

La génétique et l'épigénétique au service des maladies rénales

Genetics and epigenetics at the service of kidney diseases

Mahfoud Cherif Benmoussa, Riad Grari, Rawda Sari Hamidou, Mustapha Benmansour

Faculté de Médecine, Université
Abou Bekr Belkaid, Tlemcen -
Algérie

Correspondance à :

Mahfoud CHERIF BENMOUSSA
cbenmaf@gmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2112>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La maladie rénale chronique augmente le risque de morbi-mortalité. Le diagnostic est aisé mais rétrospectif, les facteurs de risques sont codifiés et ainsi que les principales cibles thérapeutiques. L'épigénome, interface entre le génome et le phénotype, semble attirer l'attention de la médecine moderne pour établir de nouvelles méthodes diagnostiques précoces et adopter une prise en charge personnalisée pour une meilleure efficacité.

Mots-clés : maladie rénale chronique, génétique, épigénétique, facteur de risque, cardiovasculaire.

ABSTRACT

The chronic kidney disease increases the risk of morbi-mortality. Diagnosis is easy but made retrospectively; risk factors are codified as well as main therapeutic targets. The epigenome, interface between the genome and the phenotype, seems to stir the attention of the modern medicine, in order to establish new early diagnostic methods and adopt a personalized management for a better efficacy.

Keywords: chronic kidney disease, genetics, epigenetics, risk factor, cardiovascular.

علم الوراثة وعلم التخلق في خدمة مرض القصور الكلوي المزمن

المخلص

مرض الكلى المزمن يزيد من خطر الإصابة بالأمراض والوفيات. التشخيص سهل ولكن بأثر رجعي، عوامل الخطر مدونة والأهداف العلاجية الرئيسية. يبدو أن الأبيجينوم الواجهة بين الجينوم والنمط الظاهري تستدعي انتباه الطب الحديث لتطوير أساليب جديدة للتشخيص المبكر واتخاذ طرق تكفل شخصية لتحسين الكفاءة.

الكلمات المفتاحية: مرض مزمن في الكلى، وعلم الوراثة، علم التخلق، عوامل الخطر، والقلب والأوعية الدموية.

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique constitue un problème de santé publique aussi bien dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. L'atteinte rénale augmente le risque d'évènement cardiovasculaire [1], elle augmente aussi le risque de décès toute cause confondue [2].

La réduction néphronique se traduit par un remaniement de la structure histologique des néphrons soumis à des agressions au cours des pathologies systémiques dominées par le diabète et l'hypertension artérielle. Au cours des dernières décennies, les travaux se sont intéressés à établir le rôle de plusieurs facteurs dits facteurs de risques non héréditaires de dégradation de la fonction rénale pour en reconnaître la micro-albuminurie, la protéinurie l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, la dyslipidémie, les dépôts minéraux (calcium, urée etc.), les drogues néphrotoxiques et les maladies inflammatoires.

Des individus issus d'une même population, soumis aux mêmes facteurs de risques traités par des protocoles similaires

peuvent évoluer différemment. De ce principe il est nécessaire d'intégrer une approche personnalisée via la génétique.

Les raisonnements physiopathologiques semblent ne plus se limiter aux facteurs de risques connus à ce jour comme la microalbuminurie, la protéinurie, la pression artérielle, la dyslipidémie avec un impact d'exposition environnemental [3]. La perte néphronique qu'elle soit non spécifique, glomérulaire ou tubulaire implique une activation de plusieurs voies comme les cytokines, chémokines et facteurs de croissance déséquilibrant la balance formation dégradation, avec accumulation des produits inflammatoires et fibroses [4,5].

L'évaluation biologique de la fonction rénale utilisée de nos jours reste assez sommaire ; elle mesure le débit de filtration du glomérule [6,7]. La « créatinine » reste toujours la molécule de référence pour l'évaluation de la fonction rénale. Les méthodes de calcul ont évolué depuis la formule de cockroft et gault à la méthode de MDRD « *modified diet renal disease* » ; les méthodes de dosages biologiques deviennent plus spécifiques

Pour citer l'article :

Cherif Benmoussa M, Grari R, Sari Hamidou R, et al. La génétique et l'épigénétique au service des maladies rénales chroniques. *Batna J Med Sci* 2015;2(1):50-55. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2112>

passant du dosage par les réactions chimiques à l'acide picrique au dosage enzymatique. Les marqueurs tels que la cystatine C, KIM1, IL18 sont prometteurs sans rivaliser avec la créatinine et peu applicables en pratique clinique quotidienne. Pour conclure, ces évaluations ne sont que le reflet de lésions histologiques installées et un organe déjà atteint.

L'histologie accessible pour cet organe est un examen incontournable dans la pratique du néphrologue dans plusieurs contextes pathologiques. Le geste est invasif et ses indications sont bien encadrées. La génétique est incontournable dans la prise en charge des maladies rénales héréditaires, l'appliquer pour les diagnostics précoces dans des néphropathies plus répandues semble être accessible.

QU'EST CE QUE LA GÉNÉTIQUE ET L'ÉPIGÉNÉTIQUE

Gregor Mendel à la fin du XIX^e siècle consigne ses observations sur des croisements entre variétés de petits pois. En 1953, c'est au tour de James Watson et Francis Crick d'apporter leurs contributions à la génétique en découvrant la structure en double hélice de l'ADN. Sydney Brenner, François Jacob et Matthew Meselson mettront ensuite en évidence l'existence de molécules, les ARN messagers, lien entre l'ADN et les protéines. Cependant, alors que toutes nos cellules sont porteuses de la même information génétique, il existe une centaine de types cellulaires, aux fonctions et propriétés différentes : cela prouve que la séquence du génome ne peut pas tout expliquer. Il apparaît évident qu'il existe un phénomène qui dans l'expression des gènes permet la diversification des potentialités génétiques au sein des différents types de cellules et est transmise de façon stable au cours des générations cellulaires pour constituer des organes et tissus fonctionnels. Ce phénomène est représenté par l'épigénétique.

L'épigénome est une interface entre la génétique et l'environnement, quand la plasticité de l'épigénétique code un gène qui est supposé être stable pour exprimer un phénotype [8,9]. L'épigénétique est ce matériel sensé moduler des anomalies génétiques adaptant la lecture du code génétique et corriger des expressions pathogènes, mais l'épigénétique altérée peut aboutir à l'expression de certaines pathologies en détournant une séquence non altérée [10,11]. L'épigénétique est influencée contrairement à la génétique par l'environnement comme la diététique, l'inflammation, le stress oxydatif, les modifications métaboliques et les toxines [12,13]. L'atteinte épigénétique peut être exprimée physiopathologiquement par la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'interférence ARN/ADN.

La formation des protéines intègre trois étapes; la transcription de l'ADN en ARN inverse puis en ARN messager pour former la chaîne d'acides aminés. Un gène peut coder en réalité plusieurs séquences d'acides aminés qui dépendent des zones promotrices de l'emplacement des exons le fragment exprimé alors que les introns est un fragment non codé. Ce polymorphisme est décrit au cours de l'insertion délétion au sein de l'intron 16 du gène codant pour l'enzyme de conversion décrite dans la progression de l'insuffisance rénale chronique chez des enfants japonais [14,15]. L'embryologiste écossais Conrad Waddington, dans les années 1940, désigne en effet l'épigénétique comme le lien entre le génotype (l'ensemble des gènes) et le phénotype (l'ensemble des caractères exprimés).

Aujourd'hui, on sait que non seulement nos caractères dépendent de ces gènes hérités, mais aussi des marques

épigénétiques portées par la chromatine ; elle est héritable au cours des divisions cellulaires ou de la méiose. En effet, l'environnement, normal ou pathologique, en fournissant des signaux, est à même de modifier le modèle d'expression d'une cellule, puis peut être éventuellement transmis aux descendants.

En Suède, les généticiens se sont intéressés à un village bien particulier où la qualité des récoltes a été consignée avec soin, de la fin du XVIII^e et au début du XIX^e siècle. L'alimentation des grands-pères qui ont connu de très bonnes récoltes (sur-nutrition) ou de très maigres récoltes (sous-nutrition) semble ainsi avoir des répercussions sur la santé de leurs petits-enfants. D'un côté, la malnutrition du grand-père est associée à un risque quatre fois plus grand de décéder d'un diabète que dans la population générale. D'un autre côté, la surnutrition des grands-pères entraîne sur deux générations une espérance de vie diminuée, de six ans en moyenne, par rapport aux enfants et petits-enfants de grands-parents qui ont enduré de mauvaises récoltes. Toutes ces modifications épigénétiques sont déclenchées par des schémas préprogrammés, enfouis dans les gènes, résume ainsi Saadi Khochbin.

Au sein de l'ADN humain seul 4% du code génétique est décrypté et produit les protéines. Les changements d'un seul nucléotide sont fréquents et sont connus sous le nom de polymorphismes nucléotidiques simple « SNPs » qui en général se situent dans les régions non codantes et n'impactent pas le morphotype, dans le cas contraire si ces modifications ont lieu au sein des séquences codantes, elles affectent la constitution biologique des protéines et se traduit par la manifestation de pathologies.

Depuis le séquençage du génome humain en 2004, la diversité du message génétique a révélé l'existence de variantes c'est-à-dire d'un changement du message génétique correspondant le plus souvent à la substitution d'une base par une autre à une localisation définie (1). Ces variantes dénommées SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) sont bi-alléliques c'est-à-dire que le changement du message est présent à l'état homozygote ou hétérozygote. Les fréquences des génotypes, par exemple pour un SNP donné : CC, ou CT ou TT, ou bien des allèles (ici C ou T) est comparée ; et si un génotype ou un allèle est plus fréquemment observé chez les malades que chez les témoins, le SNP est considéré comme associé avec la maladie. Il existe plus de 14 millions de SNP dans le génome humain, dont environ 3 millions sont différents lorsque l'on compare la séquence génomique de deux individus non apparentés pris au hasard. Parmi ces SNP, environ 7 millions représentent un degré de polymorphisme assez fréquent puisque l'allèle mineur est présent chez plus de 5 % des individus.

À partir de ces progrès, les scientifiques ont pu réaliser des études d'association sur l'ensemble de ces SNP, c'est-à-dire comparer la fréquence génotypique de chaque variant entre une population témoin et une population atteinte d'une pathologie. En 2005 fut ainsi publiée la première étude d'association utilisant un grand nombre de variantes génétiques et dénommée ainsi GWAS pour *Genome-wide Association Study* [16]. À la fin de l'année 2011, le catalogue international des études de GWAS répertoriait environ 5000 SNP associés à des pathologies diverses et issues d'environ un millier de publications.

En effet, la plupart des maladies multifactorielles comme le diabète, l'hypertension artérielle, la maladie d'Alzheimer ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont une composante héréditaire. Cette hérédité est polygénique en ce sens qu'elle résulte de la combinaison de l'effet de nombreux

variants avec d'autres facteurs liés à l'effet de l'environnement. Dans la plupart des maladies fréquentes étudiées à l'heure actuelle par les GWAS, de nombreux SNP ont été identifiés expliquant au total entre 10 et 30 % de l'héritabilité de chacune de ces maladies. Dans la majorité des cas, les SNP identifiés représentent un effet faible dans le calcul du risque (Odds Ratio entre 1,10 et 1,30). Ce résultat est lié à l'analyse des tag-SNP qui pour la plupart ont une fréquence allélique supérieure à 5%. Les puces actuelles et les données obtenues par l'étude de SNP rares (fréquence < 5%), vont permettre de poursuivre l'identification de nouveaux gènes contribuant au risque des maladies multifactorielles.

LA METHYLATION DE L'ADN ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Les premiers travaux sur la relation des modifications épigénétiques et les anomalies morphologiques ont été conduits dans le domaine de la cardiologie [17], pour établir la relation entre les phénomènes épigénétiques dans l'apparition des maladies cardiovasculaires et leurs évolution, passant par la genèse d'une maladie comme l'hypertension artérielle ou les atteintes coronariennes, pour définir les micro-ARN circulants comme biomarqueurs.

La méthylation des brins d'ADN est une modification épigénétique assez stable qui est définie par insertion du méthyl au sein du 5^{ème} carbone du groupe cytosine du dinucléotide « CG » chez les mammifères. L'intérêt de la méthylation est de moduler l'expression de l'information de l'ADN à tout le processus de transcription avec un rôle assez crucial dans l'inactivation du chromosome X, éviter la répétition afin d'éviter les événements pathogènes. Les modifications de l'ADN ainsi que les anomalies de méthylation ont été décrites dans la carcinogénèse et l'athérogénèse. Citons comme exemple la relation étroite entre le taux d'homocystéine sérique de maladies cardiovasculaires et la méthylation du complexe « CG » du brin d'ADN [18].

Récemment, Baccarelli a pu mettre en évidence une relation étroite entre la méthylation du brin d'ADN et les événements cardiovasculaires comprenant les événements ischémiques [19], le rôle protecteur de l'ostéogène contre l'athérogénèse en se liant aux récepteurs ESR1 et ESR2. Un défaut d'expression de ces récepteurs est lié à la méthylation des gènes promoteurs sur le brin d'ADN de ces mêmes récepteurs [20]. L'expression de l'hypertension artérielle n'a pas échappé en partie aux modifications épigénétiques ; ainsi le gène codant la 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (HSD11B2) enzyme qui convertit la cortisol en cortisone ; induit par sa méthylation une baisse du fonctionnement de l'enzyme liée à une augmentation du rapport cortisol/cortisone ; rapport lié significativement à l'apparition d'une hypertension artérielle [21]. D'autres études se sont intéressées au promoteurs du gènes qui produisent les co-transporteurs Na, K, Cl au niveau rénal ; ainsi Lee et collaborateurs ont pu détecter le gène qui régule l'expression de ces pompes alors qu'une hypométhylation influencée principalement par l'environnement et l'alimentation contribuerait au développement de l'hypertension par réabsorption excessive de sodium [22].

LA GÉNÉTIQUE AU COURS DES MALADIES RÉNALES

Les travaux sur la génétique au cours des néphropathies monogéniques ou maladies dues à des mutation d'un seul

gène, ce raisonnement est valable pour les néphropathies polykystiques autosomiques dominantes (ADPKD) ou récessives (ARPKD), le syndrome d'Alport secondaire à une mutation dominante ou récessive sur le gène X, ou des pathologies multisystémiques dont les manifestation souvent sévère comme le syndrome de Bardet-Biedl [23]; ces maladies sont référencées dans les associations européennes rénales de hildebrandt, ou association de dialyse et transplantation (ERA-EDTA) [24,25].

Les pathologies dites polygéniques multifactorielles, quelque soit leur expression et leur physiopathologie, dépendent de l'interaction polygénique influencée probablement par des facteurs environnementaux. Ce lien entre complexe phénotypique et codage génétique est mis en évidence à l'aide de deux procédés soit via les études des associations de gènes candidats « GWAS » en comparant des sujets sains et sujets atteints ou études cas par cas à la recherche de différences entre groupes de patients. Les études d'association de gènes prennent naissance sur une base d'hypothèse de relation nécessitant un nombre d'individus souvent faible avec un nombre de gènes étudiés réduit dont le rôle phénotypique déjà suggéré et les effets biologiques sont établis sur des bases théoriques solides. L'exemple d'étude du gène candidat serait l'étude d'interaction du gène codant pour le *chemokine receptor 5* (CCR5) et un taux de CRP élevé chez 603 sujets dialysés pour conclure que le CCR5x32 module l'état inflammatoire et a un impact sur la mortalité chez les insuffisants rénaux terminaux [26], hypothèse revue au cours d'une cohorte suédoise qui affirme qu'une délétion du gène protège et atténue les effets inflammatoires sur la mortalité quelque soit la cause [27].

Au cours des GWAS le génome est étudié de manière plus large, sans hypothèse préalable, dépendant de l'étude d'une population très importante souvent en méta-analyse ; ainsi au cours d'une étude de consortium sur association du génomes à la pression artérielle chez 200.000 individus européens ont révélé 16 nouveaux locus associés à l'hypertension artérielle [28].

3000 papiers scientifiques ont été publiés sur la génétique au cours des pathologies rénales depuis les années 1980, cependant il y a peu de cohortes et les résultats sont assez hétérogènes. Même si des gènes sont plus étudiés que d'autres comme les travaux sur « UMOD » sont plus solides, il y a de nombreux travaux qui méritent une certaine attention selon le type d'atteinte rénale.

Maladies rénales chroniques

Köttgen *et al.* [29] ont pu mettre en évidence au cours d'une étude comprenant 19877 individus des SNPs dans le génome, le plus connu serait le gène UMOD qui code l'uromoduline exclusivement exprimée au niveau rénal. La concentration de cette uromoduline urinaire dépend de l'expression du gène ; elle est liée significativement au risque de développer une maladie rénale dans les 10 années. Il a donc été suggéré que rs429393 codant pour une uromoduline altérée représenterait un marqueur diagnostique [30].

En plus du gène UMOD, d'autres découvertes du consortium de maladies rénales chronique génétiques ont pu identifier PRKAG2, locus étudié chez une population de plus de 5000 sujets insuffisants rénaux, [31] qui code la production de l'adénosine monophosphate, protéine kinase : même si le rôle est moins clair au cours des néphropathies chroniques que pour le gène UMOD.

Au cours des maladies lithiasiques, thorleifsson et associés [32] ont identifié CLDN14, Claudin 14 exprimée dans le rein

qui régule la perméabilité paracellulaire au niveau des *tight junctions*. Un défaut d'expression du gène est lié non seulement à une fréquence importante des lithiases mais aussi à la baisse de la densité osseuse et la dérégulation de l'homéostasie du calcium [33],

Au cours des hyalinose segmentaires et focales le rôle de plusieurs gènes a été identifié, chez plusieurs individus de générations différentes [32,34]. Chez une population d'afro-américains, a été établi que cette mutation autosomique dominante s'exprime au sein des podocytes [35].

Evaluation de la fonction rénale

Plusieurs locus SHROOM3, GATM-SPATA5L1, STC1 analysés ont un rôle dans la morphogénèse épithéliale au cours du développement rénal [36]. STC1 code pour *stanniocalcin 1*, exprimée largement au sein du néphron [37], régule les concentrations de calcium intracellulaire qui a un rôle de cytoprotection et un rôle anti-inflammatoire. L'anomalie d'expression du gène est décrite au cours des glomérulonéphrites [38].

La néphrogénèse dépend aussi des locus ALMS1, VEGFA and DACH1. Plus précisément on peut relier la fonction podocytaire aux gènes DAB2 et VEGFA, l'angiogenèse au VEGFA, au transport des solutés liés aux gènes SLC7A9 et SLC34A1. Ces mêmes gènes sont incriminés par défaut de leur expression à plusieurs néphropathies [39].

Le débit de filtration glomérulaire évalué par la créatinine ou la cystatine C dépend étroitement de l'expression des locus cystatine C (CST3) et cystatine-9 (CST9) [39-41].

A ce jour, 20 régions génomiques ont été découvertes au cours de travaux incluant plus 65000 individus. Le locus p43.13 est lié à la fonction rénale (LASS2, GCKR, NAT8/ALMS1, TFDP2, DAB2, SLC34A1, VEGFA, PRKAG2, FAM122A/PIP5K1B, ATXN2, DACH1, UBE2Q2/FBXO22, et SLC7A9). 7 locus sont responsables de la production de la créatinine (CPS1, SLC22A2, TMEM60, WDR37, SLC6A13, WDR72, et TBX2/BCAS3). Ces données sont traitées des études qui sont toujours en cours pour identifier les facteurs de influençant l'évaluation de la fonction rénale [40,41]

Insuffisance rénale aiguë

Le gène *pax2* est crucial pour le développement des reins et le développement des voies urinaires et la voie de reproduction [42]. Un défaut d'expression du gène est lié chez la souris à une agénésie rénale et génitale [43]. Chez l'homme la mutation du gène se manifeste par le syndrome colobome comprenant une dysplasie voire aplasie de l'appareil urinaire avec reflux urétérovasical [44]. Un autre rôle suggéré dans la régénération des cellules épithéliales est qu'un défaut d'expression limiterait la récupération de la fonction rénale devant les agressions [45].

Albuminurie

La micro-albuminurie est un facteur de progression de la maladie rénale et un facteur de risque cardiovasculaire, [46], sa présence au niveau des urines a été rapportée dans plusieurs méta-analyses à l'expression du gène CUBN chez les Européens et Afro-Américains. Le gène CUBN est associé au risque progression de l'insuffisance rénale terminale [47] ; la cubiline codée par ce gène est largement exprimée dans les tubules rénaux proximaux [47]. Son expression entrainerait une dysfonction d'endocytose et donc participe dans la pathogénèse de la néphropathie diabétique. [46]

Néphropathie diabétique

La réflexion sur l'association de la génétique et la néphropathie diabétiques, est née après publication de cas de diabétiques normotendus, non ou peu micro albuminuriques qui développent une insuffisance rénale.

L'étude des reins des diabétiques retrouve la présence non régulée de NF kb avec défaut de transcription du gène correspondant [48]. Les travaux sur l'épigénétique décrivent les effets de l'hyperglycémie sur la structure des histones qui se traduit par une modification de l'expression du gène vasculaire [49]; et sur la fonction des monocytes [50]. D'autres travaux ont pu corrélés la modification de l'ARN messenger et l'expression des cellules épithéliales, podocytaires et mésangiales [51]

Les premiers gènes identifiés chez les Japonais indiquent que ELMO1 (*engulfment and cell motility 1*) comme gène conférant probablement une susceptibilité à développer une néphropathie diabétique type2 [52]. D'autres gènes ont été associés comme étant potentiellement des facteurs de risque de développer une néphropathie diabétique FRMD3, CARS (cystéinyl-tRNA synthétase) et ACACB (*acetyl coenzyme A carboxylase*) [53]

Néphropathie à IgA

La néphropathie à IgA bien répandue en Europe et en Asie, peut être liée à l'anomalie d'expression de plusieurs gènes essentiellement HORMAD2 et gène CFH significativement au cours de la maladie [54,55]

Perspectives et limites de la génétique

Les variations au sein du génome et de l'épigénome engendrant des pathologies ; leur compréhension à intérêt diagnostique mais aussi thérapeutique. En effet, agir sur des facteurs comme : l'hygiène de vie, une supplémentation alimentaire peut avoir un impact thérapeutique [56,57] pour aboutir dans un futur à une médecine personnalisée.

A l'inverse, une étude publiée récemment qui avait pour objectif d'évaluer le risque de développer une insuffisance rénale chronique stade 3 au bout de 10 ans chez 2489 personnes d'origine européenne issus de la de la cohorte de framingham n'a pas permis de montrer l'impact de 16 SNP comme facteur de risque au dans un modèle multifactoriel comprenant l'âge, le sexe, la fonction rénale, l'hypertension, le diabète et la protéinurie. Il ne semble pas que les antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique ne soit un facteur de risque [58,59].

CONCLUSION

Il est donc actuellement difficile d'intégrer les données génétiques et épigénétique dans notre pratique clinique quotidienne pour la prise en charge des maladies multifactorielles. Il n'est pas encore possible de prédire l'apparition d'affections systémiques après lecture du génome. Il serait cependant intéressant de suivre l'évolution des travaux afin de peaufiner la lecture du génome qui permettrait le médecin d'agir plutôt dans l'évolution des pathologies et d'être plus efficace en prévention primaire.

Déclaration d'intérêts : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 108, 2154–2169 (2003).
- Weiner DE1, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004 May;15(5):1307-15.
- Dennis C. Epigenetics and disease: altered states. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2902–7
- Baldwin DS. Chronic glomerulonephritis: nonimmunologic mechanisms of progressive glomerular damage. *Kidney Int*. 1982; 21:109–20.
- Qin W, Chung AC, Huang XR, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29. *J Am Soc Nephrol* 22: 1462–74.
- Melamed ML, Bauer C, Hostetter TH. eGFR : is it ready for early identification of CKD? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1569-1572.
- Rouse RL, Zhang J, Stewart SR, et al. Comparative profile of commercially available urinary biomarkers in preclinical drug-induced kidney injury and recovery in rats. *Kidney Int* 2011; 79: 1186-1197.
- Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science*. 2010; 30:612–6.
- Franks PW, Nettleton JA. Invited commentary: gene x lifestyle interactions and complex disease traits—inferring cause and effect from observational data, sine qua non. *Am J Epidemiol*. 2010;172:992–7.
- Lawson HA, Zelle KM, Fawcett GL, et al. Genetic, epigenetic, and gene-by-diet interaction effects underlie variation in serum lipids in a LG/ JxSM/J murine model. *J Lipid Res*. 2010; 51:2976–84.
- Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA*. 2008; 299:1345–50.
- Luch A. Nature and nurture—lessons from chemical carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5:113
- Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet*. 2000; 1:11–9.
- Nakayama Y, Nonoguchi H, Kohda Y, et al. Different mechanisms for the progression of CKD with ACE gene polymorphisms. *Nephron Clin Pract*. 2009;111(4):c240-c246.
- Elshamaa MF, Sabry SM, Bazaraa HM, et al. Genetic polymorphism of ACE and the angiotensin II type1 receptor genes in children with chronic kidney disease. *J Inflamm (Lond)*. 2011;8(1):20.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308 : 385-389.
- Jones, P.A, Laird, P.W. Cancer epigenetics comes of age. *Nat. Genet.* 21 (2), 163–167.
- Handy, D.E., Castro, R., Loscalzo, J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation* 123 (19), 2145–2156.
- Baccarelli, A, Wright, R, Bollati, V, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology* 21 (6), 819–828.
- Zuo, X., Shen, L., Issa, et al. 15-Lipoxygenase-1 transcriptional silencing by DNA methyltransferase-1 independently of DNA methylation. *FASEB J*. 22 (6), 1981–1992.
- Friso, S., Pizzolo, F., Choi, S et al. Epigenetic control of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis* 199 (2), 323–327.
- Lee, H.A, Baek, I, Seok, Y, et al. Promoter hypomethylation upregulates Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 in spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 396 (2), 252–257.
- Robert J. Klein. Complement Factor H Polymorphism in Age-Related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
- Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet*. 2010;375 (9722):1287-1295.
- ERA-EDTA Working Group on Inherited Kidney Disorders. WGiKD. Available at: http://www.eradta.org/wgikd/ERAEDTA_working_group_on_inherited_kidney_disorders.htm. Accessed Feb 22, 2012.
- Muntinghe FL, Verduijn M, Zuurman MW, et al. CCR5 deletion protects against inflammation-associated mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1641-1649.
- Muntinghe FL, Vegter S, Verduijn M, et al. Using a genetic, observational study as a strategy to estimate the potential cost-effectiveness of pharmacological CCR5 blockade in dialysis patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(7) : 417–425.
- Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478(7367):103-109
- Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009; 41:712–717.
- Kottgen A, Hwang SJ, Larson MG et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 337–344.
- Kottgen A, Pattaro C, Boger CA, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet*. 2010;42(5):376-384.
- Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*. 2008;40(10):1175-1184.
- Wilcox ER, Burton QL, Naz S, et al. Mutations in the gene encoding tight junction claudin-14 cause autosomal recessive deafness DFNB29. *Cell*. 2001;104(1):165-172.
- Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet*. 2008;40(10):1185-1192.
- Dong F, Li S, Pujol-Moix N, et al. Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2005;130(4):620-627.
- Lee C, Le MP, Wallingford JB. The shroom family proteins play broad roles in the morphogenesis of thickened epithelial sheets. *Dev Dyn*. 2009;238(6):1480-1491.
- Chang AC, Janosi J, Hulsbeek M, et al. A novel human cDNA highly homologous to the fish hormone stanniocalcin. *Mol Cell Endocrinol*. 1995;112(2):241-247.
- Huang L, Garcia G, Lou Y, et al. Anti-inflammatory and renal protective actions of stanniocalcin-1 in a model of anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2009;174(4):1368-1378.
- O'Seaghdha CM, Fox CS. Genome-wide association studies of chronic kidney disease: what have we learned? *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 89–99.
- Pattaro C, Kottgen A, Teumer A et al. Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function. *PLoS Genet* 2012; 8:e1002584.
- Marian AJ, Belmont J. Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. *Circ Res* 2011; 108: 1252–1269.
- Robson E.J, He S.J, Eccles M.R. APANorama of PAX genes in cancer and development. *Nat Rev Cancer* 6,52–62.
- Soofi, A., Levitan, I., Dressler, et al. Two novel EGFP insertion alleles reveal unique aspects of Pax2 function in embryonic and adult kidneys. *Dev Biol* 365, 241–250.
- Bower, M., Salomon, R., Allanson, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat* 33,457–466.
- Kusaba, T., Lalli, M., Kramann, R., Kobayashi, A., Humphreys, B.D., 2014. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad. Sci. U.S.A.* 111,1527–1532.
- Boger CA, Chen MH, Tin A et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. *JAM Soc Nephrol* 2011; 22: 555–570.
- Reznichenko A, Snieder H, van den Born J et al. CUBN as a novel locus for end-stage renal disease: insights from renal transplantation. *PLoS One* 2012; 7: e36512.
- Woroniecka, K.I Park, Mohtat. Transcriptome analysis of human diabetic kidney disease. *Diabetes* 2011, 60, 2354–2369.
- Tonna, S, El-Osta, A, Cooper M.E, et al. Metabolic memory and diabetic nephropathy: Potential role for epigenetic mechanisms. *Nat. Rev. Nephrol*. 2010, 6, 332–341.
- El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J. Exp. Med*. 2008, 205, 2409–2417.

51. Wang B, Herman-Edelstein, M, Koh P, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor-beta. *Diabetes*. 2010 Jul; 59(7): 1794–1802
52. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A et al. Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1171–1178.
53. Sandholm N, Salem RM, McKnight AJ et al. New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2012; 8:e1002921.
54. Palmer ND, Freedman BI. Insights into the genetic architecture of diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 423–431.
55. Feehally J, Farrall M, Boland A et al. HLA has strongest association with genome-wide search for linkage of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *PLOS ONE* 8: e81888, 2013.
56. Ingrosso D, Cimmino A, Perna AF, Masella L, De Santo NG, De Bonis ML, et al. Folate treatment and unbalanced methylation and changes of allelic expression induced by hyperhomocysteinaemia in patients. *The Lancet*. Volume 361; Number 9370 ; p1665-1754.
57. Oommen AM, Griffin JB, Sarath G, Zempleni J. Roles for nutrients in epigenetic events. *J NutrBiochem*. 2005; 16:74–7.
58. Conall M. Performance of a Genetic Risk Score for CKD Stage 3 in the General Population ». *American Journal of Kidney Diseases* 59, no. 1 (janvier 2012): 19-24.
59. William M, et al. Association of Family History of ESRD, Prevalent Albuminuria, and Reduced GFR With Incident ESRD. *American Journal of Kidney Diseases* 59, no. 1janvier 2012: 25-31

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com



Batna Journal of
Medical Sciences

