



Grâce à la nouvelle technologie du séquençage de l'ARN ("RNA-Seq"), il est actuellement possible de caractériser des cellules sur la seule base des gènes spécifiques qu'elles expriment.

Le développement de cette haute technologie à la Faculté de médecine de Genève par l'équipe du Professeur Emmanouil Dermitzakis, ainsi que celui de la méthodologie originale permettant le tri des cellules des îlots pancréatique de l'homme par l'équipe du Professeur Philippe Halban, a permis aux deux groupes de décrire pour la première fois tous les gènes exprimés (transcriptome) par les cellules bêta (à insuline) chez l'homme.

Cette caractérisation moléculaire à très haute définition devrait faciliter la découverte de gènes impliqués dans le diabète, un grand pas vers de nouvelles thérapies

**Référence:** Cell-type, allelic, and genetic signatures in the human pancreatic beta cell transcriptome. Nica AC, Ongen H, Irminger JC, Bosco D, Berney T, Antonarakis SE, Halban PA, Dermitzakis ET. *Genome Res.* 2013; 23:1554-62.

# Les gènes exprimés par la cellule à insuline

## 1. Les îlots de Langerhans

Le pancréas humain est composé de 1-2 millions d'îlots de Langerhans, localisés au travers de l'organe.

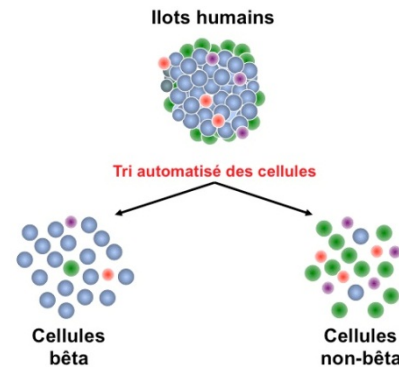
Le Centre de l'isolation des cellules et de transplantation des Hôpitaux universitaires de Genève arrive à digérer le pancréas afin de libérer et isoler les îlots.

Chaque îlot est composé d'environ 2,000 cellules:

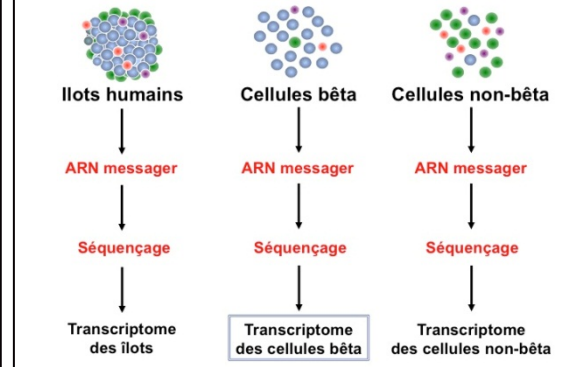


- Cellules bêta à insuline (approx. 60%)
- Cellules alpha à glucagon (approx. 20%)
- Cellules delta à somatostatine (approx. 10%)
- Autres types de cellules

## 2. Le tri des cellules dissociées des îlots



## 3. Le séquençage de l'ARN des cellules triées





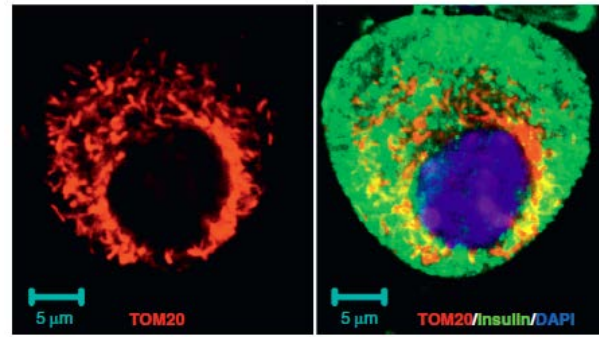
# Les usines énergétiques de la cellule à insuline

Les mitochondries sont de petites usines à énergie logées dans toutes les cellules de notre corps. Elles remplissent également des fonctions - encore mal connues - spécifiques à chaque organe.

Dans le cas de la cellule spécialisée dans la production d'insuline, l'étude du Prof. Pierre Maechler et de son équipe montre qu'un gène (*Phb2*) joue un rôle essentiel dans le maintien de la fonction des mitochondries dans ces cellules. La perte de ce gène conduit à des dommages au niveau des mitochondries, altérant la fonction et la survie des cellules à insuline, et permettant ainsi au diabète de se développer progressivement.

Cette étude démontre donc le lien spécifique qui lie la fonction des mitochondries et l'intégrité cellulaire. L'une des manières de prévenir l'apparition du diabète peut donc passer par la préservation des mitochondries.

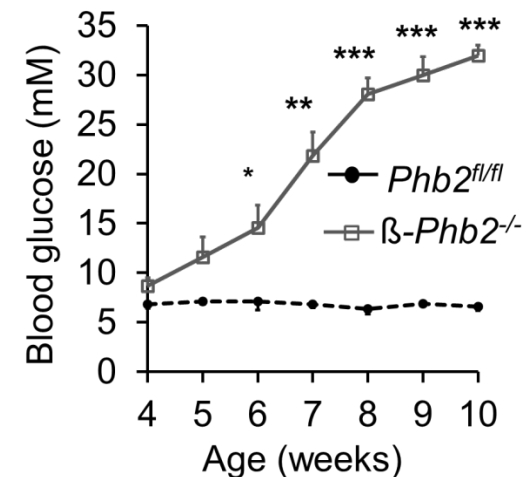
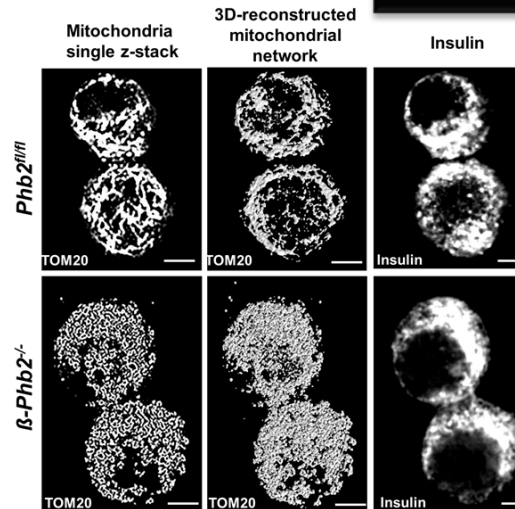
**Référence:** Loss of Prohibitin Induces Mitochondrial Damages Altering  $\beta$ -Cell Function and Survival and Is Responsible for Gradual Diabetes Development. Supale S, Thorel F, Merkwirth C, Gjinovci A, Herrera PL, Scorrano L, Meda P, Langer T, Maechler P. *Diabetes*. 2013;62:3488-99.



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Une cellule à insuline  
Rouge: les mitochondries  
Vert: l'insuline  
Bleu: le noyau de la cellule

## $\beta$ -*Phb2*<sup>-/-</sup>: mitochondries mutées





# L'horloge de la cellule à insuline

Tous les organismes vivants fonctionnent selon un rythme circadien, ou rythme biologique, qui leur est propre et qui s'inscrit sur une durée de 24 heures environ. Les organes, en phase avec leur propre cycle métabolique, interagissent entre eux. L'influence d'un cycle sur l'autre est donc cruciale pour le fonctionnement adéquat de l'organisme.

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique principalement caractérisée par une hyperglycémie liée à une résistance à l'insuline et par la défaillance des cellules  $\beta$  du pancréas responsables de la sécrétion d'insuline. Lorsque ces cellules ont un fonctionnement défectueux, le métabolisme du sucre est moins efficace, ce qui se répercute sur les cellules du tissu adipeux, des muscles et du foie. L'étude de la Dre Charna Dibner et de son équipe vise à comprendre le cycle circadien des cellules du pancréas pour proposer de nouvelles thérapies contre le diabète de type 2.

En effet, l'analyse du cycle circadien des cellules  $\beta$  et non- $\beta$  du pancréas, l'analyse des cellules musculaires, ainsi que la compréhension de leur interaction rythmique pourraient être une clef pour expliquer le dysfonctionnement métabolique dans le diabète et permettre de développer des thérapies modulant le cycle circadien.

**Référence:** Autonomous and self-sustained circadian oscillators displayed in human islet cells. Pulimeno P, Mannic T, Sage D, Giovannoni L, Salmon P, Lemeille S, Giry-Laterriere M, Unser M, Bosco D, Bauer C, Morf J, Halban P, Philippe J, Dibner C. *Diabetologia*. 2013; 56:497-507.

*Cycle circadien enregistré dans la population des îlots humains (A), dans les îlots isolés (B), et dans les cellules  $\beta$  et non- $\beta$  (C)*

