

EPI-DIABESITY

ANR-06-Physio, Physiopathologie des maladies humaines



ANALYSE MOLÉCULAIRE DES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES INDUITES PAR UNE MAL-NUTRITION PÉRINATALE.

Coordinateur: P.Fafournoux, Partenaires: R.Jockers, J.Mallet, P.Froguel

CONTEXTE



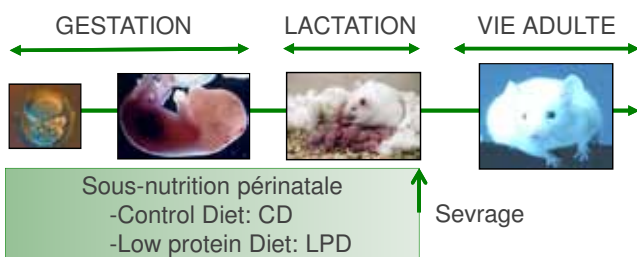
Les principaux déterminants conduisant aux pathologies associées au syndrome métabolique (obésité, diabète de type 2, hypertension...) incluent une prédisposition génétique ainsi que des facteurs environnementaux. Des études épidémiologiques montrent que l'environnement intra-utérin et par conséquent l'alimentation de la mère joue un rôle particulièrement important. Chez les mammifères, les acides aminés indispensables ne pouvant être synthétisés par l'organisme, le bon développement d'un individu nécessite une nutrition protéique optimale pendant la période périnatale. En cas de manque, des processus adaptatifs complexes, mis en place au niveau de la mère et de l'enfant, vont laisser une empreinte au niveau du fœtus qui va perdurer tout au long de la vie de l'individu.

OBJECTIF

Dans ce contexte, notre objectif est d'identifier les modifications épigénétiques à l'origine de l'imprégnation nutritionnelle acquise pendant la période périnatale afin de mieux comprendre l'installation de prédispositions à certaines pathologies pendant la vie adulte.

Modification épigénétique: modification stable de la capacité d'expression d'un gène sans modification de la séquence de l'ADN, survenant au cours du développement, des processus de différenciation et sous l'influence de l'environnement.

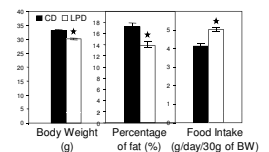
MODELE EXPERIMENTAL



RESULTATS

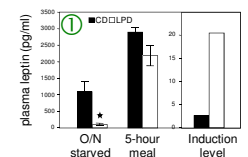
Phénotype des animaux sous-nutris en période périnatale (F1-LPD adulte):

- Masse corporelle plus faible
- Adiposité plus faible
- Prise alimentaire augmentée

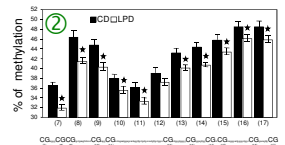


Hypothèse : Un processus épigénétique est impliqué dans la régulation de l'expression du gène codant la leptine

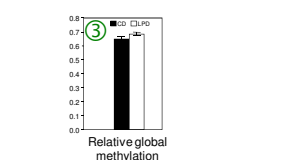
Résultats : ① La dynamique d'expression de la leptine en réponse à un repas est modifiée



② le promoteur du gène de la leptine est significativement déméthylé sur un certain nombre de CpG localisés dans une région précédemment identifiée comme étant importante pour la régulation de son expression. Cette déméthylation est corrélée à une modification de la dynamique d'expression de la leptine en réponse à un repas.



③ Cette modification épigénétique est spécifique puisque la méthylation globale du génome n'est pas affectée.



CONCLUSION

La connaissance des mécanismes impliqués dans l'établissement de l'empreinte consécutive à un stress nutritionnel périnatal est une étape importante dans la compréhension des prédispositions aux pathologies associées au syndrome métabolique pendant la vie adulte. A long terme ces données pourront être utiles pour la définition d'une politique de prévention pour ces maladies qui représentent un enjeu majeur de santé publique.

Publication-Valorisation

Perinatal Undernutrition Affects the Methylation and Expression of the Leptin Gene in Adults: Implication for the Understanding of Metabolic Syndrome, FASEB J. In press
C Jousse^{1,2}, L Parry¹, S Lambert-Langlais¹, AC Maurin¹, J Averous¹, A Bruhat¹, V Carraro¹, J Tost³, P Letteron⁴, P Chen⁵, R Jockers⁵, JM Launay⁶, J Mallet⁷, P Fafournoux^{1,2}.

¹INRA de Theix, UNH1019 ²CNRS, ³Centre National de Génotypage, Evry, ⁴INSERM U773, Bichat, Paris, ⁵Institut Cochin, INSERM U567, CNRS 8104, Paris, ⁶Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital Lariboisière, Paris, ⁷LGM, UMR 7091, UPMC, La Pitié-Salpêtrière, Paris.

CONTACT :

pierre.fafournoux@clermont.inra.fr
celine.jousse@clermont.inra.fr

