

Contribution des variants des gènes *ENPP1*, *IGF2BP2*, *KCNJ11*, *MLXIPL*, *PPAR γ* , *SLC30A8* et *TCF7L2* au risque de diabète de type 2 dans deux populations arabes

Libanaise et Tunisienne

Amira TURKI^a, Nabil MTIRAOUI^a, Touhami MAHJOUB^a, Wassim Youssef ALMAWI^b

^a Laboratoire de Recherche de Génome Humain et des Maladies Multifactorielles, Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie.

^b Département de Biochimie Médicale, Université du Golfe Arabique (Persique), Manama, Bahrein.

• Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique complexe caractérisée par une hyperglycémie qui survient suite à une altération de la sécrétion d'insuline, une résistance à l'insuline et une production accrue de glucose hépatique. De multiples facteurs génétiques et environnementaux / mode de vie sont impliqués dans l'apparition et le développement du DT2. Les études d'association pangénomiques (GWAS) ont pu dépasser les limites de l'approche «gène candidat», et ont conduit à l'identification de plusieurs polymorphismes (SNP), appartenant à de nouveaux gènes de susceptibilité au DT2, mais qui ont souvent des fonctions non définies.

Depuis 2007, les GWAS ont identifié plusieurs loci de susceptibilité au DT2. Parmi lesquels *ENPP1*, *IGF2BP2*, *KCNJ11*, *MLXIPL*, *PPAR γ* , *SLC30A8* et *TCF7L2*, tous rapportés à augmenter le risque de DT2 chez les Caucasiens. Bien que l'association de ces loci a été répliquée dans des populations non-caucasiennes, leur contribution ainsi que d'autres, dans les populations arabes n'est pas aussi claire étant donné que l'association de certains loci varie selon la population arabe étudiée.

Les Arabes aujourd'hui constituent une population multiethnique qui s'étend du Golfe Arabique (Persique) jusqu'à l'Océan Atlantique, avec des origines qui peuvent être classés en fonction de leur domaine d'habitation (comme l'Afrique du Nord, la Péninsule Arabique ou la Méditerranée Orientale). La présente étude a étudié la distribution de sept loci, confirmés par les GWAS comme gènes de susceptibilité au DT2, chez les Arabes Libanais et Tunisiens. Liban est situé dans la Méditerranée orientale, avec une population qui est un mélange d'anciens phéniciens mis en commun avec des lignées arabes et d'autres européennes occidentales. La Tunisie est un pays d'Afrique du Nord, et la composition génétique de ses habitants actuels est le résultat d'un mélange partiel de sa population Berbère (africaine) d'origine avec les Phéniciens et les Romains et, plus tard, avec les populations de langue arabe, puis avec les Turques et, plus récemment, avec les Européens (français).

• Sujets et méthodes

○ **Sujets.** Une approche de type «cas-témoins» est suivie au cours de cette étude portant sur des patients atteints de DT2 et des sujets témoins Libanais et Tunisiens. Les participants Libanais sont composés de 751 patients diabétiques de type 2, recrutés à partir des consultations externes des services d'endocrinologie de l'hôpital Rizk, l'hôpital universitaire Rafic Hariri et de centre médical de Saint Joseph (Beyrouth, Liban). Les sujets Tunisiens sont composés de 1470 patients recrutés à partir des consultations externes des services d'endocrinologie de l'hôpital Farhat Hached (Sousse, Tunisie) et l'Hôpital Fattouma Bourguiba (Monastir, Tunisie). Le diagnostic de DT2 a été basé sur des critères cliniques et de laboratoire, compatibles avec les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Le groupe témoin comprend 918 Libanais (546 hommes et 372 femmes) et 838 Tunisiens (398 hommes et 440 femmes). Il s'agit de sujets normoglycémiques (glycémie à jeun <6,1 mmol/L et glycémie post prandiale <7,8 mmol/L), sans antécédents personnels ou familiaux connus de diabète. Tous les participants sont des Libanais ou Tunisiens d'origine Arabe. Cette étude a été menée en concordance avec les guides de la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par les comités d'éthique locaux.

• Résultats

Le tableau 1 présente les sept SNP génotypés et les résultats du test de HWE. La puissance globale (calculée comme la puissance moyenne des sept SNP analysés) est de 78,3% pour les Libanais et 83,4% pour les Tunisiens. Aucune déviation de l'HWE n'a été observée pour les sept SNP dans les deux populations analysées. Le tableau 2 montre l'association entre les SNP testés et le risque de DT2 après ajustement pour le sexe et l'IMC. Chez les Libanais et les Tunisiens, les variants testés des loci *ENPP1* et *MLXIPL* ne sont pas associés au DT2 chez les deux populations. Cependant, le variant testé du loci *TCF7L2* est nettement associé au DT2 à la fois chez les Libanais et les Tunisiens. En outre, l'association au DT2 des variants testés des loci *IGF2BP2*, *KCNJ11*, *PPAR γ* et *SLC30A8* est différente chez les deux populations étudiées. Les variants de *IGF2BP2* et de *PPAR γ* ont été significativement associés au DT2 chez les Libanais, mais pas chez les Tunisiens, alors que les variants de *KCNJ11* et *SLC30A8* ont montré des associations significatives au DT2 chez les Tunisiens, mais pas chez les Libanais.

Bien que l'échec de détecter des associations pour certains loci reste discutable, l'évaluation des groupes multiethniques, qui est le cas ici avec les Arabes Libanais et Tunisiens, est une importance capitale dans l'identification des marqueurs génétiques de diabète de type 2. Néanmoins, les conséquences fonctionnelles de ces associations génétiques restent à déterminer, car ceux-ci et ainsi que d'autres loci associés représentent des marqueurs de substitution qui ne contribuent pas nécessairement à l'étiologie génétique de DT2.

Tableau 1: Equilibre de Hardy-Weinberg des sept polymorphismes étudiés chez les deux populations arabes Libanaise et Tunisienne

| Gene | SNP | Chromosome | Libanais ^a | | Tunisiens ^b | |
|--------------------------------|------------|------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | | HWE | Power ^c (%) | HWE | Power ^c (%) |
| <i>ENPP1</i> | rs1044498 | 6 | 0.49 | 65 | 0.62 | 92 |
| <i>IGF2BP2</i> | rs1470579 | 3 | 0.16 | 100 | 0.15 | 71 |
| <i>KCNJ11</i> | rs5219 | 11 | 0.18 | 55 | 0.32 | 75 |
| <i>MLXIPL</i> | rs7800944 | 7 | 0.92 | 63 | 0.67 | 96 |
| <i>PPARγ</i> | rs1801282 | 3 | 0.81 | 84 | 0.39 | 89 |
| <i>SLC30A8</i> | rs13266634 | 8 | 0.85 | 98 | 0.32 | 84 |
| <i>TCF7L2</i> | rs7903146 | 10 | 0.56 | 83 | 0.20 | 77 |

HWE: Valeur de P de l'équilibre de Hardy Weinberg, déterminée par le test χ^2 (χ^2 goodness-of-fit test).

^a Libanais: 751 patients de DT2 et 918 témoins normo-glycémiques.

^b Tunisiens: 1470 patients de DT2 et 838 témoins normo-glycémiques.

^c Puissance: analysée par le calculatrice de puissance « CaTS ».

○ **Génotypage.** Sept SNP appartenant à sept loci de susceptibilité au DT2, identifié par GWAS, *ENPP1* rs1044498, *IGF2BP2* rs1470579, *KCNJ11* rs5219, *MLXIPL* rs7800944, *PPAR γ* rs1801282, *SLC30A8* rs13266634 et *TCF7L2* rs7903146, ont été génotypés par la méthode de discrimination allélique (StepOne Real-Time PCR System, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), à l'aide des amorces disponibles AOD (Assay-on-Demand).

○ **Les analyses statistiques.** Les fréquences alléliques ont été calculées par la méthode de comptage de gène; l'HWE a été testé pour chaque SNP par le test χ^2 (χ^2 goodness-of-fit test) en utilisant le logiciel HPlus 2.5 (<http://cdsweb01.fhcr.org/HPlus>).

L'association génotypique de chaque SNP à la susceptibilité au DT2 a été testée par les Statistiques de χ^2 à deux degrés de liberté, et les variables contrôlées sont le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC). La puissance globale a été déterminée en utilisant la calculatrice de puissance CaTS (<http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/CaTS>). Les analyses de la régression logistique ont été effectuées pour calculer les valeurs de P des allèles à risque, les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC).

Tableau 2: Association des sept polymorphismes étudiés (SNP) au DT2 chez les deux populations Arabes Libanaise et Tunisienne^a

| | Cas MAF | Témoins MAF | P ^b | P ^c | OR (95% CI) |
|---------------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <i>ENPP1</i> rs1044498 Caucasiens | | 0.135 | | | |
| Libanais | 0.231 | 0.217 | 0.383 | 0.231 | 1.09 (0.91 – 1.30) |
| Tunisiens | 0.333 | 0.331 | 0.919 | 0.939 | 1.01 (0.87 – 1.17) |
| <i>IGF2BP2</i> rs1470579 Caucasiens | | 0.281 | | | |
| Libanais | 0.389 | 0.277 | 5.3 × 10⁻⁴ | 1.3 × 10⁻⁵ | 1.66 (1.42 – 1.94) |
| Tunisiens | 0.422 | 0.414 | 0.682 | 0.450 | 1.03 (0.89 – 1.19) |
| <i>KCNJ11</i> rs5219 Caucasiens | | 0.301 | | | |
| Libanais | 0.279 | 0.266 | 0.450 | 0.345 | 1.07 (0.91 – 1.25) |
| Tunisiens | 0.329 | 0.279 | 0.002 | 8.0 × 10⁻⁴ | 1.27 (1.09 – 1.47) |
| <i>MLXIPL</i> rs7800944 Caucasiens | | 0.253 | | | |
| Libanais | 0.256 | 0.238 | 0.278 | 0.284 | 1.10 (0.93 – 1.31) |
| Tunisiens | 0.333 | 0.331 | 0.956 | 0.984 | 1.01 (0.86 – 1.18) |
| <i>PPAR</i> rs1801282 Caucasiens | | 0.097 | | | |
| Libanais | 0.102 | 0.075 | 0.007 | 0.005 | 1.41 (1.10 – 1.80) |
| Tunisiens | 0.084 | 0.066 | 0.215 | 0.159 | 1.29 (0.88 – 1.88) |
| <i>SLC30A8</i> rs13266634 Caucasiens | | 0.252 | | | |
| Libanais | 0.244 | 0.246 | 0.979 | 0.742 | 0.99 (0.84 – 1.18) |
| Tunisiens | 0.227 | 0.176 | 4.0 × 10⁻⁴ | 1.6 × 10⁻⁵ | 1.37 (1.15 – 1.62) |
| <i>TCF7L2</i> rs7903146 Caucasiens | | 0.332 | | | |
| Libanais | 0.424 | 0.348 | 1.3 × 10⁻⁵ | 4.6 × 10⁻⁶ | 1.38 (1.20 – 1.59) |
| Tunisiens | 0.492 | 0.416 | 1.6 × 10⁻⁵ | 6.0 × 10⁻⁶ | 1.36 (1.18 – 1.56) |

MAF: Fréquence de l'allèle mineur; OR: odds ratio; CI: intervalle de confiance.

^a Libanais: (cas / témoins: 751/918); Tunisiens: (cas / témoins: 1470/838); ^b Valeur de P (Crude); ^c Valeur de P ajustée pour le sexe et l'IMC.

• Conclusion

En conclusion, notre étude a démontré que les variants communs associés au DT2, identifiés par GWAS dans les populations d'origine européenne et qui sont par la suite reproduits dans d'autres populations, sont sélectivement associés au DT2 chez les Arabes Libanais et Tunisiens.