



Fondation Francophone
pour la Recherche sur le diabète

Projet 3 : Recherche translationnelle - Equipe du Dr Nicolas VENTECLEF – Centre de recherche des Cordeliers, Inserm, Paris

Allocation : 300 000 euros

L'épigénétique au service du traitement du diabète de type 2

Alliant recherche fondamentale et recherche clinique, ce projet mené par l'équipe du Dr Nicolas Venteclef de l'Inserm (Paris) vise à démontrer que l'inflammation de certaines cellules, impliquée dans la survenue du diabète de type 2, est favorisée par des modifications génétiques elles-mêmes provoquées par certains facteurs environnementaux comme l'inactivité physique, l'obésité et le vieillissement. Or, ces modifications sont réversibles, notamment grâce à la chirurgie bariatrique. Des perspectives de traitement innovant pourraient en découler.

Des modifications génétiques transmissibles responsables du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est dû principalement à des facteurs environnementaux. **L'inactivité physique, l'obésité, le vieillissement** altèrent en effet le fonctionnement des cellules qui fabriquent l'insuline et augmentent l'insulino-résistance. Or, des études récentes montrent que ce phénomène peut être expliqué par des **mécanismes d'épigénétique**, c'est-à-dire une modification des gènes de ces cellules. Il s'agit en particulier de la modification de la structure de l'ADN de ces cellules et celle de certaines histones (protéines basiques jouant un rôle déterminant dans la modification de la structure de l'ADN).

Les premières études de **l'équipe du Dr Venteclef** ont révélé que **l'inflammation chronique de bas grade**, déterminante dans la survenue du diabète de type 2, provenait de l'augmentation de l'expression de gènes de certaines cellules inflammatoires (monocytes et macrophages), elle-même influencée par ces modifications génétiques. Cette découverte est déterminante puisqu'elle permet de supposer que le **risque de développer un diabète de type 2 peut se transmettre entre les générations**.

Décoder une signature épigénétique pour déterminer et agir sur les causes du diabète de type 2

Le projet de cette équipe est d'approfondir l'étude de ces modifications génétiques afin de démontrer que **chez l'homme**, la modification de l'ADN des gènes inflammatoires est progressive pendant l'évolution du diabète de type 2, mais aussi **réversible** en cas de rémission de cette maladie. Pour cela, un vaste échantillon de sujets diabétiques, non-diabétiques, pré-diabétiques mais aussi de sujets obèses diabétiques avant et après rémission suite à une chirurgie bariatrique (réduction des organes digestifs) sera étudié.

Cette étude sera complétée par une **analyse in vivo** réalisée sur des **souris** afin de démontrer que la modulation de cette signature épigénétique permettrait de **limiter la capacité inflammatoire** des

gènes des patients souffrant de diabète de type 2 et des sujets pré-diabétiques, ouvrant à la voie à de nouvelles perspectives de traitement.