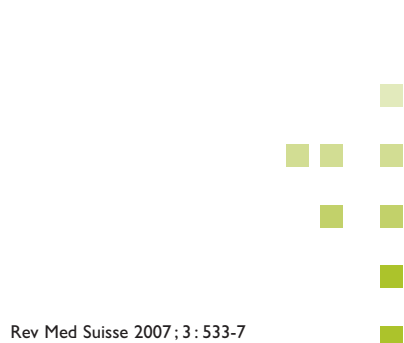


Rôle de l'épigénétique dans le diabète et la croissance



Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 533-7

V. M. Schwitzgebel

Dr Valérie M. Schwitzgebel
Unité d'endocrinologie et diabétologie
pédiatriques
Département de pédiatrie
HUG, 1211 Genève 14
Valerie.Schwitzgebel@hcuge.ch

Epigenetic origin of diabetes and growth disorders

The understanding of genomic imprinting has made us realize that maternal and paternal contributions to the embryo are different. Disturbances during the imprinting process may lead to different pathologies due to an imbalance of gene expression either maternally or paternally derived. Known epigenetic diseases such as neonatal diabetes, growth retardation or overgrowth syndromes as well as cancer are better understood. It has become clear that environmental factors can be at the origin of such epigenetic changes. Careful analysis and diagnosis of epigenetic diseases are important for patient treatment and outcome.

L'empreinte génomique nous a fait comprendre que la contribution maternelle et paternelle envers l'embryon est différente. Une perturbation lors du processus de l'empreinte peut mener à une pathologie chez l'humain suite au déséquilibre d'expression de gènes parvenant soit de la mère, soit du père. L'origine des maladies épigénétiques comme le diabète néonatal transitoire ainsi que quelques syndromes de retard de croissance ou de croissance excessive commence à être élucidée. Le diagnostic précis et l'analyse du mécanisme sous-jacent aident dans le traitement du patient et permettent souvent d'anticiper son évolution.

INTRODUCTION

Le terme épigénétique définit les modifications transmissibles de l'expression des gènes qui ne s'accompagnent pas de changements des séquences nucléotidiques. Le terme épigénétique a été défini dans les années 1940 par l'embryologiste anglais Conrad Waddington. En langue française, on parle souvent de l'empreinte des gènes. Les deux mécanismes principaux par lesquels l'épigénome règle l'expression génique sont le *compactage de la chromatine* et la *méthylation*. Le compactage de la chromatine est contrôlé par des protéines appelées histones qui enroulent l'ADN. La méthylation en revanche se fait par accrochage d'un groupe méthyle directement à l'ADN, de préférence à une cytosine suivie d'une guanine (tableau 1).

La méthylation réprime l'expression génique et une chromatine dense empêche l'expression des gènes ; hiérarchiquement le code épigénétique est donc supérieur au code génétique. Pour le fonctionnement normal de notre organisme, le code épigénétique et le code génétique doivent être déchiffrés correctement par la cellule.

Alors que la majorité des gènes sont identiques qu'ils soient hérités du père ou de la mère (transmission biallélique), les gènes soumis à l'empreinte ne s'expriment typiquement qu'à partir du chromosome paternel ou maternel (monoallélique).

L'environnement exerce une grande influence sur notre épigénome pendant le développement et le vieillissement et peut expliquer, par exemple, pourquoi deux jumeaux identiques ne développent pas forcément les mêmes maladies. La séquence d'ADN est identique chez les vrais jumeaux, l'épigénome en revanche ne l'est pas. Ces différences se multiplient par trois entre l'âge de trois ans et 50 ans.¹ Cette différence est davantage marquée si l'environnement diverge beaucoup.

De nombreuses maladies ont récemment été associées aux changements épigénétiques, ce qui a conduit à la mise en œuvre du projet «European human epigenom project (HEP)». Ce consortium cherche à déchiffrer la totalité de l'épigénome, information qui servira de base pour une meilleure connaissance à la fois du développement du fœtus et une meilleure compréhension d'un grand nombre de maladies et de leur traitement. Ce projet est très ambitieux et sa faisabilité est le sujet d'un débat controversé. La difficulté réside dans le fait que



Tableau 1. Définitions de quelques termes «épigénétiques»

	Définitions
Méthylation	Ajout d'un groupe méthyle à l'ADN, de préférence à une cytosine (C) suivie d'une guanine (G)
Epimutation	Déméthylation de l'ADN
Epigénome	Code épigénétique complet de notre génome
Histones	Protéines qui règlent le compactage de la chromatine

l'épigénome diffère d'un tissu à l'autre et évolue au cours du vieillissement et ce contrairement au génome humain dont la séquence est stable au cours du temps.

Sur la totalité des 30 000 gènes chez l'homme, il semble qu'environ 80 gènes soient sujets à des modifications épigénétiques. Ces gènes qui sont systématiquement soumis à l'empreinte sont organisés en groupes (*cluster*). Par exemple, le gène *ZAC1/LOT1* (*lost-on-transformation 1*), impliqué dans l'apoptose, le cycle cellulaire et la croissance embryonnaire, ainsi que le gène *HYMAI* (*hydatiform mole-associated and imprinted transcript*), dont la fonction est encore inconnue² sont issus du groupe de gènes de la région du chromosome 6q24. D'autres groupes de gènes existent sur le chromosome 11p15.5.

Dans cette revue, je vais présenter trois exemples de maladies épigénétiques rencontrées dans une population pédiatrique qui sont toutes provoquées par des anomalies liées à l'empreinte. Dans les trois cas, l'expression normale monoallélique est remplacée par une expression biallélique ou une absence d'expression du gène.

DIABÈTE NÉONATAL ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Le diabète néonatal est défini par une hyperglycémie qui se manifeste pendant le premier mois de vie et qui persiste au-delà de deux semaines, nécessitant un traitement hypoglycémiant. Il s'agit d'une entité rare qui touche seulement 1:500 000 nouveau-nés en Europe.³ Le diabète néonatal a de multiples origines. On distingue une forme *transitoire* et une forme *permanente*, de fréquence à peu près égale.

La recherche des causes épigénétiques pour la forme permanente^{4,5} est en cours, car les gènes impliqués se trouvent proches du centre d'empreinte du chromosome 11.

Pour la forme transitoire de diabète néonatal (TND), un défaut épigénétique sur le chromosome 6 est la cause de 90% des cas. On connaît des cas avec une *disomie uniparentale paternelle* (UPD) où deux copies identiques du chromosome 6 sont transmises par le père, sans contribution maternelle. Dans d'autres cas, le TDN est lié à une *duplication paternelle* d'un petit segment de la région du chromosome 6q24. D'autres cas sont dus à un défaut de méthylation localisé dans la région «DMR» (*differentially methylated region*) du chromosome 6q24.² La perte de méthylation de l'allèle maternel ou la duplication de l'allèle paternel mène à

une surexpression de gènes qui est probablement à l'origine du diabète.

Les découvertes récentes dans le domaine de la biologie du développement du pancréas ont permis de mieux comprendre l'origine des différentes formes de diabète néonatal et congénital. Ces connaissances permettent de poser un diagnostic précis par analyse génétique et de donner un pronostic quant à l'évolution du diabète. Selon l'origine du diabète, le traitement est adapté et les éventuelles malformations associées recherchées.

En clinique, le diabète néonatal se manifeste par une glucosurie, une déshydratation et un retard de croissance intra-utérin (RCIU) défini par un poids et/ou une taille de naissance insuffisants pour l'âge gestationnel dépassant deux déviations standards de la norme.

La sévérité du RCIU est parallèle au degré de diminution de la sécrétion d'insuline. Comme l'insuline est un des stimulus principaux de la croissance intra-utérine, on observe un RCIU en cas de diminution et une macrosomie en cas d'augmentation du taux d'insuline.⁶ Pour le contrôle de la glycémie, un traitement par insuline est nécessaire pendant quelques mois avec une résolution spontanée vers l'âge de six mois. Il y a cependant un risque de rechute tardive estimé à environ 50% avec un diabète qui se manifeste typiquement pendant l'adolescence.⁷

Environ 10% des cas de TND ne sont pas d'origine épigénétique, mais dus aux mutations des gènes codant pour le canal potassique (K_{ATP}). Le canal K_{ATP} qui se compose de quatre sous-unités SUR1 et quatre sous-unités Kir6.2 est localisé à la surface de la cellule bêta et contrôle la sécrétion d'insuline. Le diabète néonatal est associé aux mutations dites activatrices, qui inhibent la sécrétion d'insuline.⁸

Contrairement à la forme épigénétique, cette forme de diabète peut être traitée par des sulfonylurées qui augmentent la capacité de sécrétion d'insuline endogène.^{9,10} En conclusion, le diagnostic moléculaire est crucial car le choix du traitement hypoglycémiant en dépend.

CROISSANCE ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Le syndrome de Silver-Russell (SRS), décrit indépendamment par Silver en 1953 et Russel en 1954, est une maladie congénitale caractérisée par un *retard de croissance pré et postnatal sévère* associé à une asymétrie corporelle et une dysmorphie faciale. L'origine du SRS est hétérogène, 10% des cas présentent une unidisomie maternelle (perte de l'allèle paternel et présence de deux allèles maternels) du chromosome 7. Récemment il a été découvert que le chromosome 11 était également impliqué. La région 11p15.5 contient un groupe de gènes soumis à l'empreinte qui est crucial pour la croissance fœtale, raison pour laquelle un mécanisme épigénétique du SRS au niveau de cette région (11p15.5) a été fortement suspecté. Ce groupe de gènes inclut également le gène *insulin-like growth factor 2* (IGF2), exprimé par l'allèle paternel (**figure 1**). L'invalidation du gène *IGF2* chez la souris, résulte essentiellement en RCIU sévère chez les souriceaux.^{11,12} La surexpression d'*IGF2* dans le modèle animal est associée à une croissance excessive et confirme le rôle d'*IGF2* dans la croissance fœtale.

Expression monoallélique

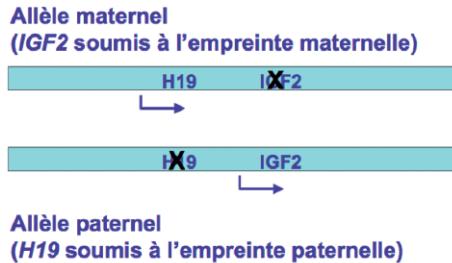


Figure 1. Expression physiologique monoallélique des gènes *IGF2* et *H19*

L'épimutation décrite dans le SRS (figure 2) représente le mécanisme opposé du syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS, voir ci-dessous) dans lequel il y a une croissance exagérée due à une augmentation d'expression d'*IGF2*.

L'origine de l'épimutation dans le SRS est encore spéculative. Deux hypothèses sont actuellement discutées. Soit il s'agit d'une acquisition déficiente de méthyle pendant la spermatogenèse, soit d'un défaut de maintenance de la méthylation après la fertilisation.¹³

Syndrome de Silver-Russel (SRS)

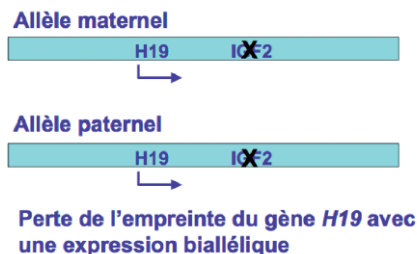


Figure 2. Perte de l'empreinte paternelle avec une expression biallélique du gène *H19* et une perte d'expression du gène *IGF2* dans le syndrome de Silver-Russel

En clinique, la croissance postnatale des patients SRS est variable. Certains rattrapent le poids d'une façon spontanée ou grâce à un traitement par hormone de croissance, d'autres n'ont aucun rattrapage, voire une aggravation de leur retard de croissance. Il est possible que l'expression de l'épimutation en mosaïque (présence de l'épimutation dans certains tissus et pas d'autres) influence la croissance postnatale. Il sera nécessaire de suivre un grand nombre de patients analysés en détail pour pouvoir répondre à cette question.

SYNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) est caractérisé par une *croissance pré et postnatale exagérée*, une macroglossie, une hémihypertrophie, des défauts de la paroi abdominale (hernie ombilicale) associés à des hypoglycémies et un risque de développement de tumeurs dans l'enfance.¹⁴ Le BWS est un modèle typique d'une maladie «épigénétique» qui résulte de défauts au niveau du groupe de gènes du chromosome 11p15. Pour l'instant quatre gènes clés, impliqués dans la pathogenèse du BWS ont été identifiés. *LH19* et *CDKN1C* sont physiologiquement exprimés par l'allèle maternel et *IGF2* et *KCNQ1OT1* par l'allèle paternel. Chez 25% à 50% des patients une expression biallélique (au lieu de monoallélique) du gène *IGF2* est retrouvée, ce qui explique la croissance excessive.¹⁵ Dans de rares cas, une hyperméthylation d'*H19* est présente, menant à l'expression maternelle d'*IGF2*. Plusieurs mécanismes peuvent donc expliquer la surexpression d'*IGF2* dans le cadre du BWS.

En clinique, le développement de cancers associés au BWS, comme la tumeur de Wilms ou le rhabdomyosarcome, dépend probablement du stade du développement auquel la modification épigénétique survient. L'épimutation précoce mène à une altération de tout l'organisme, alors qu'une modification tardive ne pourrait toucher qu'un organe avec un risque de cancer ciblé sur cet organe.

CONCLUSIONS

Des recherches récentes ont permis d'identifier un nombre croissant de maladies dont les causes sont une régulation épigénétique aberrante de l'ADN. Une question centrale est l'identification des éléments de notre environnement qui peuvent influencer et altérer l'empreinte génétique. Les avancées récentes ont fait naître l'espoir que des phénomènes de méthylation et déméthylation pourraient être des cibles thérapeutiques. ■

Implications pratiques

- > La «même» maladie peut être causée par différents mécanismes (épigénétiques ou génétiques)
- > La caractérisation exacte de la cause de la maladie, par exemple du diabète néonatal, est importante, car le choix du traitement du patient en dépend
- > L'évolution d'une maladie peut parfois être anticipée grâce à sa caractérisation précise, en cas de diabète néonatal un défaut au niveau du chromosome 6q24 est compatible avec un diabète néonatal transitoire

Bibliographie

- 1 * Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10604-9.
- 2 Diatloff-Zito C, Nicole A, Marcelin G, et al. Genetic and epigenetic defects at the 6q24 imprinted locus in a cohort of 13 patients with transient neonatal diabetes. New hypothesis raised by the finding of a unique case with hemizygous deletion in the critical region. *J Med Genet* 2007;44:31-7.
- 3 von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995;333:704-8.
- 4 Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, et al. Agenesis of



human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4398-406.

5 Schwitzgebel VM. Agénésie du pancréas et diabète néonatal. *Médecine clinique et endocrinologie/diabète* 2006;20:40-4.

6 Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: An alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-92.

7 ** Shield JP, Temple IK, Sabin M, et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F341-3.

8 * Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive po-

tassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.

9 Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-66.

10 Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-77.

11 DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991;64:849-59.

12 Fitzpatrick GV, Soloway PD, Higgins MJ. Regional loss of imprinting and growth deficiency in mice with a targeted deletion of KvDMR1. *Nat Genet* 2002;32:426-31.

13 Engel N, West AG, Felsenfeld G, Bartolomei MS. Antagonism between DNA hypermethylation and enhancer-blocking activity at the H19 DMD is uncovered by CpG mutations. *Nat Genet* 2004;36:883-8.

14 Gaston V, Le Bouc Y, Soupre V, et al. Analysis of the methylation status of the KCNQ1OT and H19 genes in leukocyte DNA for the diagnosis and prognosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:409-18.

15 ** Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 2003;12(Spec N° 1):R61-8.

* à lire

** à lire absolument