

## Les stratégies fondées sur les cellules souches pour la régénération des cellules $\beta$ -pancréatiques : de la recherche à la pratique clinique

PAR XIAOHONG WU, M.D. ET MINNA WOO, M.D., PH.D.

Les cellules  $\beta$ -pancréatiques sont des cellules endocriniennes spécifiques qui contrôlent l'homéostasie glucosique. Dans des conditions physiologiques, les mammifères maintiennent une masse dynamique de cellules  $\beta$  pendant toute la vie en réponse à diverses demandes d'insuline. L'équilibre délicat de la masse essentielle de cellules  $\beta$  est maintenu grâce à la répliation, à la néogenèse, à l'hypertrophie et à l'apoptose des cellules  $\beta$ <sup>1</sup>. Diverses agressions qui troublent cet équilibre entraînent la perte de la masse de cellules  $\beta$ , qui est le dénominateur commun de toutes les formes de diabète. Le traitement optimal est la reconstitution de la masse fonctionnelle des cellules  $\beta$  pour maintenir l'euglycémie.

Actuellement, plusieurs stratégies sont à l'étude pour rétablir la masse fonctionnelle de cellules  $\beta$  : allogreffe d'îlots pancréatiques, greffe de cellules productrices d'insuline dérivées de cellules souches et stimulation de la régénération des cellules  $\beta$  endogènes dans le pancréas diabétique. Il a été démontré récemment que la greffe d'îlots pancréatiques est un traitement efficace pour les patients atteints de diabète de type 1<sup>2</sup>. Cependant, le rejet immunitaire, l'attaque auto-immune récidivante contre les îlots pancréatiques greffés et l'absence d'îlots de donneurs limitent son application dans la pratique clinique. Au cours de ces récentes années, de nombreux chercheurs se sont concentrés sur les cellules souches comme une source potentiellement inépuisable de cellules d'îlots pancréatiques<sup>3-6</sup>. La mise au point d'une méthode simple et fiable pour obtenir des cellules productrices d'insuline dérivées de cellules souches autologues à des fins de greffe ou pour favoriser la régénération des cellules pancréatiques endogènes permettrait de contourner les limites importantes créées par l'obtention d'îlots pancréatiques et le rejet de l'allogreffe. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les points forts et les points faibles des approches actuelles pour élaborer des stratégies utilisant des cellules souches pour la régénération des cellules  $\beta$  pancréatiques à la lumière d'applications cliniques futures

### Sources de cellules souches pour la régénération des cellules $\beta$

Les cellules souches sont des cellules progénitrices qui s'autorenouvellent et peuvent se différencier en un ou plusieurs types de cellules spécialisées. Pour le traitement par greffe des patients diabétiques, les cellules  $\beta$  dérivées de cellules souches doivent avoir les propriétés essentielles suivantes :

- Expression génique d'insuline
- Modification post-translationalnelle appropriée et traitement de l'insuline par la voie sécrétrice régulatrice
- Production d'insuline sensible au glucose et sécrétion dans la gamme physiologique
- Disponibilité illimitée *in vitro*

Cependant, dans la pratique, on n'a pas encore obtenu d'îlots pancréatiques totalement fonctionnels. Plusieurs stratégies et différentes sources de cellules souches pour la substitution de cellules  $\beta$  ont été proposées.

### Cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires (CSE) sont des cellules pluripotentes dérivées de la masse cellulaire interne des embryons avant leur implantation. Elles ont la capacité de s'autorenouveler, donnant naissance à de nouvelles cellules souches pluripotentes et de se différencier en cellules d'origine endodermique, mésodermique et ectodermique et ultérieurement, en cellules qui sont spécifiques des divers tissus du corps.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

*A teaching hospital affiliated with the University of Toronto*



### Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)  
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*  
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

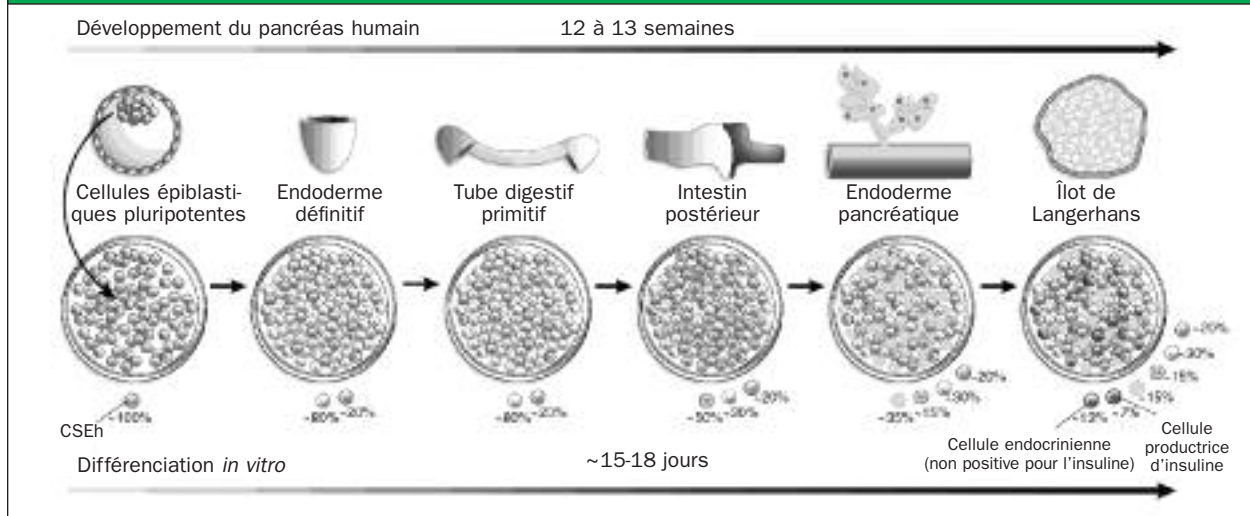
GILLIAN BOOTH, MD  
ALICE CHENG, MD  
PHILIP CONNELLY, PHD  
CHRISTINE DERZKO, MD  
RICHARD GILBERT, MD  
JEANNETTE GOGUEN, MD  
LOREN GROSSMAN, MD  
AMIR HANNA, MD  
SOPHIE JAMAL, MD  
DAVID JENKINS, MD, PHD  
ROBERT JOSSE, MD  
MARIA KRAW, MD  
TIM MURRAY, MD  
DOMINIC NG, PHD, MD  
JOEL RAY, MD  
WILLIAM SINGER, MD  
VLAD VUKSAN, PHD  
QINGHUA WANG, MD, PHD  
TOM WOLEVER, MD, PHD  
MINNA WOO, MD, PHD  
CATHERINE YU, MD

### Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen  
Toronto (Ontario) M5C 2T2  
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

**Figure 1 : Différenciation dirigée de cellules souches d'embryons humains en cellules productrices d'insuline en imitant le développement embryonnaire<sup>13</sup>**



CSEh = cellule souche embryonnaire humaine. Reproduit avec permission de Macmillan Publishers Ltd: *Nature Biotechnology*. 2006;24(12):1481-1483, copyright 2006.

À partir de l'an 2000, de nombreux groupes ont rapporté la différenciation des cellules productrices d'insuline à partir de CSE de souris et d'êtres humains *in vitro*<sup>7-10</sup>. Cependant, la différenciation insuffisante de ces cellules, la faible teneur en insuline des cellules productrices d'insuline et l'obtention d'insuline exogène d'un milieu de culture ont limité la poursuite des recherches par des études *in vivo*. Ces tentatives initiales infructueuses ont souligné la nécessité de mieux comprendre le processus de développement embryonnaire normal. Ainsi, il était peut-être possible d'élaborer une approche plus plausible en dirigeant les CSE par un procédé qui ressemble au développement normal des cellules pancréatiques (figure 1)<sup>13</sup>. En 2006, D'Amour et coll.<sup>14</sup> ont développé un protocole en 5 étapes pour différencier efficacement les CSE humaines en cellules endocriniennes exprimant des hormones pancréatiques par une série de cellules intermédiaires endodermiques ressemblant à celles prévalant durant le développement pancréatique *in vivo*. La teneur en insuline des cellules exprimant l'insuline est semblable à celle des cellules des îlots pancréatiques adultes. Cependant, la libération du peptide C par ces cellules en réponse au glucose était faible. L'année suivante, Jiang et coll.<sup>15</sup> ont décrit un nouveau protocole qui n'utilisait pas de sérum pour produire des groupes de cellules ressemblant aux cellules  $\beta$  productrices d'insuline à partir de CSE humaines cultivées sans cellules nourricières. Les groupes de cellules ressemblant aux cellules  $\beta$  productrices d'insuline exprimaient de nombreuses hormones endocriniennes et ont produit le peptide C en réponse à la stimulation glucosique *in vitro*. Récemment, Kroon et coll.<sup>16</sup> ont évalué la capacité de l'endoderme pancréatique dérivé de CSE humaines à produire des cellules endocriniennes fonctionnelles *in vivo*. Grâce à la stimulation glucosique de souris auxquelles on avait implanté l'endoderme, les taux d'insuline humaine et de peptide C étaient similaires à ceux de souris qui avaient reçu environ 3000 cellules des îlots pancréatiques humaines. En outre, les cellules exprimant

l'insuline, produites après la greffe, avaient de nombreuses propriétés semblables à celles des cellules  $\beta$  fonctionnelles, incluant l'expression d'importants facteurs de transcription des cellules  $\beta$ , la transformation appropriée de la proinsuline et la présence de granules sécrétoires endocriniennes matures.

L'utilisation de CSE humaines suscite des préoccupations éthiques considérables. La production de cellules  $\beta$  dérivées de CSE pour un patient spécifique à des fins de greffe nécessite le clonage thérapeutique de CSE humaine. Le clonage thérapeutique implique de retirer le noyau d'une cellule somatique d'un patient, de l'insérer dans un ovule énucléé humain et de le laisser se développer en un blastocyte. La masse cellulaire interne du blastocyte est utilisée pour produire des lignées de CSE pluripotentes, que l'on peut faire croître *in vitro* pour produire des milliards de cellules nécessaires pour la greffe. Certains autres points à prendre en considération dans l'utilisation de CSE humaines sont les suivantes :

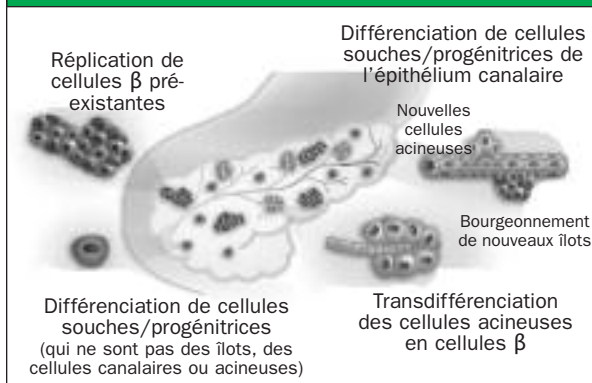
- L'absence de sécrétion d'insuline biphasique
- La tumorigénicité (p. ex. les animaux développent des tumeurs lorsqu'ils reçoivent une greffe de cellules productrices d'insuline dérivées de CSE)<sup>17</sup>
- Le taux accru de mutations dans les cellules du donneur adulte et la reprogrammation incorrecte des noyaux de cellules somatiques
- La récurrence de l'auto-immunité

Par conséquent, il est conseillé d'effectuer des études d'efficacité détaillées sur les CSE avant de proposer ces cellules comme une source appropriée de cellules productrices d'insuline dans le traitement du diabète.

### Cellules souches adultes

Les cellules souches adultes sont souvent connues comme des cellules souches spécifiques d'un tissu, étant donné qu'elles ont une plus faible plasticité que les CSE. Cependant, des données récentes suggèrent que certaines

**Figure 2 : Nouvelles sources de cellules  $\beta$  pancréatiques<sup>22</sup>**



Reproduit avec permission de Macmillan Publishers Ltd: *Nature Biotechnology*. 2005;23(7):857-861, copyright 2005.

cellules souches adultes ont la capacité de se transdifférencier (c.-à-d. de produire une descendance appartenant à une lignée tissulaire différente de celle d'origine) dans certaines conditions. La possibilité que de nouvelles cellules  $\beta$  puissent être produites à partir de cellules souches humaines permettrait d'éviter les problèmes éthiques potentiels associés aux CSE.

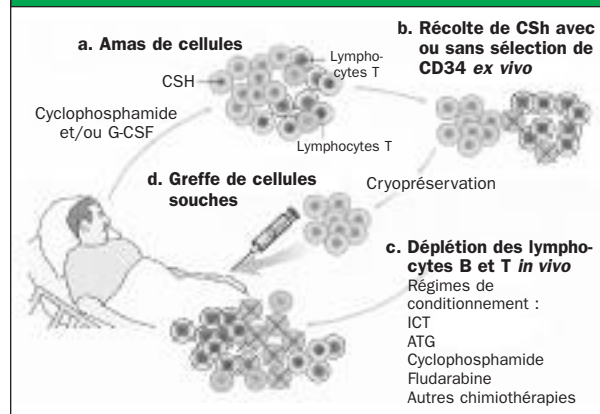
### Cellules progénitrices/souches pancréatiques

Des cellules souches/progénitrices ayant le potentiel de se différencier en cellules productrices d'insuline *in vitro* et/ou *in vivo* ont été identifiées dans des îlots pancréatiques, des conduits pancréatiques et des cellules acineuses pancréatiques (figure 2)<sup>18-22</sup>. Les données provenant d'expériences *in vivo* et *in vitro* appuient l'hypothèse que la néogenèse des cellules des îlots pancréatiques dans le pancréas mature émane des cellules canalaire. Bonner-Weir et coll.<sup>20</sup> ont cultivé des cellules canalaire humaines sous la forme d'une monocouche recouverte d'une préparation à base de matrice extracellulaire et ont observé la formation de « bourgeons pancréatiques » contenant des cellules exprimant CK19, ainsi que des cellules positives pour l'insuline. Bien que ces études aient fourni des données convaincantes indiquant que les cellules canalaire contribuent à la néogenèse des cellules des îlots pancréatiques dans le pancréas adultes *in vitro*, la faible proportion de cellules différencielles suggérait que les deux méthodes étaient jusqu'à présent insuffisantes, ou que seule une sous-population spécifique de cellules canalaire sont de réelles cellules progénitrices pancréatiques. Néanmoins, avec le succès du protocole d'Edmonton pour la greffe de cellules  $\beta$  pancréatiques, la présence de cellules progénitrices des îlots pancréatiques (canaire-épithéliales) pourrait améliorer les résultats métaboliques à long terme<sup>23</sup>.

### Cellules souches hépatiques

Durant l'embryogenèse, le foie et le pancréas ventral proviennent de la même population cellulaire située dans l'endoderme embryonnaire. On pourrait supposer que les populations de cellules épithéliales dans le pancréas et le foie pourraient partager des populations de cellules souches communes. Yang et coll.<sup>24</sup> ont utilisé la prolifération de

**Figure 3 : Greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques<sup>37</sup>**



CSH = cellules souches hématopoïétiques; G-CSF=facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes; ICT= irradiation corporelle totale; ATG=globuline antithymocytaire. Reproduit avec permission de Macmillan Publishers Ltd: *Nature*. 2005;435(7042):620-627, copyright 2005.

cellules ovales hépatiques *in vitro* pour obtenir des groupes de cellules ressemblant aux cellules des îlots pancréatiques qui pourraient exprimer plusieurs hormones endocriniennes, y compris l'insuline. Leur étude *in vivo* décrivait l'inversion du diabète chez des souris diabétiques non obèses traitées avec la streptozotocine présentant une immunodéficience combinée sévère (NOD-SCID). Herrera et coll.<sup>25</sup> ont isolé et caractérisé une population de cellules souches de foie humain qui avaient un phénotype différent de celui des cellules ovales. Ces cellules ont révélé des capacités d'auto-renouvellement et un potentiel de différenciation multilignée, incluant les structures qui ressemblaient aux cellules pancréatiques productrices d'insuline.

### Cellules souches de moelle osseuse

Au cours des dernières années, plusieurs études ont indiqué que la greffe de moelle osseuse pouvait prévenir ou guérir l'hyperglycémie dans des modèles de rongeurs<sup>26,27</sup>. En fait, on a sérieusement débattu du sort des cellules de moelle osseuse greffées et de la question de savoir si elles faisaient l'objet d'une fusion cellulaire ou d'une transdifférenciation en cellules  $\beta$  pancréatiques ou si elles induisaient une régénération pancréatique endogène *in vivo* en stimulant la néovascularisation<sup>28-30</sup>.

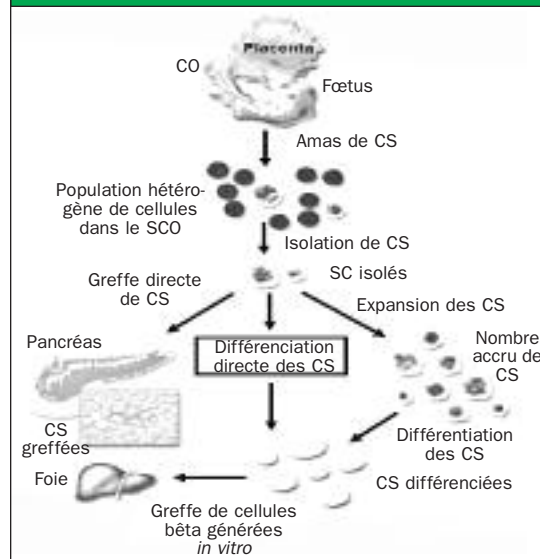
En plus du sous-groupe de cellules souches adultes provenant de moelle osseuse, des cellules souches hématopoïétiques (CSH), des cellules souches mésenchymateuses (CSM) et des cellules progénitrices endothéliales (CPE) ont été identifiées. Il a été démontré qu'elles favorisent la régénération des cellules  $\beta$  par des mécanismes différents. Beilhack et coll.<sup>31</sup> ont utilisé une fraction de CSH purifiée provenant de moelle osseuse pour vérifier si l'on pouvait prévenir l'apparition de l'hyperglycémie chez des souris NOD. Les données démontrent que les greffes de CSH purifiées inhibent le développement du diabète auto-immun, et ont mis en lumière comment les greffes de CSH modifient les réponses des lymphocytes T périphériques et des cellules thymiques contre les auto-antigènes et les allo-antigènes. Mathews et coll.<sup>32</sup> ont fourni des preuves que les

CPE dérivées de moelle osseuse pouvaient être recrutées dans le pancréas suite aux lésions des cellules pancréatiques. Bien que les CPE dérivées de la moelle osseuse contribuent à la néovascularisation, elles ne se différencient pas en cellules exprimant l'insuline. Quant aux CSM de la moelle osseuse, elles ont montré une capacité de différenciation multiple ainsi que des propriétés immunorégulatrices et trophiques. Par conséquent, les CSM sont un outil très prometteur pour le traitement par des cellules régénératrices et régulatrices. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont fourni des preuves directes que les CSM de la moelle osseuse peuvent se reprogrammer pour devenir des cellules productrices d'insuline fonctionnelles<sup>33-35</sup>. Ces données indiquent que les CSM de moelle osseuse pouvaient être manipulées vers une voie de différenciation des cellules de la lignée endocrine pour former des cellules ressemblant aux cellules des îlots pancréatiques *in vitro*. La greffe de ces cellules ressemblant aux îlots pancréatiques issues de la veine porte a permis de réduire l'hyperglycémie chez des rats diabétiques<sup>36</sup>. De plus, les CSM de moelle osseuse ont pu améliorer la survie des cellules des îlots pancréatiques *in vitro* et prolonger la fonctionnalité des greffes d'îlots pancréatiques *in vivo*.

Récemment, la greffe autologue de CSH a été utilisée dans le traitement de maladies auto-immunes sévères (figure 3)<sup>37</sup>. Voltarelli et coll.<sup>38</sup> ont utilisé l'immunosuppression à haute dose suivie d'une greffe autologue non myéloablatrice de cellules souches hématopoïétiques (GACSH) pour traiter 15 patients atteints de diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué. Au cours de 7 à 36 (moyenne de 18,8) mois de suivi, 14 patients n'avaient plus besoin d'injection d'insuline. Six mois après la GACSH, la surface moyenne totale sous la courbe de réponse du peptide C était significativement plus grande que les valeurs avant le traitement et s'est stabilisée à 12 et à 24 mois. En outre, le taux d'anticorps antiacide glutamique décarboxylase a diminué après 6 mois. Le taux sérique d'hémoglobine A<sub>1c</sub> a été maintenu à < 7 % chez 13 des 14 patients. L'unique effet indésirable aigu sévère a été la pneumonie bilatérale avec culture négative chez 1 patient et une dysfonction endocrinienne tardive (hypothyroïdie ou hypogonadisme) chez 2 autres. Il n'y a eu aucun décès. Ces données démontrent des perspectives prometteuses, mais l'étude avait néanmoins des limites :

- Le plan de l'étude n'incluait pas un groupe témoin randomisé.
- La durée du suivi pour tous les patients subissant une GACSH était insuffisante pour déterminer si l'amélioration apparente du taux de C peptide était soutenue.
- On ne sait pas si les effets bénéfiques de la GACSH sont dus à la reconstitution immunitaire ou à la modification du processus auto-immun de destruction des cellules  $\beta$  ou à la régénération des cellules  $\beta$ .
- Il existe également une période de rémission relative après l'apparition du diabète de type 1 qui complique l'interprétation de ces résultats<sup>39</sup>.

**Figure 4 : Méthodes possibles de production de cellules  $\beta$  dérivées de cellules souches du sang de cordon ombilical<sup>44</sup>**



CO=cordon ombilical; CS=cellule souche;  
SCO=sang de cordon ombilical  
Copyright © 2005, Society for Biomedical Diabetes Research.  
Reproduit avec permission de *The Review of Diabetic Studies*.

### Cellules souches de la rate

En 2003, Kodama et coll.<sup>40</sup> ont démontré une inversion du diabète chez des souris NOD atteintes de diabète au stade terminal après l'administration de splénocytes mâles vivants marqués issus d'un donneur, qui se sont rapidement différenciés en cellules des îlots pancréatiques et en cellules épithéliales canalaire dans le pancréas. Les résultats obtenus suggéraient que l'adjuvant complet de Freund (ACF) jouait un rôle ainsi que l'injection de splénocytes de donneurs dans l'élimination de l'auto-immunité et le rétablissement d'une normoglycémie stable. Le rétablissement de la sécrétion d'insuline endogène était accompagné de la réapparition des cellules  $\beta$  pancréatiques greffées et se transdiffénciaient de précurseurs mésenchymateux CD45 dans la rate. Cependant, 3 études plus récentes utilisant des régimes thérapeutiques similaires, bien que non identiques, n'ont pas montré la prise de greffe des splénocytes de donneurs. D'autres rapports indiquent que le traitement avec l'ACF en l'absence de splénocytes de donneurs est suffisant pour rétablir la normoglycémie avec la régénération des cellules  $\beta$ <sup>41-43</sup>. Jusqu'à présent, aucune étude de lignées n'a démontré la transdifférenciation des cellules spléniques en cellules productrices d'hormones dans les îlots pancréatiques de Langerhans.

### Cellules souches sanguines du cordon ombilical

Divers types de cellules souches ont été identifiés dans le sang du cordon ombilical (SCO), incluant les CSH, les CSM, les CSE et une population de cellules pluripotentes qui n'a pas été complètement caractérisée<sup>44</sup>. Les chercheurs ont utilisé ces cellules souches pour examiner si elles peuvent favoriser la régénération

des cellules  $\beta$  endogènes dans un pancréas malade ou lésé. Un groupe de recherche a constaté que la transplantation intraveineuse d'une fraction de cellules mononucléaires (CMN) de SCO humain chez des souris NOD a entraîné une baisse importante de la glycémie et une réduction significative de l'insulinite<sup>45</sup>. Des effets bénéfiques sont également évidents dans le diabète de type 2. Après la greffe de cellules mononucléaires sanguines de cordon ombilical humain chez des souris obèses ayant développé spontanément le diabète de type 2, les souris ont montré des effets bénéfiques sur la glycémie, la survie et la pathologie rénale<sup>46</sup>. À l'instar des bénéfices observés dans les études sur la greffe de moelle osseuse, les mécanismes engendrant ces améliorations n'ont pas été élucidés. Un rapport récent a démontré qu'après la greffe par injection intraveineuse de SCO humain chez des souris NOD-SCID, des cellules productrices d'insuline d'origine humaine ont été identifiées dans des îlots de ces souris<sup>47</sup>.

Ainsi, le SCO offre une autre option pour la thérapie par la greffe de cellules souches dans le diabète sucré. La tâche la plus difficile sera d'engager les cellules vers un phénotype de cellules  $\beta$  (figure 4). Il existe deux stratégies qui valent la peine d'être mises à l'essai :

- L'approche la plus simple est la greffe directe de cellules souches cultivées ou de cellules précurseurs partiellement différenciées. Les cellules de SCO ont la capacité de migrer vers divers tissus et pourraient être utilisées à cette fin. Cependant, les mécanismes exacts qui entraînent le guidage de cellules manipulées dans le pancréas et déterminent le phénotype des cellules dont la greffe a potentiellement réussi ne sont pas encore connus.
- Une autre approche pourrait être la production *in vitro* de précurseurs pancréatiques ou de cellules  $\beta$  matures. L'emploi de facteurs exogènes qui se sont révélés efficaces dans la différenciation des cellules  $\beta$  pourrait fournir des résultats souhaitables.

Récemment, Haller et coll.<sup>48</sup> ont réalisé une étude pilote afin de documenter l'innocuité et l'efficacité potentielles de la perfusion de SCO autologue chez 15 sujets atteints de diabète de type 1. Des observations préliminaires indiquent que la transfusion de SCO autologue est sûre et ralentit la perte de la production d'insuline endogène. On peut observer un nombre accru de populations de lymphocytes T régulateurs dans le sang périphérique de sujets > 6 mois après la perfusion de sang de cordon ombilical. Il est évident qu'un suivi prolongé et des recherches mécanistes additionnelles doivent être effectués de façon urgente pour déterminer si la perfusion de cellules souches dérivées de SCO peut être une option supplémentaire pour élaborer des thérapies sûres et efficaces dans le diabète de type 1.

## Conclusion

L'utilité des cellules souches dans le traitement antidiabétique dépend de leur capacité à favoriser la

régénération des cellules  $\beta$ . Les principaux mécanismes apparents impliqués incluent l'immunomodulation, la revascularisation, le soutien de la régénération des cellules  $\beta$  endogènes et la différenciation en cellules productrices d'insuline. La réalisation avec succès de ces objectifs pourrait permettre de guérir le diabète. Bien qu'actuellement les recherches sur les cellules souches pour le traitement potentiel du diabète soient encore à un stade initial, nous pensons que les données présentées dans cet article nous donnent des raisons d'être optimistes. Par conséquent, il serait utile à l'avenir de faire des recherches sur les approches thérapeutiques utilisant des cellules souches pour provoquer la régénération des îlots endogènes pour leur contribution à la production d'insuline.

---

*Le Dr Wu est un fellow postdoctoral dans le laboratoire du Dr Woo.*

---

## Références

1. Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of  $\beta$ -cell life and death? *Science*. 2005;307(5708):380-384.
2. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et coll. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355(13):1318-1330.
3. Hussain MA, Theise ND. Stem-cell therapy for diabetes mellitus. *Lancet*. 2004;364(9429):203-205.
4. Hardikar AA. Generating new pancreas from old. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(5):198-203.
5. Gangaram-Panday ST, Faas MM, de Vos P. Towards stem-cell therapy in the endocrine pancreas. *Trends Mol Med*. 2007;13(4):164-173.
6. Hampton T. Stem cells probed as diabetes treatment. *JAMA*. 2006; 296(23):2785-2786.
7. Soria B, Roche E, Berna G, Leon-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*. 2000;49(2):157-162.
8. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*. 2001;292(5520):1389-1394.
9. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzukerman M. Insulin production by human embryonic stem cells. *Diabetes*. 2001;50(8):1691-1697.
10. Segev H, Fishman B, Ziskind A, Shulman M, Itskovitz-Eldor J. Differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing clusters. *Stem Cells*. 2004;22(3):265-274.
11. Rajagopal J, Anderson WJ, Kume S, Martinez OI, Melton DA. Insulin staining of ES cell progeny from insulin uptake. *Science*. 2003; 299(5605):363.
12. Hansson M, Tønning A, Frandsen U, et coll. Artfactual insulin release from differentiated embryonic stem cells. *Diabetes*. 2004;53(10): 2603-2609.
13. Madsen OD, Serup P. Towards cell therapy for diabetes. *Nat Biotechnol*. 2006;24(12):1481-1483.
14. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, et coll. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2006;24(11):1392-1401.
15. Jiang J, Au M, Lu K, et coll. Generation of insulin-producing islet-like clusters from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2007; 25(8):1940-1953.
16. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, et coll. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol*. 2008;26(4): 443-452.
17. Fujikawa T, Oh SH, Pi L, Hatch HM, Shupe T, Petersen BE. Teratoma formation leads to failure of treatment for type I diabetes using embryonic stem cell-derived insulin-producing cells. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1781-1791.
18. Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, et coll. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes*. 2001;50(3):521-533.

19. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin producing cells. *Endocrinology*. 2002;143(8):3152-3161.
20. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et coll. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(14):7999-8004.
21. Minami K, Okuno M, Miyawaki K, et coll. Lineage tracing and characterization of insulin-secreting cells generated from adult pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(42):15116-15121.
22. Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol*. 2005;23(7):857-861.
23. Street CN, Lakey JR, Shapiro AM, et coll. Islet graft assessment in the Edmonton protocol: implications for predicting long-term clinical outcome. *Diabetes*. 2004;53(12):3107-3114.
24. Yang L, Li S, Hatch H, et coll. In vitro transdifferentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8078-8083.
25. Herrera MB, Bruno S, Buttiglieri S, et coll. Isolation and characterization of a stem cell population from adult human liver. *Stem Cells*. 2006;24(12):2840-2850.
26. Elkin G, Prigozhina TB, Slavin S. Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol*. 2004;32(6):579-584.
27. Hess D, Li L, Martin M, et coll. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol*. 2003;21(7):763-770.
28. Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. In vivo derivation of glucose competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest*. 2003;111(6):843-850.
29. Lechner A, Yang YG, Blacken RA, Wang L, Nolan AL, Habener JF. No evidence for significant transdifferentiation of bone marrow into pancreatic beta-cells in vivo. *Diabetes*. 2004;53(3):616-623.
30. Choi JB, Uchino H, Azuma K, et coll. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta-cells. *Diabetologia*. 2003;46(10):1366-1374.
31. Beilhack GF, Scheffold YC, Weissman IL, et coll. Purified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation blocks diabetes pathogenesis in NOD mice. *Diabetes*. 2003;52(1):59-68.
32. Mathews V, Hanson PT, Ford E, Fujita J, Polonsky KS, Graubert TA. Recruitment of bone marrow-derived endothelial cells to sites of pancreatic beta-cell injury. *Diabetes*. 2004;53(1):91-98.
33. Jahr H, Bretzel RG. Insulin-positive cells in vitro generated from rat bone marrow stromal cells. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2140-2141.
34. Tang DQ, Cao LZ, Burkhardt BR, et coll. In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow. *Diabetes*. 2004;53(7):1721-1732.
35. Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, et coll. Adult bone marrow-derived cells transdifferentiating into insulin-producing cells for the treatment of type 1 diabetes. *Lab Invest*. 2004;84(5):607-617.
36. Wu XH, Liu CP, Xu KF, et coll. Reversal of hyperglycemia in diabetic rats by portal vein transplantation of islet-like cells generated from bone marrow mesenchymal stem cells. *World J Gastroenterol*. 2007;13(24):3342-3349.
37. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature*. 2005;435(7042):620-627.
38. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et coll. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;297(14):1568-1576.
39. Skyler JS. Cellular therapy for type 1 diabetes: has the time come? *JAMA*. 2007;297(14):1599-1600.
40. Kodama S, Kuhlreiber W, Fujimura S, et coll. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. *Science*. 2003;302(5648):1223-1227.
41. Chong AS, Shen J, Tao J, et coll. Reversal of diabetes in nonobese diabetic mice without spleen cell-derived beta cell regeneration. *Science*. 2006;311(5768):1774-1775.
42. Nishio J, Gaglia JL, Turvey SE, Campbell C, Benoist C, Mathis D. Islet recovery and reversal of murine type 1 diabetes in the absence of any infused spleen cell contribution. *Science*. 2006;311(5768):1775-1778.
43. Suri A, Calderon B, Esparza TJ, Frederick K, Bittner P, Unanue ER. Immunological reversal of autoimmune diabetes without hematopoietic replacement of beta cells. *Science*. 2006;311(5768):1778-1780.
44. Koblas T, Harman SM, Saudek F. The application of umbilical cord blood cells in the treatment of diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2005;2(4):228-234.
45. Ende N, Chen R, Reddi AS. Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325(3):665-669.
46. Ende N, Chen R, Reddi AS. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;321(1):168-171.
47. Yoshida S, Ishikawa F, Kawano N, et coll. Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo. *Stem Cells*. 2005;23(9):1409-1416.
48. Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Exp Hematol*. 2008;36(6):710-715.

### Réunions scientifique à venir

6 au 9 juillet 2008

#### 24<sup>e</sup> Conférence annuelle de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie

Barcelone, Espagne

Renseignements : [info@eshre.com](mailto:info@eshre.com)

[www.eshre.com/emc.asp?pagelid=206](http://www.eshre.com/emc.asp?pagelid=206)

7 au 11 septembre 2008

#### 44<sup>e</sup> Conférence annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète

Rome, Italie

Renseignements : [www.easd.org](http://www.easd.org)

15 au 18 octobre 2008

#### Conférence professionnelle et assemblées annuelles de l'Association canadienne du diabète (ACD)/Société canadienne d'endocrinologie et du métabolisme (CSEM)

Montréal, Québec

Renseignements : [http://www.diabetes.ca/Section\\_Professionals/ConfIndex.asp](http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/ConfIndex.asp)

*Les D<sup>rs</sup> Wu et Woo déclarent qu'elles n'ont aucune divulgation de conflits d'intérêts à faire en association avec le contenu de cette publication.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

*La version française a été révisée par le D<sup>r</sup> George Honos, Montréal.*

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

# sanofi-aventis

© 2008 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto.™ *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

118-067F

SNELL