

Sujet M2 BBSG

2015-2016

Contrôle génétique du vieillissement cardiaque chez la drosophile : une approche de biologie des systèmes

Laboratoire: Technologies Avancées pour la Génomique et la Clinique (TACG),

INSERM U1090-Université d'Aix-Marseille.

Responsables de stage : Laurence Röder/ Laurent Perrin

Compléments d'information: laurent.perrin@univ-amu.fr / laurence.roder@univ-amu.fr

04 91 82 87 27 / 04 91 82 87 48

Mots Clefs: Génétique, Génomique, vieillissement, coeur, *Drosophila melanogaster*,

Objectifs: I) Identification de mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués lors du vieillissement cardiaque par une approche globale. II) Validation de variants génétiques associés au vieillissement cardiaque.

Méthodes expérimentales: génétique, biologie moléculaire, analyse par imagerie *in vivo* de la fonction cardiaque, immunohistochimie.

Au cours du vieillissement, l'altération de la structure et de la fonction cardiaque contribue à l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et l'augmentation de la durée de vie rend de plus en plus pressante la nécessité de comprendre les mécanismes moléculaires du vieillissement cardiaque. L'analyse des fondements génétiques du vieillissement cardiaque chez les modèles mammifères est difficile, du fait de leur durée de vie relativement longue, de leur complexité génétique (particulièrement de la redondance génétique) et de la difficulté de contrôler les interactions entre l'âge, les maladies, l'environnement et le fond génétique. Définir des modèles plus simples dans lesquels l'identification des composants génétiques est possible est donc une nécessité absolue. Toute une série d'études valident la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*) comme modèle *in vivo* pour l'étude des gènes impliqués dans la fonction cardiaque. En effet, des gènes homologues contrôlent, chez la drosophile et les vertébrés, le développement précoce mais aussi les éléments fonctionnels essentiels du coeur. La mouche est ainsi le modèle génétique le plus simple doté d'un

muscle cardiaque et est de plus en plus utilisé pour identifier les gènes impliqués dans les pathologies et le vieillissement cardiaque[1, 2, 3]

Pour analyser les mécanismes du vieillissement cardiaque dans leur globalité, nous avons mis en place une approche de biologie des systèmes. Notre objectif est d'identifier les loci impliqués dans la dégradation de la fonction cardiaque liée à l'âge par une analyse d'association pangénomique (« GWAS »), en utilisant la collection DGRP de lignées consanguines séquencées (Drosophila Genetic Reference Panel; <http://dgrp.gnets.ncsu.edu/>). Cette ressource permet d'effectuer des analyses d'association pour des traits quantitatifs tout en pouvant identifier de manière précise les variants (SNPs) impliqués [4]. Les lignées DGRP sont testées au laboratoire pour leurs phénotypes cardiaques en fonction de l'âge puis les variants (SNPs) associés à un phénotype de sensibilité accrue ou diminuée du cœur au vieillissement cardiaque est réalisée par une analyse d'association pangénomique. A partir du crible de la moitié des lignées de la collection, les analyses d'association sont très prometteuses et certains variants associés ont déjà été validés *in vivo*. Le crible sera terminé dans les mois prochains ce qui permettra une analyse exhaustive des loci impliqués.

Le but du stage sera d'une part de procéder à une analyse du transcriptome cardiaque des lignées DGRP présentant un phénotype « extrême » afin d'identifier les réseaux géniques et les mécanismes moléculaires/cellulaires dont la variation d'expression est associée au vieillissement cardiaque. L'autre volet du stage sera de participer à la validation biologique des variants associés à l'altération de la fonction et de la structure du cœur en fonction de l'âge. Pour cela, la fonction de gènes candidats issus du crible des lignées DGRP sera invalidée spécifiquement dans le cœur et les conséquences sur l'activité et la structure de l'organe seront analysées à différentes phases du vieillissement grâce à des méthodes génétiques, d'imagerie et de biologie moléculaire/biochimie bien maîtrisées au laboratoire.

1. Ocorr, K., Perrin, L., Lim, H., Qian, L., Wu, X., and Bodmer, R. (2007). Genetic Control of Heart Function and aging. *Trends Cardiovasc. Med.* *17*, 177–182.
2. Seyres, D., Röder, L., and Perrin, L. (2012). Genes and networks regulating cardiac development and function in flies: genetic and functional genomic approaches. *Brief. Funct. Genomics* *11*, 366–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908209> [Accessed October 26, 2012].
3. Monnier, V., Iché-Torres, M., Rera, M., Contremoulins, V., Guichard, C., Lalevée, N., Tricoire, H., and Perrin, L. (2012). dJun and Vri/dNFIL3 Are Major Regulators of Cardiac Aging in *Drosophila*. *PLoS Genet.* *8*, e1003081. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3510041&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed December 10, 2012].
4. Mackay, T. F. C., Richards, S., Stone, E. a, Barbadilla, A., Ayroles, J. F., Zhu, D., Casillas, S., Han, Y., Magwire, M. M., Cridland, J. M., et al. (2012). The *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel. *Nature* *482*, 173–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318601> [Accessed November 1, 2012].