



www.cnrs.fr



Université Lille 2
Droit et Santé



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 04 DÉCEMBRE 2008

Un lien génétique entre la régulation du cycle circadien¹ et le diabète de type 2

Les mutations du gène produisant le récepteur 2 de la mélatonine (MT2) entraînent une élévation de la glycémie et augmentent le risque de diabète de type 2 : c'est ce que vient de découvrir l'équipe du professeur Philippe Froguel du laboratoire Génomique et physiologie moléculaire des maladies métaboliques (CNRS/ Université Lille 2 Droit et Santé/ Institut Pasteur de Lille) et Imperial College London, en collaboration avec des équipes françaises, finlandaises et danoises. Le lien génétique entre la régulation du rythme circadien par la mélatonine et le diabète de type 2 a pu être mis en évidence grâce à une étude génétique sur 23 000 personnes d'origine française, danoise et finlandaise. Ces résultats (confirmés par deux autres études internationales publiées simultanément) sont publiés le 7 décembre 2008 dans la revue *Nature Genetics*.

La mélatonine est l'une des hormones les plus anciennes produites sur Terre : on la trouve non seulement chez les animaux mais aussi chez certaines plantes et champignons. La mélatonine participe à diverses fonctions physiologiques engendrant la propension à dormir, le rythme éveil/sommeil, le rythme circadien, la régulation de la pression sanguine, l'activité du système immunitaire, la désintoxication en radicaux libres et la protection des os entre autres (2). Chez l'homme, la mélatonine est principalement sécrétée par la glande pinéale (épiphyse) dans le cerveau, en fonction des perceptions de lumière et d'obscurité captées par la rétine. Le récepteur MT2 est lui-même présent dans la rétine, le nerf optique, la région du diencephale et dans les cellules pancréatiques insulino-sécrétrices.

Le maintien des rythmes biologiques a une grande influence sur la santé humaine. De nombreuses hormones (dont la mélatonine) participent à la régulation des rythmes circadiens et contrôlent notamment la durée et la qualité du sommeil, l'humeur et jouent un rôle important dans le métabolisme. La perturbation de ces rythmes entraîne, entre autre, une production anormale de l'insuline et est associée à l'obésité. Les diabétiques par exemple sont souvent déprimés et leurs troubles psychiques apparaissent parfois avant même que le diabète ne se déclare. Cependant le lien moléculaire entre toutes ces pathologies était jusqu'à présent inconnu.

Les résultats de cette étude montrent que la glycémie est fortement régulée par un petit nombre de gènes et que les personnes porteuses de plusieurs mutations de ces gènes ont des glycémies de type pré-diabétique et sont donc à haut risque de développer un diabète et/ou des maladies cardio-vasculaires dans les prochaines années. L'analyse systématique du génome des diabétiques de type 2 a débuté en 2007 quand l'équipe CNRS/Imperial College London a publié la première carte génétique du diabète (Sladek et al, *Nature*, 22 Fév 2007). En 2008, l'équipe franco-anglaise avait montré que le gène d'une enzyme du métabolisme du glucose, la glucose-6-phosphatase spécifique du pancréas modulait fortement la glycémie (Boutai-Naji et al, *Science*, 23 Mai 2008).



www.cnrs.fr



Université Lille 2
Droit et Santé



Ici, la découverte du rôle de la mélatonine éclaire les relations entre diabète et dépression et pourrait peut-être permettre de mieux traiter ces maladies chroniques qui affectent 6 millions de personnes en France et dont les impacts humains et économiques sont très élevés.

(1) Terme désignant un rythme biologique correspondant à une période d'environ 24h00.

(2) Il est à noter que les récepteurs à la mélatonine sont la cible d'un nouveau médicament anti-dépresseur (agomélatine) développé par les laboratoires Servier et Novartis qui devrait être bientôt vendu sous le nom commercial de Valdoxan/Thymanax (<http://en.wikipedia.org/wiki/Agomelatine>). Ce médicament particulièrement actif sur les dépressions saisonnières liées au manque de lumière ressentie en hiver devrait être prochainement mis sur le marché. Ses effets métaboliques semblent positifs, à l'opposé de nombreux médicaments psychotropes disponibles.

Bibliographie

A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risks. N. Bouatia-Naji, A. Bonnefond, C. Cavalcanti-Proença, T. Sparsø, J. Holmkvist, M. Marchand, J. Delpierre, S. Lobbens, G. Rocheleau, E. Durand, F. De Graeve, J.C. Chèvre, K. Borch-Johnsen, A.L. Hartikainen, A. Ruukonen, J. Tichet, M. Marre, J. Weill, B. Heude, M. Tauber, K. Lemaire, F. Schuit, P. Elliott, T. Jørgensen, G. Charpentier, S. Hadjadj, S. Cauchi, M. Vaxillaire, R. Sladek, S. Visvikis-Siest, B. Balkau, C. Lévy-Marchal, F. Pattou, D. Meyre, A.I.F. Blakemore, M.R. Jarvelin, A.J. Walley, T. Hansen, C. Dina, O. Pedersen, P. Froguel.
Nature Genetics, XXX 2008.

Contacts

Chercheurs | Philippe Froguel | T 03 20 87 79 54 ou +44 207 594 65 20 | Portable +44 777 377 71 32 | philippe.froguel@good.ibl.fr ou p.froguel@imperial.ac.uk
Nabila Bouatia-Naji | T 03 20 87 10 44 | nabila.bouatia-naji@good.ibl.fr
Presse CNRS | Laetitia Louis | T 01 44 96 51 37 | laetitia.louis@cnrs-dir.fr