

Identifier des gènes modificateurs dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales

*4ème journée Française des DLFT
28 septembre 2018 – ICM, Paris*

Mathieu Barbier, Ph.D.

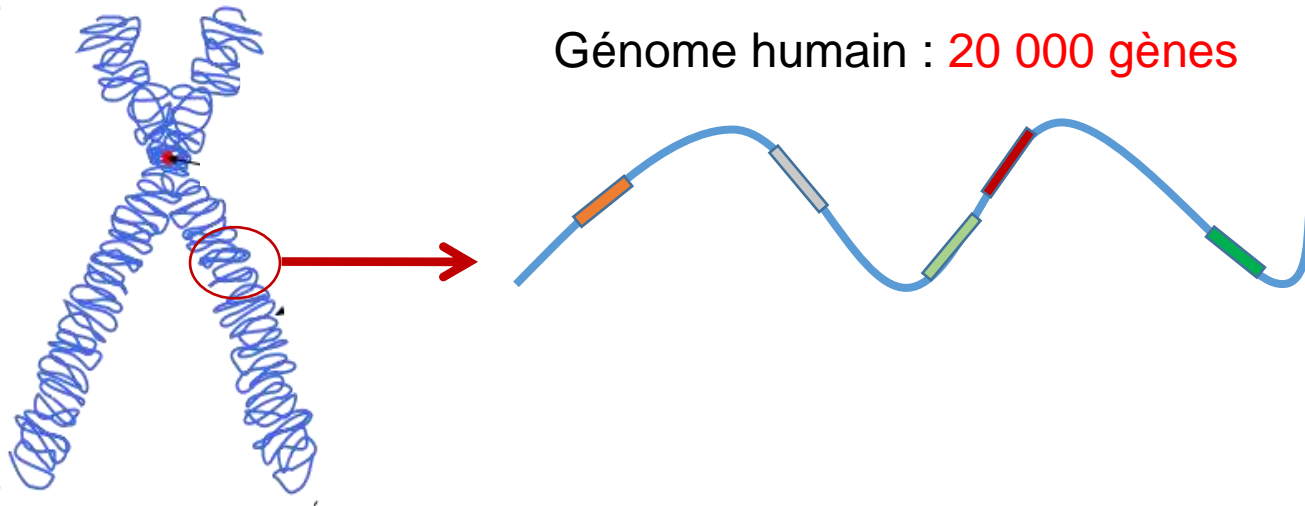
ICM - Brain and Spine Institute
CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

mathieu.barbier@icm-institute.org

Causes connues des DLFT

- **Mutations génétiques:**

- Impliquées dans 30-40% des cas (*C9orf72*, *GRN*, *MAPT* ...).
- Antécédents familiaux.
- Les gènes connus expliquent la majorité des formes génétiques.



Les variations génétiques: les mutations

Mutation:

- L'ADN est composé de 2 brins complémentaires, renfermant un code à 4 lettres (A,T,C,G).
- Cette séquence fait ~3.2 milliards de lettres.
- Un changement de lettre peut apparaître et avoir des conséquences importantes.

**Un changement de séquence (une erreur)
= mutation (pathologique, rare)**

AZERTYUIOPLEPETITCHATCXSERTF



AZERTYUIOPLEPETIXHATCXSERTF

Les variations génétiques: les polymorphismes

Variation génétique, ou polymorphisme:

- L'ADN est composé de 2 brins complémentaires, renfermant un code à 4 lettres (A,T,C,G).
- Cette séquence fait ~3.2 milliards de lettres.
- Cette séquence présente des variations naturelles entre individus (10 millions de variations fréquentes répertoriées à ce jour).

**Changement de séquence
= polymorphisme (non pathologique, fréquent)**

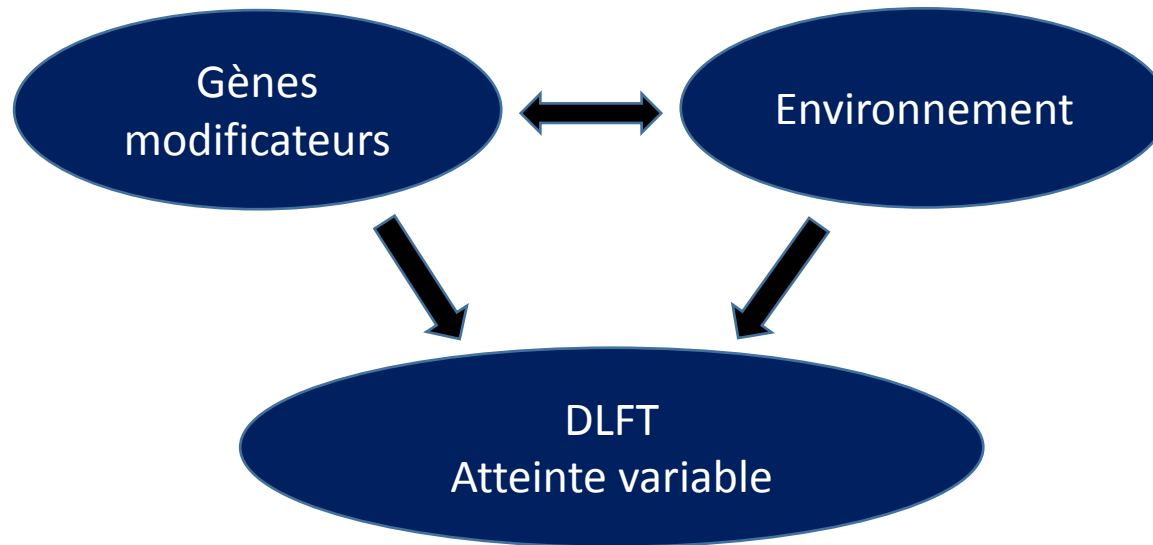
AZERTYUIOPLEPETITCHATCXSERTF



ABERTYUIOPLEPETITCHATCXSERTF

Qu'est-ce qu'un "gène modificateur" d'une pathologie ?

- Dans beaucoup de pathologies, les niveaux d'atteinte sont souvent très variables entre individus.



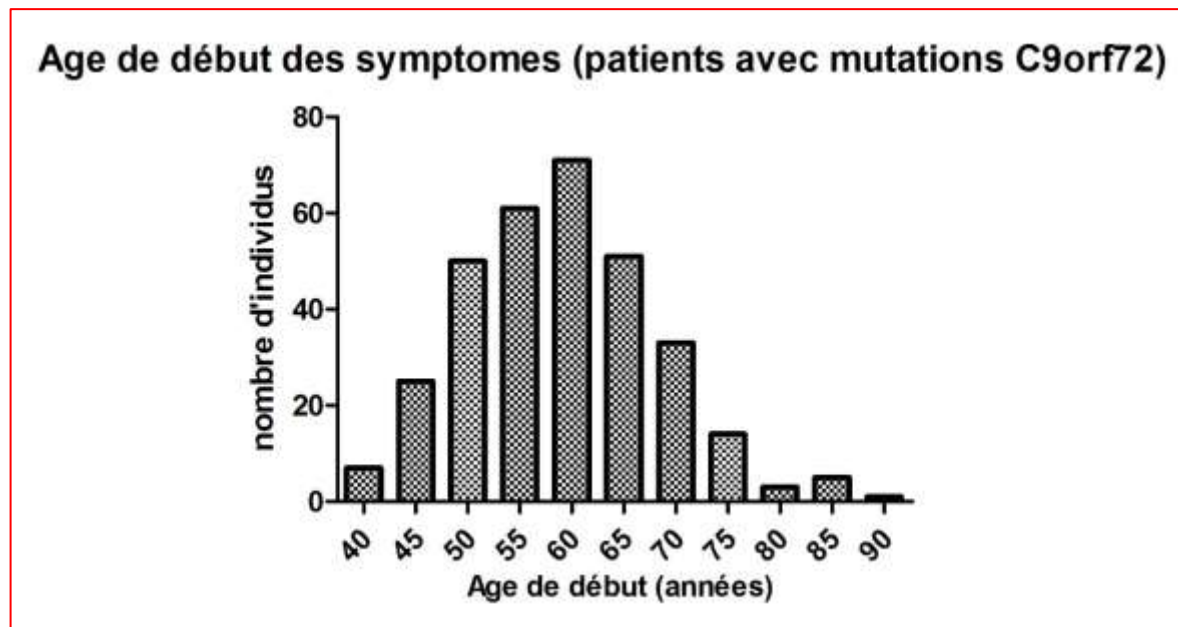
- Ceci est vrai dans les pathologies dites « mendéliennes », où une mutation suffit à expliquer l'apparition de la maladie, mais ne suffit pas à expliquer la variabilité de l'atteinte.

➤ Buts de ces recherches:

- Mieux prédire l'évolution d'une maladie.
- Mieux comprendre les voies biologiques influençant l'évolution de la maladie.

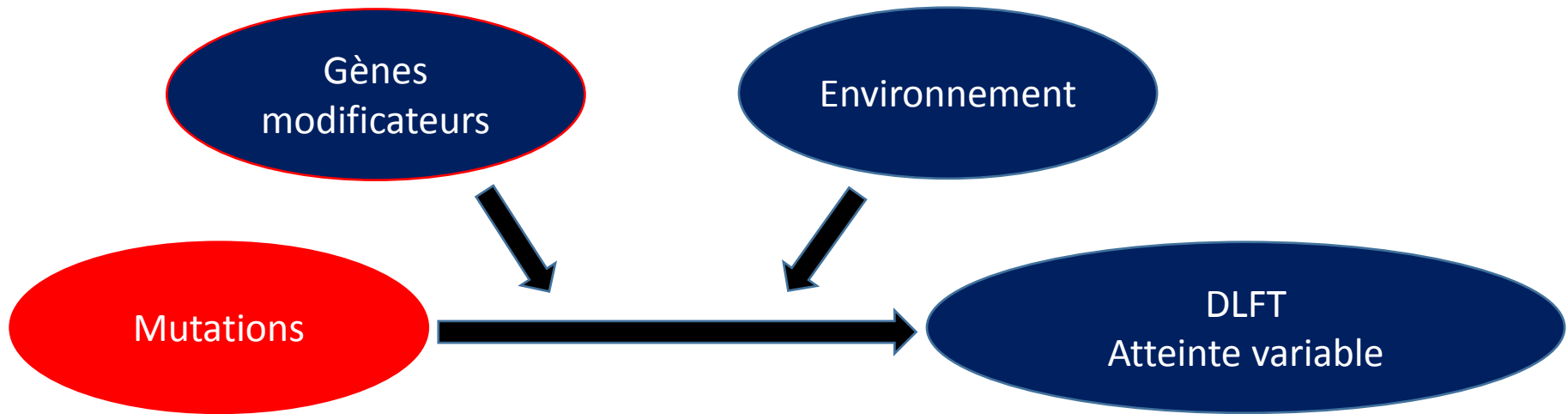
Variabilité de l'atteinte dans DLFT

- **Mutations génétiques:**
 - Variabilité de la présentation clinique (formes comportementales, langage etc...).
 - Variabilité de l'âge de début dans DLFT.



Quelles sont les éléments responsables de cette variabilité ?

Qu'est-ce qui peut expliquer cette variabilité ?



Facteurs génétiques et maladies

- Variation génétique, ou polymorphisme:
 - L'ADN est composé de 2 brins complémentaires, renfermant un code à 4 lettres (A,T,C,G).
 - Cette séquence fait ~3.2 milliards de lettres.
 - Cette séquence présente des variations naturelles entre individus (10 millions de variations fréquentes répertoriées à ce jour).

- Pouvoir associer statistiquement une variation au niveau de la séquence ADN à:
 - Une présentation clinique particulière.
 - Un âge de début précoce / tardif ('facteurs protecteurs').

Recherche de facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte dans les DLFT

- Nous avons initié une approche statistique « familiale » pour étudier les facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'âge de début dans une forme génétique (C9orf72).
- Ces approches sont statistiquement plus puissantes et nécessitent moins d'individus (+++ dans le cas de maladies rares).
- Cela nécessite d'avoir accès aux données cliniques des patients index **et apparentés**.

Recherche de facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte dans les DLFT

- Nous avons initié une approche statistique « familiale » pour étudier les facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'âge de début dans une forme génétique (*C9orf72*).
- Ces approches sont statistiquement plus puissantes et nécessitent moins d'individus (+++ dans le cas de maladies rares).
- Cela nécessite d'avoir accès aux données cliniques des patients index **et apparentés**.

Données provenant de 504 individus de 133 familles *C9orf72*
grâce au CMR-Démences rares ou précoces

Est-ce que la génétique influence
la maladie

Recherche de facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte dans les DLFT

- Nous avons initié une approche statistique « familiale » pour étudier les facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'âge de début dans une forme génétique (C9orf72).
- Ces approches sont statistiquement plus puissantes et nécessitent moins d'individus (+++ dans le cas de maladies rares).
- Cela nécessite d'avoir accès aux données cliniques des patients index **et apparentés**.

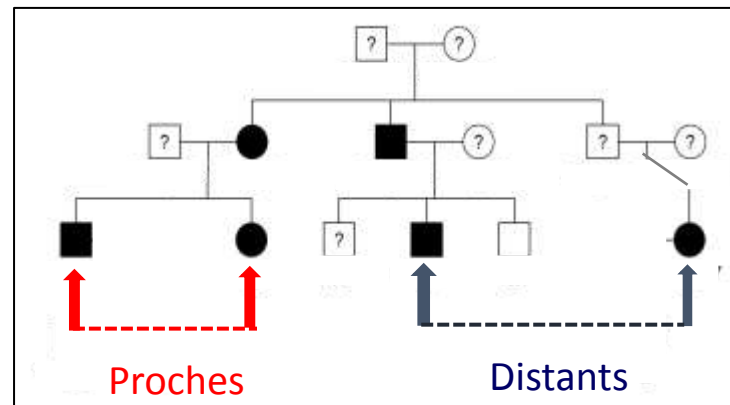
Données provenant de 504 individus de 133 familles *C9orf72*
grâce au CMR-Démences rares ou précoces

Héritabilité = Variabilité due à la génétique / Variabilité totale

Est-ce que la génétique influence la maladie

Estimation de l'héritabilité de la maladie

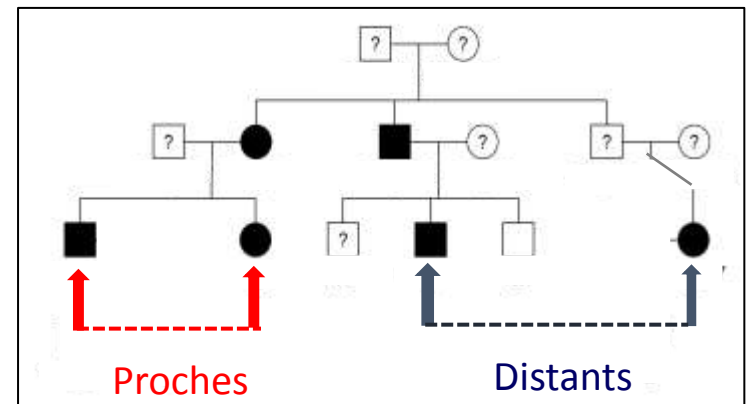
Corrélations intrafamiliales



Conclusion 1

Données provenant de 504 individus de 133 familles *C9orf72*
grâce au CMR-Démences rares ou précoces

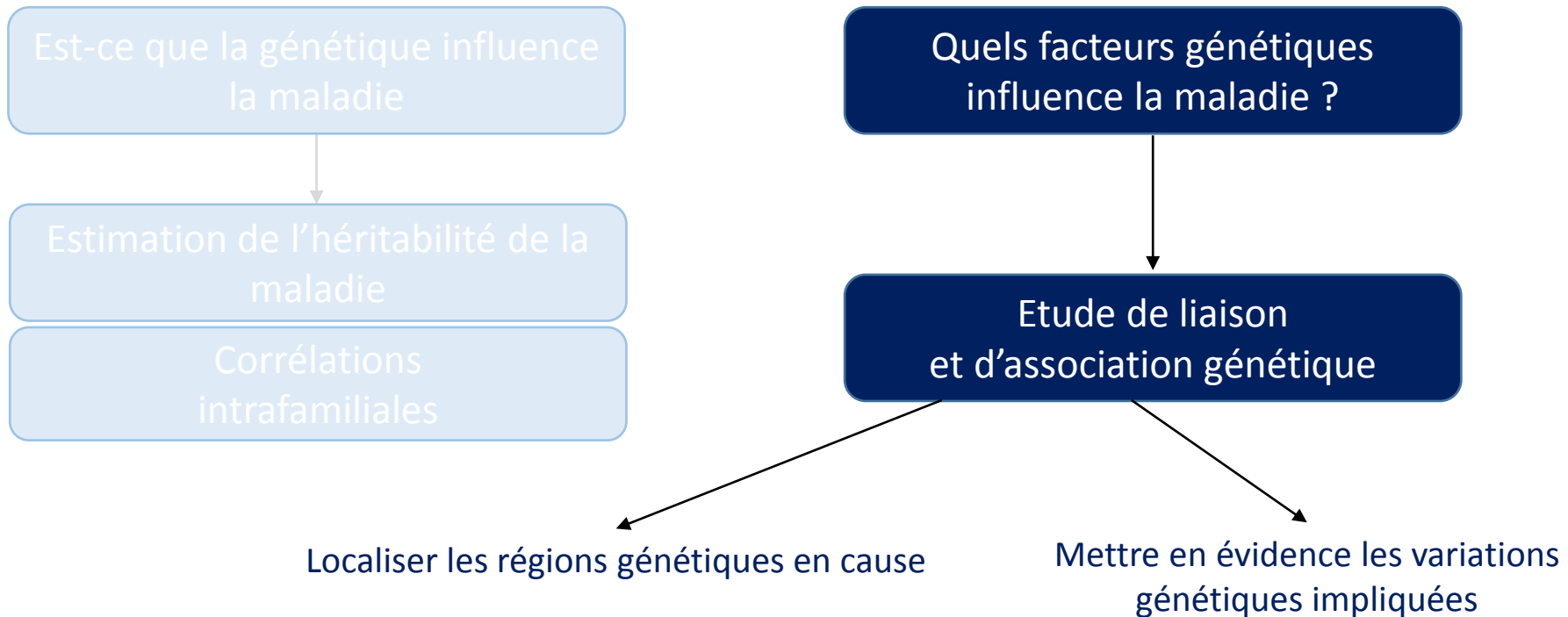
- Héritabilité importante: plus de la moitié de la variabilité de l'âge de début expliquée par "la génétique".
- Les paires d'apparentés proches semblent plus concordants que les apparentés distants.
- Les facteurs environnementaux partagés ne sont pas en cause.



Recherche de facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte dans les DLFT

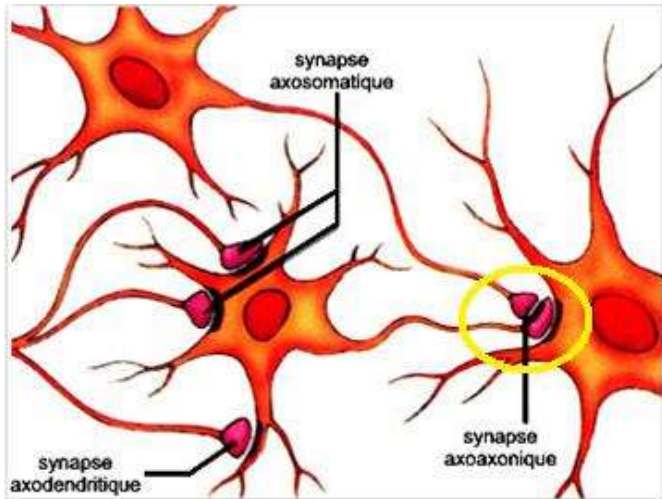
- Nous avons initié une approche statistique « familiale » pour étudier les facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte.
- Ces approches sont statistiquement plus puissantes et nécessitent moins d'individus (+++ dans le cas de maladies rares).
- Cela nécessite d'avoir accès aux données cliniques **et prélèvements** des patients index et apparentés.

Prélèvements provenant de familles *C9orf72* grâce au CMR-Démences rares ou précoces – Banque d'ADN et de cellules de l'ICM – UF génétique



Conclusion 2

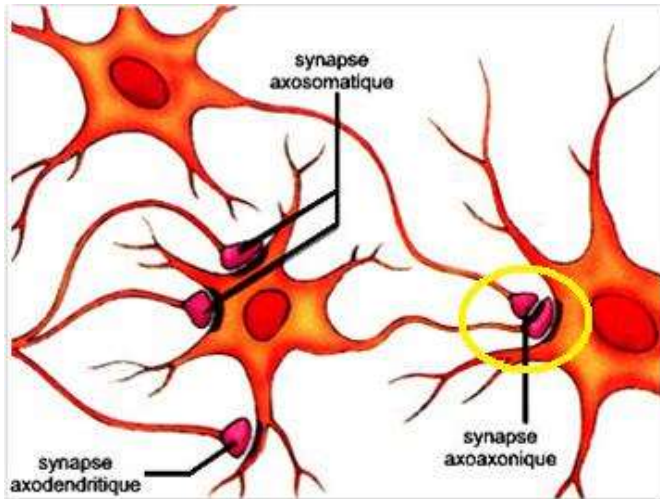
- Identification d'une variation sur le chromosome X influençant l'âge de début des symptômes dans les familles *C9orf72*.
- Proche d'un gène impliqué dans le fonctionnement de la synapse.
- Réplication dans une cohorte indépendante *via* un consortium international sur les DLFT (IFGC).



- Dans les DLFT, disparition progressive des neurones.
- *C9orf72* est localisé au niveau de la synapse.
- Le fonctionnement de la synapse pourrait influencer la survie neuronale?
- Possibilité de limiter l'effet de la mutation de *C9orf72*?

Conclusion 2

- Identification d'une variation sur le chromosome X influençant l'âge de début des symptômes dans les familles *C9orf72*.
- Proche d'un gène impliqué dans le fonctionnement de la synapse.
- Réplication dans une cohorte indépendante *via* un consortium international sur les DLFT (IFGC).



- Dans les DLFT, disparition progressive des neurones.
- *C9orf72* est localisé au niveau de la synapse.
- Le fonctionnement de la synapse pourrait influencer la survie neuronale?
- Possibilité de limiter l'effet de la mutation de *C9orf72*?

- En cours:
 - Validation dans une cohorte plus large.
 - Etude dans les DLFT « non-*C9orf72* ».
 - Etude d'autres variations génétiques en cours.
- Limites:
 - Ces variations sont des facteurs de risque, pas de prédiction exacte de l'âge de début.

Recherche de facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte dans les DLFT

- Ce projet illustre:
 - L'intérêt des informations données lors des consultations.
 - L'intérêt des prélèvements effectués sur les patients et apparentés, pour la recherche.
 - L'intérêt d'identifier des facteurs génétiques influençant l'âge de début des symptômes.

UMR_S 1127, ICM, Paris

Head: Alexis Brice

Isabelle Le Ber

Mathieu Barbier

Daisy Rinaldi

Agnès Camuzat

INSERM U1078, Brest

Emmanuelle Génin

UMR216—MERIT, IRD, Paris

Audrey Sabbagh

ICM / IM2A, Paris

Marion Huot

All patients and their families

Plate-forme iCONICS & iGenSeq, ICM, Paris

Plate-forme P3S, UMS-2 US29 Omique, Paris

UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire, Paris

Eric Le Guern, Fabienne Clot, Cécile Cazeneuve

Carlo Besta Neurological Institute, Milan

Giacomina Rossi, Paola Caroppo

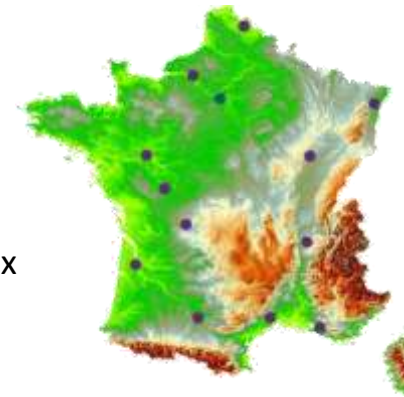
Erasmus University Medical Center, Rotterdam

John van Swieten

IFGConsortium (R. Ferrari, UCL, London)

French clinical & genetic research network on FTD/FTD-ALS

- Amiens
- Angers
- Bordeaux
- Dijon
- Lille
- Limoges
- Lyon / St Etienne / Grenoble
- Nantes



- Paris
- Marseille
- Montpellier
- Poitiers
- Rennes/St Brieuc
- Rouen
- Strasbourg/Colmar
- Toulouse
- Guadeloupe