

Contrôle génétique du vieillissement cardiaque chez la drosophile : étude d'association à l'échelle du génome

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

INSERM U1090-Université d'Aix-Marseille.

Responsables du stage : Laurence Röder- Laurent Spinelli

Contact : laurence.roder@univ-amu.fr<mailto:laurence.roder@univ-amu.fr>, lionel.spinelli@univ-amu.fr

Mots Clefs: Génétique, Génomique, cœur, *Drosophila melanogaster*, étude d'association à l'échelle du génome(GWAS), analyse de génétique quantitative, méta-analyse.

Méthodes expérimentales:

L'augmentation de la durée de vie et le risque de l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires qui lui est associé rend de plus en plus pressante la nécessité de comprendre les mécanismes moléculaires présidant à la structure et la fonction cardiaque ainsi que son altération au cours du vieillissement. L'analyse des fondements génétiques de ces processus est difficile chez les modèles mammifères, du fait de leur durée de vie relativement longue, de leur complexité 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 cœur. 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. Nous avons obtenu les valeurs de 31 phénotypes cardiaques pour 180 lignées DGRP (*Drosophila* Genetic Reference Panel <http://dgrp.gnets.ncsu.edu> [4]) et ce pour 2 âges différents (1 semaine et 4 semaines). Les lignées DGRP sont composées d'individus consanguins, isogéniques et dont le génome a été entièrement séquencé, donnant la connaissance de toutes les modifications du génome (SNP, Insertions, Délétions...).

Dans une première analyse, nous avons étudié à chaque âge, et indépendamment, l'association des traits quantitatifs (phénotypes) avec les traits génétiques (SNP) par l'application de GWAS. Ces études ont permis de détecter les variants les plus impliqués dans les modifications du comportement cardiaque entre les lignées. Il a été ensuite possible de proposer des gènes candidats associés et d'étudier leurs interactions par une étude d'épistasie.

Objectif:

La suite du projet consiste en l'étude comparative des phénotypes entre les deux âges. On peut observer dans les données que certaines lignées voient leur comportement cardiaque plus altéré que d'autres entre 1 et 4 semaines, autant dans les valeurs moyennes des phénotypes que dans les variances intra-lignées. Il est donc important de comprendre les sources génétiques de ces variations afin de mettre à jour de nouveaux gènes impliqués dans le contrôle du vieillissement cardiaque.

L'objectif du stage est l'analyse de ces données entre les âges et l'obtention de l'information génétique participant à l'altération des fonctions cardiaques au cours du vieillissement. Le projet portera sur la réflexion des meilleures méthodes à appliquer pour obtenir le résultat désiré et sur l'exécution du plan de test qui aura été décidé. Les méthodologies couvriront notamment des méthodes de type régressions linéaires et logistiques, analyses GWAS et épistasie ainsi que l'application de tests d'hypothèse classiques. Par la suite (hors stage), les résultats ainsi obtenus seront validés spécifiquement sur le cœur et les conséquences sur l'activité et la structure du cœur seront analysées à différentes phases du vieillissement grâce à des méthodes de génétiques, d'imagerie et de biologie moléculaire maîtrisées au TAGC. Si les résultats sont concluants, ils seront publiés dans un article scientifique et le stagiaire sera

cité comme auteur.

Requis:

L'étudiant sera encadré par Laurence Roder, maître de conférences AMU, biologiste responsable du projet, et par Lionel Spinelli, ingénieur de recherche en analyse de données biologiques. L'étudiant doit avoir les bases de compréhension des méthodes indiquées mais il recevra les compléments de formation utiles à sa réelle implication dans le projet et dans sa réalisation. Il doit aussi connaître les langages Python et R qui seront employés dans le projet.

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. Perrin, L. & Röder, L. Pathologies et vieillissement cardiaque. *médecine/sciences* 32, 470–477 (2016).
4. Mackay, T. F. C. et al. The *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel. *Nature* 482, 173–178 (2012).