



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 22 octobre 2018, 17h heure locale

Des cellules changent de métier pour contrer le diabète

En mettant en lumière la capacité d'adaptation des cellules pancréatiques afin de pallier un manque d'insuline, des chercheurs de l'UNIGE démontrent l'étendue jusqu'ici insoupçonnée de la plasticité cellulaire.

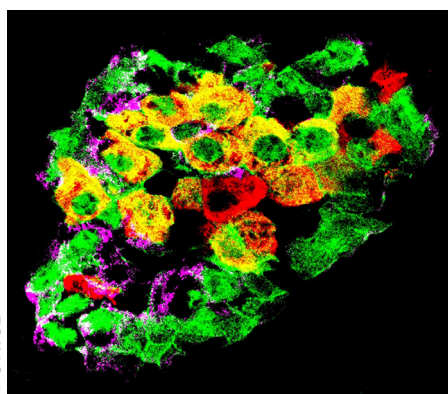
Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie persistante qui apparaît lorsque certaines cellules du pancréas – les cellules β – sont détruites ou ne sont plus capables de sécréter de l'insuline. Des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) sont parvenus à montrer comment une partie des cellules α et δ du pancréas, qui produisent habituellement d'autres hormones, peuvent prendre le relais des cellules β endommagées en se mettant à produire de l'insuline. En observant comment ces cellules parviennent à modifier leur fonction en changeant partiellement d'identité, les chercheurs ont découvert un phénomène de plasticité cellulaire inconnu jusqu'ici. Au-delà du pancréas, cela pourrait concerner bon nombre de nos cellules. Ces résultats, à découvrir dans *Nature Cell Biology*, permettent d'envisager des stratégies thérapeutiques entièrement nouvelles qui feraient appel aux capacités régénératrices du corps.

Le pancréas abrite plusieurs types de cellules qui ont pour fonction de produire différentes hormones responsables de la régulation du taux de sucre dans le sang. Il s'agit essentiellement des cellules α , productrices de glucagon, des cellules β , productrices d'insuline, et des cellules δ , productrices de somatostatine, une hormone qui agit comme régulateur local de contrôle de l'activité des cellules α et β . Ces cellules sont agglomérées en petits amas connus sous le nom d'îlots pancréatiques. Le glucagon promeut l'augmentation du sucre sanguin, alors que l'insuline a l'effet contraire. Chez les patients souffrant de diabète, en l'absence de cellules β fonctionnelles, le taux de sucre dans le sang est perpétuellement trop élevé.

A la Faculté de médecine de l'UNIGE, le professeur Pedro Herrera et son équipe avaient, il y a quelques années, démontré l'existence d'une capacité naturelle de régénérescence des cellules productrices d'insuline: chez des souris dépourvues de cellules β , de nouvelles cellules productrices d'insuline apparaissent spontanément. Certaines cellules pancréatiques sont ainsi capables de se reprogrammer pour apprendre à sécréter de l'insuline. «Ce phénomène ne concerne cependant que 1 à 2% des cellules α et δ . Pourquoi certaines cellules opèrent-elles cette conversion et d'autres pas ? Et surtout, serait-il possible de l'encourager ? Ce sont les questions qui sont au cœur de nos travaux», détaille le professeur Herrera.

Une modification d'origine locale

Les scientifiques ont commencé par effectuer des analyses d'expression génique avant et après la disparition des cellules β . Ils ont observé, chez les cellules α , des changements à première vue opposés : l'augmentation du taux d'expression de certains gènes typiques des cellules productrices d'insuline, mais aussi, et en même temps, celle de certains gènes typiques des cellules productrices de glucagon. Le fonctionnement normal des cellules à glucagon est lié à la présence d'insuline : elles possèdent à



Ilot pancréatique de souris dans lequel les cellules productrices de glucagon (violet), appelées alpha, ont été marquées avec un traceur fluorescent (vert). Quelques cellules alpha ont commencé à produire de l'insuline (rouge), et deviennent donc jaunes (superposition des couleurs vert et rouge).

Illustrations haute définition

leur surface des récepteurs ayant pour fonction de la détecter. Par conséquent, ce fonctionnement est perturbé lorsqu'on détruit les cellules β .

Mais quel est le signal qui induit la conversion cellulaire ? Pour tester leurs différentes hypothèses, les chercheurs ont transplanté des îlots pancréatiques chez des souris normales. Première hypothèse: l'hyperglycémie. Chez les souris greffées mais non diabétiques, dont les cellules β restent parfaitement fonctionnelles et qui ne souffrent pas d'hyperglycémie, certaines cellules α du greffon se sont mises à produire de l'insuline lorsque l'on a induit la mort des cellules β dans les îlots transplantés. Ce n'est donc pas l'hyperglycémie qui entraîne cette réaffectation cellulaire. Cette plasticité n'est pas non plus dépendante de l'environnement cellulaire autour des îlots, puisque les cellules α se convertissent également après la perte des cellules β dans des îlots greffés sous la capsule rénale. Seule explication: la capacité de reprogrammation est intrinsèque à l'îlot pancréatique où se trouvent ces cellules. «Ainsi, dans le même greffon, seuls les îlots dépourvus de cellules β ont vu une reprogrammation s'effectuer. Par contre, aucune conversion cellulaire n'a lieu dans les îlots voisins contenant toutes leurs cellules β », indique Pedro Herrera.

Des signaux perturbés

Les chercheurs ont ensuite bloqué dans les cellules α les récepteurs de surface permettant de détecter la présence d'insuline chez des souris non diabétiques. Une partie de ces cellules α s'est alors mise à produire de l'insuline. L'insuline elle-même agirait donc comme un frein empêchant la reprogrammation des cellules α . «En administrant un médicament antagoniste de l'insuline, nous avons pu augmenter de 1 à 5% le nombre de cellules α qui se sont mises à produire de l'insuline. Ce faisant, ces cellules deviennent hybrides: elles changent partiellement d'identité, et le phénomène est réversible en fonction des circonstances environnant les cellules. Maintenant que nous commençons à comprendre les mécanismes de cette plasticité cellulaire, nous pensons que cette capacité de transformation pourrait être exploitée à l'avenir pour proposer de nouveaux traitements.»

Toutes les cellules seraient potentiellement concernées

Si les travaux du professeur Herrera se concentrent sur les cellules du pancréas, le même phénomène pourrait s'appliquer à bon nombre de cellules du corps. Ainsi, l'idée que les cellules une fois différenciées restent stables à jamais se trouve aujourd'hui remise en cause. «Ce que nous montrons, c'est que l'état de différenciation d'une cellule donnée n'est pas gravé dans le marbre. L'identité des cellules, à tous les stades de la vie, est modulée par leur environnement immédiat, notamment par le biais de signaux inhibiteurs. Le maintien de l'identité cellulaire est donc un processus actif d'inhibition, tout au long de la vie de la cellule, et non un état intrinsèque ou passif de la différenciation. Cette faculté des cellules déjà spécialisées à changer de fonction pourrait se révéler capitale dans bien d'autres pathologies dues à une mort cellulaire massive ou inappropriée, comme par exemple la maladie d'Alzheimer ou l'infarctus du myocarde,» conclut le professeur Herrera.

contact

Pedro Herrera

Professeur ordinaire
au Département de médecine
génétique et développement &
au Centre facultaire du diabète
Faculté de médecine

+41 22 379 52 25

Pedro.Herrera@unige.ch

DOI: 10.1038/s41556-018-0216-y

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch