

Du nouveau dans la génétique du diabète de type 2

Constantin Polychronakos

Diabetes Gene Discovery Group, Centre de recherche du diabète de Montréal, Institut de recherche, Centre universitaire de santé McGill, 2300, rue Tupper, Montréal (Québec) H3H 1P3, Canada. Constantin.Polychronakos@mcgill.ca <http://www.montreal-diabetes-research-center.org>



► Plus d'un Nord-Américain sur cinq né en 2000 souffrira du diabète sucré de type 2 (T2DM) au cours de sa vie. En fait, le T2DM risque de constituer un problème de santé important pour toutes les populations qui adoptent actuellement les modes de vie occidentaux. Le T2DM résulte de l'interaction de facteurs environnementaux et de variantes génétiques encore peu ou pas connues à ce jour. En fait, si les causes génétiques des autres formes monogéniques du diabète telles que le MODY (*maturity-onset diabetes in the young*) et le diabète des syndromes mitochondriaux sont bien établies, nous connaissons peu de choses sur les locus multiples de susceptibilité au T2DM. Toutefois, il est couramment admis que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement du T2DM. Schématiquement, le T2DM est dû à une combinaison où se manifeste une résistance à l'insuline concomitante de l'incapacité de la cellule β pancréatique de compenser cette résistance par une augmentation appropriée de la sécrétion d'insuline. Sa base génétique est complexe; de plus, l'hétérogénéité phénotypique de cette pathologie rend difficiles les études génétiques. Aujourd'hui, après trente ans d'efforts intenses en génétique moléculaire, seuls 3 ou 4 locus de susceptibilité ont été confirmés; le plus important est situé sur le facteur de transcription *TCF7L2* par suite d'un mécanisme encore inconnu [1]. Cette laborieuse progression de l'identification des causes génétiques de T2DM vient de connaître une accélération grâce à la disponibilité de micropuces de génotypage à haute densité. Cette technologie permet la

détermination simultanée du génotype de centaines de milliers de polymorphismes d'un nucléotide (SNP) à haut débit. On estime que le T2DM dépend de 20 à 30 de ces polymorphismes qui doivent être débusqués parmi les quelques millions de variants fréquents dans le génome humain; ce qui revient à chercher quelques «aiguilles dans une botte de foin». Heureusement, comme le projet HapMap a pu le montrer [2, 3], on peut tenir compte de la variation génétique humaine en génotypant seulement quelques centaines de milliers de SNP, en tirant parti du phénomène de déséquilibre de liaison (DL, la corrélation des polymorphismes avoisinants). Sur cette base, et grâce au financement de Génome Canada et de Génome Québec, le Groupe pour la découverte de gènes du diabète (DGDG), une collaboration entre l'Université McGill et l'Université de Montréal, a mis en œuvre une étude génétique en deux étapes reposant sur 3 500 cas de T2DM et 3 500 témoins recrutés en France par le Dr Philippe Froguel de l'Institut Pasteur à Lille. Notre étude publiée dans *Nature*, plus tôt cette année, a été menée avec Robert Sladek, de l'Université McGill, en collaboration avec le Dr Froguel [4]. Lors de la première étape, le génotype de 400 000 SNP fut obtenu à partir de 700 cas et de 700 témoins par une combinaison de deux micropuces de la technologie *Illumina* (Human1 et Hap300). La deuxième étape, actuellement en cours, consiste à vérifier les 20 000 marqueurs les plus significatifs à partir de la population constituée par le reste des sujets. En attendant, nous avons procédé à la vérification des

60 marqueurs les plus prometteurs. Au cours de cette Phase 2 accélérée, nous avons détecté, en plus du locus connu *TCF7L2*, quatre nouvelles associations avec T2DM. Ce résultat prouve donc l'utilité de cette approche par association qui considère le génome entier et constitue par là une importante preuve de principe [4].

L'association la plus importante et la plus intéressante est due à un polymorphisme non-synonyme sur le gène *SLC30A8* au Chr 8, codant un transporteur de zinc exprimé exclusivement dans les cellules β . Compte tenu de l'importance du zinc dans la formation des hexamères du peptide de l'insuline, une modulation subtile de son transport par ce polymorphisme peut jouer sur la capacité sécrétoire des cellules β et suggère déjà la mise en action d'approches thérapeutiques.

Le deuxième locus fait partie du Chr 10 et se situe dans une longue section de DL qui comprend trois gènes dont deux sont d'excellents candidats fonctionnels: *HHEX*, dont l'ablation chez la souris interfère avec le développement du pancréas, et *IDE*, l'enzyme dégradant l'insuline. La cartographie détaillée et les études fonctionnelles sauront, on l'espère, distinguer lequel des deux gènes est en cause.

Parallèlement à nos travaux, quatre autres équipes concurrentes, qui participent à cette course internationale, viennent de publier des études semblables qui confirment ces deux associations et en mettent en évidence six autres [5-8].

Ensemble, ces nouvelles associations, additionnées à celles qui étaient déjà

connues, ne couvrent que moins de la moitié des gènes qui contribuent au T2DM [9]. Quoiqu'il en soit, ce qui est le plus important c'est la preuve de principe qu'établissent ces résultats : ils nous permettent d'espérer qu'à la fin de notre Phase 2 - tout comme à l'issue des efforts comparables qu'accomplissent d'autres groupes de recherche - toutes les composantes déterminantes de la génétique du T2DM seront connues. Ce qui reste moins certain demeure l'échéancier du développement de modalités de traitements fondées sur ces nouvelles connaissances. Dans l'immédiat, ces découvertes nous permettront d'instaurer des méthodes de diagnostic plus efficaces. À partir d'une goutte de sang prélevée chez un individu dès sa naissance, on pourrait déterminer s'il présente un risque élevé de souffrir de T2DM ; une telle connaissance permettrait de concentrer les interventions préventives sur une petite partie de la population. Une modification du mode de vie de ces personnes

porteuses d'un risque peut, en effet, dans la plupart de cas, leur éviter les désagréments de la maladie. D'une plus grande importance potentielle relève la capacité de distinguer, parmi les individus portant la même étiquette diagnostique, des sous-types d'étiologies différentes qui répondront à des options thérapeutiques appropriées. Nos travaux permettent donc de concevoir à brève échéance l'instauration d'une médecine personnalisée.

Le développement des *designer drugs*, médicaments qui cibleront spécifiquement les structures moléculaires dont les dérèglements sont pathogènes, représente un effort dont les résultats paraissent encore lointains. Au moins avons-nous la satisfaction pour le moment de constater que la progression de nos travaux est très encourageante. Il nous semble, en effet, que la seule façon de dominer complètement une maladie consiste à en établir les causes génétiques et moléculaires. ♦

What is new in the genetics of type 2 diabetes

RÉFÉRENCES

1. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 320-3.
2. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005 ; 437 : 1299-320.
3. Montpetit A, Chagnon F. La carte d'haplotype du génome humain : une révolution en génétique des maladies à hérédité complexe. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1061-8.
4. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007 ; 445 : 881-5.
5. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007 ; 316 : 1341-5.
6. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Diabetes genetics initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of biomedical research. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007 ; 316 : 1331-6.
7. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007 ; 316 : 1336-41.
8. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 770-5.
9. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 657-62.

NOUVELLE

Mutation dans le gène *STAT3* chez des patients avec un syndrome Hyper-IgE

Capucine Picard

Les syndromes hyper-IgE

Le syndrome hyper-IgE (HIES) est un déficit immunitaire héréditaire de transmission autosomique dominante qui a été initialement décrit en 1966 [1]. Il est également appelé syndrome de Job ou de Buckley [2]. Il se caractérise, sur le plan infectieux, par la survenue d'abcès « froids » cutanés récurrents à staphylocoques, de pneumopathies bactériennes et fongiques, et par une augmentation

importante des immunoglobulines E (IgE) [2]. Les autres manifestations cliniques associées à ce déficit immunitaire sont un eczéma, une ostéopénie, une hyperlaxité ligamentaire, un retard à la chute des dents lactéales, ainsi qu'une dysmorphie [2]. Un très beau travail de Minegishi et al., récemment publié dans la revue *Nature*, a permis d'identifier un gène responsable de ce syndrome hyper-IgE autosomique dominant

Centre d'étude des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, Inserm U550, Faculté Necker, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France. Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France. picardc@necker.fr capucine.picard@nck.aphp.fr

(HIES-AD) [3]. Ces mêmes auteurs avaient précédemment identifié une mutation homozygote dans le gène *TYK2* chez un patient avec un syndrome hyper-IgE autosomique récessif [4]. Ce gène *TYK2* code pour une enzyme à activité tyrosine kinase, la tyrosine kinase 2 (Tyk2), appartenant