

Identification d'un gène déterminant dans le développement du diabète

Un nouveau gène responsable du diabète chez l'homme a été identifié. Ces résultats, publiés dans la revue *Nature Medicine* sont issus d'un travail collaboratif entre le service d'endocrinologie - diabétologie pédiatriques et des maladies héréditaires du métabolisme du Pr. Marc Nicolino des Hospices Civils de Lyon et l'équipe INSERM- Institut Cochin de Cécile Julier.

Une étude menée sur une famille lyonnaise

A l'opposé des diabètes de type 1 et de type 2, dont l'origine génétique est multifactorielle, il existe des formes de diabètes beaucoup plus rares, dont la cause est monogénique. C'est le cas du diabète néonatal ou d'autres diabètes génétiques particuliers, dont plusieurs entités clinico-génétiques ont été décrites et caractérisées antérieurement par le Pr Marc Nicolino et Cécile Julier, au cours de leurs travaux communs de recherche HCL / INSERM depuis plus de 20 ans.

Dans le cas présent, à partir de l'observation d'une famille lyonnaise « exceptionnelle », comportant de nombreux sujets avec plusieurs formes de diabète, les analyses génétiques ont abouti à l'identification du gène responsable *ONECUT1* (One Cut Homeobox 1), encore appelé *HNF6* (Hepatocyte Nuclear Factor 6). Chez le patient nouveau-né, il a été observé une mutation bi-allélique de *ONECUT1* (en deux copies au niveau de l'ADN), dont les principaux symptômes sont représentés par une forme grave de diabète, lequel est notamment associé à un défaut de développement du pancréas et de la vésicule biliaire. La présence de ce gène muté en une seule copie chez les sujets apparentés, s'associe à un risque élevé de diabète spécifique à l'âge adulte.

La famille a été recrutée et explorée sur le plan clinique dans le service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques et maladies héréditaires du métabolisme du Pr Marc Nicolino : « Le service prend en charge toutes les pathologies endocriniennes et métaboliques de l'enfant et de l'adolescent et les maladies pédiatriques communes. Il est le siège de deux centres de référence nationaux coordonnateurs des maladies rares (développement génital et syndrome de Mac Cune Albright). Il fait partie du Centre intégré de l'obésité. Il est centre de compétences pour toutes les pathologies endocriniennes rares. »

Mieux comprendre le diabète grâce à cette découverte

L'identification d'un nouveau gène impliqué dans le diabète chez l'homme, permet de mieux comprendre les mécanismes physio-pathologiques de cette maladie, mais aussi d'optimiser les stratégies de diagnostic et de proposer, lorsque cela est indiqué, une médecine de précision avec la personnalisation des traitements les plus adaptés.

➤ **Publication Nature Medicine** <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01502-7>

Des études internationales élargissent le rôle de *ONECUT1*

Des analyses sur les conséquences fonctionnelles des mutations de *ONECUT1*, réalisées à l'Université d'Ulm en Allemagne, ont confirmé *in vitro* que les **variations génétiques** au niveau du gène, jouent non seulement un rôle crucial dans la **capacité des cellules du pancréas à produire l'insuline**, mais **altèrent aussi le développement précoce de cet organe**. De plus, des **variations génétiques** au niveau des régions régulatrices de *ONECUT1* sont associées au **diabète de type 2 multifactoriel**.

Le diabète : un problème majeur de santé publique

La maladie diabétique est l'une des maladies chroniques sévères les plus fréquentes et relève majoritairement de deux processus pathologiques différents, qui amènent à deux types distincts de diabète.

- **Le diabète de type 1** est une maladie auto-immune qui débute dans la plupart des cas chez l'enfant et résulte de la destruction des cellules productrices d'insuline dans le pancréas.
- **Le diabète de type 2**, de loin le plus fréquent dans le monde, s'observe essentiellement chez l'adulte en rapport avec des facteurs généralement reconnus comme une alimentation déséquilibrée, un manque d'activité physique ou un surpoids.