



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | le 6 mai 2015

Sous embargo jusqu'au 7 mai, 20h00, heure locale

GTEX: UN PROJET INTERNATIONAL POUR COMPRENDRE L'INFLUENCE DES VARIATIONS GÉNÉTIQUES SUR LA SANTÉ

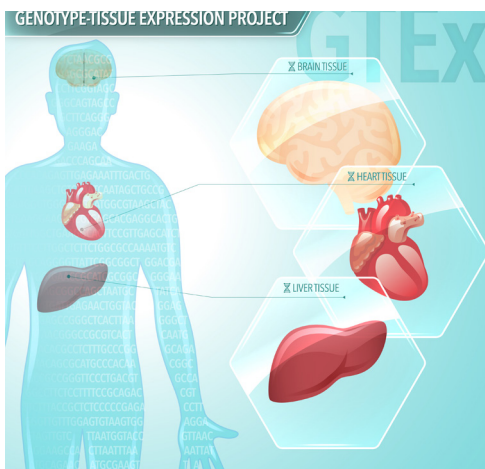
Des équipes de recherche internationales, co-dirigées par le professeur Emmanouil Dermitzakis, généticien à la Faculté de médecine de l'Université de Genève et à l'Institut suisse de Bioinformatique, travaillent depuis 2010 à un nouveau type d'analyse de données, pour appréhender comment les subtiles différences qui caractérisent le programme génétique individuel peuvent affecter l'activité de nos gènes et contribuer au développement de certaines maladies. Financé par le *National Institute of Health* (NIH), le projet GTEx, pour *Genotype-Tissue Expression*, vise à examiner un nombre important de tissus en parallèle, pour dégager de nouvelles perspectives dans la compréhension de la biologie humaine. Pour la première fois, les chercheurs ont ainsi récolté et analysé un échantillonnage exceptionnel -plus de 1'600 prélèvements tissulaires effectués sur 175 personnes-. Les premières analyses comparatives mettent en lumière la manière dont les variations génomiques contrôlent l'activation et la désactivation des gènes de différents organes. Selon les spécialistes, ce sont ces variations qui seraient à l'origine de la fameuse prédisposition à certaines maladies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Les premiers résultats de la phase pilote de ce projet paraissent dans la dernière édition de la revue *Science*.

Lancé en 2010, le projet GTEx, pour *Genotype-Tissue Expression*, vise à créer une base de données de référence, ainsi qu'une banque de tissus, qui permettront aux scientifiques d'étudier comment les variations génomiques affectent l'activité des gènes et la susceptibilité à certaines maladies. Les chercheurs ont jusqu'ici collecté plus de 30 types de tissus - essentiellement issus de l'adipose, de l'artère et du nerf du tibia, du cœur, des poumons, du muscle squelettique, de la peau, de la thyroïde et du sang - sur 175 personnes décédées, pour en analyser à la fois l'ADN et l'ARN. Le projet vise, in fine, à collecter les mêmes échantillons sur 900 personnes environ. Car plus l'échantillonnage sera conséquent, mieux les scientifiques pourront comprendre les effets des gènes et de leur expression ou identifier les tissus qui contribuent à prédisposer à telle ou telle maladie.

«Le nombre de tissus examinés dans le cadre de ce projet nous donne accès à un corpus de données sans précédent sur les variations génomiques. Cela nous permet de comprendre de manière beaucoup plus fine qu'auparavant les profondes variations interindividuelles de l'expression des gènes dans les tissus et les organes, variations dues à des facteurs tant génomiques qu'environnementaux», souligne Emmanouil Dermitzakis, co-premier auteur de l'étude.

Partout les mêmes gènes, mais des fonctions qui diffèrent

Si le schéma génétique est identique dans toutes les cellules du corps, ce qui différencie, par exemple, une cellule du rein d'une cellule du foie se situe au niveau de l'identité des gènes activés ou désactivés au cours du temps, ainsi que dans le degré d'activité de ces gènes. Les chercheurs du projet GTEx ont donc cherché à identifier des éléments désignés par l'appellation d'«*expression quantitative trait locus*», ou eQTL, qui sont des régions du génome contenant des éléments régulateurs dont les varia-



© Ernesto del Aguila, NHGRI

«Expression quantitative trait locus» ou «eQTL»: régions du génome contenant des éléments régulateurs dont les variations de séquence conduisent à des niveaux différents d'expression selon les individus.

tions de séquence conduisent à des niveaux différents d'expression selon les individus. Cela permet en effet d'évaluer l'influence des variations sur l'activité des gènes en associant une variation située à un endroit spécifique du génome avec le degré d'activité du gène, mesuré dans un tissu particulier. Le projet GTEx vise ainsi à documenter tous les gènes ayant ces eQTLs et à comparer leurs effets dans les tissus considérés.

Il ressort des premiers résultats qu'une série de variations effectue la même activité dans plusieurs types de tissus. En fait, à peu près la moitié des gènes avec eQTLs codant pour les protéines sont activés dans tous les tissus analysés. «Au départ, nous ne savions pas à quel point cette régulation serait spécifique aux différents tissus», se souvient la professeure Kristin Ardlie, directrice du laboratoire GTEx d'analyse des données et de coordination, au Broad Institute du MIT (Etats-Unis). «L'analyse a démontré que bon nombre de ces variations sont communes à tous les tissus, et, en même temps, qu'il y en avait un certain nombre qui sont propres à chaque type de tissus.» Cependant, même quand elle se présente comme activée dans plusieurs tissus, une variation similaire peut avoir des effets différents selon le tissu. Les chercheurs ont identifié, par exemple, que la variation qui affecte l'activité de deux gènes associés à la pression sanguine a un impact plus important sur l'expression génétique liée à la pression sanguine dans l'artère tibiale, alors même que l'activité de ce gène est plus importante dans d'autres tissus.

Une cartographie précise des liens entre gènes et maladies?

Les scientifiques ont découvert environ 10'300 eQTLs dans les échantillons qu'ils ont examinés en utilisant une méthode permettant d'amplifier l'analyse comparée des tissus. «Le fait de comparer les données eQTLs d'un tissu donné à des éléments génétiques liés à des maladies pourrait nous aider à mieux comprendre quels sont les tissus les plus liés à une maladie», ajoute le professeur Dermitzakis. De plus, les chercheurs ont identifié de nombreux eQTLs communs aux tissus analysés, ce qui expliquerait comment les variations génétiques affectent les différents tissus dans lesquels elles sont activées.

La base de données ainsi développée vise, entre autres, à répondre aux besoins de plus en plus importants des scientifiques. Jusqu'à présent, les études centrées sur les analyses du génome dans son ensemble ont permis d'étudier le rôle des variations génétiques dans le développement de certaines maladies. En comparant des milliers de variations génétiques de personnes affectées par une maladie donnée à des milliers de variations présentes chez les personnes qui n'ont pas cette maladie, il est maintenant possible d'associer les variations génétiques et les régions du génome affectées par la maladie. Mais ces associations n'expliquent pas nécessairement ce que font les variations spécifiques ni comment elles peuvent affecter la biologie et le développement d'une maladie. Un pas supplémentaire que cette nouvelle base de données permettra peut-être de franchir. «GTEx constituera une ressource essentielle pour comprendre le fonctionnement biologique des maladies, et aura bon nombre d'applications pratiques, y compris dans le secteur pharmacologique, ajoute Jeff Struewing, du NIH. Les scientifiques qui étudient l'asthme ou le cancer du rein, par exemple, seront intéressés à comprendre comment les variations génétiques fonctionnent spécifiquement dans les poumons ou les reins», conclut-il.

Le projet GTEx se poursuit dans ce sens.

contacts

Emmanouil Dermitzakis
Emmanouil.Dermitzakis@unige.ch
Tél.: +41 22 379 54 83

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. 022 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch