

Paris, mardi 27 avril 2010

## Information presse

---

Cancer et diabète : une découverte, deux pistes de recherche.

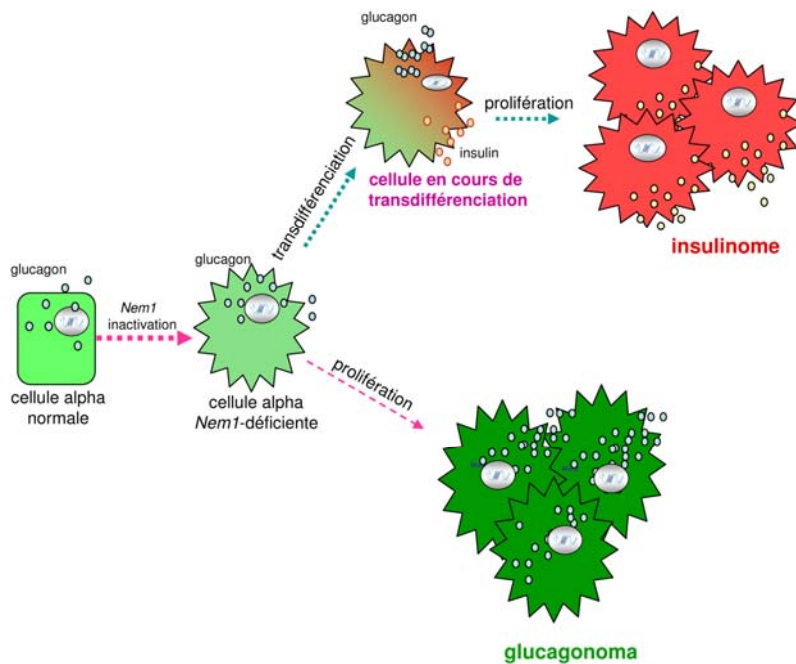
**D'une pierre deux coups ! Il arrive parfois que les résultats d'une recherche ouvrent des perspectives inattendues. C'est ce que Chang Xian Zhang, directeur de recherche Inserm, et ses collaborateurs du laboratoire Génétique moléculaire, signalisation et cancer (CNRS / Université Lyon 1 Claude Bernard / Centre Léon Bérard) dirigé par Marc Billaud, ont pu expérimenter. En effet, leurs récents travaux sur les tumeurs endocrines pancréatiques s'avèrent également profitables à la recherche sur le développement de traitements contre le diabète. Ils sont publiés aujourd'hui dans le [journal \*Gastroenterology\* de mai 2010.](#)**

En étudiant l'origine de certaines tumeurs endocrines du pancréas, les chercheurs ont mis en évidence l'implication du phénomène de transdifférenciation des cellules alpha du pancréas en cellules sécrétant l'insuline. En plus d'élucider une partie du mystère relatif à la naissance de ces tumeurs, ces résultats apportent des informations très utiles pour l'élaboration de traitements contre le diabète. Le diabète de type 1 se caractérise par la perte des cellules beta, produisant l'insuline. Trouver comment restaurer ces cellules et leur fonction est l'un des principaux objectifs de la recherche sur cette maladie.

Depuis plus de dix ans, Chang Xian Zhang et ses collaborateurs constituent une des équipes les plus actives au monde qui cherchent à comprendre les fonctions du gène *Nem1*. Ce gène, lorsqu'il est inactivé, conduit à l'apparition de plusieurs types de tumeurs endocrines (le syndrome est appelé « Néoplasies Endocriniennes Multiples de Type 1 »), y compris les tumeurs endocrines pancréatiques. Ces dernières sont connues pour leur complexité. Au moins un tiers d'entre elles est composé de cellules qui sécrètent plusieurs hormones, contrairement aux cellules normales, suggérant de multiples hypothèses sur leur origine cellulaire. Elucider le processus de l'apparition et du développement de ces tumeurs est donc la clé pour mieux les maîtriser, améliorer leur diagnostic, affiner le pronostic ainsi que le suivi médical, voire le traitement du cancer du pancréas.

### **En quoi l'inactivation du gène *Nem 1* entraîne la naissance de telles tumeurs ?**

A l'aide de modèles murins, l'équipe a inactivé ce gène dans les cellules alpha pancréatiques qui sécrètent le glucagon. De façon très surprenante, ces souris développent non seulement des tumeurs de cellules alpha, mais également des tumeurs de cellules beta sécrétant l'insuline, ainsi que des tumeurs mixtes sécrétant les deux hormones. Grâce à diverses analyses, les membres de l'équipe ont montré, pour la première fois, que l'inactivation du gène *Nem1* conduit, dans un premier temps, à la prolifération des cellules alpha, puis celles-ci deviennent des cellules sécrétant l'insuline. Il s'agit du phénomène de transdifférenciation, conduisant ici au développement des tumeurs à la fois des cellules alpha et beta, ainsi que des tumeurs mixtes. Le gène *Nem1* joue donc un rôle important dans le contrôle de la plasticité des cellules alpha pancréatiques.



© Inserm/CX Zhang

Résumé de l'observation de la transdifférenciation des cellules alpha chez les souris mutantes. Les données indiquent que l'inactivation du gène *Nem1* spécifique des cellules alpha pancréatiques conduit tout d'abord à une prolifération accrue de ces cellules. Puis, par des mécanismes inconnus, ces cellules alpha se transdifférencient en cellules sécrétant l'insuline, aboutissant au développement des insulinomes.

## Une découverte bénéfique pour deux pathologies

La compréhension des mécanismes de la transdifférenciation des cellules alpha pancréatiques en cellules sécrétant l'insuline pourraient permettre de mieux expliquer l'origine cellulaire des tumeurs endocrines pancréatiques observées. L'objectif : affiner le diagnostic et pronostic, et identifier de potentielles cibles thérapeutiques adéquates.

« En plus de nouvelles pistes pour la recherche contre le cancer, l'étude des mécanismes responsables de la transdifférenciation révélée dans cet article, permettrait une meilleure compréhension de la biologie des cellules endocrines pancréatiques et la conception de nouvelles stratégies de régénération des cellules beta pancréatiques, un enjeu majeur dans le traitement du diabète » conclut Chang Xian Zhang.

### Pour en savoir plus :

#### Source :

#### ***$\alpha$ -cell-specific Men1 ablation triggers the transdifferentiation of glucagon-expressing cells and insulinoma development***

Jieli Lu<sup>1</sup>, Pedro L Herrera<sup>2</sup>, Christine Carreira<sup>1</sup>, Rémy Bonnafant<sup>1</sup>, Christelle Seigne<sup>1</sup>, Alain Calender<sup>1</sup>, Philippe Bertolino<sup>1</sup> and Chang xian Zhang<sup>1</sup>

1UMR5201 CNRS/ Université Claude Bernard Lyon1, Faculté de Médecine, Centre LEON-BERARD, Lyon, France;

2Department of Genetic Medicine and Development, Faculty of Medicine, University of Geneva, Switzerland.

[Gastroenterology, mai 2010; 138:1954-1965](#)

#### Contact chercheur :

#### **Chang Xian Zhang**

Directeur de recherche Inserm, UMR5201 CNRS/UCBL1 « Génétique moléculaire, signalisation et cancer », Lyon.

Tél : 04 69 16 66 63 / Email : [zhang@lyon.fnclcc.fr](mailto:zhang@lyon.fnclcc.fr)

#### Contact presse :

#### **Amélie Lorec**

Tél : 01 44 23 60 73 / Email : [presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)