



Identification de nouveaux facteurs de risque génétiques dans la SLA sporadique par séquençage de génomes entiers de vrais jumeaux dont l'un des deux seulement est atteint de SLA

Investigateur : Michael A. van Es, Utrecht, Pays-Bas

Financement : 150 000€

Durée du projet : 33 mois

La SLA sporadique (SLAs) est considérée comme une maladie complexe causée par des facteurs environnementaux et génétiques. Des études ont estimé que la contribution de la génétique à la SLAs est importante (~ 60 %) ; par conséquent, comprendre les déterminants génétiques dans la SLA est essentielle à la compréhension de la physiopathologie sous-jacente. Bien que des progrès aient été réalisés, les facteurs génétiques dans la SLAs restent mal compris. Le but de cette étude est d'identifier de nouveaux facteurs de risque génétiques de la SLA grâce à un nouveau protocole d'étude. Il y a des jumeaux monozygotes dont un est atteint de SLA alors que l'autre ne l'est pas (jumeaux discordants). La question évidente est pourquoi ?

Nous émettons l'hypothèse que cette discordance repose sur une seule différence épigénétique* entre les jumeaux monozygotes. Si l'on est capable de trouver une telle différence cela constituerait directement la découverte d'un nouveau gène en cause pour la SLA. Nous proposons donc d'identifier les différences épigénétiques entre jumeaux monozygotes discordants, par le séquençage entier de leur génome et l'analyse des mécanismes de méthylation de tout leur génome. Nous alignerons leurs génomes et leurs profils de méthylation et les comparerons en utilisant un algorithme informatique. Les différences trouvées seront validées par des expériences menées de façon indépendantes utilisant des techniques différentes. Une fois confirmés, les variants identifiés seront évalués comme facteurs de risque en effectuant une étude d'association avec une très vaste cohorte de suivi incluant 410 cas de SLA familiale, 5 000 cas de SLAs et plus de 8 000 témoins sains. Afin d'inclure le plus grand nombre de jumeaux monozygotes discordants, nous avons établi une base de données européenne de jumeaux à laquelle 11 centres en Europe ont contribué. Au total, 25 échantillons d'ADN de jumeaux monozygotes discordants ont été ainsi recueillis. En résumé, nous proposons une stratégie innovante afin d'identifier de nouveaux facteurs de risque génétiques pour la SLAs. Bien que la quantité de données générées soit énorme et



rende l'analyse informatique complexe, le concept général de l'étude repose sur des bases simples. Si la stratégie proposée dans ce projet est innovante, elle repose sur des bases logiques, sur des résultats récents d'études préliminaires qui ont fourni la preuve de concept. Cette étude pourrait être un moyen très efficace pour identifier de nouveaux facteurs de risques génétiques pour la SLA sporadique.

Cette recherche sera menée à Utrecht dans le département de neurologie. Les participants aux projets ont une grande expertise dans le traitement de bases de données importantes et complexes dans le domaine de la génétique ainsi que dans la conception des programmes et algorithmes nécessaires à cette étude qui recherche des variants rares.

Michael A. van Es est neurologue et chercheur dans le laboratoire de neurologie expérimentale à dans le centre universitaire médical d'Utrecht en Hollande.

Ses cinq contributions majeures à des publications sont:

- (1) van Es MA, *et al.* *Angiogenin* variants in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. **Annals of Neurology** (in press).
- (2) van Es MA, van den Berg LH. Alzheimer's disease beyond *APOE*. **Nat Genet** (2009).
- (3) van Es MA, *et al.* Genome-wide association study identifies 19p13.3 (*UNC13A*) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Nat Gen** (2009).
- (4) van Es MA, *et al.* Genetic variation in *DPP6* is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. **Nat Genet** (2008).
- (5) van Es MA, *et al.* *ITPR2* as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study. **Lancet Neurol** (2007).

*** l'épigénétique est « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence ADN**

Centres Européens participant à la base de données des jumeaux:

PJ Shaw (Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITraN), Université de Sheffield, GB), **M de Carvalho** (University of Lisbon Medical School, Santa Maria Hospital, Lisbonne, Portugal), **PM Andersen** (Umeå University Hospital, Umeå, Suède), **K Talbot** (University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences & John Radcliffe Hospital, Oxford, GB), **M Kuzma-Kozakiewicz** (Université de Varsovie, Pologne), **A Chio** (Neurological Institute, Catholic University and I.CO.M.M. Association for ALS Research, Rome, Italie) **M Weber** (Kantonspital, St Gallen, Suisse), **V Silani** (Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italie) **O Hardiman** (Beaumont Hospital & Trinity College Dublin, Irlande), **AC Ludolph** (University of Ulm, Ulm, Allemagne) and **W Robberecht** (University of Leuven, Louvain, Belgique).