?



Diabète de type 1: diabète insulino-dépendant

- Population mondiale souffrant du diabète de type 1 : 6 millions
- Nombre d'enfants atteints : 430 000
- Représente 10 % des diabètes
- L'organisme s'attaque aux cellules bêta des îlots de Langerhans (**réaction auto-immunitaire**)
- Destruction totale des cellules à insuline

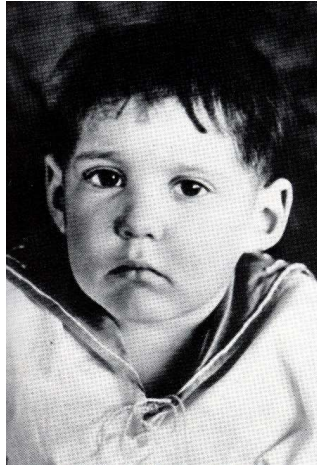
Ilots sains



Ilots de diabétique de type 1



Diabète pour un patient: un avant 1922 et un après



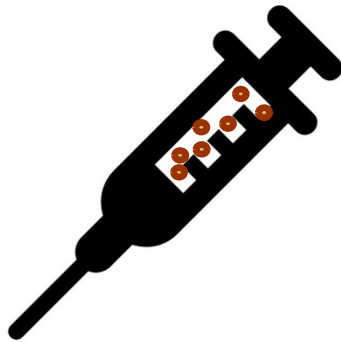
Leonard Thompson premier enfant à recevoir de l'insuline en janvier 1922

Traitements actuels (Réalité!)

Diabète de type 1

✿ Traitement de choix: Injections multiples d'insuline

Permet jusqu'à un certain point un bon contrôle du glucose sanguin



Positifs

- Permet un contrôle OK
- Réduction de la glycémie effective



Négatif

- Contrôle quasi-permanent
- Peut entraîner de lourdes complications
- Charge mentale importante

Traitements actuels (Réalité!)

Diabète de type 1

Si le contrôle n'est pas réussi

- Greffe du pancreas & reins



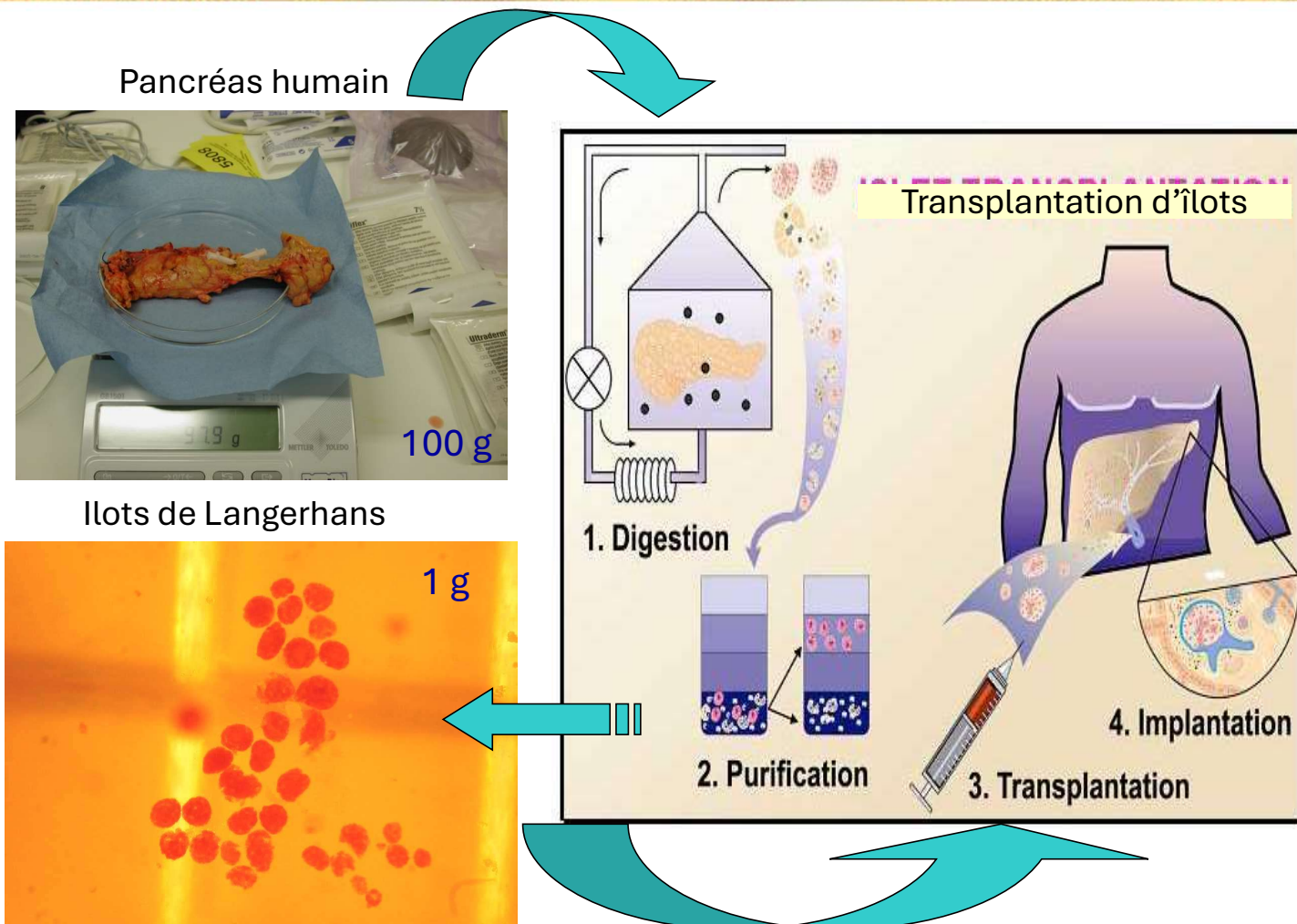
Positifs

- Régulation autonome

Négatif

- Chirurgie très lourde
- Thérapie immunosuppressive très lourde
- Besoin d'un donneur

Principes de l'isolement et de la transplantation d'îlots de Langerhans



Traitements actuels (Réalité!)

Diabète de type 1



Positifs

- Autonome
- Moins d'immunosuppresseurs
- Chirurgie simple

Négatif

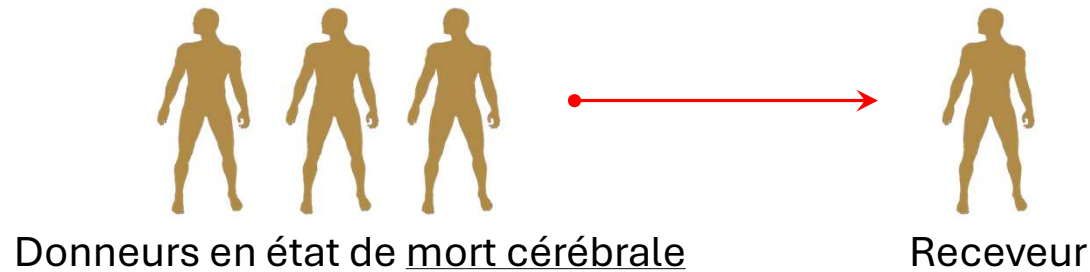
- **Besoin d'un donneur — Faible disponibilité**
- Rejet des transplants



Thérapie la plus prometteuse

Limites actuelles des transplantations

- **Nombre insuffisant de donneurs**



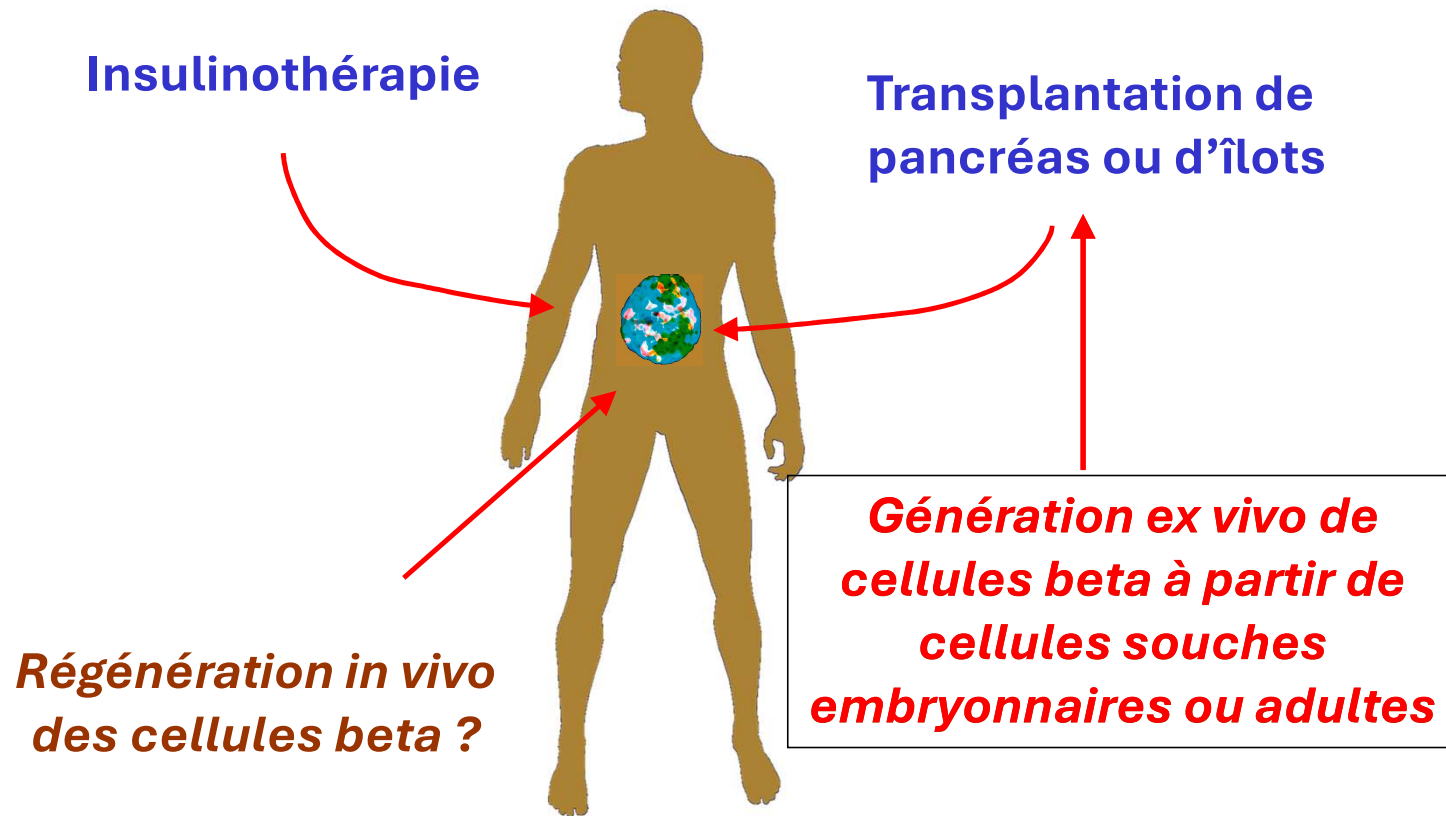
1999-2015: ~4000 transplantations dans le monde

Japon: moins de 10 morts cérébrales par année



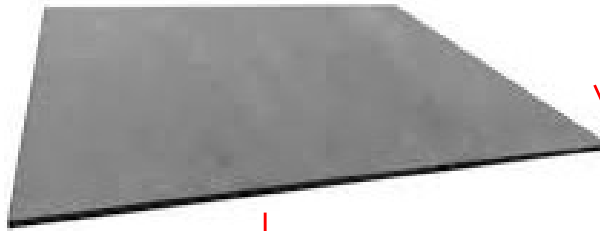
Comment combattre le manque de donneur?
Comment créer des cellules à Insuline?

Thérapies actuelles et perspectives futures dans le diabète de type 1



En d'autres termes...

Cellules souches



Cellules du sang



Cellules de la peau



Cellules β

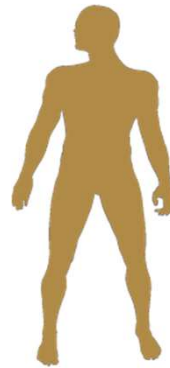
**Recherche expérimentale:
Trouver une autre source de cellules compatibles**

Alternative aux îlots de Langerhans:

Cellules souches

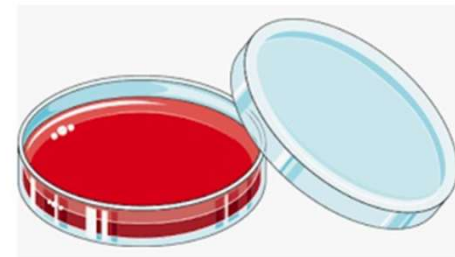


Embryonnaire



Adulte

**Cellules souches
induites**



Cellules souches pluripotentes

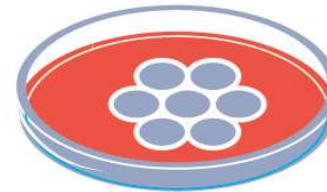
1



Des **cellules souches pluripotentes**

pourraient être produites à partir de cellules adultes spécialisées prélevées sur des humains.

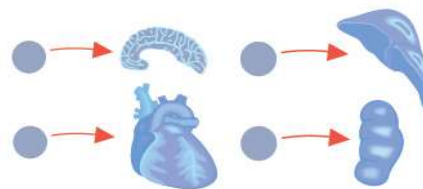
2



Ces cellules souches **mises en culture**

dans une boîte de Pétri peuvent se multiplier à l'infini.

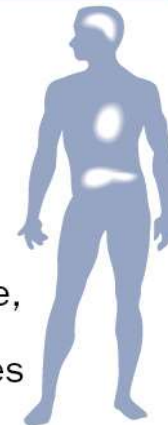
3



Manipulées en laboratoire, elles peuvent se transformer en n'importe quelle **cellule du corps humain**, soit près de 200 types de cellules.

4

Implantées dans le corps d'un patient, elles pourraient **remplacer les cellules malades**. Pour les diabétiques, par exemple, elles remplaceraient les cellules pancréatiques productrices d'insuline.



Source : nobelprize.org

Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

Les cellules souches sont:

- **Non différenciées** (Ne joue pas un rôle précis/défini)
- **Pluripotentes** (Peut devenir n'importe quelle cellules/organes)
- **Immortelles** (Se renouvellent toute seule)

Cellules intéressantes pour redonner des cellules β

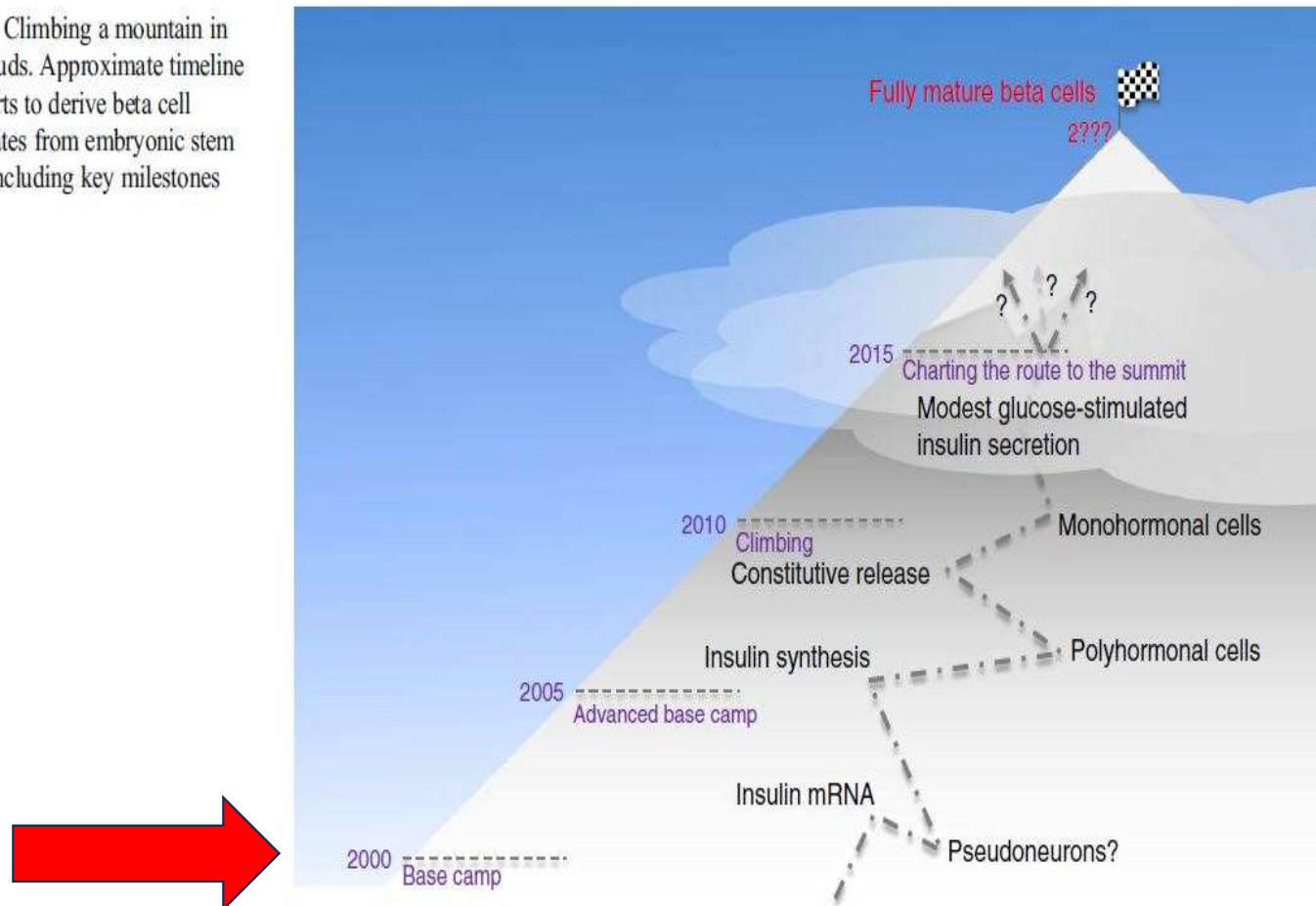
D'où proviennent elles ?

Est-ce seulement possible?

Les défis ?

- Être une cellule viable
- Ne pas se répliquer à l'infini
- Détecter le sucre dans le sang
- **Fabriquer l'insuline**
- Sécréter de l'insuline **en bonne proportion**
- **Répondre au glucose**
- **Trouver le bon cocktail chimique pour donner 1 cellule spécifique sur +250 possibilités**

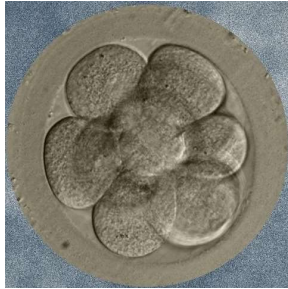
Fig. 1 Climbing a mountain in the clouds. Approximate timeline of efforts to derive beta cell surrogates from embryonic stem cells, including key milestones



The quest to make fully functional human pancreatic beta cells from embryonic stem cells: climbing a mountain in the clouds
James D. Johnson *Diabetologia* (2016) 59:2047–2057

Cellules souches adultes et embryonnaire:

Cellules souches Embryonnaire



Positifs

- Pluripotente (Tout faire)

Négatif

- Très dur d'en faire 1 cellule particulière
- Éthiquement non-utilisable

Cellules souches adulte



Positifs

- Facilement accessible

Négatif

- Trop spécialisée

**Autre source de cellules souches:
Cellules souches pluripotentes induites**

Le Prix Nobel de médecine

Les deux chercheurs ont montré que les cellules adultes spécialisées peuvent être **reprogrammées en cellules souches pluripotentes**, capables de produire n'importe quel tissu.



John B. Gurdon

79 ans, Anglais.
Découvre en 1962
que les cellules de
grenouilles adultes
contiennent toutes
les informations
d'une cellule souche.



Shinya Yamanaka

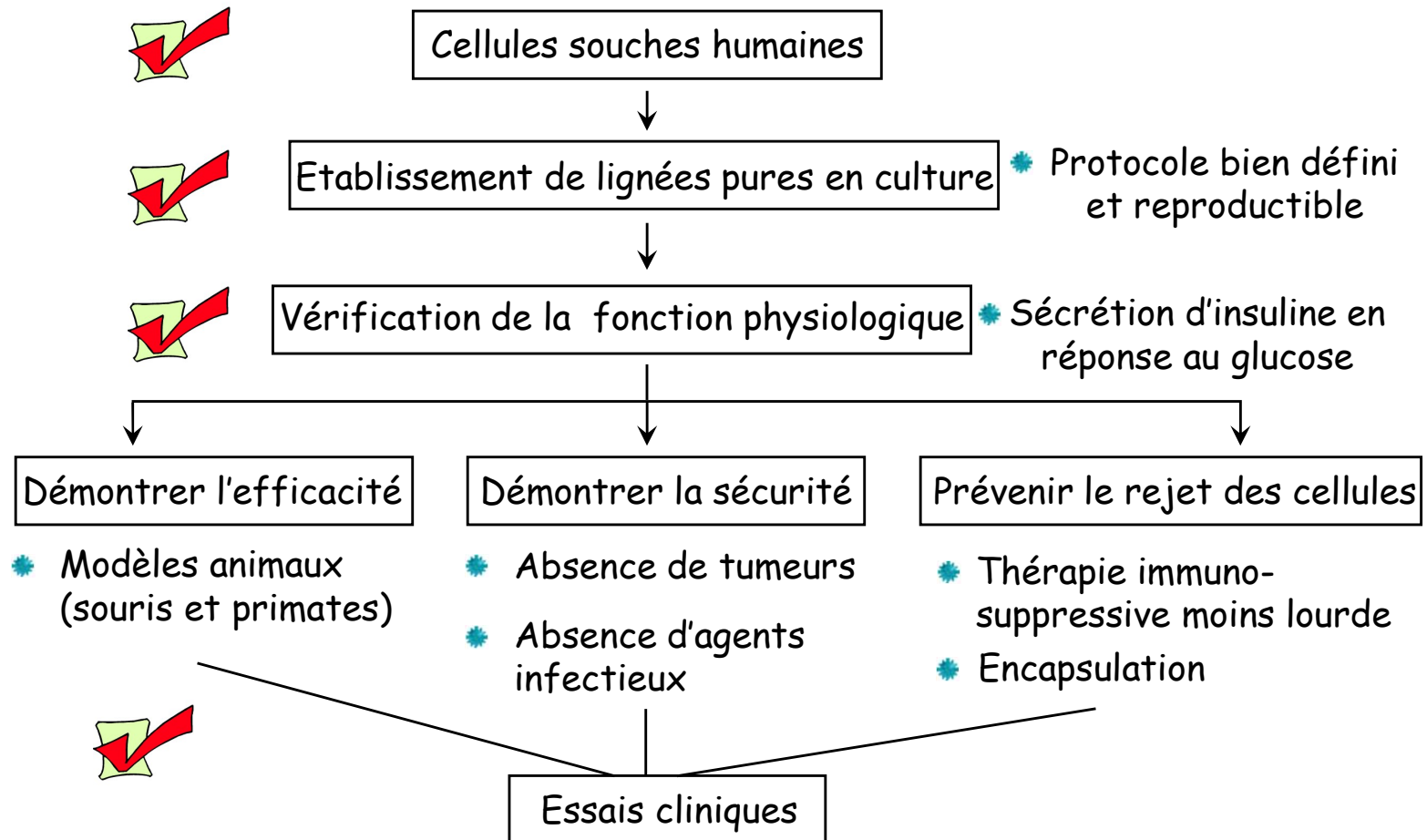
50 ans, Japonais.
Il confirme en 2006
la découverte de Gurdon
en reprogrammant
des cellules matures
de souris en cellules
pluripotentes.

Autre source de cellules souches: Cellules souches pluripotentes induites

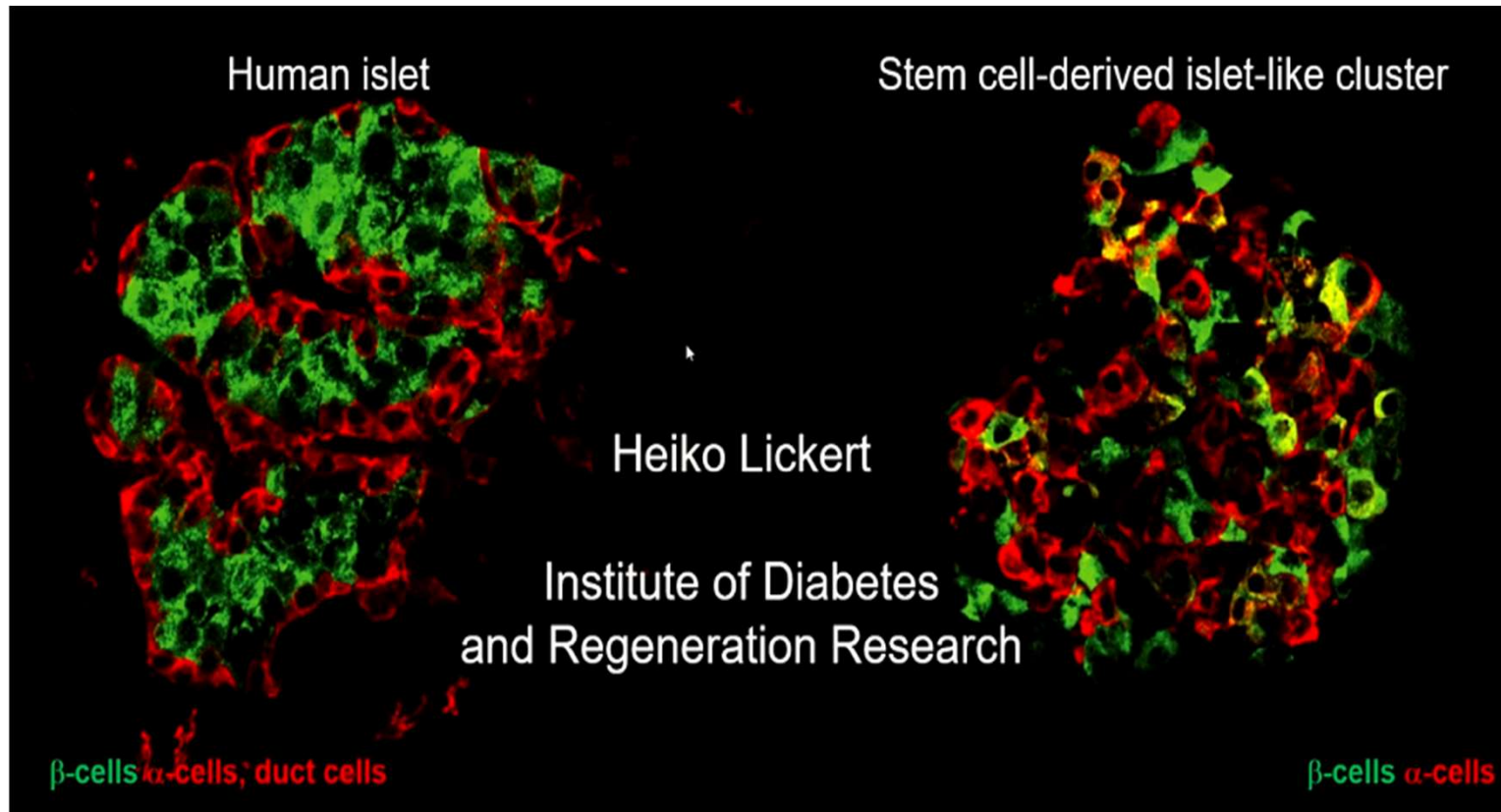


- Le patient peut être son propre donneur!

Etapes à atteindre pour le développement d'une thérapie cellulaire utilisant les cellules souches humaines

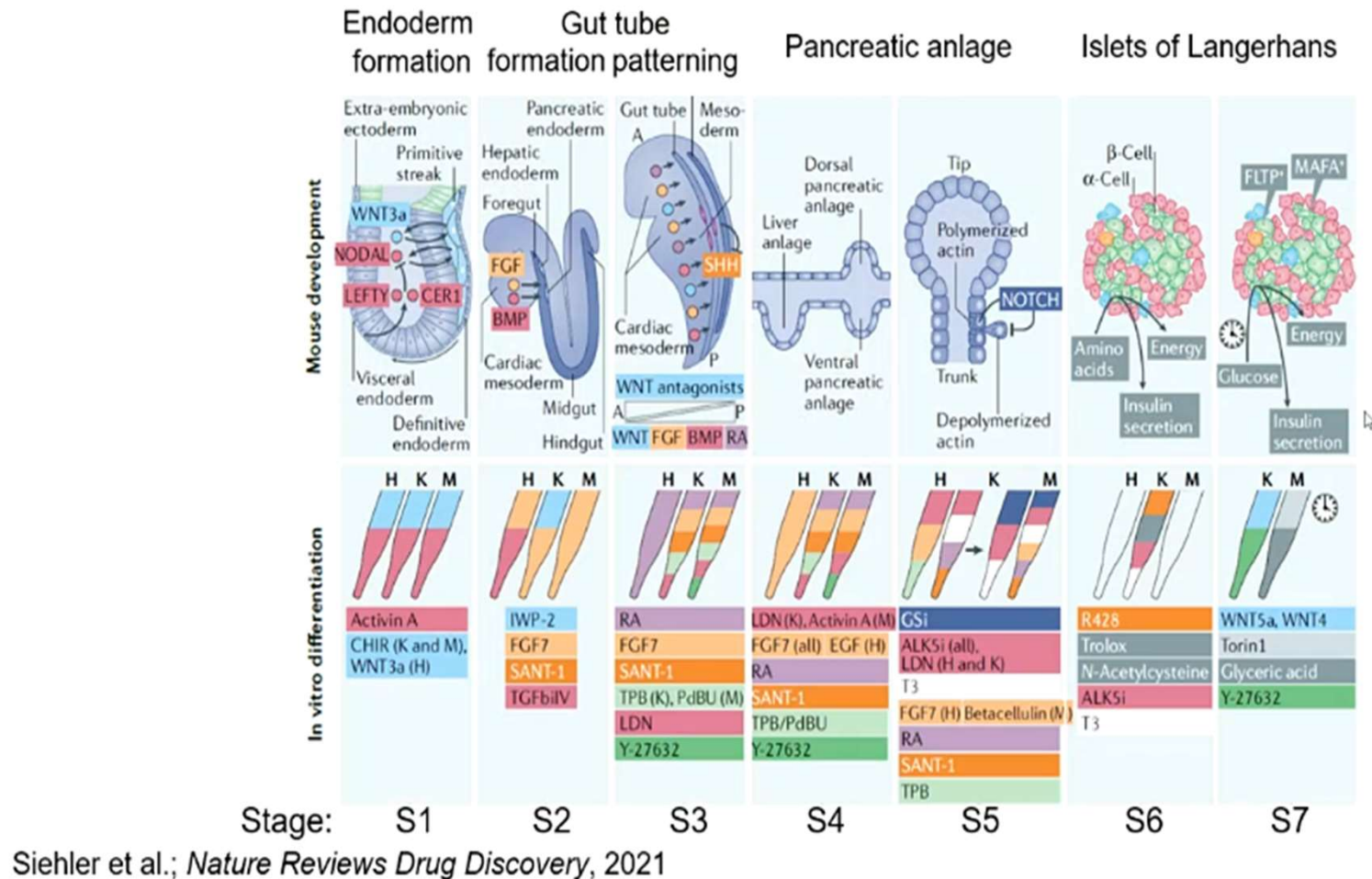


Des cellules souches aux cellules beta

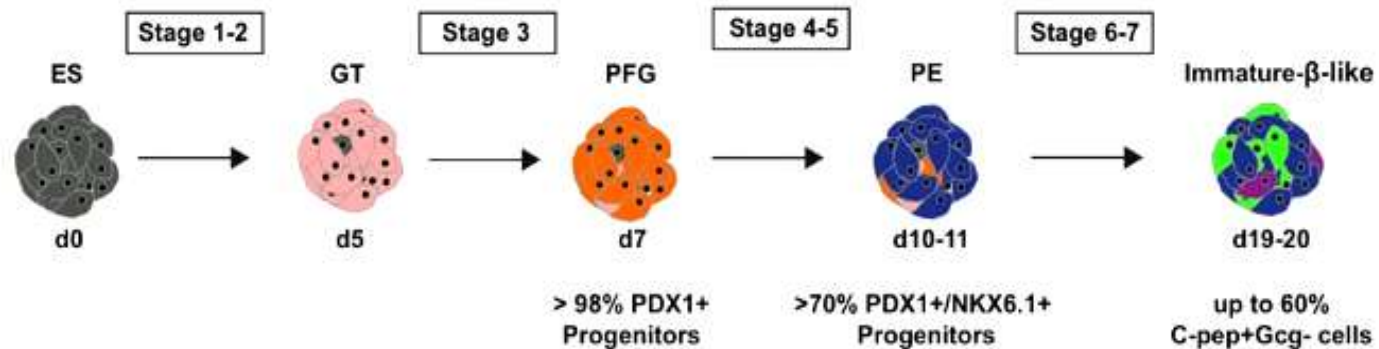


Source: EASD meeting 2021

Les protocoles de différenciation *in vitro* imitent le développement du pancréas et des îlots de souris



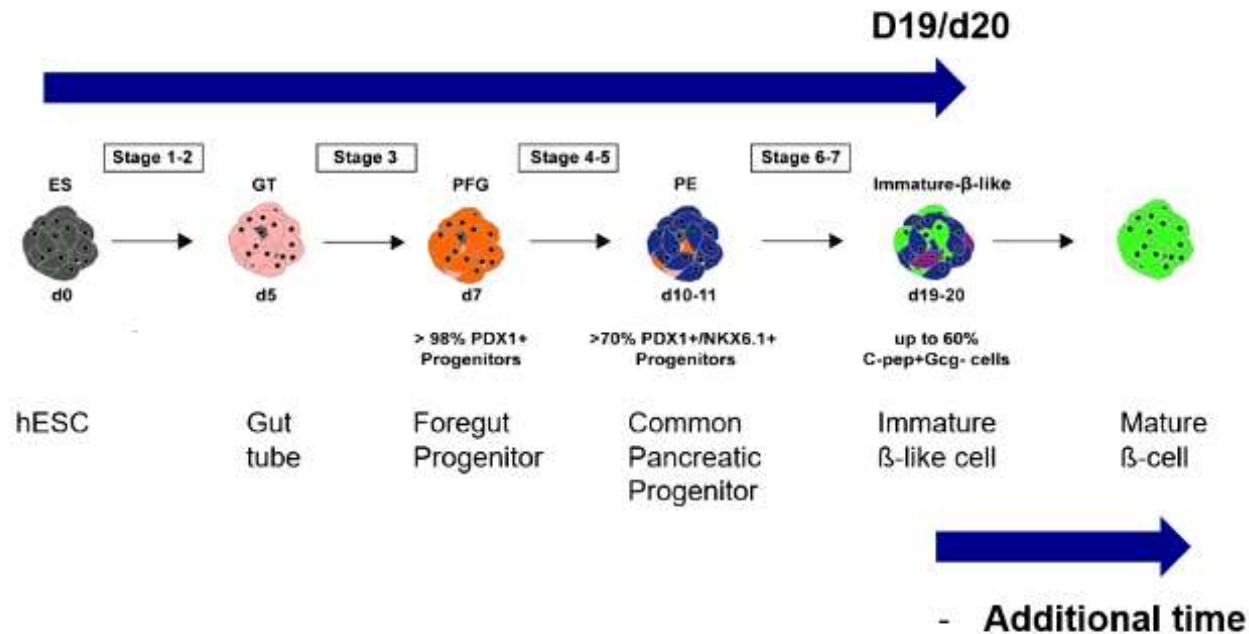
Défis actuels de la différenciation des cellules souches pluripotentes en cellules à insuline



- β -like cells display immature phenotype, e.g. increased levels of beta cell development genes when compared to human adult beta cells
- β -like cells have limited functionality

Source: EASD meeting 2021

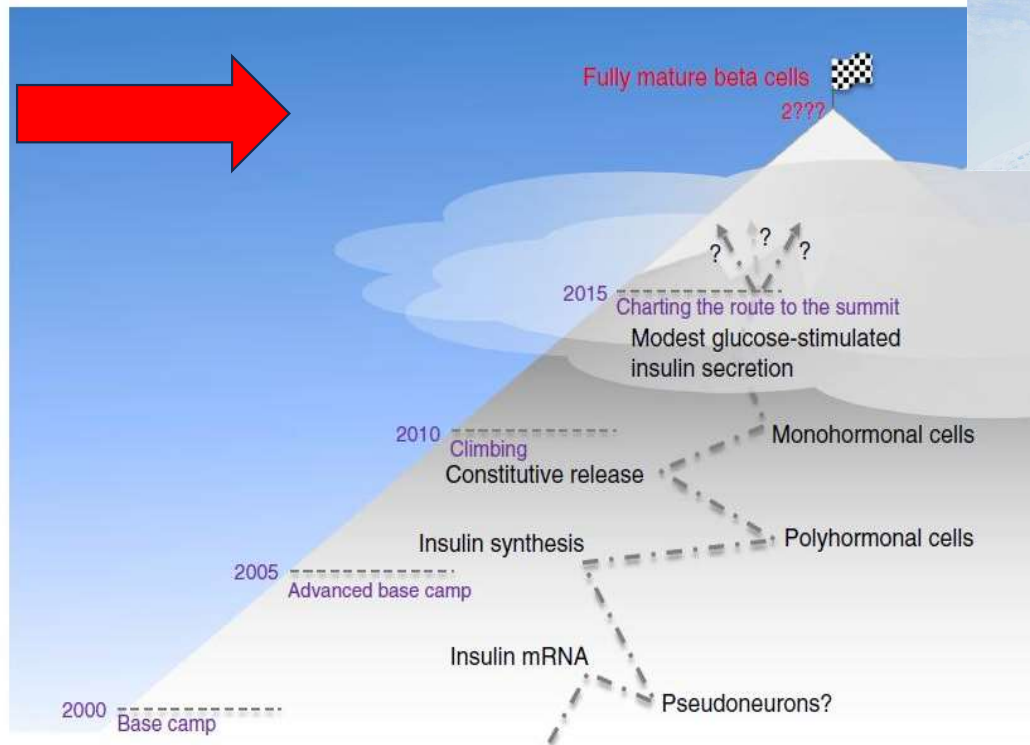
Défis actuels de la différenciation des cellules souches pluripotentes en cellules à insuline



 Fabriquent et sécrètent de l'insuline... mais **pas en bonne proportion!**

Source: EASD meeting **2021**

2023-2024: Une réalité (début des essais cliniques)!



The quest to make fully functional human pancreatic beta cells from embryonic stem cells: climbing a mountain in the clouds
James D. Johnson Diabetologia (2016) 59:2047–2057

Des cellules souches aux cellules beta

Functional islets from human pluripotent stem cells

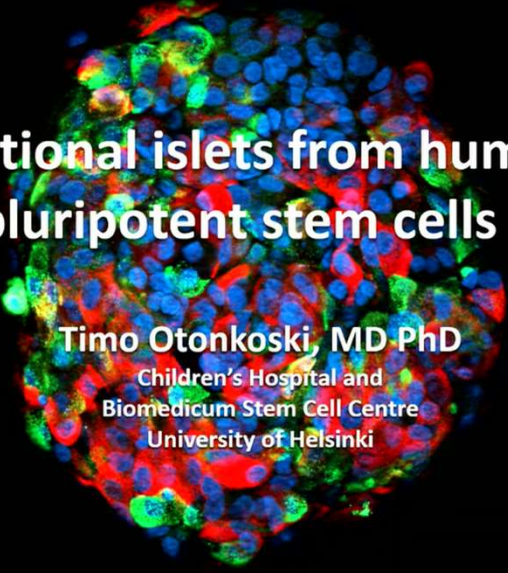
Timo Otonkoski, MD PhD
Children's Hospital and
Biomedicum Stem Cell Centre
University of Helsinki

METASTEM
CENTRE OF EXCELLENCE IN STEM CELL METABOLISM

Timo Otonkoski
Functional, metabolic and
transcriptional maturation of
human pancreatic islets derived
from stem cells

EASD 2023
2-6 October 2023
Hamburg, Germany

59TH
ANNUAL
MEETING



Source: EASD meeting 2023

Des cellules souches aux cellules beta

nature
biotechnology

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01219-z>

 Check for updates

OPEN

Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells

Diego Balboa^{1,2,3,11}, Tom Barsby^{1,11}, Väinö Lithovius^{1,11}, Jonna Saarimäki-Vire¹, Muhammad Omar-Hmeadi⁴, Oleg Dyachok⁴, Hossam Montaser¹, Per-Eric Lund⁴, Mingyu Yang⁴, Hazem Ibrahim¹, Anna Näätänen¹, Vikash Chandra¹, Helena Vihinen⁵, Eija Jokitalo⁵, Jouni Kvist¹, Jarkko Ustinov¹, Anni I. Nieminen⁶, Emilia Kuuluvainen⁷, Ville Hietakangas^{7,8}, Pekka Katajisto^{7,9}, Joey Lau⁴, Per-Ola Carlsson⁴, Sebastian Barg⁴, Anders Tengholm⁴ and Timo Otonkoski^{1,10} 

STAR Protocols

 CellPress
OPEN ACCESS



Protocol

Differentiating functional human islet-like aggregates from pluripotent stem cells

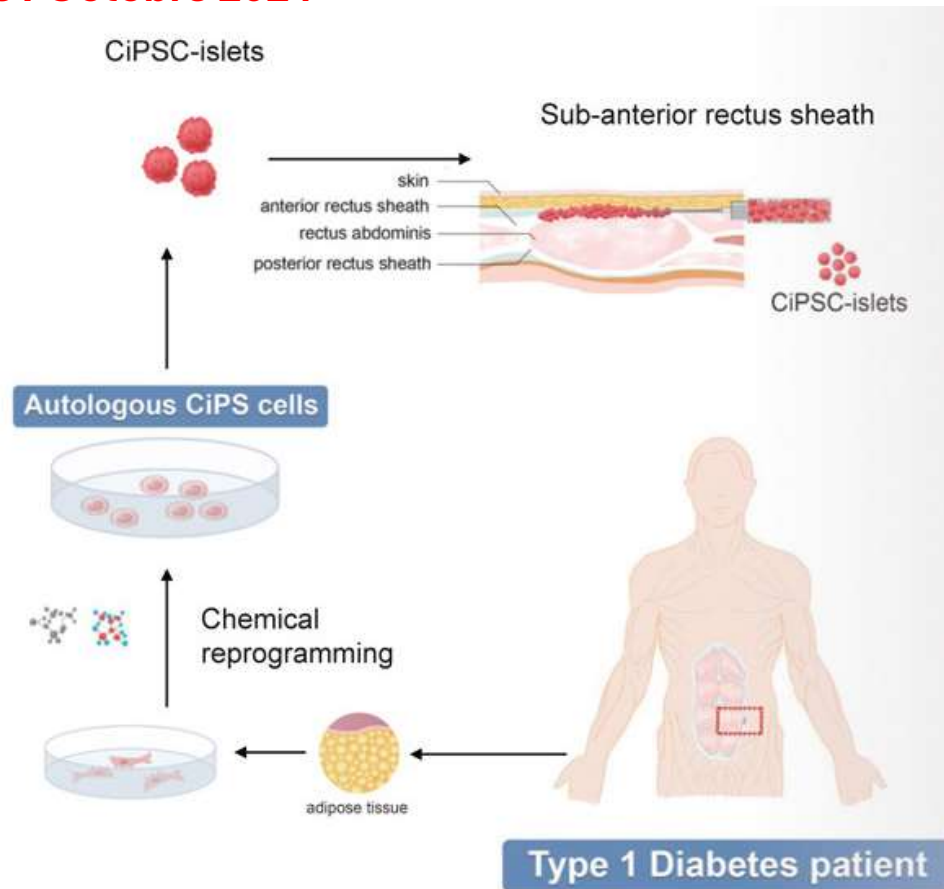
Tom Barsby,^{1,4,*} Hazem Ibrahim,¹ Väinö Lithovius,¹ Hossam Montaser,¹ Diego Balboa,^{1,2} Eliisa Vähäkangas,¹ Vikash Chandra,¹ Jonna Saarimäki-Vire,¹ and Timo Otonkoski^{1,3,5,*}

Étape par Étape

La communauté scientifique **continue d'améliorer, année après année**, les techniques pour former **des vraies cellules β**

Une réalité, toujours plus proche

31 Octobre 2024



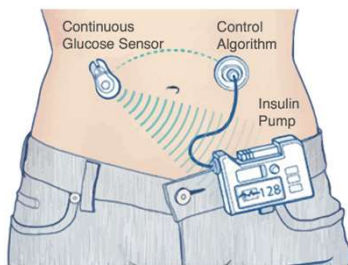
Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient

Shusen Wang^{1,10}, Yuanyuan Du^{2,3,10}, Boya Zhang^{1,10}, Gaofan Meng^{2,3,10}, Zewen Liu^{1,10}, Soon Yi Liew^{2,3,10}, Rui Liang^{1,10}, Zhengyuan Zhang^{2,10}, Xiangheng Cai^{1,10}, Shuangshuang Wu^{3,10}, Wei Gao^{1,10}, Dewei Zhuang³, Jiaqi Zou¹, Hui Huang³, Mingyang Wang⁵, Xiaofeng Wang³, Xuelian Wang¹, Ting Liang³, Tengli Liu¹, Jiabin Gu³, Zhongyang Shen¹

- Depuis ses tissus adipeux, génération de cellules pluripotentes
- Transformation en β -cells like
- Transplantation
- **Libre d'insuline depuis 1 an!**
- 1 seule patiente
 - 2 autres en cours

Résumé

- Améliorations rapides des traitements déjà existants!



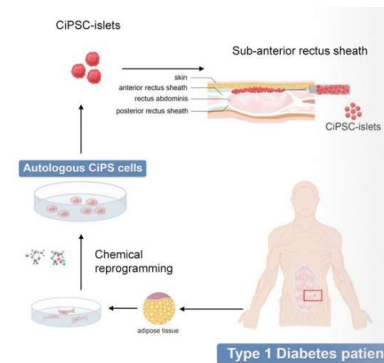
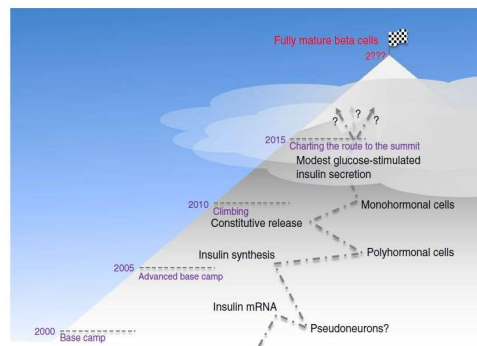
Cell Pouch



Cell Pouch Bio-Hybrid Organ



- Progrès rapide vers une “reintroduction” des cellules β ... Depuis des cellules du patient-lui même!



Merci de votre attention et
de votre visite !!

Pour tout renseignement, n'hésitez pas à nous
contacter:

www.diabete.unige.ch

ou

Thierry.brun@unige.ch

Nicolas.baez@unige.ch

