

Etude des polymorphismes du gène DENND1A associés au syndrome des ovaires polykystiques dans une population Tunisienne



DALLEL M,¹ SRRAY S,² DOUMA Z,¹ BEN LETAIFA D,³ ALMAWI W,⁴ MAHJOUB T,¹

¹ Laboratoire du Génome Humain et Maladies Multifactorielles, Faculté de Pharmacie, Monastir, TUNISIE.

² Département de Biochimie, Université du Golf, BAHRAIN

³ Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Farhat Hached Sousse, TUNISE

⁴ Faculté El Manar Tunis, TUNISIE



Introduction

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la maladie la plus complexe et la plus fréquente des maladies endocriniennes, où elle touche de 5 à 15% des femmes en âge de procréer.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group

Association d'au moins deux des critères suivants:

- Oligoanovulation ou anovulation
- Hyperandrogénémie
- Ovaire polykystiques à l'échographie

Une étude **GWAS** (population Chinoise) (Chen ZJ, 2011; Shi Y, 2012) suivi par des études répliquatives sur d'autres populations ont rapporté une association entre les variants du gène DENND1A et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

DENND1A

- membre d'une famille de 18 gènes humains, code pour une protéine appelée DENN / MADD domaine contenant 1A.
- Fonctionne comme un facteur d'échange de nucléotide 'le guanine' (GEF) pour Rab35.
- Réguler le trafic de membrane endosomale

Étudier l'éventuelle relation génétique et haplotypique de 3 variants (SNPs) appartenant au gène DENND1A rs10818854, rs2479106, et rs10986105 et le SOPK, dans une population des femmes du centre Tunisien.

Materiel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de type cas-Témoins, porté sur une population Tunisienne (Arabique, Nord-Africaine) regroupant au total 766 sujets: **320 patientes SOPK & 446 contrôles**

- Le diagnostic de SOPK est basé sur les critères de consensus de Rotterdam proposé en 2003.
- Analyses des paramètres biochimiques et hormonales.
- Le génotypage est réalisé par la discrimination allélique par la technique **real-time PCR** sur 3 SNPs (rs10818854/rs10986105/ rs2479106).
- Analyse statistique: **SPSS, Haploview**

Résultats

Tableau 1: Association allélique entre la présence de SOPK et les variants du gène DENND1A

SNP	position ¹	Allèle	MAF		EHW	χ^2	P	OR(95% CI)
			cas	témoins				
rs10818854	9:123684499	G:A	0.096	0.059	0.19	7.316	6.8 x 10⁻³	1.66 (1.13-2.43)
rs2479106	9:123762933	A:G	0.082	0.078	0.06	0.101	0.7511	1.06(0.73-1.53)
rs10986105	9:123787676	T:G	0.093	0.054	0.84	7.468	6.3 x 10⁻³	1.77 (1.08-2.70)

MAF, fréquence de l'allèle mineur, EHW, L'équilibre de Hardy-Weinberg
1. Position chromosomique.

- ✓ Les 3 SNP testés concordent avec l'équilibre de Hardy-Weinberg pour notre population.
- ✓ Les fréquences alléliques des rs10818854 ($p = 0.006$) et rs10986105 ($p = 0.006$) sont significativement différentes entre les femmes SOPK et contrôles.

Tableau 2: Association phénotypique avec rs10818854[A], rs2479106[G] et rs10986105[G].

paramètres	rs10818854[A]		rs2479106[G]		rs10986105[G]	
	P	OR	P	OR	P	OR
insulin	0.43	1.34	1	1.00	0.14	1.78
HOMA-IR	0.19	2.30	0.34	0.57	0.043	4.01
BMI	8.0 x 10⁻⁴	2.31	0.91	0.97	4.90 x 10⁻⁴	2.13
Age	0.026	1.67	0.69	1.09	0.018	1.78
Testosterone	0.015	4.71	0.025	0.22	0.24	2.16
SHBG	0.11	1.76	0.95	0.98	0.16	1.70
LH/FSH	0.058	1.90	0.71	0.89	0.055	1.97

- ✓ Des différences significatives dans les paramètres anthropométriques lorsque les cas de PCOS ont été stratifiés selon le génotype dans rs10818854 et rs10986105.
- ✓ Le niveau de la testostérone totale est associé avec **rs10818854[A]**, ainsi qu'avec **rs2479106** avec un potentiel de risque protecteur pour le SOPK.

Tableau 3: Distribution des haplotypes DENND1A entre les femmes patientes et témoins

Haplotype ¹	Fréquence	χ^2	p value	OR (95% CI)	P _{aj} ²	aOR (95% CI) ²
G A T	0.834	9.066	2.6 x 10 ⁻⁴	1.00 (référence)	...	1.00 (référence)
G G T	0.074	0.039	0.844	1.14 (0.76-170)	0.068	1.07(0.66-1.76)
A A G	0.051	2.69	0.101	1.54 (0.95-2.51)	0.029	1.96(1.07-3.57)
A A T	0.021	5.578	0.018	2.39 (1.12-5.10)	0.09	2.36 (0.88-6.35)
G A G	0.015	7.923	0.004	4.33 (1.44-13.01)	0.029	4.23 (1.17-15.32)

1. DENND1A haplotypes des 3-loci (rs10818854, rs2479106, rs10986105)
2. Ajustement avec IMC et l'âge.

- ✓ L'analyse par l'Haploview a révélé un déséquilibre de liaison limité (LD) entre les SNP testées.
- ✓ Une diversité des haplotypes a été observée, la majorité des haplotypes (81,1%) capturés par 3 haplotypes.
- ✓ Prendre l'haplotype GAT comme référence :
 - ❑ Une association positive des haplotypes **AAT, GAG** [$p = 0,018$, OR = 2,39 (1,12-5,10) et $p = 0,004$, OR = 4,33 (1,44-13,01)] respectivement.
 - ❑ Une association négatif d'haplotypes AAG et GGT avec PCOS.

- ✓ Augmentation de la fréquence des haplotypes A A G et G A G ($P = 0,029$) avec risque potentiel de PCOS [OR = 1,96 (1,07-3,57) et [OR = 4,23 (1,17-15,32)] après ajustement avec IMC et l'âge.

Discussion

- ❑ Deux variants (rs10818854 et rs10986105) du gène DENND1A présentent une association avec le SOPK, résultats démontrés précédemment par l'étude GWAS sur les populations Asiatique et caucasienne et non pas avec Bahreïnienne (Arabique asiatique) (Gammoh, 2015).

- ❑ À partir des études répliquatives, certains polymorphismes (SNP) peuvent être impliqués dans la morphologie des ovaires polykystiques, de la biosynthèse des androgènes et éventuellement dans les cycles menstruelles irrégulières (Welt K.C, 2012).
- ❑ Les SNPs DENND1A sont également associés à l'augmentation des taux d'insuline sérique 2h après une charge de glucose. (Cui L., 2013)

Références

- Chen ZJ, et al, (2011), Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature Genetics* 43(1):55-9.
- Shi Y, et al (2012) Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature Genetics*, 44(9):1020-5.
- Welt CK, et al (2012) Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(7): 1342-1347.
- Gammoh E et al (2015), DENND1A gene variants in Bahraini Arab women with polycystic ovary syndrome, *Gene* 560:30-33.
- Cui, L et al, 2013. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. *Hum.Rep*, 28, 538-544.