

## Un gène « imprimé » dans le diabète ?

Dans une minisynthèse parue en octobre 1994 [1], consacrée à faire le point sur les « empreintes génomiques » en physiologie et en pathologie, une section était réservée à l'insuline. Rappelons que chez la souris il existe deux gènes de l'insuline : l'un est sur le chromosome 7, dit INS2, homologue du gène de l'insuline humaine sur le chromosome 11p ; l'autre, situé sur un chromosome différent, résultant probablement d'un transposon, appelé INS1 ; les deux gènes semblent soumis aux mêmes régulations. Tous deux, chez la souris, présentent un phénomène d'empreinte particulier, l'expression étant biparentale dans le pancréas mais uniquement paternelle dans le sac vitellin [2]. Les observations ont fait soulever l'hypothèse d'une éventuelle empreinte chez l'homme [3]. La question vient d'être reprise par une équipe britannique [4] qui, après avoir rappelé les arguments antérieurs, apporte des précisions nouvelles. La base clinique de cette recherche est le diabète néonatal transitoire ; il survient dès les premières semaines chez des nouveau-nés à croissance lente. Ce diabète s'estompe avant la fin de la première année ; il peut réapparaître plus tard. Il a été attribué, de façon imprécise, à un retard de maturation des cellules  $\beta$  du pancréas. Ces enfants ne portent pas les haplotypes HLA communément associés au diabète infantile et ne présentent pas, apparemment, de phénomènes d'auto-immunité. La plupart des cas sont sporadiques, mais trois cas familiaux sont connus : trois garçons nés de parents non consanguins ; deux jumeaux monozygotes et dont les parents sont cousins ; le cas le plus intéressant, car il met en évidence le rôle du père, est celui d'un homme qui, sur quatre enfants nés de trois femmes différentes, en a eu trois atteints. On sait de plus que, dans certaines populations, un diabète insulino-dépendant est associé à la transmission paternelle, et non mater-

nelle, d'un fragment d'ADN de 4,1 kb dont le gène est en 11p15 [5].

Un travail systématique de recherche de disomie uniparentale a donc été entrepris sur 32 sujets porteurs de marqueurs surnuméraires. Il a identifié deux malades atteints de diabète néonatal transitoire. Le premier était né à terme avec un poids de 1,8 kg, porteur d'un diabète qui disparut à l'âge de 4 mois. Au moment de la publication, il a 15 ans et va bien, mis à part des signes bénins de dystrophie. Son analyse chromosomique montre un caryotype féminin, mosaïque de deux populations, l'une normale, l'autre avec un petit chromosome 6 supplémentaire en anneau. L'analyse de seize marqueurs révèle que, à part la zone en anneau, le complément des chromosomes 6 provient d'un unique chromosome paternel car tous les marqueurs sont à l'état homozygote. Les allèles maternels ne couvrent que la portion 6p11-p21 venant de la portion en anneau. Le deuxième malade était né à terme avec un poids de 1,7 kg. Il était hyperglycémique et son taux d'insuline était indétectable ; la guérison s'est faite à 6 mois. Il est actuellement, à 13 ans, d'apparence normale, mais à nouveau diabétique. Là encore, les seize marqueurs employés pour le chromosome 6 sont à l'état homozygote, avec une contribution uniquement paternelle. La littérature compte un troisième enfant qui pourrait entrer dans la même catégorie (*m/s* n° 10, vol. 10, p. 1053). Il s'agit d'un nouveau-né atteint d'acidémie méthylmalonique, décédé à 16 jours, mais qui était également porteur d'un diabète et dont l'autopsie montra l'absence de cellules  $\beta$ .

En revanche, deux observations militent plutôt contre la relation de cause à effet entre la disomie uniparentale du 6 et le diabète : dans le travail que nous rapportons [4], figure un enfant avec diabète néonatal, mais la transmission des marqueurs du chromosome 6 était biparentale ; par ailleurs,

une observation antérieure (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 827) relatait un cas de déficit complet du composant 4 du complément avec isodisomie paternelle du 6 sans diabète [5]. On peut, cependant, noter que dans ce cas il s'agissait d'un enfant de 9 ans qui aurait pu avoir un diabète précoce passé inaperçu. On peut encore remarquer que c'est l'absence d'allèles maternels qui serait en cause dans les troubles en relation avec le chromosome 6, tandis que, pour les gènes de l'insuline de souris, ce sont les gènes paternels qui sont seuls actifs dans le sac vitellin.

Il n'est actuellement pas possible de généraliser et de décrire sur le chromosome 6 un locus « imprimé » gouvernant obligatoirement un diabète néonatal transitoire. Mais sa présence dans trois cas d'isodisomie paternelle ne doit pas non plus être attribuée au seul hasard. Il existe probablement, sur le 6, un locus qui peut être soumis à empreinte génomique au cours de certaines phases du développement, et qui ne serait pas présent, ou pas actif, dans toute la population. Récemment, un locus de susceptibilité au diabète de type I a été décrit, à côté d'autres, sur le bras long du chromosome 6, dans une étude qui couvrirait la presque totalité du génome (IDDM5) [6].

J.C.D.

1. Dreyfus JC. Un point sur les « empreintes génomiques ». *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1006-10.

2. Giddings SJ, King CD, Hanman KW, Flood JF, Carnaghi IR. Allele specific inactivation of insulin 1 and 2, in the mouse yolk sac, indicates imprinting. *Nature Genet* 1994 ; 6 : 310-3.

3. Haig D. Is human insulin imprinted? *Nature Genet* 1994 ; 7 : 10.

4. Temple IK, James RS, Crolla JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howell WM, Betts P, Baum JD, Shield JPH. An imprinted gene(s) for diabetes? *Nature Genet* 1995 ; 9 : 110-2.

5. Welch TR, Beischel LS, Choi E, Balakrishnan K, Bishof NA. Uniparental isodisomy 6 associated with deficiency of the fourth component of complement. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 675-8.

6. Davies JL, Kanaguchi Y, Bennett ST, et al. (16 auteurs). A genome-wide search for type I diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994 ; 371 : 130-6.