

## Implication du polymorphisme rs972283 du gène KLF14 dans l'obésité

Sabrina Oueslati <sup>1</sup>, Manel Zouaoui <sup>1</sup>, Sondess Hadj Fredj <sup>2</sup>, Amal Guesmi <sup>1</sup>, Malek Daboussi <sup>1</sup>, Houda Bouhajja <sup>1</sup>, Rahma Mahjoub <sup>1</sup>, Sana Hammami <sup>1</sup>, Taieb Messaoud <sup>2</sup>, Amina Bibi <sup>1</sup>

1-Laboratoire De Biologie Clinique-Unité De Recherche 17sp01: Biologie Moléculaire Appliquée À L'étude Des Hyperlipoprotéïnémies, Diabète Et Hormones-Institut National De Nutrition Et De Technologie Alimentaire - Tunis(Tunisie)

2-Laboratoire De Biochimie Et De Biologie Moléculaire-Laboratoire De Recherche LR00sp03-hôpital D'enfants Béchir Hamza - Tunis (Tunisie)

**Introduction:** L'obésité constitue de nos jours un vrai problème de santé publique. En effet, en 2016, 13% de la population mondiale adulte étaient obèses. La prévalence a presque triplé, au niveau mondial, entre 1975 et 2016 d'après l'OMS. La hausse de l'IMC est un facteur de risque majeur de nombreuses pathologies, comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et certains types de maladies respiratoires et de cancers. Les causes de l'obésité sont variables et combinent l'implication des facteurs génétiques et environnementaux. De nombreux gènes sont associés au risque de survenue de cette pathologie. Notre étude vise à rechercher une éventuelle association entre le polymorphisme rs972283 du gène KLF14 d'une part avec l'obésité et d'autre part avec les différents paramètres biologiques dans notre population Tunisienne.

**Patients et méthodes:** Notre étude a porté sur 93 sujets obèses Tunisiens présentant un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Une population témoin de 95 individus sains a été également incluse dans notre travail. Les patients ainsi que les témoins étudiés ont bénéficié d'un dosage de la glycémie, du cholestérol total, des triglycérides, des HDL et LDL cholestérol, de la créatinine, de la CRP, de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de l'insuline, ainsi que de la 25(OH) vitamine D3.

Le génotypage du polymorphisme rs972283 a été réalisé moyennant la technique HRM et le séquençage direct.

**Résultats et Discussion:** Dans notre cohorte, l'indice de la masse corporelle des patients varie de 31,41 kg/m<sup>2</sup> à 58,2 kg/m<sup>2</sup> avec une moyenne de 43,11 kg/m<sup>2</sup> et un écart-type de 6,44 kg/m<sup>2</sup>. Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé, 11.2% de nos patients ont une obésité modérée, 16,8% ont une obésité sévère alors que 72% ont une obésité massive. Une différence très significative a été notée dans la répartition de l'IMC entre la population d'obèses et les témoins.

Les deux populations étudiées sont en équilibre de Hardy-Weinberg avec  $\chi^2=2.431$ ,  $p=0.118$  chez les patients et  $\chi^2=0.668$ ,  $p=0.413$  chez la population de contrôle.

Chez les obèses, nous avons noté une prédominance du sexe féminin (77.4%). Ces résultats sont en accord avec des études réalisées précédemment en Tunisie par Benyaich et al en 2017 et par l'enquête "Tunisian Health Examination Survey" réalisée en 2016.

Différents paramètres biochimiques ont été analysés chez nos deux populations étudiées (Obèses et témoins). Aucune différence significative n'a été observée entre les obèses et les témoins pour : LDL cholestérol, calcémie, HDL cholestérol ainsi que l'albuminémie.

Cependant pour les paramètres : HbA1c, glycémie, cholestérol, triglycérides, CRP, Insuline et Vitamine D une différence très significative entre les deux populations a été notée. Nos résultats sont en accord avec la littérature. En effet, l'obésité représente un facteur de risque pour le DT2 et elle est souvent associée à un mauvais équilibre glycémique. L' HbA1c est souvent associée à l'obésité que ce soit en Tunisie (Mamita et al ;2018) ou ailleurs (Song et al; 2012). Des taux élevés de CRP sont notés chez les patients obèses en raison de la présence de syndrome inflammatoire (Choi et al ;2013). Par ailleurs, avons noté une élévation du taux de cholestérol et des triglycérides chez les patients obèses ( Tounian et al, 2000).

La distribution génotypique et allélique ne montre aucune différence significative entre les populations témoins et obèses avec respectivement  $p=0.101$  OR= 0.095, 95% CI= [1.302-2.235] et  $p=0.198$  OR= 0.753, 95% CI= [0.488-1.161]).

Le polymorphisme rs972283 s'est avéré être associé au DT2 dans une étude européenne GWAS. Compte tenu de l'association étroite entre le DT2 et l'obésité, nous avons émis l'hypothèse que le polymorphisme rs972283 peut également être associé à l'obésité.

Le gène KLF14 a été précédemment identifié comme étant un facteur modulateur du métabolisme glucidique (Heydayati et al., 2016). D'autres études d'association ont montré une relation entre le gène KLF14 et le taux de HDL-cholestérol. Cependant, le rôle de KLF14 dans la régulation du métabolisme du cholestérol et des triglycérides reste à nos jours indéterminé. (Yang et al., 2020). Au cours de notre étude, après classification des génotypes, une association significative a été trouvée entre le cholestérol-total et le génotype AA chez l'ensemble des obèses.

Le génotype AA est également associé au cholestérol-total et les triglycérides chez les patients ayant une obésité massive ( $IMC>40Kg/m^2$ ). Le génotype AA semble jouer un rôle essentiel dans la variabilité des taux du cholestérol-total et des triglycérides. Cependant aucune association significative n'a été trouvée entre ce génotype (AA) et le HDL-cholestérol et LDL-cholestérol. Il semble donc que le gène KLF14 agit par le biais du polymorphisme *rs972283* sur le métabolisme du cholestérol-total et des triglycéride.

## Conclusion

Les facteurs de prédisposition de l'obésité sont multiples, interagissant entre eux mais aussi avec les différents facteurs de l'environnement aboutissant à une grande variabilité du phénotype et à des réponses thérapeutiques personnalisées. L'élucidation de ces différents acteurs et l'identification de nouveaux gènes grâce aux outils de criblage moléculaire devraient permettre d'aboutir à une médecine personnalisée pour chaque patient.