

Résumé projet de recherche Julien DIANA, Inserm U1151.

### Rôle des peptides antimicrobiens et de la flore commensale dans le diabète auto-immun.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune complexe qui résulte de la destruction spécifique des cellules beta des îlots pancréatiques qui produisent l'insuline et la perte de la capacité à contrôler le niveau de glucose dans le sang. L'incidence du DT1 a considérablement augmenté dans le monde au cours des dernières décennies avec un taux de 3-5% par an. Cette incidence a également augmenté dramatiquement chez les très jeunes enfants et le DT1 se déclare plus fréquemment chez les sujets porteurs d'allèles non-prédisposant suggérant un rôle des facteurs environnementaux dans le développement de la maladie.

Des études sur des modèles animaux, en particulier chez les souris non-obèses diabétiques (NOD) ont identifié plusieurs cellules immunitaires innées et adaptatives dans les tissus pancréatiques et qui sont impliquées dans les différentes étapes du DT1. Ces progrès dans notre compréhension de la maladie ont permis d'élaborer de nombreux essais cliniques chez les patients. Cependant, les résultats de ces essais cliniques ont jusqu'ici été décevants ce qui montre la nécessité d'explorer de nouveaux domaines dans la compréhension du diabète auto-immun et d'identifier de nouvelles molécules impliquées dans son développement.

Parmi la littérature dans le domaine de l'auto-immunité, les peptides antimicrobiens (AMPs) occupent une place croissante. Les AMPs constituent un large groupe de petits peptides exprimés sur les surfaces épithéliales par des cellules immunitaires et non-immunitaires pour la défense contre les micro-organismes pathogènes et pour l'homéostasie de la flore commensale. Mais, des études récentes montrent que les AMPs régulent également la fonction de nombreuses cellules immunitaires et non-immunitaires comme montré par exemple dans le cancer, l'inflammation ou la cicatrisation. De plus, une production dérégulée de AMPs a été associée à différentes maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires telles que la colite, le psoriasis ou le lupus érythémateux disséminé.

Dans nos études récentes, nous avons mis en évidence le rôle majeur du peptide antimicrobien CRAMP dans le développement de la maladie. Nos résultats pourraient nous permettre à plus terme de tester le potentiel thérapeutique des modulateurs de l'expression de AMPs chez les patients ou les personnes prédisposées au développement du diabète auto-immun.

Publication récente de notre équipe :

- Immunity. 2015 Aug 18;43(2):304-17. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.013.

Pancreatic  $\beta$ -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota.

Sun J, Furio L, Mecheri R, van der Does AM, Lundberg E, Saveanu L, Chen Y1, van Endert P, Agerberth B, Diana J.

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Unité 1151, Institut Necker-Enfants Malades (INEM), Centre National de la Recherche Scientifique, Unité 8253, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Electronic address: julien.diana@inserm.fr.