

Découverte des mutations liées au micro-RNA dans le génome des patients SLA

Acronyme : miRNAgenetics

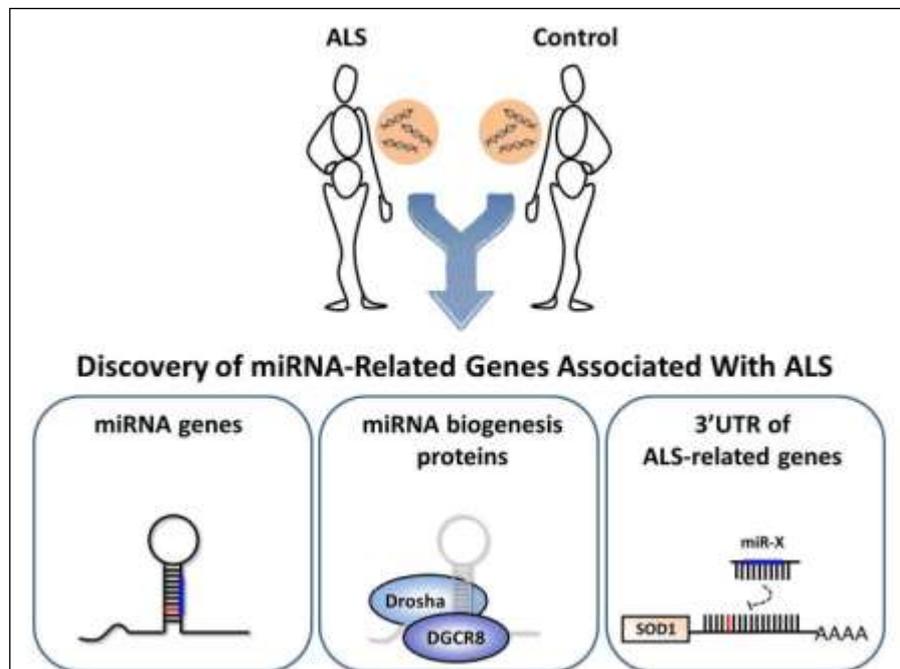
Investigateur Principal: Eran Hornstein

Subvention : 80 000€

Durée du projet : un an

Résumé du projet de recherche

Les progrès récents des techniques de séquençage de nouvelle génération permettent d'ouvrir une nouvelle ère dans la médecine moléculaire et des perspectives de découvertes très importantes de nouvelles causes des maladies. Nous utilisons le séquençage à haut débit pour étudier les gènes liés aux micro-ARN (miARN) dans la SLA. Nos études précédentes ont démontrées que l'activité des miARN est essentielle pour la survie du motoneurone, que l'activité de l'enzyme Dicer (qui intervient dans la formation des miARN) est dérégulée dans la SLA et que l'on observe une diminution globale des miARNs.



Nous proposons dans ce projet de rechercher de nouvelles mutations dans les gènes codant pour les miARN. L'identification de ces mutations permettrait de progresser dans la compréhension du processus pathogénique de la SLA, de plus les miARN étant des composés pouvant être synthétisés en médicaments, cela pourrait conduire à découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Pour rechercher les mutations génétiques associées dans la SLA aux gènes liés au micro-ARN nous allons travailler sur de larges cohortes indépendantes. Pour augmenter notre puissance d'analyse, nous avons établis une collaboration avec **Ammar Al-Chalabi (Kings College London)** et **John Landers (University of Massachusetts)**. La cohorte anglaise comprend 500 génomes de patients et 150 contrôles, la cohorte américaine en comprend 300 et 80 contrôles. **Au total avec nos propres données nous allons pouvoir analyser plus de 2200 malades.** Nous allons utiliser une nouvelle approche (capture in silico) pour analyser les régions d'intérêt sélectionnées à partir du séquençage de l'ADN et détecter des variations au niveau d'une seule paire de base du génome (SNP : Single Nucléotide Polymorphism ou variation d'un seul nucléotide).

Découverte des mutations liées au micro-RNA dans le génome des patients SLA

Nous allons ensuite tester les 50 meilleurs SNPs trouvés par un système d'amplification à haut débit (Fluidigm access arrays) sur une cohorte additionnelle de 1000 patients SLA Caucasiens avec 1000 contrôles provenant de l'University of Massachusetts (Robert H. Brown Jr) et du Coriell Institute for Medical Research (New Jersey, US). Enfin nous vérifierons les résultats par la méthode de Sanger.

Ce projet est réalisé dans le département de Génétique Moléculaire de l'Institut des Sciences Weizmann, Rehovot, Israël.

L'équipe de chercheurs travaillant sur le projet :



Chen Eitan et le Pr Eran Hornstein à D



Pr Eran Hornstein, Revital Ravid, Irit Reichenstein, Chen Eitan



Derrière de G à D : Aviad Siany, Raquel Fine, Jing Liang, Irit Reichenstein
Devant de G à D: Dr. Iddo Magen, Revital Ravid, Chen Eitan