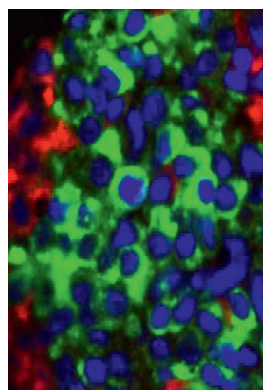


► Les cellules souches représentent un outil de choix pour la médecine de demain. On leur reconnaît deux caractéristiques principales : leur capacité à se différencier en cellules spécialisées et leur aptitude à s'autorenouveler. Ces propriétés en font un matériel unique pour la régénération tissulaire. Dans le cas du pancréas, différents types de cellules souches ont été étudiés, dont les cellules souches embryonnaires, les cellules souches pluripotentes induites (iPS), et les cellules souches adultes. Dans chaque cas, plusieurs stratégies ont été utilisées pour définir leur identité et caractériser les signaux qui contrôlent leur prolifération et leur différenciation en cellules productrices d'insuline. Il s'agit maintenant de faire la part du mythe et de la réalité. ◀

## Diabète : approches thérapeutiques émérgentes

# Quelles cellules souches pour une réparation du pancréas endocrine ?

Bertrand Duvillié



Inserm U845,  
Faculté de médecine Cochin,  
24, rue du Faubourg Saint-  
Jacques,  
75014 Paris, France.  
[bertrand.duvillie@inserm.fr](mailto:bertrand.duvillie@inserm.fr)

Durant ces dernières années, le nombre de laboratoires étudiant les cellules souches a explosé. En 2012, Shinya Yamanaka et John Gurdon ont obtenu le Prix Nobel de médecine pour avoir découvert (à 50 ans d'intervalle) que des cellules adultes spécialisées peuvent être reprogrammées en cellules souches. En effet, l'équipe de S. Yamanaka a utilisé une combinaison de gènes (*Oct3/Oct4* [octamer-binding transcription factor 3], *Sox2* [(sex determining region y)-box 2], *Klf4* [Kruppel-like factor 4], et *c-myc*) pour reprogrammer des cellules différenciées de souris, puis humaines un an plus tard, en cellules souches pluripotentes [1]. Les cellules iPS (*induced pluripotent stem cells*) obtenues sont ensuite capables de se différencier dans tous les types de cellules de presque tous les organes et présentent donc un potentiel important pour la génération *in vitro* de cellules fonctionnelles susceptibles de remplacer une fonction déficiente chez un patient. L'attribution du Prix Nobel à ces chercheurs représente une étape importante et reflète l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour les cellules souches. On peut imaginer qu'à plus ou moins long terme, les cellules souches permettront de reconstituer des organes endommagés et, ainsi, de développer une médecine régénérative.

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

Dans le cas du diabète de type 1, les cellules  $\beta$  du pancréas sont détruites par une réaction auto-immune, aboutissant rapidement à une hyperglycémie sévère. Au cours des dix dernières années, une nouvelle approche thérapeutique a été proposée à des patients atteints de diabète de type 1 : la greffe d'îlots de Langerhans provenant de donneurs *post-mortem* (ce qui impliquait l'administration au receveur d'un traitement immunosuppresseur) [2]. Chez les premiers patients, durant la première année qui a suivi la greffe, la glycémie s'est normalisée, leur permettant d'éviter le recours à l'insuline. Toutefois, cinq années plus tard, seuls 10 % des patients greffés sont restés indépendants d'un apport d'insuline exogène [3]. Ces données encourageantes ont entraîné la mise en place d'importants programmes de greffes d'îlots dans le monde. Néanmoins, plusieurs limites subsistent, notamment la faible disponibilité d'îlots pour réaliser ces greffes (il faut deux à trois donneurs pour constituer un greffon). Ainsi, on estime que si cette technique pouvait être appliquée à grande échelle, moins de 1 % des patients pourraient en bénéficier. Il est donc nécessaire de découvrir des sources alternatives de cellules  $\beta$ .

## Quelles leçons peut-on tirer de l'étude du développement embryonnaire pour l'utilisation de cellules souches ?

Les cellules souches embryonnaires (CSE) sont obtenues aux stades précoces du développement à partir de la masse cellulaire interne d'un



blastocyste. Ces cellules sont pluripotentes et donnent naissance à tous les types cellulaires d'un embryon. Elles ont également la faculté de s'autorenouveler. Depuis 1981 chez la souris, 1998 chez l'homme, on sait cultiver ces cellules sous forme de lignées immortelles. Le premier essai de dérivation de cellules productrices d'insuline à partir de cellules souches embryonnaires murines a été réalisé en 2000 par l'équipe de Soria [4]. Cette équipe a développé des clones génétiquement modifiés dans lesquels un marqueur de résistance à un antibiotique était placé sous le contrôle de régions régulatrices du gène de l'insuline, ce qui permettait de sélectionner les cellules qui produisaient l'hormone insuline [4]. Ces cellules, greffées chez une souris diabétique, étaient capables d'améliorer leur glycémie. Malheureusement, l'efficacité de production de ces cellules était extrêmement faible.

En 2001, le laboratoire de McKay a proposé d'utiliser des milieux de cultures proches de ceux utilisés pour la culture des neurones pour produire, toujours à partir de CSE murines, des cellules productrices d'insuline [5]. À l'époque, ces travaux ont soulevé un très grand enthousiasme, en particulier de la part de tous les défenseurs de l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines. Pourtant, quelques années plus tard, la déception fut immense lorsque plusieurs laboratoires ont démontré que les « cellules  $\beta$  » obtenues ne synthétisaient pas l'insuline détectée, mais que cette dernière était simplement celle du milieu de culture, retenue dans les cellules [6].

Peu à peu, les progrès de la génétique moléculaire ont permis la caractérisation des facteurs de transcription impliqués dans le développement du pancréas [39, 40] (→) et, en particulier, dans le développement et la maturation des cellules  $\beta$  [7].

Deux de ces facteurs de transcription, *pancreatic duodenal homeobox 1* (PDX1) et la neurogénine 3 (NGN3), sont particulièrement importants. La protéine PDX1 est exprimée dans toutes les cellules épithéliales indifférenciées du pancréas au cours de l'embryogenèse, et son expression se restreint ensuite aux cellules  $\beta$  matures. La mutation homozygote du gène *Pdx1* conduit à l'agénésie complète du pancréas chez la souris [8]. Le gène *Ngn3* est exprimé transitoirement dans les précurseurs endocrines pendant les étapes précoces du développement embryonnaire. La mutation de *Ngn3* aboutit à l'absence des quatre types cellulaires endocrines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  et PP (*pancreatic polypeptide producing cell*) [9]. Depuis quelques années, on sait qu'en plus de ces facteurs de transcription, d'autres signaux régulent le développement des cellules  $\beta$ , tels que des facteurs épigénétiques [10] ou environnementaux comme l'oxygène [11, 12], des signaux provenant du mésenchyme pancréatique [13], le glucose [14] ou les glucocorticoïdes [15]. Ces nouvelles informations ont enrichi les protocoles utilisés pour la différenciation des cellules  $\beta$  à partir des cellules souches embryonnaires. Les premiers essais s'inspirant de la biologie du développement se faisaient en une étape unique, par l'introduction de facteurs de transcription impliqués dans le développement du pancréas en une seule fois dans une cellule souche. Par exemple, le laboratoire de Wobus a forcé l'expression du gène codant pour le facteur de transcription Pax4 dans des cellules souches [16]. Ces recherches ont permis d'obtenir des cellules productrices d'insuline, mais en nombre limité.

Un nouveau concept est alors apparu rapidement et a été largement adopté : une manière plus efficace pour générer des cellules  $\beta$  *in vitro* consisterait à répliquer les étapes importantes du développement embryonnaire. La plupart des protocoles de génération des cellules  $\beta$  sont alors devenus séquentiels, donc en plusieurs étapes.

## De la cellule souche embryonnaire (CSE) à la cellule $\beta$ mature

Le premier objectif fut l'obtention d'endoderme définitif à partir de cellules ES [40] (→).

Dans une première étape, Kubo *et al.*

[17] découvrirent un milieu de culture favorisant l'obtention d'endoderme. D'Amour *et al.* [18, 19], s'appuyant sur ces résultats, mirent ensuite au point un protocole en cinq étapes, comprenant une première étape d'enrichissement fort en cellules endodermiques, puis l'obtention de cellules productrices des hormones pancréatiques endocrines, sécrétant notamment de l'insuline et du peptide C. L'un des inconvénients était la sécrétion simultanée de plusieurs hormones par les cellules obtenues, qui ne semblaient pas spécialisées dans un type cellulaire donné. Les efforts ont alors porté sur des techniques permettant d'aboutir à l'obtention d'une cellule  $\beta$  plus « mature », avec une identité mieux contrôlée. Un modèle de greffe développé dans le laboratoire de R. Scharfmann a alors permis de franchir une étape : lorsque des pancréas issus de fœtus humains, de sept à neuf semaines, sont greffés sous la capsule rénale de souris immunodéficientes, ils se développent et se différencient. En six mois, la masse du greffon est multipliée par 200 et le nombre des cellules  $\beta$  par 5 000. De plus, les cellules  $\beta$  humaines du greffon sont capables de maintenir une glycémie normale chez des souris chez lesquelles on a induit au préalable une destruction des cellules  $\beta$  [20]. Ce modèle suggérait qu'il serait possible d'obtenir des cellules  $\beta$  matures humaines si l'on greffait à des souris de l'endoderme dérivé *ex vivo* de cellules souches humaines. C'est exactement le résultat qu'ont pu obtenir Kroon *et al.* [21, 22] : dans cette étude, les cellules  $\beta$  obtenues sécrétaient de l'insuline en réponse au glucose et corrigeaient la glycémie de souris diabétiques. Ces résultats démontrent donc qu'en respectant les étapes du développement embryonnaire, on est capable *in vitro* d'obtenir des cellules endodermiques, capables d'acquiescer, lorsqu'elles sont greffées *in vivo*, la machinerie cellulaire qui leur permet de sécréter de l'insuline en quantités adéquates. On estime que cette sécrétion est équivalente à celle qui serait obtenue après la greffe de 3 000 à 5 000 îlots humains. Il faut toutefois rester prudent car il existe plusieurs limitations à la

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

(→) Voir les articles de A. Vieira *et al.*, et J. Kunjom Mfopou et L. Bouwens, pages 749 et 736 de ce numéro

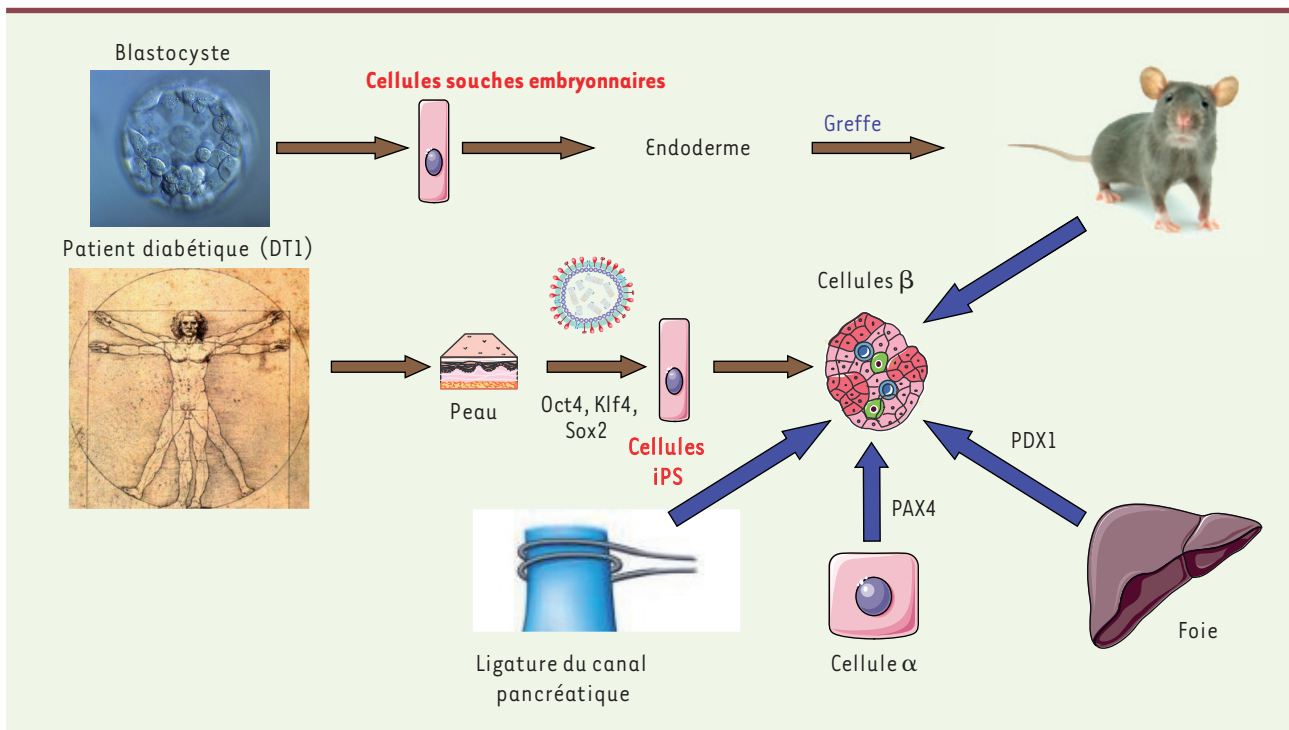


Figure 1. Stratégies d'obtention de cellules  $\beta$  à partir de cellules souches (ce schéma a été réalisé avec © Servier medical art).

transposition en clinique humaine de cette approche, notamment liées à la sécurité sanitaire.

### Les cellules souches pluripotentes induites (iPS)

Les cellules souches pluripotentes induites (iPS) sont d'un intérêt considérable pour la médecine régénérative. Il s'agit en effet de reprogrammer des cellules spécialisées d'un adulte en cellules souches. Dans certaines conditions de culture, on peut alors dériver de nouvelles cellules spécialisées de ces iPS pour réparer un organe. Il reste encore néanmoins à démontrer que la fonctionnalité de ces cellules spécialisées est optimale. Dans le cas des cellules  $\beta$  pancréatiques, le laboratoire de D. Melton a reprogrammé en cellules souches iPS des fibroblastes de la peau d'un patient diabétique [23]. L'introduction des séquences codantes des gènes *Oct4*, *Sox2*, et *Klf4* dans ces fibroblastes a permis d'obtenir des cellules exprimant un grand nombre de marqueurs des cellules souches pluripotentes et dénommées DIPS (*diabetic induced pluripotent stem cells*). Après une période de culture dans des conditions appropriées, ces cellules peuvent se différencier en cellules productrices d'insuline. Il faut souligner toutefois qu'elles ne sécrètent de l'insuline qu'en présence de concentrations très élevées - extraphysiologiques - de glucose. Cette approche est donc encourageante, mais doit encore être améliorée.

Plus récemment, des iPS humaines ont été obtenues à partir de cellules de patients atteints de diabète de type MODY (*maturity onset diabetes of the young*). Cette maladie autosomique dominante est un diabète d'origine monogénique. Les mécanismes impliqués dans cette maladie

sont encore mal connus du fait du manque d'échantillons de patients. Le laboratoire de Kulkarni a généré des iPS à partir de patients ayant cinq types différents de MODY [24]. Cette étude devrait servir à mieux comprendre les mécanismes de cette maladie.

Malgré l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour les cellules iPS, plusieurs problèmes devront être résolus avant de penser à leur utilisation clinique. Les iPS conservent en effet des traces de la mémoire épigénétique des cellules spécialisées dont elles proviennent [25], et subissent, dans certains cas, un vieillissement accéléré [26]. Enfin, une difficulté majeure est le risque d'induction de mutations et d'activation d'oncogènes lors du processus de reprogrammation, et ce quelle que soit la méthode employée [27].

### Les cellules souches pancréatiques adultes

Parmi les cellules souches présentes dans un organisme adulte, les cellules souches mésenchymateuses ont été le sujet de nombreuses recherches. On les trouve dans tous les tissus, et elles sont facilement isolées à partir de la moelle osseuse, du tissu adipeux, et du cordon ombilical. Il a été récemment montré que les cellules souches mésenchymateuses du cordon ombilical humain peuvent se différencier *in vitro* en cellules productrices d'insuline [28]. Ces cellules répondent à



une stimulation par le glucose en sécrétant du peptide C. Néanmoins, elles ne sont pas capables de réguler la glycémie d'un animal *in vivo*. Ces limites ont suscité de nombreux débats. On pense maintenant que les cellules souches mésenchymateuses créent un microenvironnement favorable aux cellules  $\beta$ , mais ne se différencient pas elles-mêmes en cellules  $\beta$ . Ce microenvironnement, utile pour les greffes d'îlots, contient des facteurs de croissance, comme le *nerve growth factor* (NGF), les *insulin-like growth factors* (IGF) de la famille de l'insuline, ou le facteur de croissance vasculaire (VEGF).

En 2004, l'utilisation de modèles génétiques a suggéré un processus de réplication de cellules  $\beta$  préexistantes comme la source principale de la masse de cellules  $\beta$  chez l'adulte, la néogenèse des cellules  $\beta$  n'étant qu'un processus très minoritaire [29]. Ces résultats mettent donc l'accent sur la rareté des cellules souches dans le pancréas adulte. Néanmoins, des travaux récents ont relancé le débat. En effet, plusieurs laboratoires ont recherché - et trouvé - la présence de cellules souches dans les canaux du pancréas. Une étude très élégante de marquage génétique a démontré que des cellules canalaire qui expriment le gène de l'anhydrase carbonique II (CAII) ont la capacité de se différencier en cellules  $\beta$  [30]. Lorsque des souris transgéniques, exprimant la recombinaison Cre sous contrôle du promoteur du gène CAII (CAII-Cre) sont croisées avec des souris Rosa26, les cellules d'origine canalaire et leurs descendantes sont marquées de façon définitive. Or, ce marquage est détecté quatre semaines plus tard à la fois dans les îlots et dans le tissu exocrine. De plus, lorsque la recombinaison est induite à l'âge adulte dans les cellules canalaire (souris transgéniques pour une construction inductible CAII-CreER<sup>TM</sup>) et que l'on procède à une ligature canalaire, 42 % des îlots sont positifs pour la  $\beta$ -galactosidase deux semaines plus tard [30]. Ceci démontre que des cellules souches existent dans les canaux pancréatiques et peuvent se différencier en cellules  $\beta$ . Plus récemment, les travaux de Heimberg *et al.* [31] ont montré également par traçage cellulaire détectant l'activité du promoteur du gène codant pour la neurogénine 3 (Ngn3-nLacZ), que la ligature du canal pancréatique entraîne l'expansion et la différenciation de cellules  $\beta$ , et s'accompagne de l'induction de l'expression du gène codant pour le facteur pro-endocrine NGN3. Ceci indique la présence de progéniteurs endogènes dans le pancréas adulte, dont certains sont localisés près des canaux pancréatiques. Ces données constituent donc un faisceau d'arguments en faveur de l'existence de cellules souches canalaire dans le pancréas adulte. Néanmoins, ce débat n'est pas clos, car les équipes de Sander et Kushner ont remis en cause cette théorie [32, 33]. En effet, l'équipe de Sander montre qu'une ligature du canal pancréatique induit l'expression de *Ngn3* sans pour autant aboutir à une différenciation complète des progéniteurs en cellules  $\beta$ . La théorie d'une « cellule souche ductale » reste donc une question fondamentale complètement ouverte à ce jour.

### Obtention de cellules $\beta$ via un processus de transdifférenciation

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études ont montré qu'il est possible d'induire la transdifférenciation de cellules d'organes extra-

pancréatiques en cellules productrices d'insuline. Ferber *et al.* [34] ont montré que, lorsque des souris sont infectées par un adénovirus qui exprime le gène codant pour le facteur PDX1, les particules adénovirales sont retenues dans le foie. On observe alors la conversion de cellules ovales (une population rare de cellules souches hépatiques) en cellules productrices d'insuline. Ces résultats ont été affinés et l'implication du facteur de transcription Nkx6.1 dans le contrôle de l'expression de *Ngn3* lors de ce processus a été mise en évidence.

Au sein même du pancréas, Collombat *et al.* [35] ont exploré l'effet de l'expression forcée du facteur de transcription PAX4 (*paired box gene 4*) dans les cellules  $\alpha$  adultes [39] (→).

(→) Voir la synthèse de A. Vieira *et al.*, page 749 de ce numéro

Lorsque PAX4 est exprimé dans les cellules  $\alpha$ , celles-ci se différencient en cellules  $\beta$ . Une telle conversion de cellules  $\alpha$  en cellules  $\beta$  a été confirmée dans deux autres modèles expérimentaux [36, 37, 41]. Enfin, les travaux de Melton montrent que des cellules acinaires du pancréas peuvent se différencier en cellules  $\beta$  lorsqu'elles expriment de façon ectopique *Ngn3*, *MafA*, et *Pdx1* [38]. Ce résultat indique une formidable plasticité des cellules pancréatiques qui pourrait, si elle était exploitée, déboucher sur de nouveaux protocoles thérapeutiques.

### Conclusion

Les cellules souches embryonnaires, les iPS ou les cellules souches/progéniteurs adultes, ont suscité un grand enthousiasme dans la communauté scientifique (Figure 1). Pour appréhender le futur des cellules souches sur un plan thérapeutique, il est crucial de définir la survie des cellules utilisées *in vivo* après transplantation, leur niveau de sécrétion d'insuline en réponse au glucose, et surtout les complications potentielles que pourrait induire leur transplantation. Dans le cas des cellules souches embryonnaires, la complication la plus sévère serait la formation de tératomes et leur éventuelle malignité. De plus, il faut définir dans quel environnement tissulaire les cellules dérivées de cellules souches seront implantées. On sait que les îlots sont en contact avec un réseau vasculaire riche, où l'innervation est importante. Enfin, les considérations d'ordre éthique ne peuvent être ignorées lorsque l'on considère les cellules souches embryonnaires. Celles-ci sont obtenues, en général, à partir d'embryons préimplantatoires surnuméraires congelés, issus d'une procédure de fécondations *in vitro*, et qui ne font plus l'objet d'un projet parental et peuvent être donnés à la recherche sous réserve du

consentement éclairé du couple. L'établissement des lignées de CSE nécessite la destruction d'un embryon, ce qui est sujet de débat et ce qui doit être mûrement réfléchi. À long terme, l'utilisation des iPS serait sans aucun doute une voie plus acceptable. Les défis semblent donc encore importants, mais les progrès immenses de ces dernières années permettent toutefois de rester optimiste. ♦

## SUMMARY

### Which stem cells to repair the endocrine pancreas?

Stem cells represent an important tool for the medicine of the future. They are recognized by two main characteristics: they can divide to produce two identical daughter cells (self-renewal) and can differentiate in several cell types (multipotency). Considering these possibilities, stem cells constitute a unique material for tissular regeneration. In the case of pancreas, several types of stem cells have been intensively studied: embryonic stem cells (ES), induced pluripotent stem cells (iPS) and adult stem cells. In each case, several strategies have been used to define their identity and to characterize the signals controlling their proliferation and their differentiation into functional insulin-secreting cells. It seems now necessary to determine what the proportion of Myth and Reality is. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006 ; 126 : 663-76.
- 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.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004 ; 53 : 955-62.
- Soria B, Roche E, Berna G, et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000 ; 49 : 157-162.
- Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001 ; 292 : 1389-94.
- Hansson M, Tønning A, Frandsen U, et al. Artifacts insulin release from differentiated embryonic stem cells. *Diabetes* 2004 ; 53 : 2603-9.
- Heinis M, Simon MT, Duvillie B. New insights into endocrine pancreatic development: the role of environmental factors. *Horm Res Paediatr* 2010 ; 74 : 77-82.
- Ahlgren U, Jönsson J, Edlund H. The morphogenesis of the pancreatic mesenchyme is uncoupled from that of the pancreatic epithelium in IPF1/PDX1-deficient mice. *Development* 1996 ; 122 : 1409-16.
- 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.
- Haumaitre C, Lenoir O, Scharfmann R. Histone deacetylase inhibitors modify pancreatic cell fate determination and amplify endocrine progenitors. *Mol Cell Biol* 2008 ; 28 : 6373-83.
- Heinis M, Simon MT, Ilc K, et al. Oxygen tension regulates pancreatic beta-cell differentiation through hypoxia-inducible factor 1alpha. *Diabetes* 2010 ; 59 : 662-9.
- Heinis M, Soggia A, Bechettoille C, et al. HIF1alpha and pancreatic beta-cell development. *Faseb J* 2012 ; 26 : 2734-42.
- Attali M, Stetsyuk V, Basmaciogullari A, et al. Control of beta-cell differentiation by the pancreatic mesenchyme. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1248-58.
- Guillemin G, Filhoulaud G, Da Silva-Xavier G, et al. Glucose is necessary for embryonic pancreatic endocrine cell differentiation. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 15228-37.
- Valtat B, Dupuis C, Zenaty D, et al. Genetic evidence of the programming of beta cell mass and function by glucocorticoids in mice. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 350-9.
- Blyszczuk P, Czyz J, Kania G, et al. Expression of Pax4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 998-1003.
- Kubo A, Shinozaki K, Shannon JM, et al. Development of definitive endoderm from embryonic stem cells in culture. *Development* 2004 ; 131 : 1651-62.
- D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol* 2005 ; 23 : 1534-41.
- 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.
- Castaing M, Peault B, Basmaciogullari A, et al. Blood glucose normalization upon transplantation of human embryonic pancreas into beta-cell-deficient SCID mice. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 2066-76.
- Kelly OG, Chan MY, Martinson LA, et al. Cell-surface markers for the isolation of pancreatic cell types derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2011 ; 29 : 750-6.
- 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.
- Maehr R, Chen S, Snitow M, et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 15768-73.
- Teo AK, Windmueller R, Johansson BB, et al. Derivation of human induced pluripotent stem cells from patients with maturity onset diabetes of the young. *J Biol Chem* 2013 ; doi : 10.1074/jbc.C112.428979.
- Bar-Nur O, Russ HA, Efrat S, Benvenisty N. Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human pancreatic islet beta cells. *Cell Stem Cell* 2011 ; 9 : 17-23.
- Feng Q, Lu SJ, Klimanskaya I, et al. Hemangioblastic derivatives from human induced pluripotent stem cells exhibit limited expansion and early senescence. *Stem Cells* 2010 ; 28 : 704-12.
- Gore A, Li Z, Fung HL, et al. Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011 ; 471 : 63-7.
- Prabakar KR, Dominguez-Bendala J, Molano RD, et al. Generation of glucose-responsive, insulin-producing cells from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* 2012 ; 21 : 1321-39.
- Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004 ; 429 : 41-6.
- Inada A, Nienaber C, Katsuta H, et al. Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 19915-9.
- Xu X, D'Hoker J, Stange G, et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell* 2008 ; 132 : 197-207.
- Rankin MM, Wilbur CJ, Rak K, et al. Beta cells are not generated in pancreatic duct ligation induced injury in adult mice. *Diabetes* 2013 ; 62 : 1634-45.
- 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.
- Ferber S, Halkin A, Cohen H, et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* 2000 ; 6 : 568-72.
- 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.
- Lu J, Herrera PL, Carreira C, et al. Alpha cell-specific Men1 ablation triggers the transdifferentiation of glucagon-expressing cells and insulinoma development. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 1954-65.
- Chung CH, Hao E, Piran R, et al. Pancreatic beta-cell neogenesis by direct conversion from mature alpha-cells. *Stem Cells* 2010 ; 28 : 1630-8.
- Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al. *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008 ; 455 : 627-32.
- Vieira A, Druelle N, Courtney M, et al. Reprogramming des cellules pancréatiques en cellules β. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 749-55.
- Kunjom Mfopou J, Bouwens L. Différenciation des cellules souches pluripotentes en cellules pancréatiques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 736-43.
- 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.

## TIRÉS À PART

B. Duvillie