



ETUDE DES POLYMORPHISMES rs972283, rs1130864 ET rs1800947 CHEZ UNE POPULATION TUNISIENNE DE DIABETIQUES DE TYPE 2



Sabrina Oueslati¹, Rahma Mahjoub², Sana Hammami¹, Yosr Hadded², Eya Trabelsi², Emna Talbi²

1 : Unité De Recherche 17sp01: Biologie Moléculaire Appliquée À L'étude Des Hyperlipoprotéïnémies, Diabète Et Hormones-Institut National « Zouhair Kallel» De Nutrition Et De Technologie Alimentaire - Tunis (Tunisie)

2 : Laboratoire De Biologie Clinique-Institut National « Zouhair Kallel» De Nutrition Et De Technologie Alimentaire- Tunis (Tunisie)

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré aujourd'hui comme un problème de santé publique majeur. Il représente l'une des pathologies les plus fréquentes et sa prévalence continue à augmenter. Plusieurs études se sont intéressées à l'identification des facteurs de prédisposition au diabète. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'association entre le polymorphisme rs972283 du gène KLF14 ainsi que les polymorphismes rs1130864, rs1800947 du gène de la CRP et le DT2.

Patients et Méthodes

Il s'agissait d'une étude cas-témoin réalisée auprès de sujets DT2 et une population témoin d'individus sains appariées selon le sexe et l'âge.

Les paramètres biologiques suivants ont été dosés: glycémie, cholestérol total, triglycérides, HDL et LDL cholestérol, hémoglobine A1c (HbA1c) et insuline.

L'analyse du polymorphisme rs972283 a été réalisée moyennant la technique HRM et le séquençage direct alors que pour les polymorphismes rs1130864,rs1800947 étaient analysées par PCR-RFLP.

L'analyse statistique a été réalisée moyennant le logiciel SPSS pour Windows (version 25.0). La moyenne et la médiane des âges dans les deux groupes de population ont été calculées. L'étude de l'HWE a été réalisée par le test χ^2 à 1 degré de liberté. La distribution génotypique et allélique, l'odds ratios (ORs) ainsi que l'intervalle de confiance 95 % (CIs) ont été également calculés. L'analyse des différents paramètres biochimique a été réalisée moyennant le test d'ANOVA par logiciel SPSS V27.

Résultats et discussion

Caractéristiques cliniques et biologiques des deux populations

Notre étude a porté sur 98 sujets DT2 Tunisiens et 95 sujets témoins. Pour les caractéristiques biochimiques, une différence significative entre les deux populations a été trouvée pour la glycémie, l'HbA1c, l'insuline, le Cholestérol total, les Triglycerides et la CRP.

Analyse du polymorphisme rs972283

La distribution génotypique ne montre aucune différence significative entre les populations témoins et DT2 ($p=0.083$). En ce qui concerne la distribution allélique, une différence significative a été retrouvée ($p=0.02$). Nous avons, par ailleurs, noté que le génotype AA était moins fréquent chez les patients diabétiques que chez les témoins (10.20% vs14.73%). Une dominance du génotype GG a été notée chez les deux populations. Ces résultats sont en accords avec ceux de la littérature (1). L'allèle G est défini dans des études antérieures comme étant un allèle de risque (1; 2;3).

Tableau I : Comparaison des résultats trouvés avec ceux de la littérature polymorphisme rs972283

Les résultats discordants (aucune association)	NOTRE ÉTUDE	Les résultats concordants (association avec l'allèle G)
la population libanaise (4) la population Chinoise du Henan Han (1) la population Qatarienne (5) la population palestinienne (6)	le génotype GG (OR=1.90;IC à 95% (1.07-3.38)) ($p=0.02$) l'allèle G du polymorphisme rs972283 était associé à la susceptibilité de développer un DT2	la population asiatique (7) la population japonaise (7) les populations européennes (3)

Nous avons classé les deux populations étudiées en deux groupes : Ceux ayant le génotype GG et ceux ayant le génotype GA ou AA. Une différence significative a été trouvée entre les deux populations ($p=0.02$) avec pour le génotype GG. Nos résultats suggèrent que les patients ayant le génotype GG ont un risque accru de développer un DT2 (OR=1.90;IC à 95% (1.07-3.38)). Les résultats de la littérature sont controversés (Tableau I).

Une association significative a été notée entre le génotype GG du polymorphisme rs972283 d'une part avec la glycémie et d'autre part avec la calcémie (respectivement : $p=0.012$; OR=8,857, IC=[7,829-9,885] et $p=0.033$; OR=0,809, IC=[0,695 - 0,922]).

Analyse des polymorphismes rs1800947 et rs1130864 du gène de la CRP

Analyse du polymorphismes rs1130864

Les deux populations étudiées sont en équilibre Hardy-Weinberg avec $\chi^2=2,660$, $p=0,102$ chez les patients diabétiques et $\chi^2=0,672$, $p=0,421$ chez la population témoin. Les distributions génotypique et allélique ne montrent aucune différence significative entre les populations témoins et DT2 ($p=0,564$; $p=0,309$). Etant donné que l'allèle T est l'allèle de risque, nous avons divisé notre population selon le génotype : CC+CT vs TT. Une association entre le génotype TT du polymorphisme rs1130864 et le taux de la CRP chez les patients DT2 a été retrouvée ($p=0,0002$; OR=3,843, IC=[2,473-5,213]). Nous avons noté un taux plus élevé de CRP chez les patients ayant le génotypes TT. Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude menée sur une population Mexicaine en 2012 (8).

Le polymorphisme est localisé au niveau de la région 3'UTR qui est une région hautement conservée et elle est associée à une stabilité accrue de l'ARNm. En présence de l'allèle muté T nous avons une élévation du taux de la CRP secrétée.

Analyse du polymorphismes rs1800947

Les deux populations étudiées sont en équilibre de Hardy-Weinberg avec $\chi^2=3,293$, $p=0,069$ chez les patients et $\chi^2=0,564$, $p=0,331$ chez la population de contrôle. La distribution génotypique ne montre aucune différence significative ($p=0,826$) avec une prédominance de l'allèle G chez les deux populations. De même, aucune différence significative n'a été notée entre les deux populations ($p=0,922$).

Etant donné que l'allèle G est l'allèle dominant, nous avons divisé notre population selon les génotypes : GG vs GC+CC. Aucune association significative n'a été retrouvée entre le polymorphisme rs1800947 et les différents paramètres biochimiques étudiés. Les résultats retrouvés dans la littérature sont controversés. En effet, certains sont en accord avec les nôtres comme ceux rapportés dans des études réalisées chez les populations Taïwanaise, Indienne et Turque où le génotype GG du polymorphisme rs1800947 ne serait pas impliqué dans le diabète de type 2 (9; 10; 11). Cependant, d'autres études chez les populations Iranienne et Nord-Indienne rapportent une association entre le polymorphisme rs1800947 et le risque de DT2 (12).

Cette discordance peut être expliquée par le nombre réduit de l'effectif étudié dans chacune des études et par la diversité génétique des différentes populations.

Conclusions et perspectives

Le DT2 est une maladie complexe et multifactorielle. Les facteurs de prédisposition sont multiples. Les résultats de notre étude suggèrent que le polymorphisme rs1130864 induit une synthèse accrue de la CRP et que le polymorphisme rs972283 pourrait être impliqué dans le métabolisme glucidique chez les patients DT2. Cependant, il semble que le polymorphisme rs1800947 ne soit pas associé avec le DT2. Afin de confirmer ou affirmer les résultats trouvés au cours de ce travail, il est nécessaire d'augmenter l'effectif de la population étudiée.

References

- Gao K, Wang J, Li L, Zhai Y, Ren Y, You H, Wang B, Wu X, Li J, Liu Z, Li X, Huang Y, Luo XP, Hu D, Ohno K, Wang C. Polymorphisms in Four Genes (KCNQ1 rs151290, KLF14 rs972283, GSKR rs780094 and MTNR1B rs10830963) and Their Correlation with Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese in Henan Province, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Feb 26;13(3):260
- Wang L, Tong X, Gu F, Zhang L, Chen W, Cheng X, Xie L, Chang Y, Zhang H. The KLF14 transcription factor regulates hepatic gluconeogenesis in mice. *JBiol Chem*. 2017 Dec 29;292(52):21631-21642.
- Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010 Jul;42(7):579-89.
- New susceptibility loci associated with Type 2 Diabetes. Nadine A. Mastouri
- O'Beirne SL, Salit J, Rodriguez-Flores JL, Staudt MR, Abi Khalil C, Fakhro KA, et al. (2016) Type 2 Diabetes Risk Allele Loci in the Qatari Population. *PLoS ONE* 11(7): e0156834.
- F. A. Sharif, M. E. Shubair, M. M. Zaharna, M. J. Ashour, I. O. Altalalgah, M. Najjar, and M. Thalathini, "Genetic Polymorphism and Risk of having Type 2 Diabetes in a Palestinian Population: A Study of 16 Gene Polymorphisms", *Adv Diabetes Endocrinol*, vol. 3, no. 6, 2018, pp. 1-6.
- Kong X, Zhang X, Xing X, Zhang B, Hong J, Yang W. The Association of Type 2 Diabetes Loci Identified in Genome-Wide Association Studies with Metabolic Syndrome and Its Components in a Chinese Population with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2015 Nov 24;10(11):e0143607.
- Martínez-Calleja A, Quiróz-Vargas I, Parra-Rojas I, Muñoz-Valle JF, Leyva-Vázquez MA, Fernández-Tilapa G, Vences-Velázquez A, Cruz M, Salazar-Martínez E, Flores-Alfaro E. Haplotypes in the CRP gene associated with increased BMI and levels of CRP in subjects with type 2 diabetes or obesity from Southwestern Mexico. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:982683.
- Jebur H, Masroor M, Ahmad H, Khan N-A et al (2018) : Polymorphisme du gène CRP et leurs association de risque avec le diabète sucré de type 2. Libre accès Maced J Med Sci. 7, 1, 33-37
- Sheu WH, Wang WC, Wu KD, He CT, Hwu CM, Quertermous T, Hsieh WS, Lee WJ, Ting CT, Chen YI, Hsiung CA. CRP-level-associated polymorphism rs1205 within the CRP gene is associated with 2-hour glucose level: The SAPPHIRe study. *Sci Rep*. 2017 Aug 11;7(1):7987
- Yavuz DG, Yüksel M, Özben B, Sancak S, Deyneli O, Akalin S (2010) : C-reactive protein 1059G/C gene polymorphism in type 2 diabetic patients. *Turk J Endocrinol Metab*. 14, 4, 85– 88.
- Jebur HB, Masroor M, Ahmad H, Khan NA, Akther J, Bharali D, Singh VK, Verma A, Khan S, Khan V, Hasan R, Bhatt D, Goyal Y, Dev K. CRP Gene Polymorphism and Their Risk Association With Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Dec 11;7(1):33-37.