

Dr. Fabrizio Thorel

Laboratoire du Professeur Pedro Herrera



**DIABÈTE
&
OBÉSITÉ**
AU CŒUR DE LA
RECHERCHE

**Quoi de neuf,
docteur?**

La capacité de régénération du pancréas

25 novembre 2014

Poste 8 (9^{ème} étage), salle 9118 :

« *Transgénèse et régénération* »

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

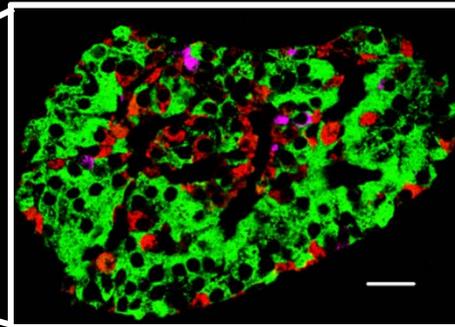
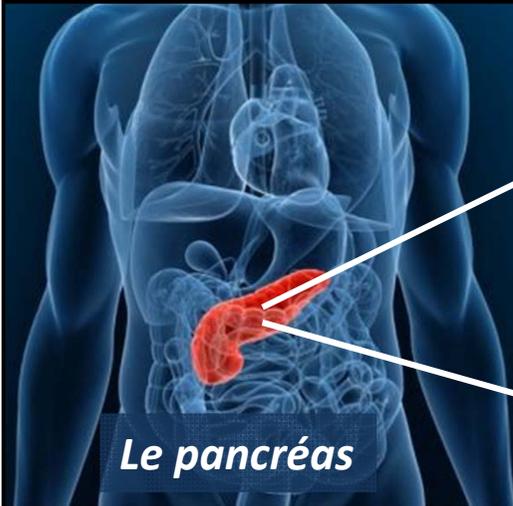
FACULTÉ DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Les cellules β et le diabète

Le taux de sucre dans le sang (= glycémie) est contrôlé par des hormones :



Ilot de Langerhans
humain

<u>Cellules :</u>	<u>Hormones:</u>	<u>Rôle:</u>
β	insuline	↓ glycémie
α	glucagon	↑ glycémie
δ	somatostatine	Régulateur

Les cellules β sont impliquées dans les 2 types de diabète:

Diabète de type 2: Diminution partielle du nombre et dysfonction des cellules β
(en plus d'une résistance à l'insuline)

Diabète de type 1: Absence quasi totale de cellules β (réaction auto-immunitaire)

La question posée

Est-ce que le pancréas peut régénérer de nouvelles cellules β après leur destruction quasi totale?

Modèle:



Expérience:

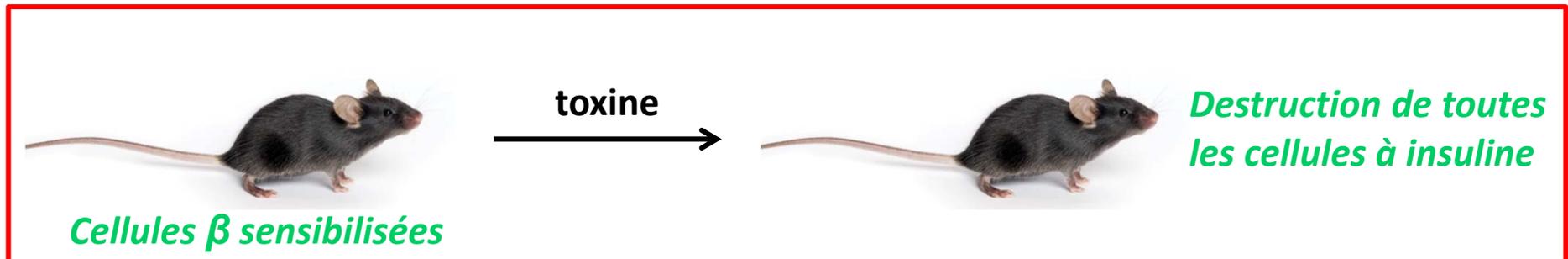
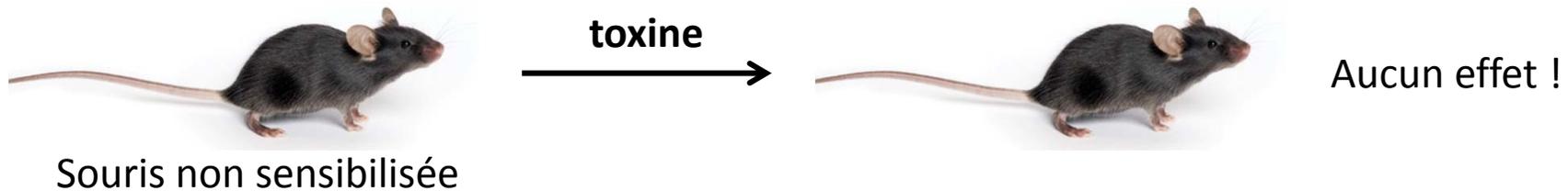
Éliminer la totalité des cellules β par l'administration d'une toxine

Analyse:

Observer, si au cours du temps, de nouvelles cellules productrices d'insuline apparaissent

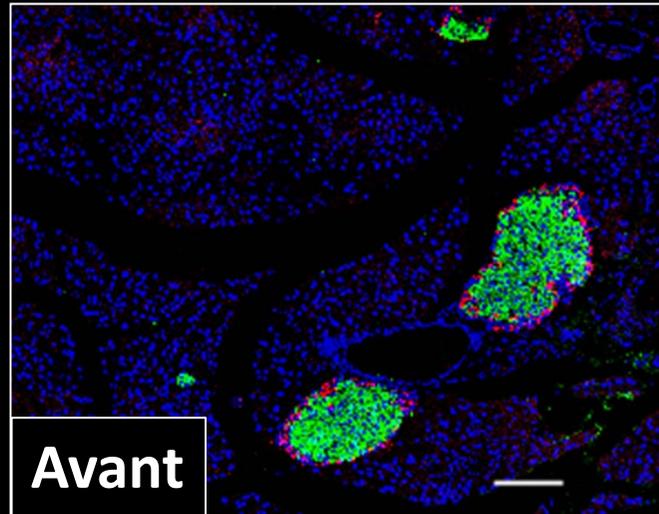
Stratégie pour éliminer les cellules β

Nous pouvons rendre n'importe quelle cellule sensible à la toxine diphtérique chez la souris



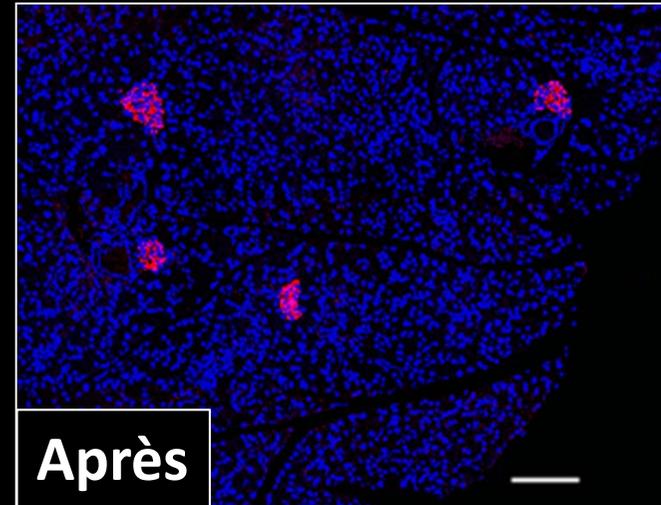
Elimination des cellules β

Cellules β sensibilisées



Cellules à insuline: 100%

Toxine
→



> 0,1% !



Souris "saine"



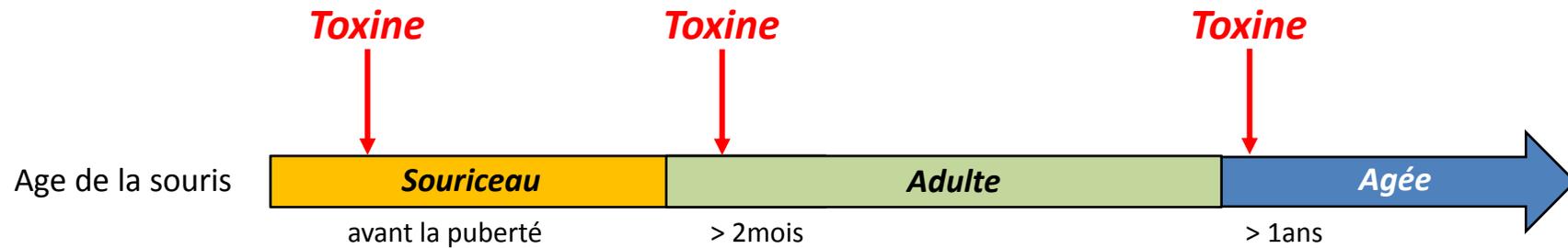
DIABETIQUE (glycémie élevée)

Traitement: insuline

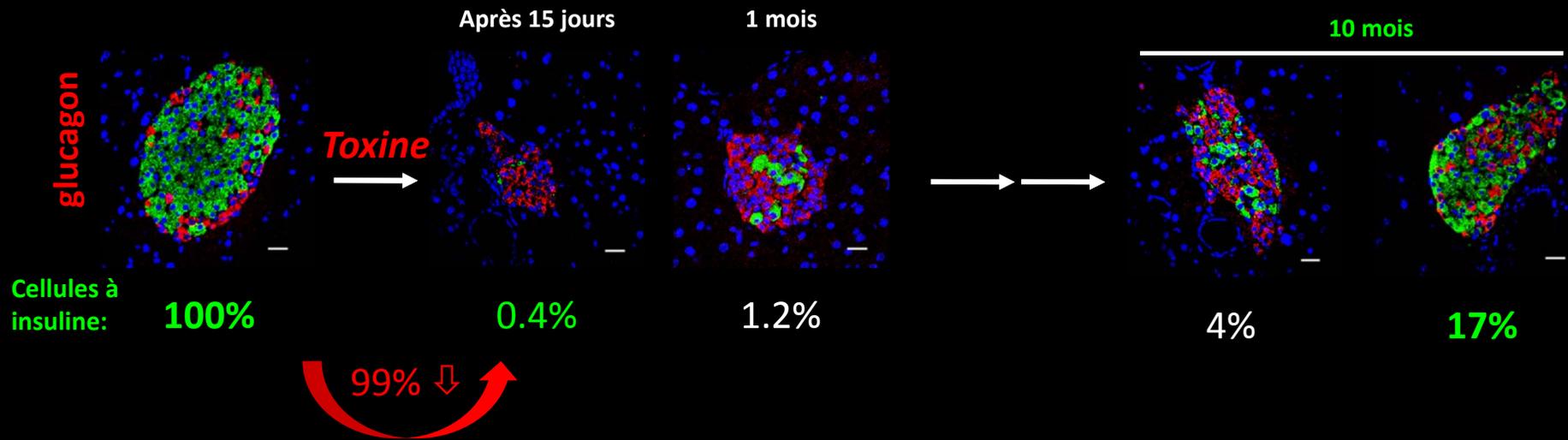


Etude de la capacité de régénération

à différents stades au cours de la vie de la souris



Destruction des cellules à insuline chez des souris adultes



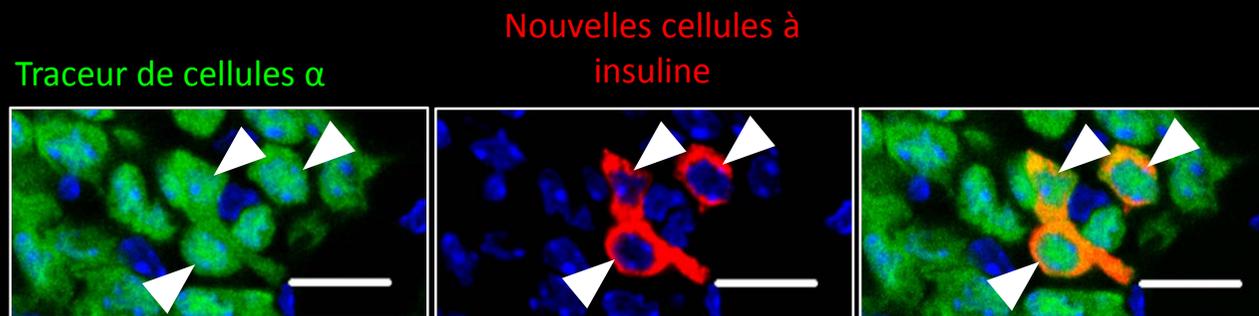
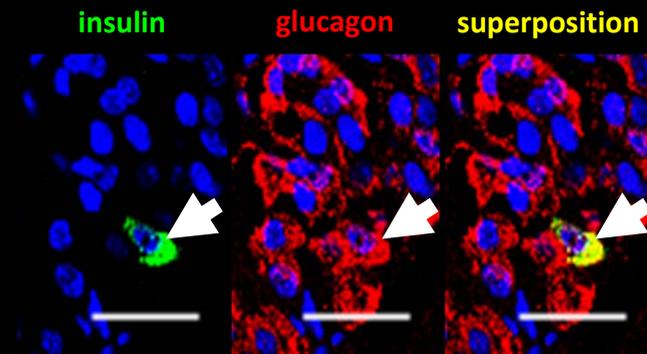
**Réapparition progressive de nouvelles cellules à insuline
au cours du temps**

...mais *régénération lente et partielle*

Origine des nouvelles cellules à insuline ?

Rapidement après la destruction des cellules β :

Des cellules produisant simultanément de l'**insuline** et du **glucagon**



Les nouvelles cellules à insuline proviennent de cellules à glucagon (α) !

Conclusion intermédiaire

Les cellules à glucagon (α) se convertissent en cellules à insuline
après l'élimination quasi-totale des cellules β chez les souris adultes



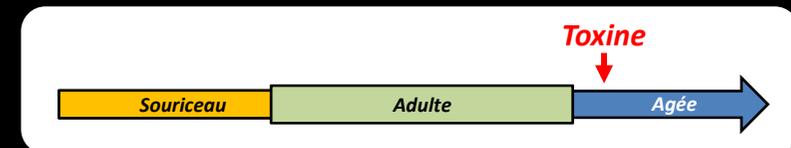
Cette régénération n'est **pas efficace**:

seulement 2% cellules à glucagon se convertissent

Une bonne nouvelle:

Capacité de régénération préservée dans le temps

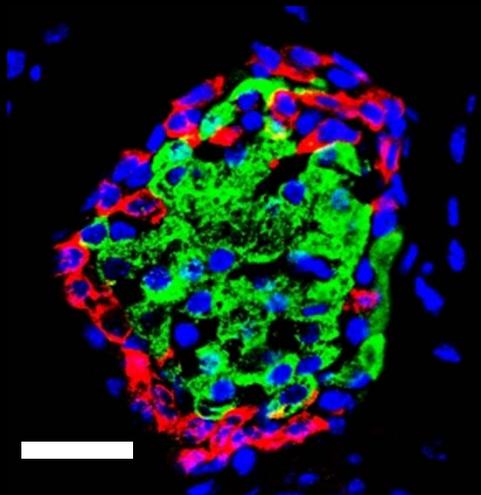
Les cellules à glucagon se convertissent aussi
chez les souris âgées



Destruction des **cellules à insuline** chez les jeunes souriceaux (avant la puberté)



AVANT

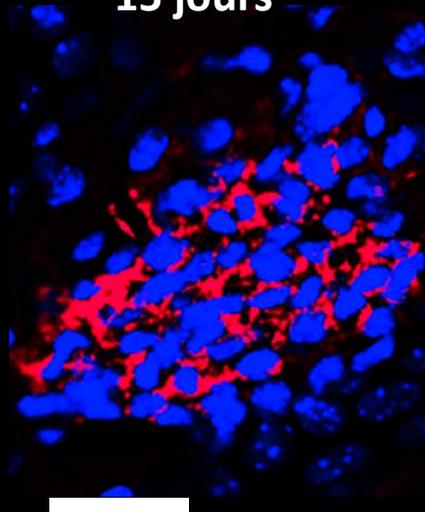


insulin 100 % !
glucagon

Toxine

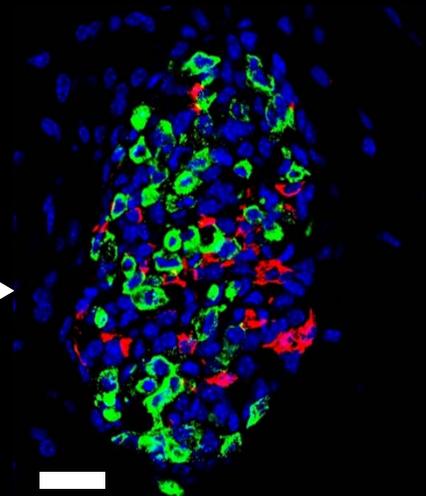
APRES

15 jours



Destruction efficace

4 mois



25% !

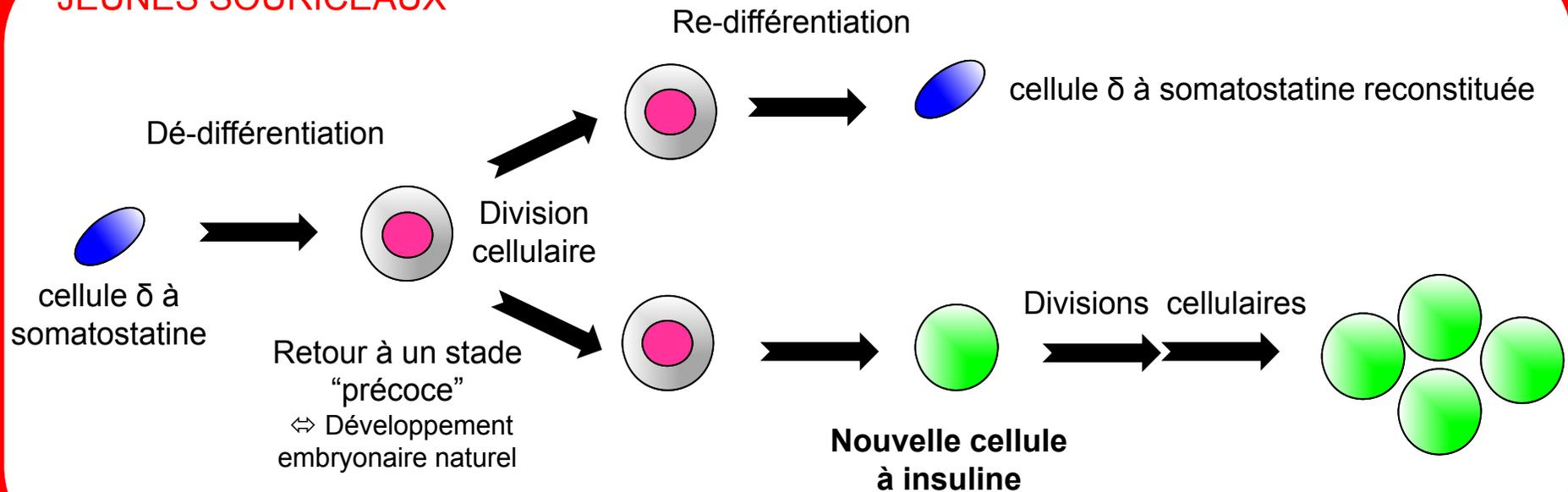
(17% max en 10 mois quand cellules à insuline détruite chez l'adulte)



D'où proviennent les nouvelles cellules à insuline ?

Pas à partir des cellules α ! (aucune cellules produisant simultanément l'insuline et le glucagon)

JEUNES SOURICEAUX



1 cellule δ à somatostatine ⇔ plusieurs cellules à insuline

La majorité des cellules δ se convertissent en cellules à insuline

⇔ Rapidité et efficacité de régénération

En résumé...

Le pancréas peut régénérer de nouvelles cellules à insuline après la perte totale de cellules β , tout au long de la vie de la souris

Ceci grâce à des phénomènes de conversion cellulaire:

A l'âge adulte: Conversion directe de:

- cellules α en cellules à insuline
- cellules δ en cellules à insuline

 } **Peu efficaces**

Plus d'info: Poste 8: « *Transgénèse et régénération* » (9^{ème} étage, S9118)

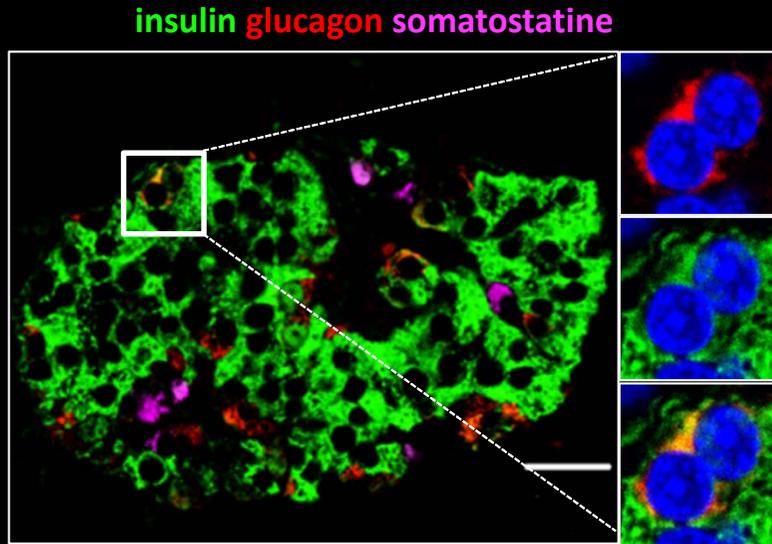
Jeunes souriceaux:

Conversion par dé-différentiation de cellules δ en cellules à insuline

Très efficace mais restreint
à l'âge pré-pubère

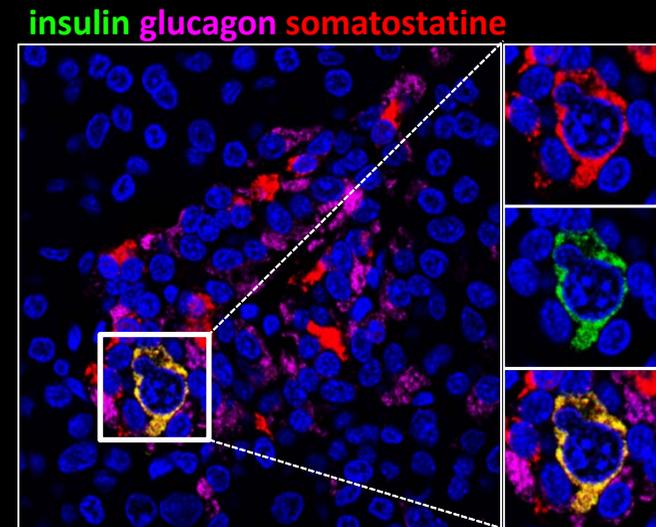
Qu'en est-il chez l'Homme?

❖ Îlot humain : **DIABETE type 2**



Cellules produisant de
l'insuline et du glucagon

DIABETE type 1



Cellules produisant de
l'insuline et la somatostatine

*Pourrait suggérer que des **cellules humaines α (glucagon) et δ (somatostatine)** se convertissent en cellules à insuline dans le diabète de type 1 et 2*

Observation surprenante:

Ablation du pancréas chez enfants (si tumeurs) => diabétiques ... redeviennent souvent normo-glycémiques!

Régénération par conversion cellulaire ? à partir de cellules δ ? (analogie / jeunes souris)

Questions ouvertes

Quels sont *les mécanismes / gènes impliqués*?

Peut-on *induire / améliorer ces phénomènes de conversion*?

Résultats encourageants

Induire la conversion par dé-différentiation (souriceau) chez les souris adultes

↔ *“rajeunissement”*

Convaincre plus de cellules à glucagon à produire de l'insuline chez les souris

Induire la production d'insuline dans les cellules α humaines (en culture)

Si la réaction auto-immune peut être bloquée dans le diabète de type 1

=> Apparition spontanée de nouvelles cellules à insuline?

La balle est dans le camp des immunologistes

il reste beaucoup à faire...

Merci pour votre attention

Notre équipe de recherche:

Prof. Pedro L. Herrera

Dr. Simona Chera

Dr. Luiza Ghila

Dr. Kenichiro Furuyama

Dr. Fabrizio Thorel

Valentina Cigliola

Nicolas Damond

Delphine Baronnier

Olivier Fazio

Gissela Flores

Carine Gysler

Berivan Polat

Dr. Virginie Népote

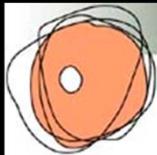
Dr. Isabelle Avril

Muriel Urwyler

Taina Carreaux

FNSNF

SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDS NATIONAL SUISSE
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION



Stem Cells and Regenerative Medicine
National Research Programme NRP 63



Poste 8 (9^{ème} étage, salle 9118) :

« *Transgénèse et régénération* »