



BRD2, CACNA1D et LRP1B: Des gènes candidats de la programmation métabolique fœtale du nouveau-né exposé à l'hyperglycémie maternelle

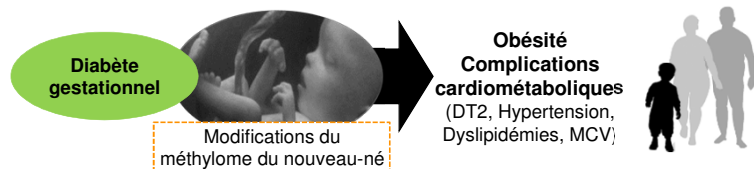
Andrée-Anne Houde^{1,2}, Stéphanie-May Ruchat^{1,2}, Patrice Perron^{2,3}, Jean-Patrice Baillargeon³, Julie St-Pierre^{2,4}, Daniel Gaudet^{2,5}, Diane Brisson^{2,5}, Marie-France Hivert^{3,6,7} et Luigi Bouchard^{1,2}

¹Département de biochimie, Université de Sherbrooke; ²ECOGENE-21 et Clinique des maladies lipidiques, CIUSSS de Chicoutimi; ³Département de médecine, Université de Sherbrooke; ⁴Département de pédiatrie, CIUSSS de Chicoutimi; ⁵Département de médecine, Université de Montréal; ⁶Department of Population Medicine, Harvard Pilgrim Health Care Institute et ⁷General Medicine Division, Massachusetts General Hospital.



INTRODUCTION

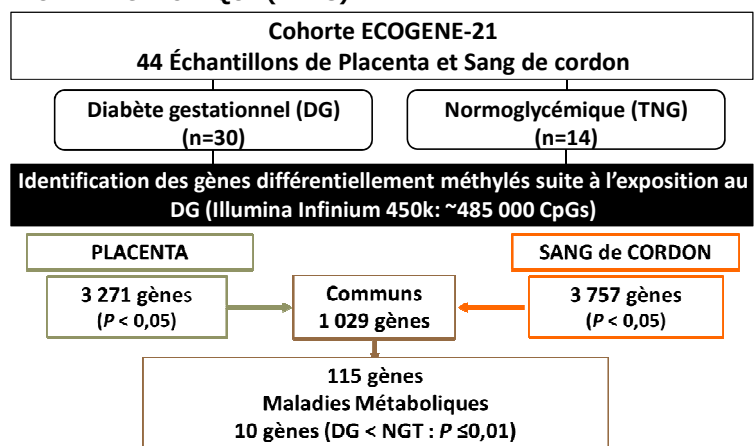
PROGRAMMATION MÉTABOLIQUE FOETALE



LA MÉTHYLATION DE L'ADN

- ✓ Ajout de groupement méthyl sur les cytosines des CG (CpG)
- ✓ Plastiques – sensibles à l'environnement
- ✓ Stable suite aux divisions cellulaires mitotiques
- ✓ Impliquée dans la régulation de l'expression génique

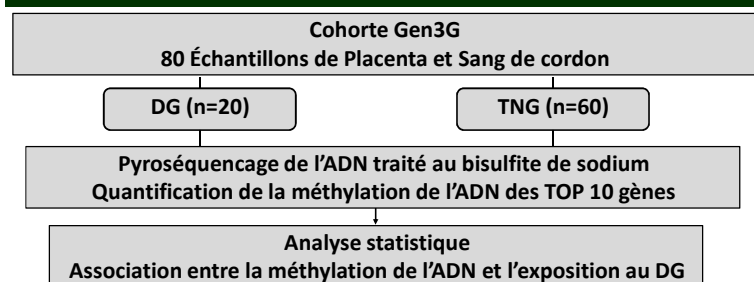
ÉTUDE ÉPIGÉNOMIQUE (EWAS)



OBJECTIF

Répliquer dans un cohorte indépendante les associations entre l'exposition *in utero* au DG et la méthylation de l'ADN des 10 gènes les plus prometteurs dans le placenta et le sang de cordon.

MÉTHODES



RÉSULTATS

Tableau 1- Caractéristiques des mères et des nouveau-nés

	ECOGENE-21		Gen3G	
	TNG (n=14)	DG (n=30)	TNG (n=60)	DG (n=20)
Antécédent de DG	0	9 (30.0%)**	11 (18.3%)	7 (35.0%)
1^{er} trimestre de la grossesse				
Âge (année)	28.6 ± 2.5	29.0 ± 3.8	29.9 ± 4.4	29.8 ± 4.7
IMC (kg/m ²)	24.6 ± 3.1	25.6 ± 4.1	28.0 ± 6.5	26.9 ± 6.5
2^e trimestre de la grossesse				
Critère diagnostique DG	OMS		IADPSG	
Glucose 2h post-HGOP (mmol/L)	6.01 ± 1.01	8.42 ± 0.59**	6.10 ± 1.24	8.15 ± 1.55**
Nouveau-né				
Poids à la naissance (kg)	3.38 ± 0.45	3.33 ± 0.50	3.52 ± 0.49	3.31 ± 0.42 [†]
Âge gestationnel (semaine)	39.1 ± 1.2	39.2 ± 1.5	39.7 ± 1.3	38.6 ± 1.3**
Sexe (% Males)	50.0	46.7	53.3	30.0 [†]

**P<0.01; [†]P<0.05 and; [†]P<0.10

Résultats

Figure 1- Comparaison des niveaux de méthylation des échantillons de placenta et de sang de cordon ayant été exposés ou non au DG.

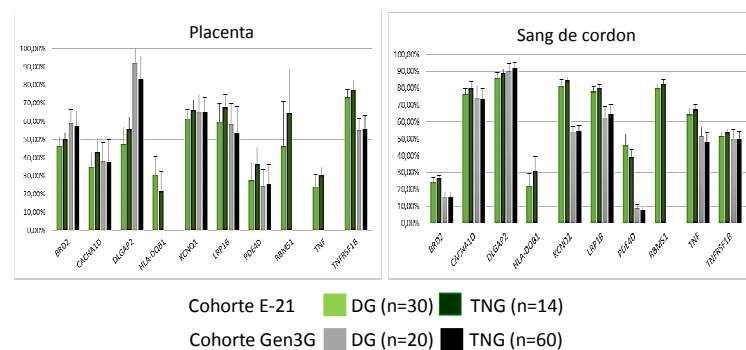
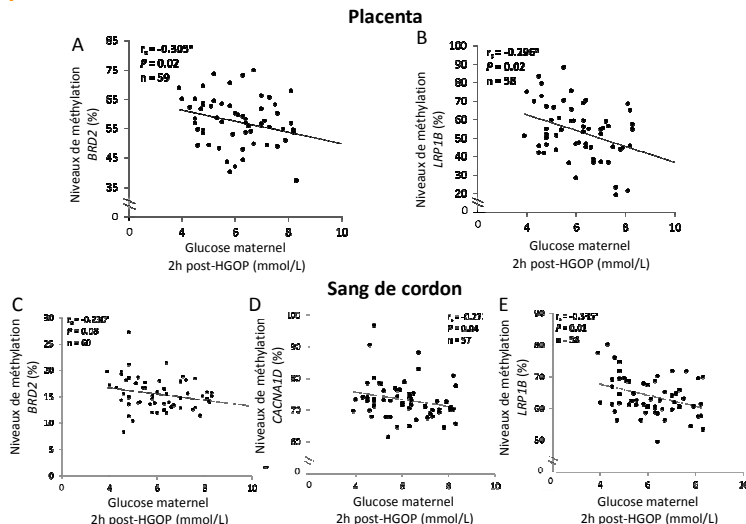


Figure 2- Association entre les niveaux de glucose maternel 2h post-HGOP au 2^e trimestre et les niveaux de méthylation du placenta (A et B) et du sang de cordon (C,D et E) chez les mères avec une TNG de la cohorte Gen3G.



CONCLUSIONS

- Les résultats de la cohorte Gen3G confirment ceux de la cohorte E-21 pour 3 des 8 gènes analysés
- ✓ Gen3G: ↑ de la glycémie maternelle 2h post-HGOP = ↓ Méthylation
- ✓ E-21: DG (↑ de la glycémie maternelle 2h post-HGOP) = ↓ Méthylation
- Ces résultats suggèrent que les gènes *BRD2*, *CACNA1D* et *LRP1B* sont épigénétiquement programmés par l'hyperglycémie maternelle.
- Ces trois gènes sont impliqués dans le développement de l'obésité ou de certaines complications cardiométaboliques. La modification de la signature épigénétique de ces loci pourraient donc programmer la santé métabolique du nouveau-né.

PERSPECTIVES CLINIQUES

- Les niveaux de méthylation des gènes *BRD2*, *CACNA1D* et *LRP1B* pourraient être utilisés à la naissance comme marqueur de la susceptibilité à l'obésité et aux complications cardiométaboliques.
- Des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer si ces marques épigénétiques sont stables dans le temps et associées avec le développement de l'obésité et de maladies cardiométaboliques chez les enfants, les adolescents ou les adultes.

Références

- Hales C.J. and Barker D.J.P. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2001; 60:5-20.
- Clausen et al. Overweight and the Metabolic Syndrome in Adult Offspring of Women with Diet-Treated Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2464-2470.
- Turner B.M. Defining an epigenetic code. *Nat Cell Biol* 2007; 9:2-6.
- Kangasakka S. et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature* 2008;452:112-115.
- Jainisch R. Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33(Suppl):245-54.
- Bouchard L. et al. Leptin Gene Epigenetic Adaptation to Impaired Glucose Metabolism During Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2436-2441.
- Bouchard L. et al. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 2012; 61:1272-80.
- Hajj A. et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2013; 62:1320-1328.
- Ruchat S.M. et al. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics* 2013;18(8):9.

Remerciements

