

I Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique et diabète

RÉSUMÉ : Le champ de l'épigénétique ouvre des voies de compréhensions nouvelles de la pathogénie de la rétinopathie diabétique (RD), permet d'envisager d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la survenue et de la progression d'une RD et pourrait constituer une approche thérapeutique innovante et ciblée.

Cet article se propose de donner un aperçu des études mettant en évidence une implication épigénétique dans le diabète et la rétinopathie diabétique en montrant, par exemple, la part épigénétique dans la mémoire glycémique ou en identifiant les facteurs épigénétiques favorisant la survenue d'une RD proliférante.



F. FAJNKUCHEN

Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Le diabète est l'exemple même de la maladie qui résulte de l'interaction gène/environnement. En effet, d'une part, il existe une forte prédisposition familiale : le risque de devenir diabétique chez un descendant de patient diabétique est de l'ordre de 40 %. De même, il existe une susceptibilité génétique pour certaines complications du diabète et qui explique pourquoi certains patients vont subir telle ou telle complication et pas d'autres. D'autre part, les facteurs environnementaux sont bien connus, tels que le mode de vie (surpoids lié à la "malbouffe" et à la sédentarité, stress...), le vieillissement et l'exposition précoce (*in utero* ou postnatale) à un milieu défavorable comme l'hyperglycémie maternelle, des médicaments...

Les études génétiques n'ont pourtant pas apporté les espoirs escomptés et les anomalies génétiques retrouvées associées au diabète expliquent, lorsqu'elles sont toutes regroupées, moins de 10 % de l'héritabilité de la maladie. C'est pourquoi de plus en plus de chercheurs s'intéressent à l'épigénétique pour expliquer l'origine du diabète et en particulier l'interaction gène/environnement.

Quels sont les arguments en faveur de mécanismes épigénétiques impliqués dans le diabète et la rétinopathie diabétique ?

De manière générale, on sait que les mécanismes impliqués dans le domaine de l'épigénétique sont de nature adaptative et transmissible. Des études épidémiologiques ont identifié à plusieurs reprises des prédispositions au diabète dans de grandes populations homogènes sans facteur génétique identifiable, mais pourtant transmises à leur descendance.

Ainsi, en 2002 en Suède, la ville d'Överkalix, petite bourgade du nord de la Suède, a connu son heure de gloire scientifique. En cause, une étude menée sur les hommes nés entre 1890 et 1920 et qui a mis en lumière un phénomène étrange : lorsque ceux-ci avaient connu une période de disette à l'adolescence, leurs petits-fils présentaient une mortalité cardiovasculaire plus faible, tandis que les descendants de ceux qui avaient bénéficié d'une période d'abondance avaient quatre fois plus de diabète [1].

I Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Un autre exemple de ce type concerne la famine aux Pays-Bas en 1944-1945. Pour punir la réticence des Néerlandais à soutenir l'effort de guerre nazi, un blocus allemand coupa les livraisons de nourriture et de carburant depuis les zones agricoles. Environ 4,5 millions de personnes ont été touchés par cette famine, 22 000 décès sont survenus. Pendant cette période, les registres médicaux ont continué à être tenus, offrant un descriptif précis des rations alimentaires. Les mères mangeaient en moyenne 500 calories par jour. Malnutrition maternelle et faible poids ont été associés dans la descendance à un syndrome métabolique, comportant : diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et hypertension artérielle. Par ailleurs, les enfants des femmes qui étaient enceintes au cours de la famine étaient plus petits. Et de façon surprenante, lorsque ces enfants grandirent et eurent des enfants, ces enfants étaient aussi plus petits que la moyenne [2].

Ces exemples illustrent que des mécanismes environnementaux responsables d'une morbidité peuvent être transmis à la descendance alors qu'aucun mécanisme génétique n'intervient. Ces morbidités adaptatives et transmissibles sont du domaine de l'épigénétique.

Quelques exemples de mécanismes épigénétiques dans le diabète

T. Desmettre a parfaitement expliqué que l'épigénétique modulait l'expression des gènes en agissant sur des mécanismes traductionnels et transcriptionnels, alors même que la structure de l'ADN est inchangée. Des études ont confirmé la présence de nombreux mécanismes épigénétiques associés au diabète.

Une étude récente publiée dans *Human Molecular Genetics* va dans ce sens. Cette étude a concerné un groupe de 355 patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral. Certains patients

étaient diabétiques et d'autres pas. Afin de déterminer s'il existait une signature épigénétique différente entre les patients diabétiques et non diabétiques, plus de 450 000 points de méthylation du génome ont été analysés. L'étude confirme des différences de niveau de méthylation d'ADN entre les 2 groupes. En particulier, il a été observé des modifications de méthylation du gène *TXNIP* dans le groupe des patients ayant un diabète de type 2. Selon Carolina Soriano, auteure principale de l'étude, il a été constaté que le gène *TXNIP* était hypométhylé (faible méthylation génomique) chez les patients diabétiques, en particulier ceux avec un mauvais contrôle de leurs niveaux de glucose dans le sang.

L'étude a été reproduite dans deux groupes de populations indépendantes comprenant respectivement 167 et 645 patients, et la relation entre la méthylation de *TXNIP*, le diabète et le dysfonctionnement de la glycémie a été confirmée [3].

L'hypométhylation du gène *TXNIP* entraîne une surexpression de la protéine codée par ce gène. Sur le plan physiopathologique, la *TXNIP* (*thioredoxin-interacting protein*) est hyperproduite en situation d'hyperglycémie. Cette molécule inhibe l'action de la thioredoxine. La thioredoxine est un agent de lutte contre le stress oxydant et contribue à neutraliser les dérivés réactifs de l'oxygène (radicaux libres, ions oxygénés, peroxydes...). Or, de nombreux arguments concordants plaident en faveur du rôle central joué par le stress oxydant dans la survenue des complications d'un diabète.

Un autre exemple, de nature thérapeutique, conforte l'hypothèse d'une participation épigénétique dans la genèse des complications de l'hyperglycémie. La metformine (glucophage) est le traitement le plus prescrit dans le diabète de type 2. En plus de ses effets sur le diabète, plusieurs études chez l'animal démontrent des effets multiples de la

molécule incomplètement élucidés : une action anti-âge, une protection cardiovasculaire, une action antitumorale. L'épigénétique pourrait expliquer, au moins en partie, ces effets bénéfiques de la molécule. En effet, de multiples modifications épigénétiques sont induites par la metformine, qui agit en outre sur la DNMT (ADN méthyltransférase), l'histone acétyltransférase, l'histone désacétylase. De plus, l'expression de nombreux miARN (ARN non codants) est modulée par la metformine [4].

Quelques exemples de mécanismes épigénétiques impliqués dans la rétinopathie diabétique

Afin d'illustrer une participation épigénétique dans la rétinopathie diabétique (RD), nous allons décrire 3 exemples d'implication épigénétique : la mémoire glycémique, les marqueurs diagnostiques et les applications thérapeutiques.

1. Épigénétique et mémoire glycémique

Les données cliniques démontrent de façon claire qu'un contrôle métabolique précoce est le facteur le plus important pour prévenir les complications du diabète, tandis qu'une hyperglycémie prolongée conduit à des conséquences délétères durables, qui ne sont pas inhibées même lorsque le contrôle glycémique est installé. Ce phénomène, bien connu, constitue la mémoire glycémique ou mémoire métabolique. Des altérations épigénétiques pourraient être responsables, au moins en partie, de cette mémoire métabolique. La cible de la mémoire épigénétique serait les agents du stress oxydant.

Différentes études ont conforté cette hypothèse. Lorsque l'on analyse l'ADN extrait au sein des leucocytes à partir d'échantillon de sang prélevé chez des patients ayant un diabète de type 2, on observe un plus haut taux de méthylation de l'ADN chez des patients diabétiques

avec une RD par rapport à des patients diabétiques sans RD. Ce taux de méthylation n'augmente pas au cours du suivi, même si la RD progresse, suggérant que ce processus apparaît tôt au cours de l'installation d'un diabète et est un des facteurs importants qui supportent la mémoire glycémique [5].

2. Épigénétique et marqueurs diagnostiques

En matière de diabète, on comprend tout l'intérêt de disposer de biomarqueurs susceptibles de prédire le risque de développer une RD. Leur identification ouvrirait la voie à des pistes pour appréhender le risque de survenue ou de progression d'une RD.

Différents marqueurs épigénétiques pourraient avoir un intérêt en ce sens. Ainsi, le taux d'hypométhylation du gène *TXNIP* augmente chez les patients ayant une rétinopathie diabétique. L'évaluation des miARN pourrait également être utile pour prédire le risque de développer une RD proliférante. Les miARN peuvent inhiber l'expression de l'ADN, et/ou dégrader l'ARNm (ARN messenger). Au cours de la RD, des variations de 37 miARN sont observées, certaines augmentent d'autres diminuent. Les miARN sont susceptibles d'augmenter l'expression du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), favorisant la néovascularisation. Le dosage de miARN pourrait être prédictif du risque de survenue d'une RD proliférante (RDP) [6-8].

Au final, on comprend tout l'intérêt d'identifier simplement, idéalement par une prise de sang, des marqueurs épigénétiques témoignant d'un risque accru de développer une rétinopathie diabétique. Un tel dépistage permettrait de prévenir la maladie en modifiant, par exemple, l'alimentation, la surveillance...

3. Épigénétique et traitement

On a précisé au début de cet article que ce qui relève de l'épigénétique est de nature adaptative et transmissible. Le troisième élément qui caractérise un mécanisme épigénétique est qu'il est potentiellement réversible. Cette propriété de réversibilité des mécanismes pathologiques médiés par des facteurs épigénétiques ouvre la porte à une intervention thérapeutique. Ainsi, des études ont montré que la progression de la RD était caractérisée par une augmentation de l'acétylation des histones. Le garcinol, inhibiteur de l'histone acétyltansférase, est capable de bloquer les modifications épigénétiques et la progression de la RD.

Mais, dans l'idéal, on aimerait disposer de traitements plus spécifiques de la rétinopathie diabétique et ayant un mode de délivrance adapté à une pathologie rétinienne. Des évaluations thérapeutiques en ce sens sont en cours. Ainsi, des études menées sur le rat diabétique visent à bloquer le promoteur du *TXNIP*. La technique évaluée consiste à injecter dans la rétine du rat des siARN (petits ARN interférents) qui vont agir sur le promoteur du *TXNIP* et s'y lier par des lésions électrostatiques non covalentes. Ces siARN sont portés par un véhicule capable d'entrer dans la cellule (par le biais de *cell-penetrating peptides*) et contiennent un signal de localisation nucléaire. On le voit, s'ouvre ici un champ de traitement ciblé [9].

■ Conclusion

De nombreux facteurs plaident en faveur de l'implication des mécanismes épigénétiques dans la rétinopathie diabétique, aussi bien sur le plan physiopathologique et diagnostique que thérapeutique. Il est cependant à ce jour trop tôt pour déterminer si la part épigénétique

impliquée dans la survenue d'une RD est importante et mérite d'être prise en charge de façon prioritaire, ou si elle n'est que marginale.

BIBLIOGRAPHIE

1. JUNIEN C, PANCHENKO P, FNEICH S *et al.* [Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts: from facts and gaps]. *Med Sci*, 2016;32:35-44.
2. EKAMPER P, VAN POPPEL F, STEIN AD *et al.* Independent and additive association of prenatal famine exposure and intermediary life conditions with adult mortality between age 18-63 years. *Soc Sci Med*, 2014;119:232-239.
3. SORIANO-TÁRRAGA C, JIMÉNEZ-CONDE J, GIRALT-STEINHAEUER *et al.*, GENESTROKE Consortium. Epigenome-wide association study identifies *TXNIP* gene associated with type 2 diabetes mellitus and sustained hyperglycemia. *Hum Mol Genet*, 2016;25:609-619.
4. BRIDGEMAN SC, ELLISON GC, MELTON PE *et al.* Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:1553-1562.
5. KOWLURU RA. Diabetic retinopathy, metabolic memory and epigenetic modifications. *Vision Res*, 2017;139:30-38.
6. PETROVSKI G, KAARNIRANTA K, PETROVIC D. Oxidative stress, epigenetics, environment, and epidemiology of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2017;2017:6419357.
7. KOWLURU RA, KOWLURU A, MISHRA M *et al.* Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2015;48:40-61.
8. ZENG J, CHEN B. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 2014;232:1-9.
9. KWA FA, THIRAMAWITHANA TR. Epigenetic modifications as potential therapeutic targets in age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. *Drug Discov Today*, 2014;19:1387-1393.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.