► Le diabète de type 1 affecte un nombre croissant de personnes dans le monde. Cette pathologie est causée par la destruction sélective des cellules β pancréatiques par le système immunitaire. Leur disparition entraîne une hyperglycémie chronique qui peut induire divers types de complications vasculaires. Malgré une supplémentation en insuline exogène, les patients souffrant de diabète de type 1 ont une espérance de vie réduite due à l'incapacité de ce traitement à contrôler le niveau de glycémie de façon optimale. La transplantation d'îlots pancréatiques est également possible, mais le nombre réduit de donneurs et l'immunosuppression requise lors de la greffe limitent l'utilisation de cette approche. Par conséquent, l'exploration de nouvelles voies thérapeutiques visant à générer des cellules β fonctionnelles revêt un intérêt grandissant. Dans cette revue, nous décrivons de nouvelles approches visant à convertir différents types cellulaires pancréatiques, tels que les cellules acinaires, canaux ou endocrines, en cellules β . Des résultats dans ce domaine pourraient clairement ouvrir de nouveaux horizons thérapeutiques pour traiter le diabète de type 1. ◀

Le pancréas joue un rôle prépondérant dans le maintien de l'équilibre nutritionnel par la sécrétion d'enzymes et d'hormones. Cet organe inclut trois types cellulaires principaux : les cellules acinaires (produisant des enzymes digestives), les cellules canaux (formant un réseau de canaux assurant le transport des enzymes digestives vers l'intestin) et les cellules endocrines (sécrétant diverses hormones). Les cellules endocrines sont organisées en îlots appelés îlots de Langerhans : on y trouve cinq sous-types cellulaires : les cellules α , β , δ , ϵ et PP, synthétisant respectivement les hor-

Diabète : approches thérapeutiques émergentes

Reprogrammation des cellules pancréatiques en cellules β

Andhira Vieira¹, Noémie Druelle¹, Monica Courtney,
Fabio Avolio, Nouha Ben-Othman, Anja Pfeifer,
Elisabet Gjernes, Biljana Faurite, Patrick Collombat

Université Nice-Sophia Antipolis,
06100 Nice, France ;
Inserm, iBV, U1091,
06100 Nice, France ;
CNRS, iBV, UMR 7277,
06100 Nice, France.

¹Ces auteurs ont contribué de
façon équivalente à cette étude.
patrick.collombat@unice.fr

mones glucagon, insuline, somatostatine, ghréline et PP (polypeptide pancréatique) [1]. Le glucagon et l'insuline jouent un rôle clé dans la régulation de la glycémie : le glucagon promeut une augmentation de la glycémie en cas de baisse du glucose sanguin ; l'insuline, hormone hypoglycémisante, est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie.

Le diabète de type 1, une maladie qui touche plus de 30 millions de personnes dans le monde, résulte d'un dérèglement du système immunitaire qui conduit à la destruction sélective des cellules β pancréatiques sécrétrices d'insuline. La perte de ces cellules (et donc de la capacité de sécrétion d'insuline) entraîne une hyperglycémie chronique qui, sans traitement, peut conduire à de graves dommages micro- et macrovasculaires. Ces derniers confèrent des risques accrus de cécité, de complications rénales et/ou d'amputation. Fort heureusement, des traitements permettent de pallier le manque d'insuline chez ces patients, traitements qui restent malgré tout imparfaits. Ainsi, l'injection quotidienne d'insuline exogène permet de compenser la déficience en cette hormone. Cependant, cette approche ne permet pas une régulation fine de la glycémie et peut entraîner de fortes variations du taux de glucose sanguin (en fonction de l'activité physique, de l'âge, des prises alimentaires ou lors d'une grossesse). De même, la transplantation d'îlots de Langerhans, si elle permet le remplacement des cellules β chez les diabétiques, reste peu utilisée.

Cet article fait partie du numéro thématique « Diabète : approches thérapeutiques émergentes ».

En effet, elle nécessite, pour chaque receveur, deux à quatre donneurs compatibles, et les traitements immunosuppresseurs ont souvent un effet diabétoène (ils sont toxiques pour les cellules β) et peuvent entraîner des risques d'infections secondaires [2, 3]. Il est également important de noter que malgré les thérapies actuelles, l'espérance de vie des patients atteints de diabète de type 1 est réduite de huit ans par rapport à celle des sujets non diabétiques [4]. Il est donc clair que la recherche d'autres thérapies s'impose.

Les recherches actuelles s'orientent vers la découverte de traitements alternatifs, le but ultime étant la protection des cellules β de l'attaque immunitaire et/ou leur remplacement. Dans ce dernier cas, de nombreux laboratoires tentent d'induire la genèse de cellules β *in vitro* ou *in vivo* à partir de différentes sources cellulaires, telles que les cellules souches embryonnaires [24, 25], adultes et/ou induites [5, 6, 24, 25] (→).

L'idée sous-tendant ces approches est de mimer le développement embryonnaire des cellules β . Bien que d'énormes progrès aient été accomplis au cours des dix dernières années, les cellules endocrines obtenues *in vitro*, notamment β , n'ont pas une maturité fonctionnelle suffisante pour une application thérapeutique. Il est donc clair que nos connaissances des mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse des cellules β doivent être améliorées pour atteindre l'efficacité thérapeutique requise.

Comprendre le programme développemental des cellules endocrines

Au cours du développement embryonnaire, la coopération de nombreux facteurs de transcription est requise pour la spécification de cellules souches en progéniteurs successivement endodermiques, pancréatiques, endocrines, puis finalement en cellules α , β , δ , ϵ ou PP (Figure 1) [25]. Des approches de gain/perte de fonction chez la souris, principal modèle expérimental, ont démontré l'implication de plusieurs facteurs de transcription dans la promotion de la différenciation de certaines cellules de l'endoderme en épithélium pancréatique. Parmi eux, *Pdx1* (*pancreatic and duodenal homeobox 1*) joue un rôle d'importance, sa perte induisant une agénésie précoce du pancréas chez la souris, mais aussi chez l'homme. En aval, un autre facteur de transcription, *Neurog3* (*neurogenin 3*), induit la spécification des précurseurs pancréatiques vers le lignage endocrine : ainsi, en l'absence de *Neurog3*, le pancréas est normalement développé mais totalement dépourvu de cellules endocrines [7]. Une fois le programme endocrine induit, un réseau complexe de facteurs de transcription additionnels oriente progressivement la spécification vers les différents destins endocrines. Parmi eux, *Arx* (*aristaless related homeobox*) et *Pax4* (*paired box 4*), deux facteurs de transcription appartenant à la famille des facteurs à homéodomaine, sont nécessaires à la spécification des précurseurs endocrines en cellules différenciées. Le pancréas des souris déficientes en *Arx* se caractérise par une perte de l'ensemble des cellules α et une augmentation proportionnelle du nombre de cellules β et δ [8]. C'est l'inverse en l'absence de *Pax4*, avec une perte des

cellules β et δ et un accroissement relatif du nombre de cellules α [8]. De plus amples analyses indiquent qu'au cours du développement embryonnaire, une compétition entre *Arx* et *Pax4* est à l'origine de la sélection des différents lignages endocrines, *Arx* promouvant le destin α , *Pax4* le lignage β/δ [8, 9].

Reprogrammation génétique

Plasticité des cellules α et β pancréatiques

Au cours de la genèse du pancréas, *Arx* et *Pax4* jouent donc un rôle prépondérant dans l'orientation des différents destins endocrines, mais sont-ils capables de reprogrammer des cellules matures et différenciées en d'autres types cellulaires ? Afin de répondre à cette question, nous avons tout d'abord produit des souris transgéniques permettant l'expression inductible et ectopique d'*Arx* dans des cellules β adultes [10]. Grâce à une approche de traçage de lignage, qui permet de marquer les cellules β adultes exprimant *Arx* de façon ectopique, et par là-même de suivre leur devenir, nous avons pu prouver qu'*Arx* peut convertir des cellules β adultes en cellules présentant un phénotype de cellules α . Cette découverte inattendue mit donc en exergue une plasticité inhérente des cellules β adultes jusqu'alors méconnue.

Ces résultats soulevèrent aussi la question d'une possible conversion opposée, d'un grand intérêt dans le cadre du traitement du diabète de type 1 : peut-on convertir des cellules α en cellules β ? *Arx* et *Pax4* exerçant des rôles opposés au cours du développement du pancréas, nous avons alors généré des souris transgéniques chez lesquelles *Pax4* est exprimé de façon conditionnelle et ectopique dans les cellules α dès lors que celles-ci débutent l'expression de l'hormone glucagon [11]. L'analyse de ces animaux indiqua une augmentation spectaculaire de la taille des îlots de Langerhans, qui atteignait jusqu'à six fois celle d'animaux contrôles. En outre, ces îlots contenaient un grand nombre de cellules présentant toutes les caractéristiques de cellules β normales. Par une approche de traçage de lignage, nous avons démontré qu'il s'agissait d'une conversion en cellules β des cellules α exprimant ectopiquement *Pax4*.

Régénération des cellules α

La mise en évidence de la capacité de transdifférenciation (ce terme désigne l'acquisition d'une identité alternative par des cellules différenciées via une conversion directe ne passant pas préalablement par un état de cellule souche) des cellules α pancréatiques en cellules β souleva deux questions

(→) Voir les articles de Bertrand Duvillé, et de J. Kunjom Mfopou et L. Bouwens, pages 744 et 736 de ce numéro

Figure 1. Facteurs de transcription impliqués dans la spécification des différents destins pancréatiques au cours du développement embryonnaire. **A.** Au cours du développement embryonnaire, le facteur de transcription PDX1 est requis pour la spécification de l'épithélium pancréatique. De même, HNF1β (*hepatocyte nuclear factor 1β*) participe à l'acquisition du lignage canalaire tandis que PTF1A (*pancreas transcription factor 1A*) agit sur le destin acinaire. Le devenir endocrine requiert l'activité de Neurog3. ARX et PAX4 sont deux facteurs de transcription s'inhibant mutuellement au niveau transcriptionnel : il en résulte une compétition entre ces deux facteurs. Si ARX prédomine, le destin α est favorisé. Au contraire, le lignage β est induit si PAX4 prédomine. **B, C.** Les souris déficientes en ARX présentent une augmentation du nombre de cellules β (et δ, non représentées) au détriment des cellules α, tandis que le phénotype inverse est observé lors de l'inactivation de PAX4. **D.** Il a été montré que l'expression forcée d'ARX dans les cellules β induit leur conversion en cellules α. Réciproquement, l'expression ectopique de PAX4 dans les cellules positives pour le glucagon entraîne leur conversion en cellules β fonctionnelles [10, 11].

d'intérêt : (1) même si l'ensemble des cellules α de l'îlot de Langerhans sont converties en cellules β , leur nombre est insuffisant pour expliquer l'hyperplasie des cellules β observée. Quels sont donc les mécanismes impliqués ? (2) les îlots d'animaux exprimant de façon ectopique Pax4 dans les cellules α contiennent toujours quelques cellules α localisées au voisinage des canaux pancréatiques ; se pourrait-il donc que cette détection signifie qu'il existe un processus de régénération des cellules α , précédant l'initiation de l'expression de Pax4 et leur conversion en cellules β ?

Il est intéressant de noter que plusieurs études ont fait état d'une néogenèse des cellules α en cas de perturbation de la voie de signalisation du glucagon, cette augmentation du nombre de cellules α entraînant une hypertrophie des îlots [12, 13]. Afin de confirmer le rôle du glucagon dans des processus de régénération, nous avons supplémenté (ou non) les souris transgéniques Pax4 avec du glucagon durant plusieurs semaines. De façon surprenante, l'hypertrophie des îlots normalement observée chez les animaux exprimant ectopiquement Pax4 dans les cellules α était absente chez les animaux traités avec du glucagon exogène. Ces résultats suggèrent donc que la conversion des cellules α en cellules β induite par Pax4 conduit à une déficience en glucagon, qui entraîne l'activation de mécanismes de compensation qui promeuvent la néogenèse de cellules α . Celles-ci activent alors l'expression de glucagon et, par là-même, l'expression ectopique de Pax4 qui les convertit en cellules β .

Les canaux pancréatiques : une source potentielle de précurseurs endocrines

Afin de déterminer l'origine de ces nouvelles cellules α , nous avons étudié la prolifération des cellules dans le pancréas de ces animaux, et nous avons remarqué un degré de prolifération inhabituel au niveau des cellules canalaire, souvent proches des îlots hypertrophiés. Comme nous avons déjà remarqué une localisation préférentielle des cellules α à proximité, nous nous sommes alors demandé si les canaux pancréatiques ne pourraient pas représenter une source potentielle de précurseurs à l'origine de la régénération des cellules α . De façon intéressante, une autre étude effectuée par l'équipe de Heimberg a démontré que des souris soumises à une ligature du canal pancréatique (PDL, *pancreatic duct ligation*, technique de ligature permettant de mimer les effets d'une pancréatite), peuvent mobiliser des précurseurs pancréatiques qui réactivent le gène *Neurog3* et acquièrent par la suite un devenir endocrine [14]. *Neurog3*, comme mentionné ci-dessus, est un gène impliqué dans le développement embryonnaire des cellules endocrines, et dont l'expression n'est normalement plus détectable à l'âge adulte. Néanmoins, les relations de lignage entre précurseurs canaux, cellules exprimant *Neurog3* et cellules endocrines restent floues et controversées [15, 24] (→).

Après avoir confirmé par immunomarquage la réexpression de *Neurog3* dans les cellules canalaire des animaux transgéniques exprimant Pax4 dans les cellules α , nous avons croisé ces souris avec un autre modèle transgénique, ce qui nous a permis d'observer le devenir de ces cellules canalaire [26]. Nos résultats démontrent que les cellules qui réactivent *Neurog3* adoptent un destin endocrine, et

que les cellules α néoformées sont converties en cellules β , un tel cycle de régénération conduisant à une hyperplasie des cellules β (Figure 2).

Régénération de cellules β fonctionnelles *in vivo*

Bien que les cellules β nouvellement produites présentent toutes les caractéristiques phénotypiques de véritables cellules β , il était nécessaire de tester leur fonctionnalité. Tout d'abord, nous avons effectué une charge en glucose (par voie intrapéritonéale) qui permet de stimuler la sécrétion d'insuline. Des mesures itératives de la glycémie des animaux soumis à un tel traitement, couplées à celle de l'insuline sécrétée, nous ont permis de démontrer une sécrétion accrue d'insuline et une réponse au glucose améliorée, avec un pic de glycémie moins élevé et un retour à une glycémie normale bien plus rapide que chez les animaux contrôles. Ces résultats suggèrent, d'une part, que l'insuline produite par ces cellules est fonctionnelle et, d'autre part, que l'excès d'insuline produit par ces cellules surnuméraires augmente l'efficacité du contrôle de la glycémie. Par la suite, nous avons induit un diabète de type 1 par un procédé chimique, l'injection de streptozotocine, un composé qui induit la mort des cellules β pancréatiques. Les résultats étaient étonnants : alors que les souris contrôles non transgéniques ou les souris transgéniques Pax4 les plus vieilles décédaient, les souris transgéniques les plus jeunes survivaient et leur glycémie augmentait immédiatement après le traitement puis, progressivement, retournait à un taux normal. Des analyses complémentaires démontrèrent la perte des cellules β induite par la streptozotocine, mais aussi leur régénération progressive qui expliquait le maintien à un taux normal de la glycémie et la réversion de ce diabète induit chimiquement.

Plasticité des cellules acinaires

Bien qu'il puisse être un outil intéressant dans la génération de nouvelles cellules β , le pancréas endocrine ne constitue seulement que 1 à 2 % de l'organe. La partie exocrine du pancréas, composée principalement des cellules acinaires, est très majoritaire et pourrait ainsi représenter une source attractive de précurseurs que l'on pourrait « convertir » en cellules endocrines. De récentes études ont en effet démontré la plasticité de ces cellules *in vitro* et *in vivo*, et leur capacité de transdifférenciation vers un destin endocrine [16-18]. Ainsi, les travaux de Zhou *et al.* [19] suggèrent la possibilité d'une reprogrammation des cellules acinaires différenciées. En effet, l'injection spécifique dans cette population de cellules d'adénovirus exprimant diffé-

(→) Voir l'article de B. Duverlé, page 744 de ce numéro

Figure 2. Conversion des cellules α en cellules β par expression ectopique de Pax4.

A. Représentation des îlots de Langerhans, constitués de quatre types cellulaires endocrines (synthétisant l'insuline, le glucagon, la somatostatine ou le PP), et du canal pancréatique (en beige).

B, C. Pax4 induit la conversion des cellules α en cellules productrices d'insuline.

D. Il en résulte la mobilisation de précurseurs pancréatiques dans les canaux pancréatiques, ceux-ci réexprimant le facteur pro-endocrine Neurog3.

E, F. Ces cellules Neurog3⁺ se différencient alors en cellules sécrétrices de glucagon afin de pallier le manque de glucagon provoqué par la conversion des cellules α en cellules β .

G. Les cellules α néoformées sont converties en cellules β du fait de l'expression forcée de Pax4.

H, I. Un tel cycle de régénération et de double conversion conduit à une hypertrophie de l'îlot de Langerhans provoquée par une hyperplasie des cellules β .

rentes combinaisons de facteurs de transcription (Neurog3, Pdx1 et MafA [*musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A*])) permet la conversion des cellules acinaires infectées en cellules β -like chez la souris adulte. En outre, l'équipe de L. Bouwens a montré que le traitement *in vitro* des cellules exocrines de pancréas de rat avec de l'EGF (*epidermal growth factor*) et du LIF (*leukemia inhibitory factor*) augmente la masse de cellules β [20, 25] (→).

Ces résultats restent cependant controversés, comme en témoigne l'étude de Desai *et al.* [21]. Ces auteurs ont utilisé une approche de traçage de lignage des cellules acinaires *in*

vivo à la suite d'une pancréatectomie partielle, et ils observent un renouvellement de ces cellules, mais pas leur transdifférenciation en cellules endocrines et plus particulièrement en cellules β .

Reprogrammation induite en réponse à l'ablation des cellules β

De façon très élégante, Thorel *et al.* [22, 23] ont utilisé un modèle transgénique permettant d'exprimer le récepteur de la toxine diphtérique exclusivement dans

(→) Voir l'article de J. Kunjom Mfopou et L. Bouwens, page 736 de ce numéro

les cellules sécrétant de l'insuline. L'administration à ces souris de la toxine diphthérique entraîne la disparition quasi totale des cellules β du pancréas. Contrairement à la ligature du canal pancréatique qui endommage l'ensemble de l'organe, cette approche permet de ne détruire que les cellules β . En traitant leurs souris par de l'insuline pour prévenir leur mort, les auteurs ont pu ainsi étudier la contribution des autres cellules endocrines à une éventuelle régénération des cellules β . Ils ont démontré que les cellules α , qui avaient été marquées irréversiblement, sécrétaient, comme c'était le cas dans l'étude précédente, à la fois du glucagon et de l'insuline, avant d'adopter un phénotype de cellule β . Il est intéressant de noter que cette conversion des cellules α en β n'apparaît que lorsque l'ablation des cellules β atteint 99 %, alors qu'une destruction à 95 % n'a aucune conséquence. Il semble donc exister des mécanismes de régulation de cette reprogrammation qu'il serait important d'identifier.

Conclusions et perspectives : vers un traitement du diabète de type 1 ?

Les études que nous venons de présenter montrent que différentes approches peuvent aboutir à une régénération des cellules β sécrétrices d'insuline à partir de sources alternatives. Il est clair que ces découvertes sont très prometteuses dans le contexte des recherches sur le diabète de type 1, mais il convient de rester prudent car de nombreuses questions restent en suspens.

En effet, l'ensemble de ces résultats furent obtenus chez la souris. Bien que le modèle murin soit génétiquement proche de l'homme, encore faut-il démontrer que de tels processus de régénération/conversion cellulaires peuvent aussi intervenir chez l'homme. Si tant est que cela soit le cas, il sera alors nécessaire de rechercher, entre autres, comment induire l'expression de *Pax4* dans les cellules α pancréatiques. Un criblage de composés chimiques mimant les effets de *Pax4* est en cours, mais il va probablement nécessiter plusieurs années.

L'on peut aussi envisager d'autres techniques d'induction de la régénération des cellules β pancréatiques que l'induction de *Pax4* dans les cellules α . En effet, lorsque la régénération des cellules sécrétrices d'insuline est induite après l'action de la toxine diphthérique, l'induction de *Pax4* n'est pas nécessairement l'événement conduisant à la genèse de nouvelles cellules β .

En outre, il est nécessaire de garder à l'esprit que le diabète de type 1 est une maladie auto-immune se caractérisant par la destruction sélective des cellules β pancréatiques. Parvenir à régénérer ces dernières n'est donc pas le seul objectif : il faudra également développer des approches permettant de les protéger des processus auto-immuns [27] (→) et/ou permettant de multiples cycles de régénération.

Le chemin vers un traitement potentiel du diabète de type 1 est donc encore long. Cependant, ces dernières découvertes nous permettent de nous focaliser sur de toutes nouvelles pistes de recherche que nous n'avions précédemment pas envisagées. Elles nous laissent penser qu'à terme, il pourrait être possible de stimuler la (ré)génération des cellules β *in vivo* et/ou *in vitro* à partir de sources différentes des cellules souches. ♦

(→) Voir l'article de L. Ghazarian et al., page 722 de ce numéro

SUMMARY

Reprogramming pancreatic cells to β cells

Type 1 diabetes (T1DM) is a common metabolic disorder affecting an ever-increasing number of patients worldwide. T1DM is caused by the selective destruction of pancreatic insulin-producing β -cells by the immune system. Such loss results in chronic hyperglycemia and could induce a number of cardio-vascular complications. Despite the classical insulin-based therapy, compared to healthy people, patients with T1DM display a shortened life expectancy due to the treatment's inability to strictly regulate glycemic levels. An alternative therapy involves pancreatic islet transplantation but the shortage of donors and the required immuno-suppressive treatments limit the widespread use of this approach. Therefore, the search of new approaches to generate functional β -cells is of growing interest. In this review, we describe several novel strategies aiming at the conversion of diverse pancreatic cells into β -cells, such as acinar, ductal, and endocrine cells. Clearly, such promising results could open new research avenues in the context of type 1 diabetes research. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Les auteurs sont soutenus par la Juvenile diabetes research foundation (17-2013-426, 17-2011-16, 2-2010-567, 26-2008-639), l'Inserm, le programme Inserm-Avenir, l'European research council (StG-2011-281265), la Fondation pour la recherche médicale (DRC20091217179), l'ANR/BMBF (2009 GENO 105 01/01KU0906), le Club Isatis, M. et Mme Dorato, la Fondation Schlumberger pour l'éducation et la recherche, et la Fondation générale de santé.

RÉFÉRENCES

1. Collombat P, Hecksher-Sørensen J, Serup P, Mansouri A. Specifying pancreatic endocrine cell fates. *Mech Dev* 2006 ; 123 : 501-12.
2. Rother KI, Harlan DM. Challenges facing islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 877-83.
3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 230-8.
4. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, et al. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1145-51.
5. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006 ; 24 : 1392-401.
6. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells *in vivo*. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 443-52.
7. Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, Guillemot F. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 1607-11.

RÉFÉRENCES

8. Collombat P, Mansouri A, Hecksher-Sorensen J, et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development. *Genes Dev* 2003 ; 17 : 2591-603.
9. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, et al. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing beta cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997 ; 386 : 399-402.
10. Collombat P, Hecksher-Sorensen J, Krull J, et al. Embryonic endocrine pancreas and mature beta cells acquire alpha and PP cell phenotypes upon Arx misexpression. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 961-70.
11. Collombat P, Xu X, Ravassard P, et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell* 2009 ; 138 : 449-62.
12. Furuta M, Yano H, Zhou A, et al. Defective prohormone processing and altered pancreatic islet morphology in mice lacking active SPC2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 6646-51.
13. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 1438-43.
14. Xu X, D'Hoker J, Stangé G, et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell* 2008 ; 132 : 197-207.
15. Kopp JL, Dubois CL, Schaffer AE, et al. Sox9⁺ ductal cells are multipotent progenitors throughout development but do not produce new endocrine cells in the normal or injured adult pancreas. *Development* 2011 ; 138 : 653-65.
16. Means AL, Meszoely IM, Suzuki K, et al. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates. *Development* 2005 ; 132 : 3767-76.
17. Song K., Ko SH, Ahn YB, et al. In vitro transdifferentiation of adult pancreatic acinar cells into insulin-expressing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 316 : 1094-100.
18. Minami K, Okuno M, Miyawaki K, et al. Lineage tracing and characterization of insulin-secreting cells generated from adult pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 15116-21.
19. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008 ; 455 : 627-32.
20. Baeyens L, De Breuck S, Lardon J, et al. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 49-57.
21. Desai B, Oliver-Krasinski J, De Leon DD, et al. Preexisting pancreatic acinar cells contribute to acinar cell, but not islet beta cell, regeneration. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 971-7.
22. Thorel F, Népote V, Avril I, et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature* 2010 ; 464 : 1149-54.
23. Thorel F, Herrera PL. Génération de cellules β -pancréatiques par conversion spontanée de cellules α chez des souris diabétiques. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 906-9.
24. Duvillié B. Quelles cellules souches pour une réparation du pancréas endocrine ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 744-8.
25. Kunjom Mfopou J, Bouwens L. Différenciation des cellules souches pluripotentes en cellules pancréatiques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 736-43.
26. Al-Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, et al. Adult duct-lining cells can reprogram into β -like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes. *Dev Cell* 2013 Jun 25. pii : S1534-5807(13)00312-2.
27. Ghazarian L, Simoni Y, Beaudoin L, Lehuen A. Rôle régulateur des lymphocytes NKT dans la prévention du diabète de type 1. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 722-8.

TIRÉS À PART

P. Collombat

42^e Colloque National des Biologistes des Hôpitaux

30 septembre
04 octobre 2013

STRASBOURG

Organisé par le
Syndicat
National
des Biologistes
des Hôpitaux

Président
Françoise COTTY

Pour tous renseignements : www.acnbh.fr
Contact : organisation@acnbh.fr