

## Épigénétique et pathogénèse du diabète type 2

### *Epigenetics and pathogenesis of type 2 diabetes*

Adel Gouri<sup>1</sup>, Mohamed Bouchareb<sup>2</sup>, Aoulia Dekaken<sup>3</sup>, Ahmed Aimen Bentorki<sup>4</sup>,  
Mohamed Chefrour<sup>5</sup>, Régis Guieu<sup>5</sup>, Sadek Benharkat<sup>1</sup>

#### RÉSUMÉ

Le diabète a atteint des proportions épidémiques dans le monde entier. Des éléments de preuves suggèrent qu'il y a une interaction complexe entre les gènes et l'environnement pouvant ainsi jouer un rôle majeur dans la pathogénie multifactorielle de cette maladie et ses complications évoquant ainsi, un résultat de l'implication des facteurs épigénétiques. De récentes études montrent que les facteurs épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN et les modifications de l'histone, peuvent affecter la sensibilité ainsi que l'évolution des complications du diabète de type 2. Toutefois, nos connaissances sur les mécanismes moléculaires reliés aux facteurs environnementaux et le diabète de type 2 restent limitées.

**Mots-clés :** Epigénétique, Diabète de Type 2, Méthylation de l'ADN, Histones

#### ABSTRACT

Diabetes has reached epidemic proportions throughout the world. Increasing evidence suggests that complex interactions between genes and the environment might play a major role in the pathogenesis of this multifactorial disease and its complications, and this might be a result of the involvement of epigenetic factors. Recent studies show that epigenetic factors, including DNA methylation and histone modification may affect the susceptibility for type 2 diabetes and the progression of their complications. However, molecular mechanisms linking environmental factors and type 2 diabetes still remain limited.

**Keywords:** Epigenetics, Type 2 diabetes, DNA methylation, Histones

1. Laboratoire de Biochimie Médicale, CHU IBN ROCHD, Annaba, Algérie.
2. Laboratoire de Microbiologie, EPH IBN ZOHR, Guelma, Algérie.
3. Service de Médecine interne, EPH Prof EL OKBI, Guelma, Algérie.
4. Laboratoire de Microbiologie, CHU DORBAN, Annaba, Algérie
5. Laboratoire de Biochimie, Hôpital Universitaire de La TIMONE, AP-HM, Marseille France.

#### Correspondance à :

Adel GOURI  
[pharmagor@gmail.com](mailto:pharmagor@gmail.com)

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2113>

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.

### الوراثة اللاجينية والآلية المرضية في مرض السكري من النوع 2

#### المخلص:

إن مرض السكري قد بلغ مستويات وبائية مرتفعة في جميع أنحاء العالم، وتشير أدلة متزايدة على أن التفاعلات المعقدة بين الجينات والبيئة قد تلعب دوراً رئيسياً في انتشار هذا المرض متعدد العوامل والمضاعفات، وهذا قد يكون نتيجة لتدخل عوامل الوراثة اللاجينية. كما تبين الدراسات الحديثة أن عوامل الوراثة اللاجينية، بما في ذلك مثيلة الحامض النووي وتعديل الهستون، قد تفاقم في حساسية وتطور مضاعفات مرض السكري من النوع 2. ومع ذلك، فإن الآليات الجزيئية التي تربط بين العوامل البيئية وداء السكري من النوع 2 لا تزال محدودة المعالم.

**الكلمات المفتاحية:** الوراثة اللاجينية، مرض السكري من النوع 2، مثيلة الحامض النووي، الهستون.

#### INTRODUCTION

À l'orée du 21<sup>e</sup> siècle, le diabète s'impose comme l'un des problèmes majeurs de santé publique au niveau mondial, la prévalence du diabète chez les adultes était estimée à 366 millions en 2011; en 2030 elle avoisinera les 552 millions. Le diabète de type 2 est la forme prédominante et représente au moins 90% des cas. Dans les pays à faible et moyen revenu, vivent 80% des personnes atteintes de diabète dont la classe d'âge la plus touchée est comprise entre 40 et 59 ans. [1, 2]

Le diabète de type 2, connu par sa coexistence polygénique et multifactorielle est une maladie

caractérisée par une hyperglycémie et une modification du métabolisme lipidique, due à l'altération de la sécrétion d'insuline par les cellules-β du pancréas. Aujourd'hui, il est bien établi que des combinaisons de risques entre les facteurs non génétiques (tels que : l'obésité, l'inactivité physique, et le vieillissement) et les facteurs génétiques influencent la sensibilité au diabète de type 2. Des études de « *Genome-Wide-Association* » ont identifié plus de 40 polymorphismes associés à un risque accru de la maladie [3-7].

D'autres études récentes ont montré que les facteurs épigénétiques, y compris la méthylation de l'ADN et les modifications de

#### Pour citer l'article :

Gouri A, Bouchareb M, Dekaken A, et al. Epigénétique et pathogénèse du diabète de type 2. *Batna J Med Sci* 2015;2(1):56-59. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2015.2113>

l'histone, peuvent affecter également la sensibilité ainsi que l'évolution des complications du diabète de type 2 [8].

Toutefois, les mécanismes moléculaires reliés aux facteurs environnementaux et le diabète de type 2 restent limités. Cette mise au point permettra d'établir un aperçu sur les mécanismes épigénétiques impliqués dans le développement du diabète de type 2.

## APERÇU SUR LES MÉCANISMES ÉPIGÉNÉTIQUES

L'épigénétique est actuellement décrite comme l'étude des modifications de l'expression génétique qui se distingue non pas par la modification de la séquence d'ADN, mais en modifiant la méthylation de l'ADN et la rénovation de la chromatine. Au cours des dernières années, des progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes épigénétiques ont démontré que ces derniers sont les acteurs clés dans plusieurs processus cellulaires, y compris la différenciation cellulaire, le vieillissement, la réplication et la réparation de l'ADN [9-12].

Les principaux mécanismes épigénétiques sont la méthylation de l'ADN, les modifications de l'histone et la modulation de la transcription et de la traduction des gènes par les *Non-Coding RNAs*, y compris les Micro RNAs (MiRNAs).

La méthylation de l'ADN est une modification génomique qui peut influencer l'activité génétique. Elle survient presque exclusivement sur les résidus de la cytosine au niveau des dinucléotides de types CPG, qui tendent à se regrouper dans des régions appelées "CpG îlot". La fonction principale de la méthylation de l'ADN est souvent utilisée pour réduire au silence ou réguler dans les régions de l'ADN où la transcription n'est pas souhaitée [13].

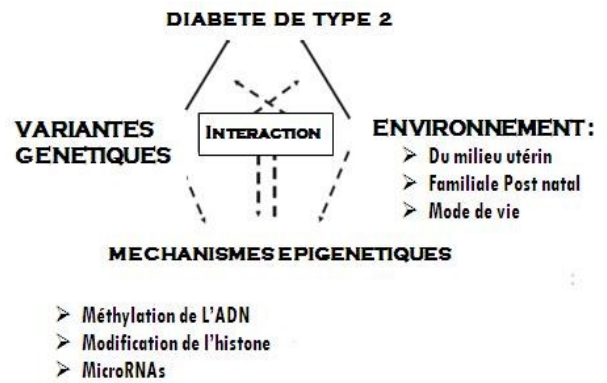
Les modifications des histones sont le résultat conformationnel de régulation transcriptionnelle de la chromatine qui modifie l'accès des promoteurs de facteurs de transcription. Ces modifications, intervenant par quatre types majeurs à savoir : l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, et l'ubiquitination ; agissant ainsi sur l'interaction entre les histones, l'ADN et les protéines nucléaires : donc touchant le gène de transcription et réguler celui de la neutralisation ou d'expression [13].

Un troisième mécanisme implique l'expression de *Non-coding RNAs* court, cette expression peut conduire à la neutralisation en translation par la liaison spécifique et à une éventuelle dégradation de l'ARN transcrit. MicroRNAs (miRNAs) peut également réguler la méthylation de l'ADN et les modifications de l'histone [14].

## ÉPIGÉNÉTIQUE ET PATHOGENÈSE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le terrain de recherche Epigénétique sur le diabète du type 2 (DT2) est à ces débuts.

Les rôles des mécanismes épigénétiques dans l'étiologie du diabète et de ses anomalies métaboliques tels que l'obésité, la dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie sont mal défini. Les effets épigénétiques peuvent également être touchés par l'environnement, rendant ainsi ces mécanismes potentiellement pathogènes au cours des maladies multifactorielles entre autre le diabète de type 2 (Figure 1).



**Figure 1 :** interactions entre facteurs génétiques et environnementaux dans la genèse du diabète.

Des évidences importantes impliquant le rôle des facteurs épigénétiques dans la pathogenèse du DT2 ont été relevées à partir de l'analyse des données de plus de 12 million d'enregistrements de la base Medline [15]. Ces études ont prouvé que la méthylation de l'ADN et la chromatine sont les points clés impliqués dans le développement du DT2.

L'épigénétique du DT2 est le résultat d'interaction entre l'activation génique et l'épidémiologie, où l'activation du gène peut se faire soit par : la méthylation de l'ADN, la modification d'histone ou l'activation d'ARN ; cette activation pourrait être affectée par différents facteurs épidémiologiques à savoir : l'âge, l'obésité, la nutrition, l'activité physique, en outre il a été suggéré l'existence de liens entre les diverses expositions au cours de la vie intra-utérine (voire dès la fécondation) et le risque du diabète [16-18].

Les Mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et la modification d'histone sont de plus en plus impliqués dans la transmission phénotypique et le développement de DT2. Dans les cellules de mammifères différenciées, l'ajout de groupements de méthyle de l'ADN se produit sur les résidus cytosines et ces modifications sont établies pour la plupart dans le contexte de cytosine guanine dinucléotides (CpGs), cette réaction est catalysée par différents membres d'une seule famille d'enzymes. La méthylation de l'ADN est souvent associée à la mise en silence du gène et contribue à l'inactivation du chromosome X, ainsi que l'imprégnation génomique et la régulation transcriptionnelle des gènes spécifiques de tissu durant la différenciation cellulaire [16].

Bien que l'analyse de données ait suggéré un rôle des facteurs épigénétiques dans la pathogenèse du diabète de type 2 [19], il y a seulement un nombre limité d'études qui ont exploré les modifications épigénétiques dans les tissus cibles des patients atteints de diabète de type 2.

Récemment, des chercheurs ont révélé que l'épigénétique du DT2 humain implique le *Peroxisome Proliférateur Active Récepteur Gamma Co-activateur 1 Alpha* (communément appelé : PGC-1  $\alpha$ , et codé par le PPARGC1A) et l'adaptation génique du métabolisme mitochondrial. De cette implication résulterait un déficit dans la sensibilité aux taux de glucose sanguins, suite à des dysfonctionnements mitochondriaux, qui se traduit par des fluctuations dans la production d'ATP et le stimulus nécessaire à la sécrétion d'insuline par la cellule- $\beta$  du pancréas. En plus, le niveau de méthylation d'ADN augmente le taux du Co-activateur transcriptionnel PGC1 $\alpha$  dans les îlots pancréatiques de malades atteints de DT2 comparativement à un groupe témoin apparenté de même insulino-résistance [20].

Toutefois, l'association entre le gène codé par le PPARGC1A et la sensibilité à l'insuline témoigne d'une expression génique dans les muscles squelettiques constatée lors des précédentes études dont le résultat est contradictoire. Une étude récente a établi une relation paradoxale entre la méthylation de l'ADN PPARGC1A et l'action d'insuline dans le muscle squelettique [21].

En plus, une analyse globale de la méthylation de l'ADN dans les muscles squelettiques, a révélé chez des personnes ayant des antécédents familiaux de DT2 une différence de méthylation de l'ADN des gènes impliqués dans la fonction musculaire ainsi que dans la voie de signalisation de l'insuline et du calcium [22].

En outre, un lien évident entre la modification d'histone et le métabolisme a été confirmé par le fait qu'une diminution de la fonction de déméthylase d'histone (JHDM2A) est génératrice de l'obésité et diminue l'expression des gènes métaboliques en cause, y compris le *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPARA) et *uncoupling protein 1* (UCP1). Idem à la méthylation de l'ADN, les modifications d'histone fournissent également un lien moléculaire entre un mode de vie sédentaire et le développement de T2D [19].

Récemment, Jufvas A *et al.* ont révélé une grande différence dans le niveau spécifique de méthylation de l'histone H3 des adipocytes chez les sujets diabétiques ou en surpoids par rapport aux sujets de poids normale et non diabétiques [23]. Il est maintenant évident que la contribution de la régulation épigénétique dans la manifestation des maladies métaboliques reste à élucider.

## EPIGÉNÉTIQUE ET COMPLICATIONS DIABÉTIQUES

Le diabète et les troubles du métabolisme sont les principales causes de micro et macro complications vasculaires telles que l'athérosclérose, l'hypertension, la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie. Un événement majeur dans la progression des complications diabétiques est l'inflammation vasculaire engendrée par une expression accrue de gènes inflammatoires. Le stress oxydatif, la dyslipidémie et l'hyperglycémie ont été impliqués dans le développement des complications diabétiques [24].

### Complications cardiovasculaires

Elles restent la principale cause de morbi-mortalité dans la population diabétique. Il est de plus en plus évident que l'hyperglycémie est le facteur majeur conduisant à ces complications. De récentes études ont proposé que l'hyperglycémie puisse induire des modifications épigénétiques de gènes impliqués dans l'inflammation vasculaire. Ces études ont révélé que le déterminant transcriptionnel; le facteur nucléaire (NF)- $\kappa$ B, qui est facilement activées par les phases d'hyperglycémie, joue un rôle essentiel dans les complications vasculaires chez les diabétiques [24].

En outre, l'activation du NF- $\kappa$ B entraîne l'hyperstimulation de plusieurs molécules telle que la cytokine (MCP)-1 et les molécules d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM)-1, qui ont été largement étudiés dans l'athérosclérose [25].

Les mécanismes épigénétiques tels que la modification post transcriptionnelle des histones et la méthylation de l'ADN, jouent un rôle central de la régulation des gènes en affectant la structure et la fonction de la chromatine. De récentes

études ont suggéré que l'hyperglycémie induit un changement dans la méthylation de l'ADN qui persiste dans l'état de la mémoire métabolique.

Le rôle de la méthylation de l'ADN dans la pathogenèse des maladies cardio-vasculaires n'est pas complètement élucidé. L'athérosclérose était associée à une hypo-méthylation globale des cellules vasculaires des muscles lisses (VSMCs) [24].

En plus, plusieurs études ont impliqué les miRNAs dans la pathogenèse du diabète. Toutefois, le rôle des miRNAs dans les complications vasculaires du diabète est moins étudié. Des preuves ont montré que les miRNAs peuvent affecter à la fois la fonction des cellules endothéliales (ECS) et des cellules vasculaires des muscles lisses (VSMCs) engendrant ainsi des lésions vasculaires [27-29].

### La néphropathie diabétique

Dans la néphropathie diabétique, une fibrose tubulo-interstitielle, due à une surexpression des protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène et les fibronectines, est lancée et soutenue par un certains nombres de facteurs, y compris la famille de TGF $\beta$ . Cette famille de médiateurs inflammatoires est connue par une expression aberrante en mémoire métabolique, impliquant le TGF- $\beta$  comme un grand médiateur des événements épigénétiques dans la néphropathie diabétique [30,31].

### La rétinopathie diabétique

Le rôle des mécanismes épigénétiques dans la pathogenèse de la rétinopathie diabétique a été récemment décrit. La première étude a examiné les moyens de contrôle du VEGF (significatif à la fois dans les stades précoces et tardifs de rétinopathie diabétique) par les micros ARN (miR-200b). La deuxième a révélé que l'activité des métalloprotéinases matricielles MMP2 et MMP9 provoque des dommages de l'ADN mitochondrial et une dégradation des membranes mitochondriales dans les cellules capillaires de la rétine qui à son tour induit son apoptose [31].

## CONCLUSION

Le diabète est une maladie multifactorielle impliquant des interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux. Des estimations alarmantes indiquent que la fréquence du diabète et les complications associées augmentent rapidement, d'où la nécessité de nouvelles stratégies pour limiter ces tendances. L'Épigénétique fournit un mécanisme qui peut expliquer l'étiologie du diabète et de la diversité des phénotypes dans la population générale. Bien qu'il y ait un appui pour le rôle de l'épigénétique dans la pathogenèse du diabète et de ses complications, les études sur les tissus humains auprès de diabétique restent limitées.

Le nombre de cibles thérapeutiques potentielles augmente à mesure que progressent les connaissances des mécanismes épigénétiques du développement du diabète. Cependant, le diabète étant un syndrome complexe et multifactoriel, son traitement doit prendre en compte non seulement les réalités physiologiques liées au terrain génétique, mais également les facteurs épigénétiques, nutritionnels et environnementaux.

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

## RÉFÉRENCES

- Waki H, Yamauchi T, Kadowaki T. The epigenome and its role in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012 Dec;12(6):673-85.
- Magklara A, Lomvardas S. Epigenetics and Human Disease. N. Ahituv (ed.), *Gene Regulatory Sequences and Human Disease*, 2012, Springer Pages 253-279.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010 Apr 29;464(7293):1293-300
- Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* (2010) 32:468-478.
- MacFarlane AJ., Epigenetic Epidemiology of Type 1 Diabetes. K.B. Michels (ed.), *Epigenetic Epidemiology*, 2012 Springer ©.
- Wren JD, Garner HR. Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol*; 2005(2):104-112.
- Villeneuve LM, Reddy MA, Natarajan R.. Epigenetics: deciphering its role in diabetes and its chronic complications. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Jul;38(7):451-9.
- Pinney SE, Simmons RA.. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Apr;21(4):223-9.
- Ling C, Groop L. Epigenetics: A Molecular Link Between Environmental Factors and Type 2 Diabetes Diabetes. 2009 Dec;58(12):2718-25.
- Kirchner H, Osler ME, Krook A, Zierath JR. Epigenetic flexibility in metabolic regulation: disease cause and prevention?. *Trends Cell Biol*. 2013 May;23(5):203-9
- Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1(6):361-370.
- Nitert, M.D. et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. (2012) *Diabetes* 61, 3322-3332.
- Reddy MA, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications. *Cardiovasc Res*. 2011 Jun 1;90(3):421-9.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-820.
- Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1266-1271.
- Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2008;79:581-588.
- Muhonen P, Holthofer H. Epigenetic and microRNA-mediated regulation in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1088-1096.
- Cordes KR, Srivastava D. MicroRNA regulation of cardiovascular development. *Circ Res* 2009;104:724-732.
- Burns WC, Twigg SM, Forbes JM, Pete J, Tikellis C, Thallas-Bonke V, et al. Connective tissue growth factor plays an important role in advanced glycation end product-induced tubular epithelial-to-mesenchymal transition: implications for diabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2484-94.
- Wang B, Koh P, Winbanks C, Coughlan MT, McClelland A, Watson A, et al. miR-200a Prevents renal fibrogenesis through repression of TGF-beta2 expression. *Diabetes*. 2011;60:280-7.
- Zhong Q, Kowluru RA. Regulation of matrix metalloproteinase-9 by epigenetic modifications and the development of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2559-68.
- Mazzola N. Review of Current and Emerging Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Manag Care*. 2012 Jan;18(1 Suppl):S17-26.
- Gray SG. The Potential of Epigenetic Compounds in Treating Diabetes. T. Tollefsbol (Ed): *Epigenetics in Human Disease*. 2012 Elsevier.
- Nuria C. Bramswig and Klaus H. Kaestner. Epigenetics and diabetes treatment: an unrealized promise? *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Jun;23(6):286-91.
- Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:769e84.
- Outeiro TF, Kontopoulos E, Altman S, Kufareva I, Strathearn KE, Amore AM, et al. Sirtuin 2 Inhibitors Rescue a-Synuclein-Mediated Toxicity in Models of Parkinson's Disease. *Science* 2007;317:516e9.
- Schuetz A, Min J, Antoshenko T, Wang CL, Allali-Hassani A, Dong A, et al. Structural basis of inhibition of the human NADp-dependent deacetylase SIRT5 by suramin. *Structure* 2007;15:377e89.
- Kiviranta PH, Leppanen J, Kyrylenko S, Salo HS, Lahtela-Kakkonen M, Tervo AJ, et al. N, N'-Bisbenzylidenebenzene-1,4-diamines and N, N'-Bisbenzylidene-naphthalene-1,4-diamines as Sirtuin Type 2 (SIRT2). Inhibitors. *J Med Chem* 2006;49:7907e11.
- Tervo AJ, Suuronen T, Kyrylenko S, Kuusisto E, Kiviranta PH, Salminen A, et al. Discovering inhibitors of human sirtuin type 2: novel structural scaffolds. *J Med Chem* 2006;49:7239e41.
- Dashwood RH, Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: From cells to mice to man. *Semin Cancer Biol* 2007;17:363e9.
- Czech MP, Aouadi M, Tesz GJ. RNAi-based therapeutic strategies for metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011.

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](mailto:BatnaJMS@gmail.com)  
ou connectez-vous sur le site de la revue : [www.batnajms.com](http://www.batnajms.com)



Batna Journal of  
Medical Sciences

