



Avec l'arrivée de la chaleur, beaucoup de familles partent en vacances en profitant des congés, mais vous êtes aussi nombreux à profiter du temps libre pour effectuer les visites pédiatriques. Nous vous remercions beaucoup pour votre fidélité et engagement et nous vous souhaitons un agréable été.

L'Equipe TRAKR

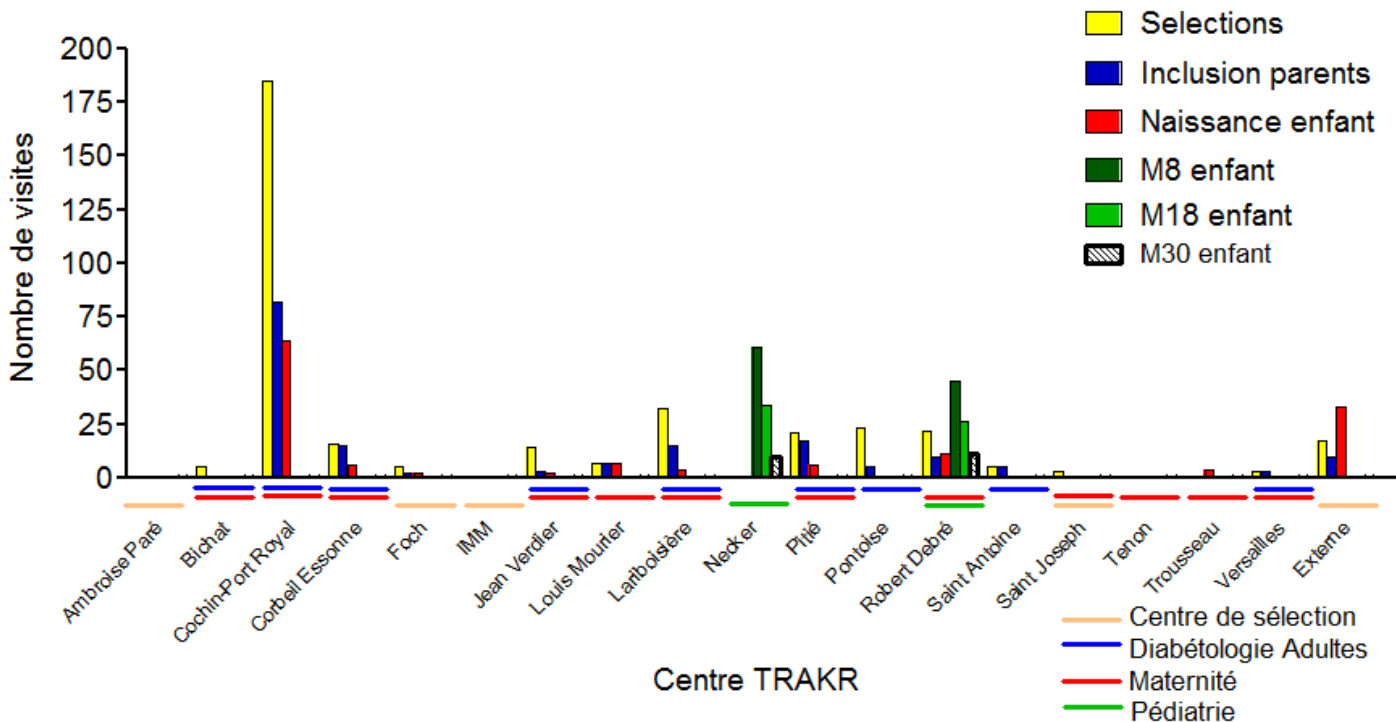
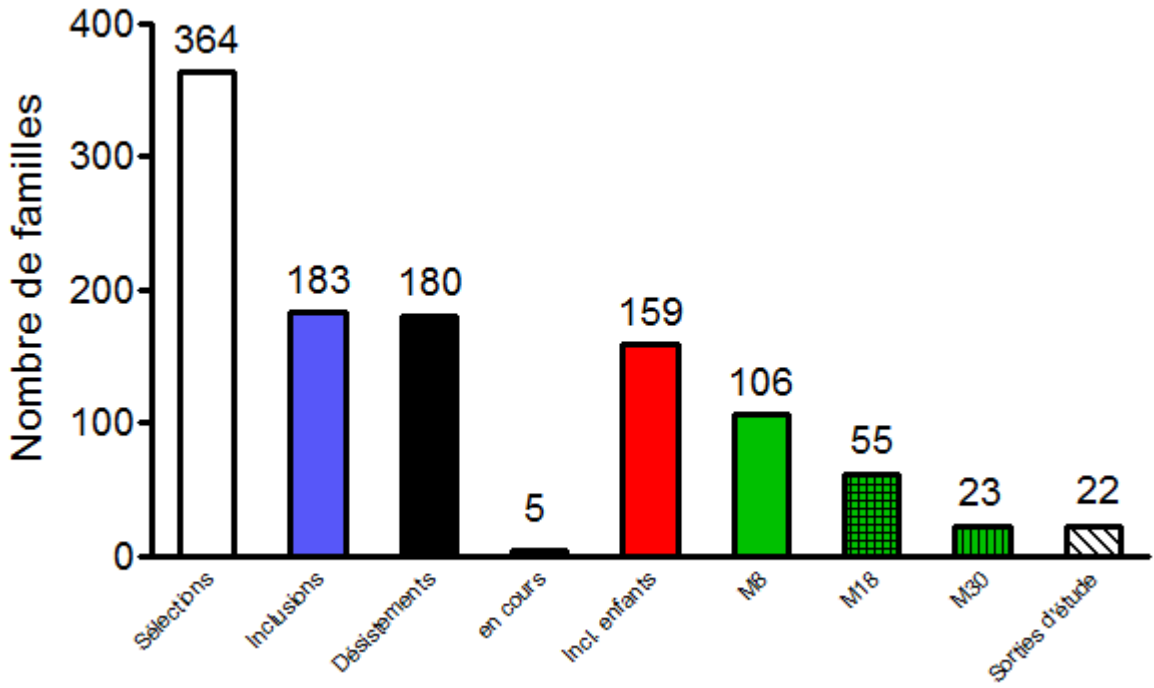
Sommaire

Le mot du Responsable Scientifique.....	1
TRAKR en chiffres	2
Parlons science.....	3, 4

TRAKR en chiffres

Nous vous présentons l'évolution des inclusions et des visites de suivi depuis le démarrage de l'étude. 183 familles participent à l'étude TRAKR. A ce jour, 106 visites à 8 mois (M8), 55 à 18 mois (M18) et 23 à 30 mois (M30) ont déjà été effectuées dans les centres de Necker et Robert Debré. Plusieurs autres visites sont prévues dans les prochaines semaines. Le deuxième graphique montre l'activité de chaque centre pour les sélections, les visites d'inclusion, de naissance et les visites pédiatriques.

Un grand MERCI à tous.



Vous avez des questions? Nous sommes à votre écoute. N'hésitez pas à nous contacter par mail (trakrstudy@gmail.com) ou par téléphone (01 76 53 55 85).





Aurore PAIS MD, étudiante Master 2

Parlons Science



Le Diabète de type 1 : l'origine de la maladie est-elle dans la cellule β plutôt que dans l'auto-immunité ?

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire se dérègle et se retourne contre les cellules β du pancréas sécrétrices d'insuline conduisant à leur destruction. Plusieurs biomarqueurs du DT1 sont connus, à savoir les anticorps dirigés contre la cellule β pancréatique qui sont les témoins de la réaction auto-immune. Néanmoins ils ne sont pas parfaits, premièrement parce qu'ils ne sont pas présents chez tous les malades et deuxièmement parce qu'ils ne sont pas directement responsables de la destruction des cellules β du pancréas. Les principaux responsables de cette destruction sont des cellules immunitaires appelés lymphocytes T. Ils s'attaquent aux cellules β après reconnaissance de fragments protéiques, aussi appelés peptides, présentés à leur surface (Fig. 1). Dans le cadre du DT1, l'inflammation du pancréas tend à modifier le nombre et la nature de ces peptides. Et à l'heure actuelle les peptides présentés par la cellule β qui sont reconnus par les lymphocytes T ne sont pas connus. Notre laboratoire a donc mené des travaux de recherche visant à identifier les peptides cibles de l'auto-immunité dans le DT1. Ces données ont été récemment publiées sur la revue *Cell Metabolism*.

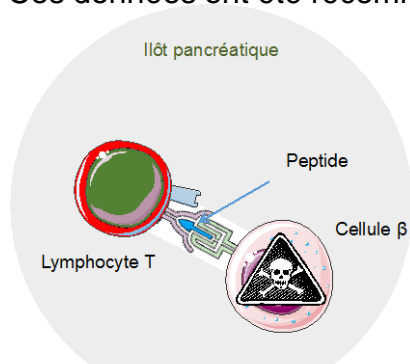


Figure 1. Lymphocyte T auto-réactif au sein d'un îlot pancréatique reconnaissant un peptide de la cellule β présenté à sa surface et conduisant à sa destruction.

Tout d'abord, une liste de peptides candidats a été établie par deux méthodes : soit à partir de peptides retrouvés à la surface de cellules β cultivées *in vitro*, soit à partir d'étude des gènes exprimés dans la cellule β . Ces deux méthodes d'identification ont été appliquées à des cellules β maintenues au repos ou exposées à des conditions inflammatoires mimant l'environnement dans lequel elles se trouvent chez un patient DT1. Cela a permis d'identifier des nouveaux peptides présentés uniquement par la cellule β inflammatoire. Pour la première fois, cette recherche s'intéresse à étudier un grand nombre de peptides quasi-spécifiques de la cellule β , dont plusieurs dérivent de protéines constituant les granules de sécrétion de l'insuline.

Dans un second temps, nous avons testé chacun de ces peptides pour vérifier l'existence d'un répertoire de lymphocytes T capables de les reconnaître dans le sang des sujets sains et des patients DT1. Il en ressort que ces peptides sont reconnus par des lymphocytes T auto-réactifs présents en même quantité chez les patients diabétiques et les sujets sains. Ces lymphocytes sont rares (environ 1-50 par million) et possèdent des caractéristiques similaires de lymphocytes 'naïfs' (ce qui signifie qu'ils n'ont jamais rencontré leur peptide cible) chez les malades et chez les sujets sains. En d'autres termes, il semblerait qu'il existe une forme 'd'auto-immunité bénigne' chez tous les individus. Puis, nous nous sommes intéressés directement au pancréas. Nous avons constaté que, lorsqu'on regarde dans l'organe cible, ces mêmes lymphocytes ont un caractère 'mémoire' (c'est à dire, qu'ils ont déjà rencontré leur peptide cible) et sont retrouvés exclusivement chez les patients DT1 (Fig.2). En d'autres termes, la fraction de lymphocytes activement engagée dans la réponse auto-immune semble être séquestrée dans le pancréas des patients.

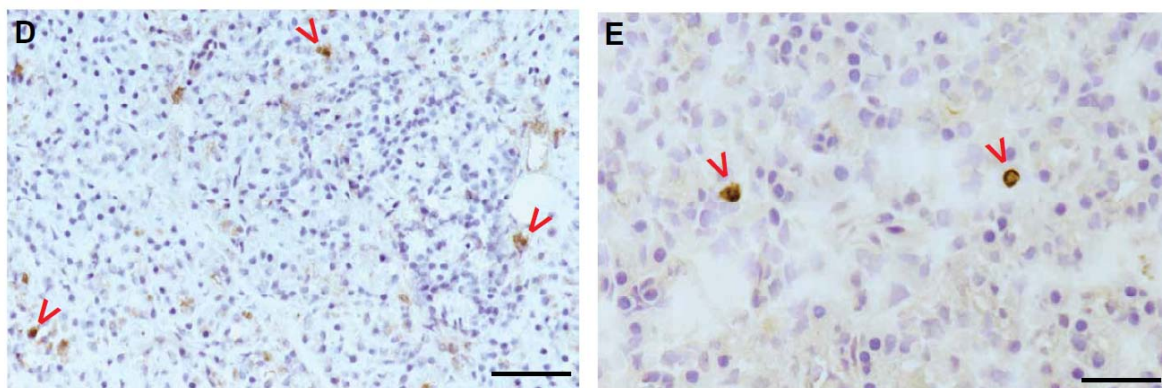


Figure 2. Présence de lymphocytes T auto-réactifs reconnaissant les peptides sélectionnés dans le pancréas de patients diabétiques de type 1 (flèches rouges).

L'interprétation de cette observation est que la différence entre malades et sujets sains pourrait se trouver plutôt dans la cellule β que dans les lymphocytes T. En effet, l'hypothèse est que chez les malades, cette 'auto-immunité bénigne' progresse vers la pathologie dans le contexte de l'inflammation du pancréas qui modifie l'image immunitaire de la cellule β . Ainsi, en présentant à sa surface des peptides inhabituels et en grande quantité, elle se rendrait visible et vulnérable à l'attaque des lymphocytes T. De plus, la présence de lymphocytes auto-réactifs mémoire dans le pancréas des patients DT1 et non chez les sujets sains nous laisse penser que ces lymphocytes pathogènes seraient attirés vers leur cible.

Cette recherche ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre la progression de l'auto-immunité anti-cellule β , et pour développer des nouveaux biomarqueurs et des stratégies thérapeutiques. Le diabète de type 1 pourrait bien être une maladie de l'auto-immunité, mais aussi de la cellule β !