

Étude du génome d'une population irlandaise homogène afin d'identifier de nouveaux variants

Investigateur Principal : Orla Hardiman

Co Investigateur: Dan Bradley

Subvention: 98,000€

Durée du projet : 18 mois



Résumé du projet de recherche

Pour la majorité des cas de SLA, les causes génétiques demeurent inconnues. Si un grand nombre de gènes impliqués ont été identifiés, chacun d'eux ne représente qu'une faible proportion de cas. Il est probable que de nombreux gènes restent à découvrir et que leur identification est cruciale pour comprendre les causes de la SLA et développer de nouveaux traitements plus efficaces. Les progrès technologiques permettent maintenant d'identifier l'ensemble du code génétique d'un individu, ouvrant une voie d'avenir pour la recherche de gènes impliqués dans la survenue d'une maladie. Toutefois, une sélection rigoureuse des individus pour l'analyse de la séquence génétique complète est essentielle si l'on veut augmenter les chances de trouver des conclusions valides. Des sujets apparentés dans des familles élargies sont idéales dans de telles études, cependant, trouver des grandes familles touchées par la SLA est difficile à réaliser en pratique.

Dr. McLaughlin, un chercheur post doc de notre groupe, a développé des méthodes pour découvrir de lointaines ascendances partagées chez des individus ayant une SLA apparemment sporadique et qui étaient considérés auparavant comme indépendantes.

Dans le projet proposé, nous allons appliquer ces méthodes aux larges bases de données irlandaise et anglaise pour rechercher dans l'ascendance lointaine des personnes atteintes de SLA « sporadiques » l'existence de connexions. Un petit nombre d'individus sera soigneusement choisi selon les renseignements obtenus et leur génome



Dr Russey McLaughlin

entier sera séquencé pour identifier de nouvelles mutations causes de SLA. Cela permettra de progresser dans la compréhension des causes de la SLA et aidera à comprendre les raisons des différences dans la façon dont la maladie se manifeste chez les personnes touchées.

Il y a maintenant de plus en plus de données montrant que la SLA est un syndrome et non une entité unique. Le phénotypage complet et les études d'agrégation familiale indiquent que subdiviser la maladie en sous-catégorie est faisable et cliniquement pertinent. Cette recherche corrélant génotype /phénotype/ antécédents familiaux va apporter un nouvel éclairage sur les mécanismes de la pathogenèse de la maladie et fera progresser notre connaissance de l'interface entre les formes familiales et sporadiques de la maladie. Elles permettront une meilleure stratification clinique des malades.

Le travail proposé s'effectuera dans le laboratoire de génétique des populations à l'Institut de génétique de Smurfit (Dr.McLaughlin, Prof.Bradley) au Trinity College de Dublin. Les analyses bioinformatiques seront effectuées par le Dr.McLaughlin en collaboration avec le professeur Al-Chalabi du King's College de Londres.

Le Professeur Orla Hardiman est professeur de neurologie et responsable de l'unité de neurologie à l'Institut des Sciences Biomédicales du Trinity College de Dublin. Elle est consultante en neurologie au centre national irlandais de neuroscience à l'hôpital Beaumont de Dublin. Elle est lauréate du Royal College of Physicians of Ireland et lauréate de l'American Academy of Neurology.



Trinity Biomedical Sciences Institute

Les 5 publications récentes du Pr Hardiman's sur le sujet sont:

Kenna KP, McLaughlin RL, Byrne S, Elamin M, Heverin M, Kenny EM, Cormican P, Morris DW, Donaghy CG, Bradley DG, Hardiman O. Delineating the genetic heterogeneity of ALS using targeted high-throughput sequencing.

J Med Genet. 2013 Jul 23. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101795. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23881933.

Byrne S, Heverin M, Elamin M, Bede P, Lynch C, Kenna K, Maclaughlin R, Walsh C, Al Chalabi A, Hardiman O. Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in amyotrophic lateral sclerosis kindreds: A Population-Based Case-Control Cohort Study of Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Ann Neurol. 2013 Jul 9. doi: 10.1002/ana.23969. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23836460.

Kenna KP, McLaughlin RL, Hardiman O, Bradley DG. Using reference databases of genetic variation to evaluate the potential pathogenicity of candidate disease variants.

Hum Mutat. 2013 Jun;34(6):836-41. doi: 10.1002/humu.22303. Epub 2013 Mar 26. PubMed PMID: 23447461.

Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, Ince PG, Lin C, Miller RG, Mitsumoto H, Nicholson G, Ravits J, Shaw PJ, Swash M, Talbot K, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Vucic S, Kiernan MC. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis.

Lancet Neurol. 2013 Mar ; 12(3):310-22. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70036-X. Review. PubMed PMID: 23415570.

Cronin S, Blauw HM, Veldink JH, van Es MA, Ophoff RA, Bradley DG, van den Berg LH, **Hardiman O.** Analysis of genome-wide copy number variation in Irish and Dutch ALS populations.

Hum Mol Genet. 2008 Nov 1;17(21):3392-8. doi:10.1093/hmg/ddn233.