

Paris, le 18 décembre 2012

Information presse**Le rôle des cellules immunitaires innées dans le développement du diabète de type 1**

Julien Diana, Yannick Simoni de l'équipe "Mécanismes immunitaires du Diabète de Type 1 » (Inserm/Université Paris Descartes), dirigée par Agnès Lehuen, viennent de publier les résultats de leurs travaux dans la revue *Nature Medicine* sur le diabète du type 1, maladie caractérisée par l'autodestruction des cellules β pancréatiques productrices d'insuline. Les chercheurs révèlent le rôle des cellules immunitaires innées, en particulier les cellules dendritiques, qui entraînent l'activation des lymphocytes T tueurs dirigés contre les cellules β pancréatiques. Ces résultats obtenus chez la souris permettent d'envisager de nouvelles pistes pour réguler cette réaction auto-immune générée par les cellules immunitaires innées.

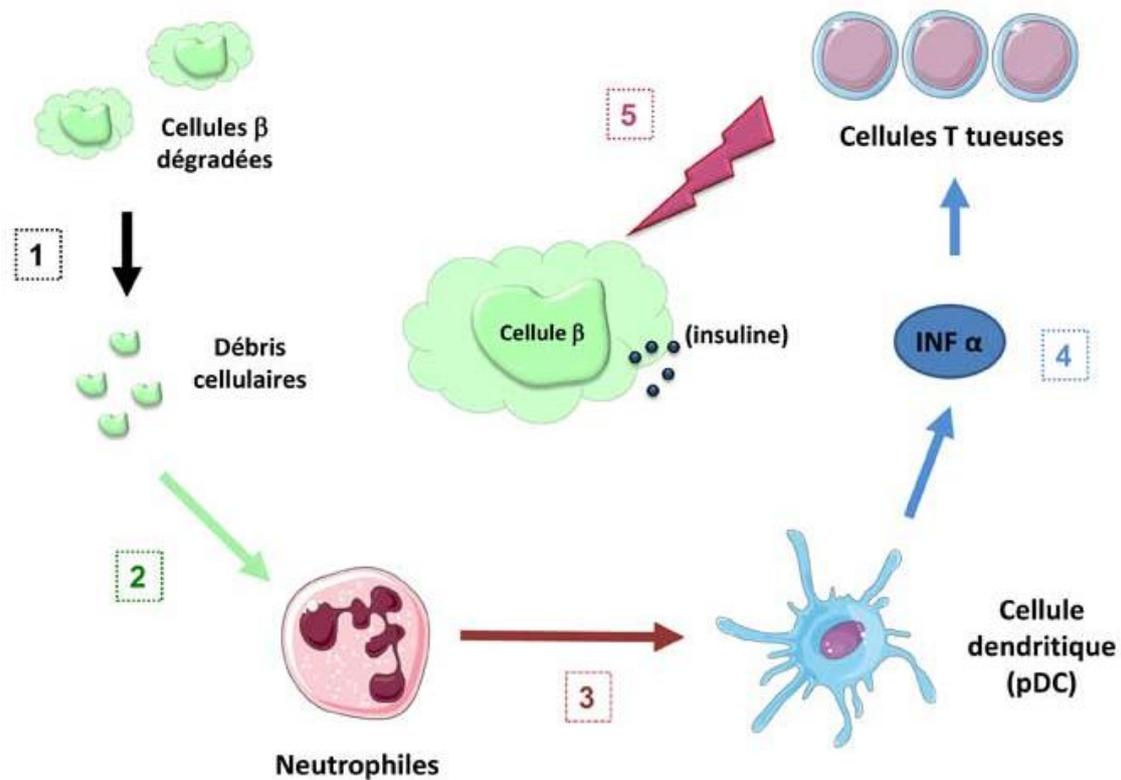
Le diabète de type 1, ou diabète insulino-dépendant, est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β pancréatiques, productrices d'insuline, présentes au sein des îlots de Langerhans au niveau du pancréas. La particularité de ce type de diabète réside dans le fait que ces cellules sont détruites par les lymphocytes T tueurs du système immunitaire du patient. Il s'agit d'une réaction auto-immune. De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle de ces lymphocytes T autoréactifs dans la mort des cellules β pancréatiques. Toutefois les mécanismes impliqués dans l'activation initiale du système immunitaire, qui déclenche la cascade d'événements conduisant à la mort des cellules, sont encore mal définis.

Les travaux de l'équipe " Mécanismes immunitaires du diabète de Type 1" (Inserm/Université Paris Descartes) chez des souris NOD (Non obese diabetic), modèle utilisé pour l'étude du diabète de type 1, révèlent le rôle essentiel des cellules du système immunitaire inné¹ qui n'avaient jusqu'à lors pas été impliquées dans le diabète. On savait que celles-ci jouaient un rôle dans d'autres pathologies auto-immunes telles que le lupus ou le psoriasis. Dans cette étude, les chercheurs sont parvenus à décrire les mécanismes qui initient l'activation des lymphocytes T dirigés contre les cellules β pancréatiques.

Le système immunitaire inné est activé en temps normal lors d'une infection. On observe alors le recrutement et l'activation des neutrophiles et des cellules dendritiques qui constituent les premières étapes de la réponse immunitaire. De façon anormale chez les souris diabétiques NOD, la mort physiologique naturelle des cellules β pancréatiques, qui survient au cours du développement, induit une réponse auto-immune innée dans le pancréas. Les chercheurs détaillent la mise en place d'une cascade d'activation de ces cellules immunitaires innées dans les îlots de Langerhans.

¹ Système présent dès la naissance qui permet d'initier une réponse immunitaire lors d'une infection, quel que soit le soit l'agent infectieux concerné. Il se distingue du système immunitaire "acquis" ou dit "adaptatif" qui est une réponse spécifique impliquant la reconnaissance de l'agent infectieux et la mise en mémoire de l'événement infectieux.

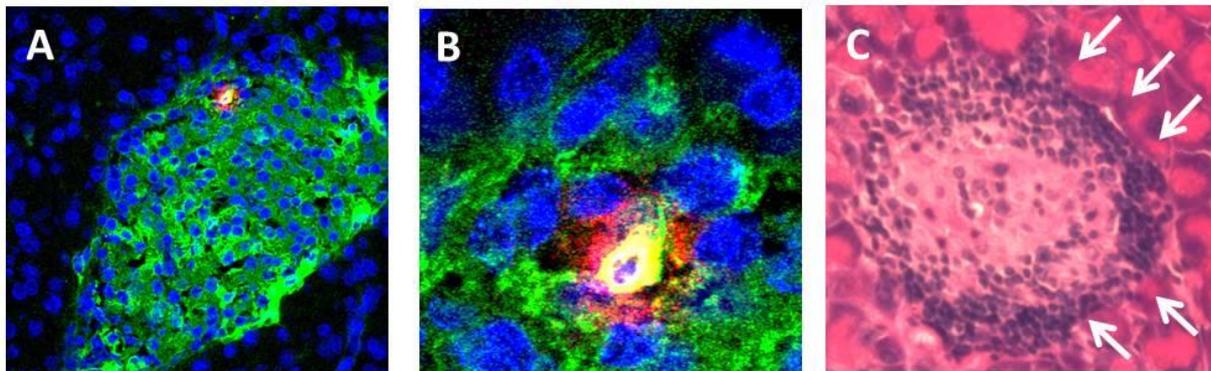
Activation du système immunitaire conduisant à la mort des cellules β



©Inserm / Agnès Lehuen - Juliette Hardy

La dégradation naturelle des cellules β (1) laisse dans les tissus des débris cellulaires qui activent anormalement les neutrophiles (2). Ces cellules d'alerte du système immunitaire informent les cellules dendritiques (pDC) (3) qui provoquent à leur tour la production d'interférons $\text{INF } \alpha$, une molécule d'alerte (4). L'interféron α stimule alors les lymphocytes T qui, en reconnaissant les cellules β pancréatiques fonctionnelles, induisent la mort de ces cellules (5).

Les cellules immunitaires innées et les cellules T tueuses dans les îlots de Langerhans



©Inserm / Yannick Simoni

A-B) Photographies en fluorescence d'un îlot pancréatique (vert) et zoom (B) sur un neutrophile (jaune) produisant une molécule activatrice (rouge)
 C) Photographie d'îlots de souris non traitées où l'on observe les cellules T tueuses (flèches blanches)

"Nous avons observé chez les souris que des traitements empêchant l'activation de ces cellules immunitaires innées, les neutrophiles et les cellules dendritiques, prévient la survenue du diabète en inhibant l'apparition des réponses T auto-immunes contre le pancréas" explique Agnès Lehuen, responsable de l'équipe Inserm.

Ces résultats montrent pour la première fois le rôle important des cellules immunitaires innées dans la cascade d'évènements qui mène au développement du diabète de type 1. Les chercheurs poursuivent leurs travaux pour comprendre comment réguler cette réaction auto-immune en ciblant les cellules dendritiques sans compromettre le système immunitaire inné, essentiel en cas d'infection. Plusieurs pistes sont menées pour tenter de réguler la production de la molécule d'alerte INF α qui précède l'activation des cellules T tueuses, par exemple en ciblant spécifiquement certaines voies d'activation des cellules dendritiques pDC.

"De telles approches thérapeutiques sont actuellement testées dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus et le psoriasis. Ces traitements innovants pourraient être utiles dans la prévention du diabète de type 1. Toutefois, il est nécessaire de réaliser au préalable des études chez les patients diabétiques et pré-diabétiques pour mieux appréhender la fonction de ces cellules immunitaires innées, qui jusqu'alors étaient peu étudiées dans le diabète auto-immun," conclue Agnès Lehuen.

Ces travaux ont bénéficié d'un financement du LabEx INFLAMEX dans le cadre des investissements d'avenir et de la région île de France.

Sources

[Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes](#)

Julien Diana^{1,2,6}, Yannick Simoni^{1,2,6}, Laetitia Furio^{2,3,6}, Lucie Beaudoin^{1,2}, Birgitta Agerberth⁴, Franck Barrat⁵ & Agnès Lehuen^{1,2}

1Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U986, Paris, France.

2University Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, France.

3INSERM, U781, Necker Hospital, Paris, France.

4Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

5Dynavax Technologies Corporation, Berkeley, California, USA.

6These authors contributed equally to this work.

[Nature Medicine, 16 décembre 2012](#)

Doi: 10.1038/nm3042

Contact chercheur

Agnès Lehuen

Directeur de l'équipe Inserm " Mécanismes immunitaires du diabète de Type 1 "

Unité Inserm 986 "Immunologie et génétique du diabète de type 1, génétique multifactorielle en endocrinologie pédiatrique"

Hôpital Saint Vincent de Paul/Cochin

Bâtiment Petit

82 Avenue Denfert-Rochereau

75014 Paris

+ 33 (0)1 43 21 73 84

Agnes.Lehuen@inserm.fr

Contact presse

Juliette Hardy

presse@inserm.fr