



FFRD : 6 ans déjà

Le tube digestif au cœur des nouveaux projets

Un quart des projets portés par la Fondation franco-phonie pour la recherche sur le diabète (FFRD) depuis 6 ans portait déjà sur le tube digestif et son implication dans la régulation métabolique. La Fondation a choisi cette année trois nouveaux projets de recherche en lien avec ce même organe et plus largement le système digestif.

Les probiotiques comme nouveau traitement du diabète de type 2

Le projet PROTODIAB conduit par Hubert Vidal (Directeur de recherche INSERM, chef du laboratoire CarMeN U1060, université de Lyon) a pour but d'identifier de nouvelles souches bactériennes pouvant être utilisées comme probiotiques pour le traitement du diabète de type 2. Le microbiote représente plus de 100 000 milliards de bactéries appartenant à environ 1 500 espèces. À lui seul, ce microbiote renferme 150 fois plus de gènes que l'être humain. Le microbiote

intestinal a un rôle majeur dans les fonctions de digestion des aliments et de barrière. Le diabète de type 2 est associé à un déséquilibre, qualitatif et quantitatif du microbiote, qualifié de dysbiose. L'approche choisie par le laboratoire de recherche est celle des probiotiques. La méthode pour qualifier les souches bactériennes ayant des propriétés antidiabétiques consiste en un criblage fonctionnel chez la drosophile, qui possède un intestin très simple, ce qui permet de tester chaque souche bactérienne séparément. Une fois identifiées les souches bactériennes, elles seront testées dans un modèle plus classique de souris diabétique. Actuellement, 24 nouvelles souches bactériennes à potentiel antidiabétique ont été identifiées sur le modèle de drosophile rendue diabétique. Le laboratoire essaie de les cultiver pour pouvoir disposer d'une quantité suffisante. La dernière phase sera un essai clinique pour évaluer l'efficacité des souches bactériennes, soit isolées, soit associées chez des patients diabétiques. À terme,

le probiotique pourrait être associé à des thérapeutiques anti-hyperglycémiques déjà connues, permettant d'en réduire la dose efficace.

Dihydrocéramides : nouveaux acteurs impliqués dans la progression vers la stéatohépatite non alcoolique et le diabète de type 2

Ce projet porté par Fabienne Foufelle (chef de l'équipe « Pathogenèse cellulaire et clinique du diabète de type 2 », Centre de recherche des Cordeliers, Paris) s'intéresse à l'insulinorésistance, composante majeure du diabète de type 2, où les lipides jouent un rôle majeur. Parmi ces lipides, les céramides ont, outre leur participation à la composition des membranes, un rôle dans la signalisation. Les céramides sont synthétisées dans la cellule à partir du palmitate ; normalement elles ne s'accumulent pas

et sont transformées en sphingomyélines. Les patients diabétiques n'ont pas d'augmentation des céramides mais de dihydrocéramides, qui sont un biomarqueur prédictif du diabète et associés à la stéatose hépatique et à la protéine C réactive. L'objectif du projet de recherche est de découvrir l'origine des dihydrocéramides, avec pour hypothèse qu'elles sont synthétisées par le foie, la nature des particules circulantes qui les transportent et leur rôle (périphérique ? hépatique ?). Elles pourraient intervenir dans l'insulinorésistance, la stéatose hépatique et être des biomarqueurs de la progression vers la NASH et le diabète de type 2.

Interaction entre cellules MAIT, microbiote et muqueuse dans le développement du diabète de type 1 chez l'enfant

L'équipe d'Agnès Lehuen (Directeur de recherche CNRS, Inserm 1016, Directeur du département « Endocrinologie, métabolisme et diabète », Institut Cochin, Paris) a déjà révélé l'apparition d'altérations des cellules MAIT (*mucosal associated invariant T*)

avant le diagnostic de diabète de type 1. Ces cellules T innées, enrichies dans l'intestin, reconnaissent particulièrement le microbiote (*via* des dérivés de la synthèse de riboflavine produits par les bactéries et présentés par la molécule MRI) et contrôlent l'intégrité de l'intestin *via* la production de cytokines ; elles sont absentes chez les animaux axéniques. Les enfants diabétiques de type 1 ont environ 10 fois moins de cellules MAIT circulantes. En outre ces cellules sont très différentes chez les patients comparativement aux sujets sains. Le projet du laboratoire vise à étudier de façon prospective les modifications des cellules MAIT (fréquence, phénotype, fonction) en lien avec le microbiote intestinal, l'intégrité de la muqueuse intestinale et la présence de virus Coxsackie, chez des enfants à risque de développer un diabète de type 1 (apparentés) et au moment du diagnostic, comparativement à des sujets témoins. L'objectif final serait d'intervenir plus précocement en développant des stratégies d'induction de tolérance aux antigènes de la cellule bêta en favorisant la production locale de cellules T régulatrices. ♦

M. DEKER
D'après une conférence de presse FFRD