

Sujet M2 BBSG 2016-2017

**Contrôle génétique de la fonction et du vieillissement cardiaque chez la
Drosophile : une approche post-GWAS**

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: laurence.roder@univ-amu.fr / laurent.perrin@univ-amu.fr

04 91 82 87 34 / 04 91 82 87 27

Mots Clefs: Génétique, Génomique, vieillissement, cœur, *Drosophila melanogaster*, étude d'association à l'échelle du génome(GWAS), SNPs non codants, SNPs régulateurs, priorisation de SNPs.

Objectif: Annotation de variants régulateurs

Le développement du séquençage à haut débit permet l'identification de **variants (SNP, pour Single Nucleotide Polymorphisme)** au sein des populations, et leur association à des pathologies chez l'humain ou à des traits phénotypiques complexes chez les organismes modèles, au travers d'approches de type GWAS (Genome Wide Association Studies).

Une des difficultés majeure rencontrée est l'**établissement de la causalité entre SNPs associés et traits complexes**. En effet, d'une part il est difficile de déterminer parmi plusieurs SNPs en déséquilibre de liaison lequel est le SNP 'causal' et d'autre part la vaste majorité (>90%) des SNPs est située dans les régions non codantes du génome. Ces **SNPs non codants** qui sont potentiellement des variants régulateurs influençant l'expression des gènes, sont donc le plus souvent non annotés. Pour comprendre **les conséquences fonctionnelles** de ces SNPs et **leur lien avec une maladie ou un phénotype complexe**, il est donc indispensable de mettre en place des méthodes pour **(i) annoter les variants non codants et (ii) prioriser les SNPs sur la base de ces annotations**¹.

Nous avons réalisé une analyse d'association à l'échelle du génome (GWAS) pour identifier les loci impliqués dans la **structure et la fonction du cœur et leurs modifications en fonction de l'âge**², en utilisant la collection de lignées de *Drosophiles* consanguines

séquencées DGRP (<http://dgrp.gnets.ncsu.edu>)³⁴. Nous avons mesuré un ensemble de phénotypes cardiaques sur ces lignées à deux âges et identifié les SNPs associés à un phénotype de sensibilité accrue ou diminuée du cœur en fonction de l'âge.

Partant de ces analyses GWAS sur des traits complexes menées au laboratoire, le but du stage sera **d'établir des approches afin d'annoter les variants identifiés comme associés aux phénotypes étudiés. Plusieurs méthodes/outils seront explorés** pour réaliser l'annotation fonctionnelle des SNPs régulateurs en utilisant:

- des données **fonctionnelles** issues d'expériences de CHIP-seq pour des facteurs de transcription et des marques de chromatine, disponibles dans les bases de données publiques, afin d'identifier les SNPs situés au sein d'enhancers et de promoteurs
- **des données d'expression** à l'échelle du génome disponibles pour l'ensemble de la population DGRP⁵, afin d'identifier les SNP contenus dans des eQTL (expression Quantitative Trait Loci).

Ce stage sera effectué en collaboration étroite entre biologistes (Laurence Röder/Laurent Perrin) et bio-informaticien (Benoit Ballester) du TAGC.

1. Chen, C.-Y., Chang, I.-S., Hsiung, C. a & Wasserman, W. W. On the identification of potential regulatory variants within genome wide association candidate SNP sets. *BMC Med. Genomics* 7, 34 (2014).
2. Perrin, L. & Röder, L. Pathologies et vieillissement cardiaque. *médecine/sciences* 32, 470–477 (2016).
3. Mackay, T. F. C. *et al.* The *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel. *Nature* 482, 173–178 (2012).
4. Huang, W. *et al.* Natural variation in genome architecture among 205 *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel lines. *Genome Res.* 24, 1193–1208 (2014).
5. Huang, W. *et al.* Genetic basis of transcriptome diversity in *Drosophila melanogaster*. with supp data. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, E6010–9 (2015).