

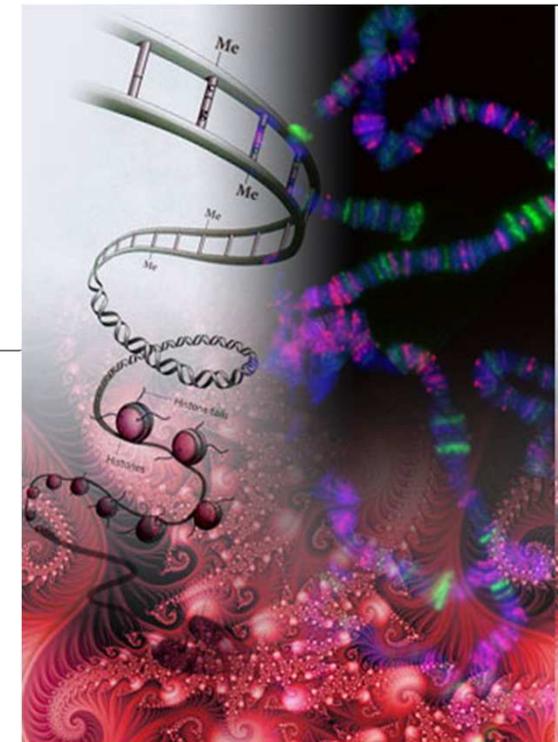


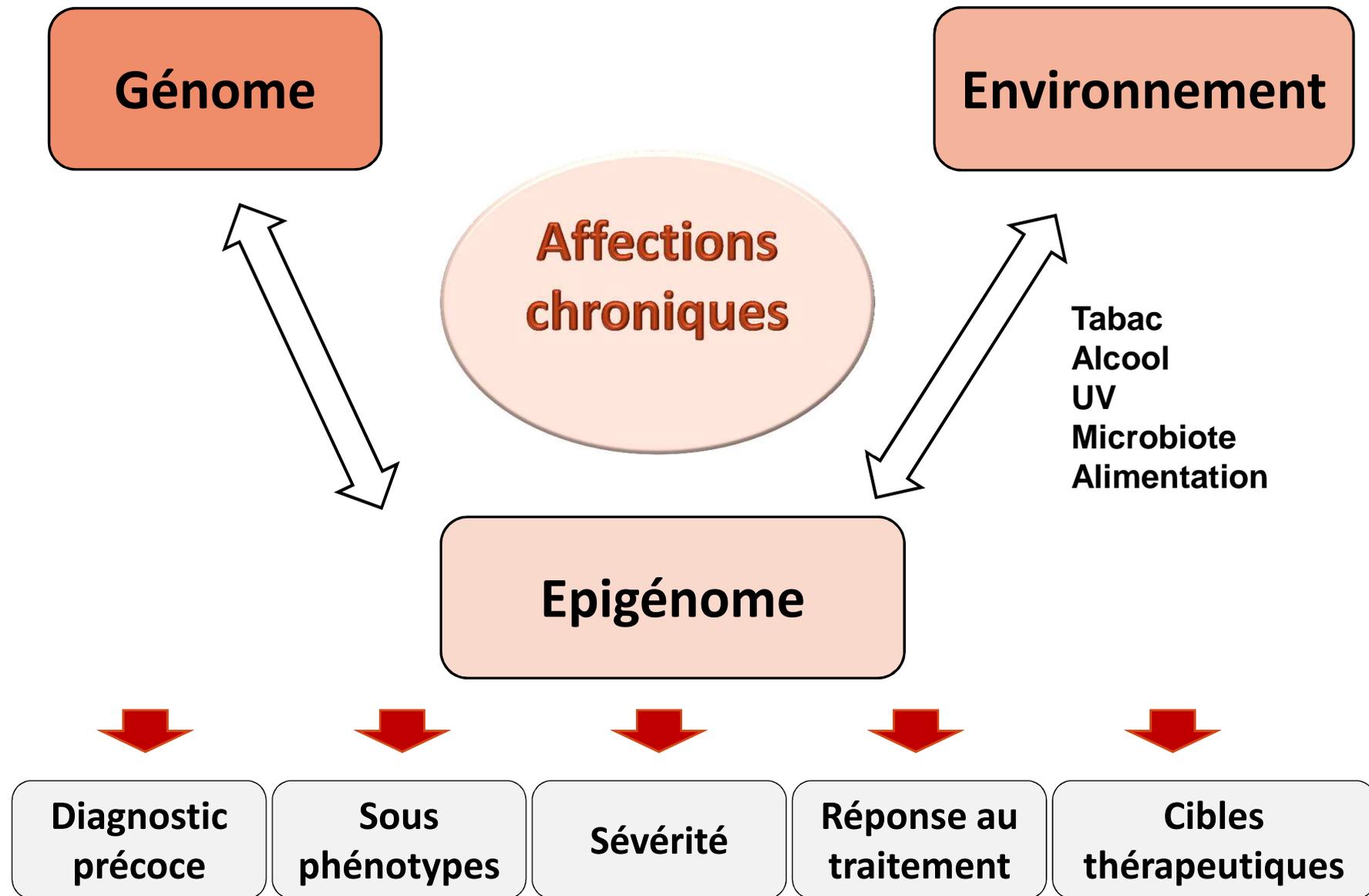
Déterminisme génétique et épigénétique des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques: Un enjeu pour l'avenir

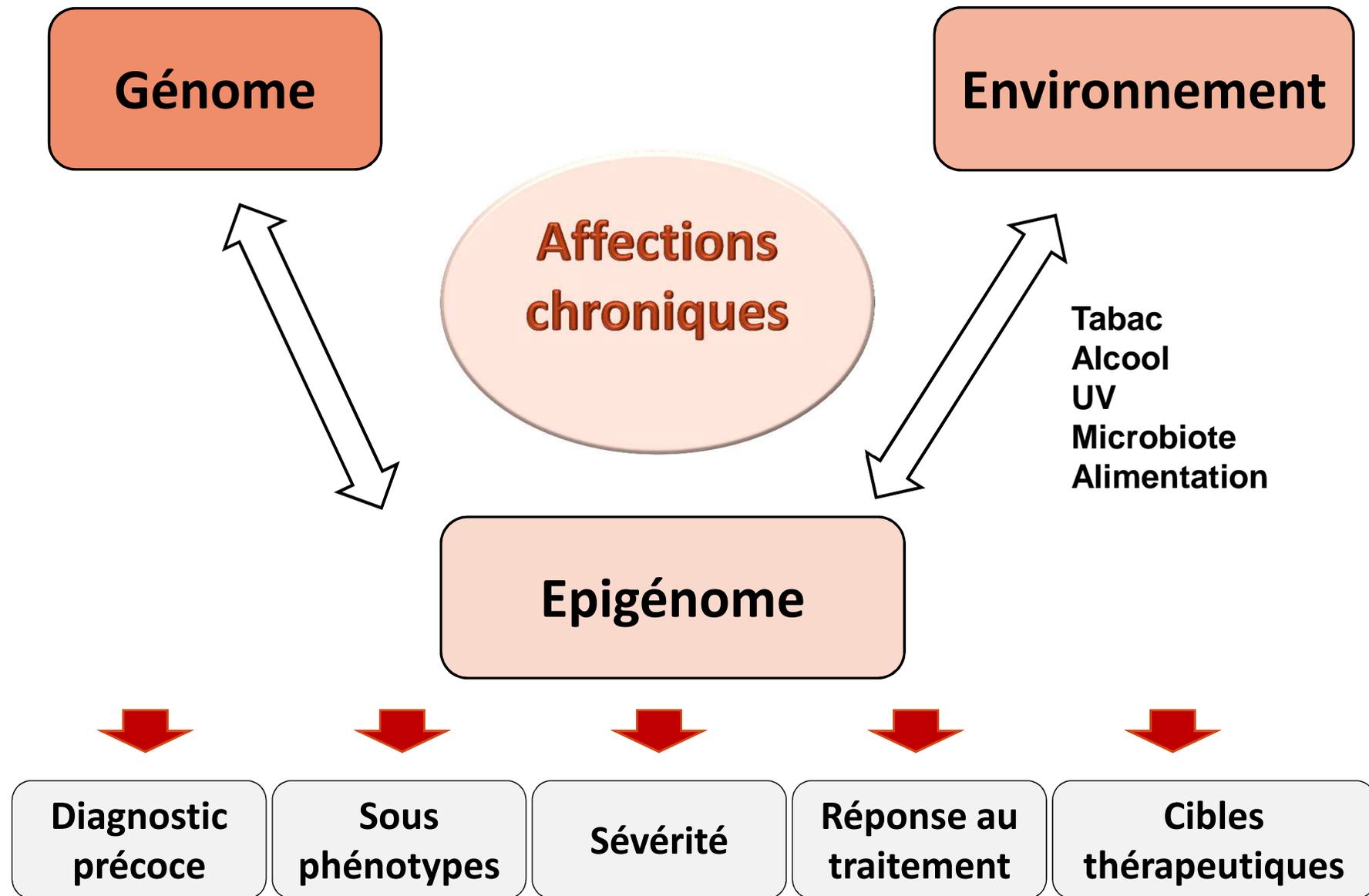
Pr Corinne MICELI-RICHARD

Hôpital cochin – Service de rhumatologie

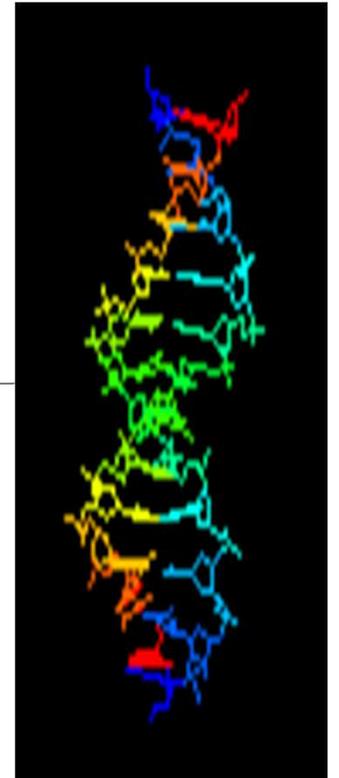
Institut Pasteur – Immunoregulation Unit

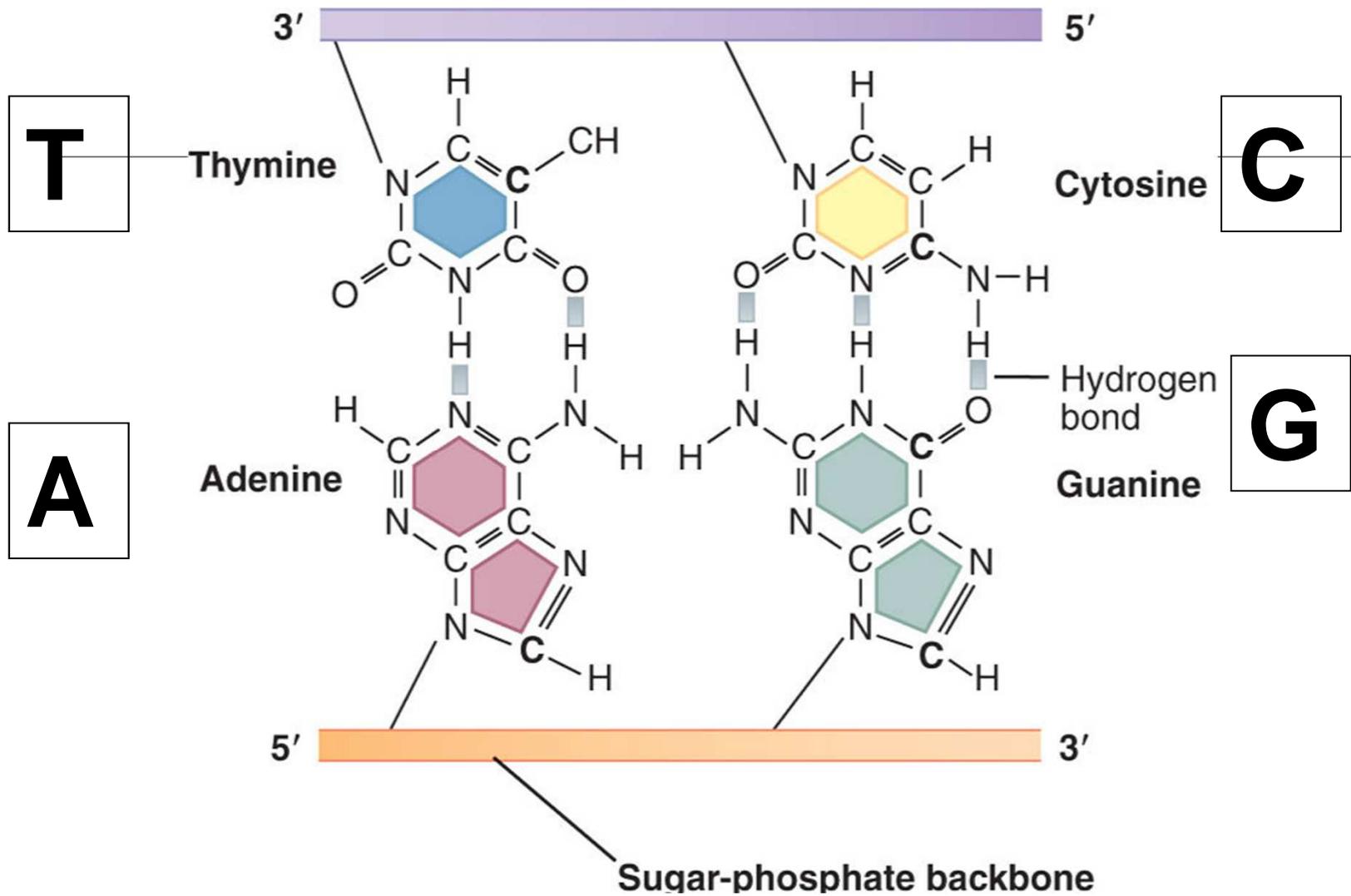




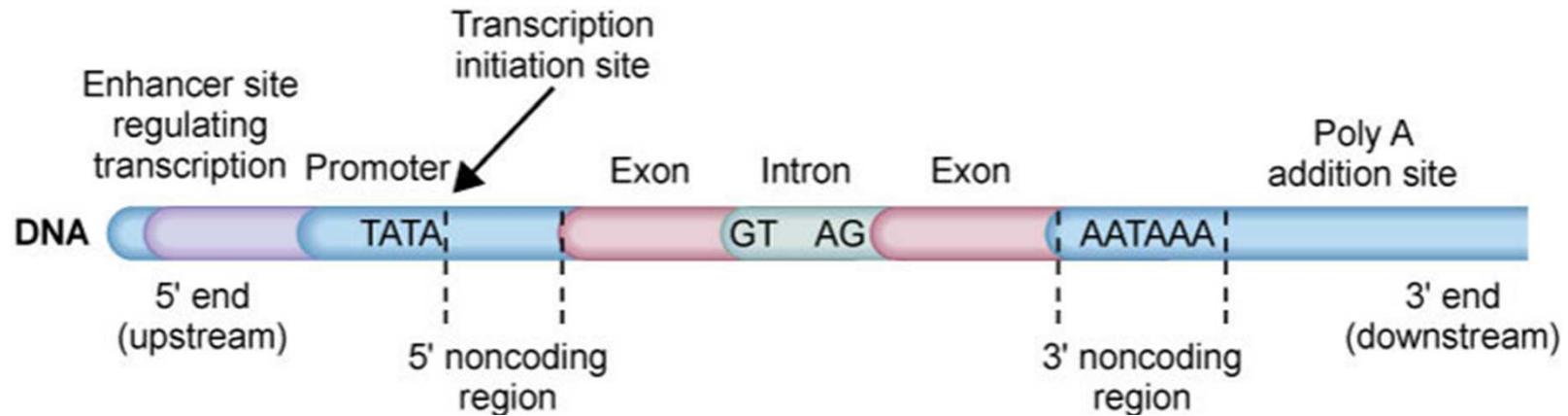


Introduction à la génétique





Structure d'un gene



Quelques chiffres...

- Génome = 30.000 gènes, peut-être moins...
- 3 milliards de paires de bases ($3 \cdot 10^9$)
- 1 SNP fréquent toutes les 100 à 1000 pb
- Estimation actuelle à 6 millions de SNPs fréquents
- Puces actuelles : 5.000.000 SNPs

SNPs: single nucleotide polymorphisms

Variations bialléliques

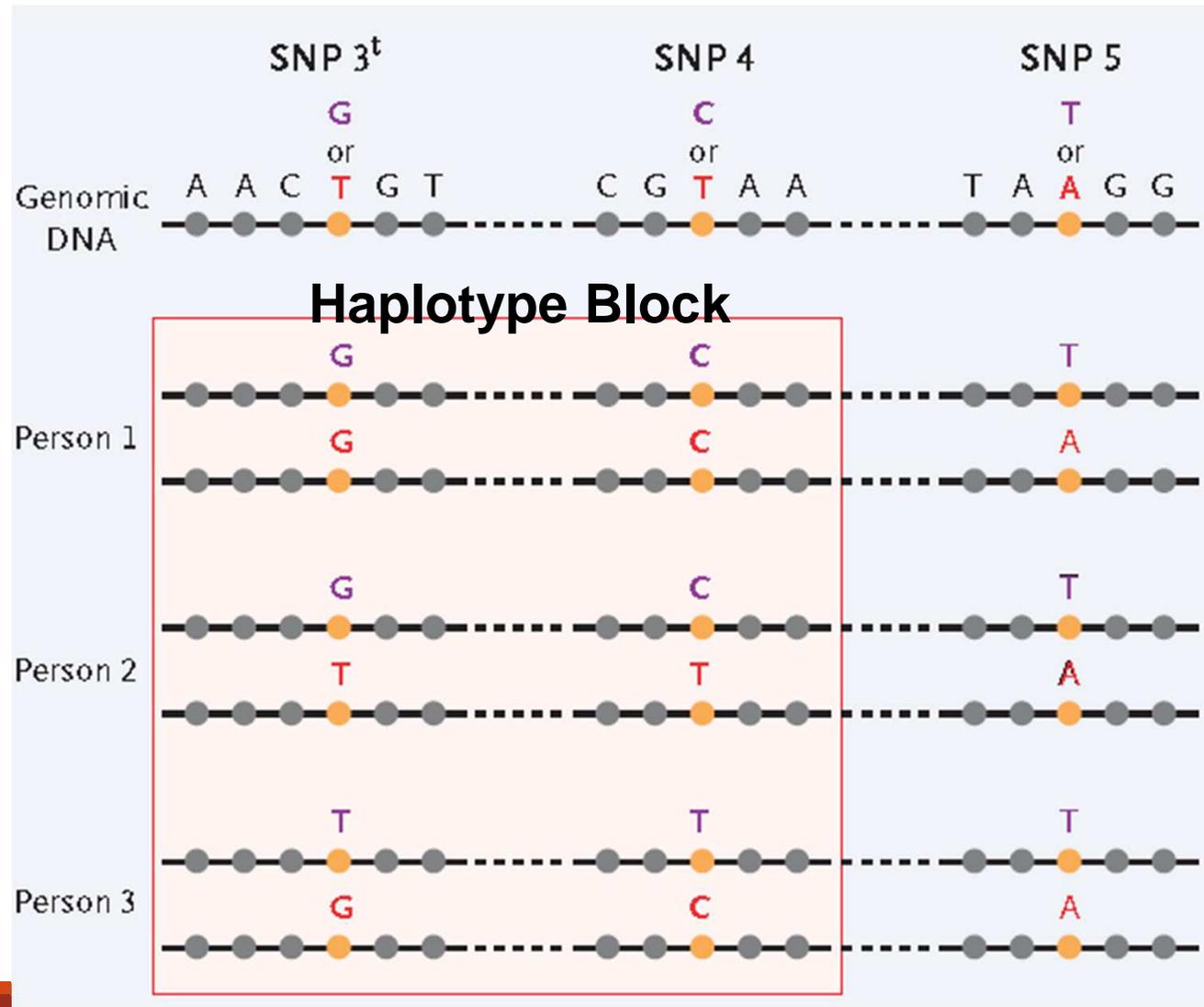
~10 million SNPs dans le génome humain

Variation génétique la plus fréquente

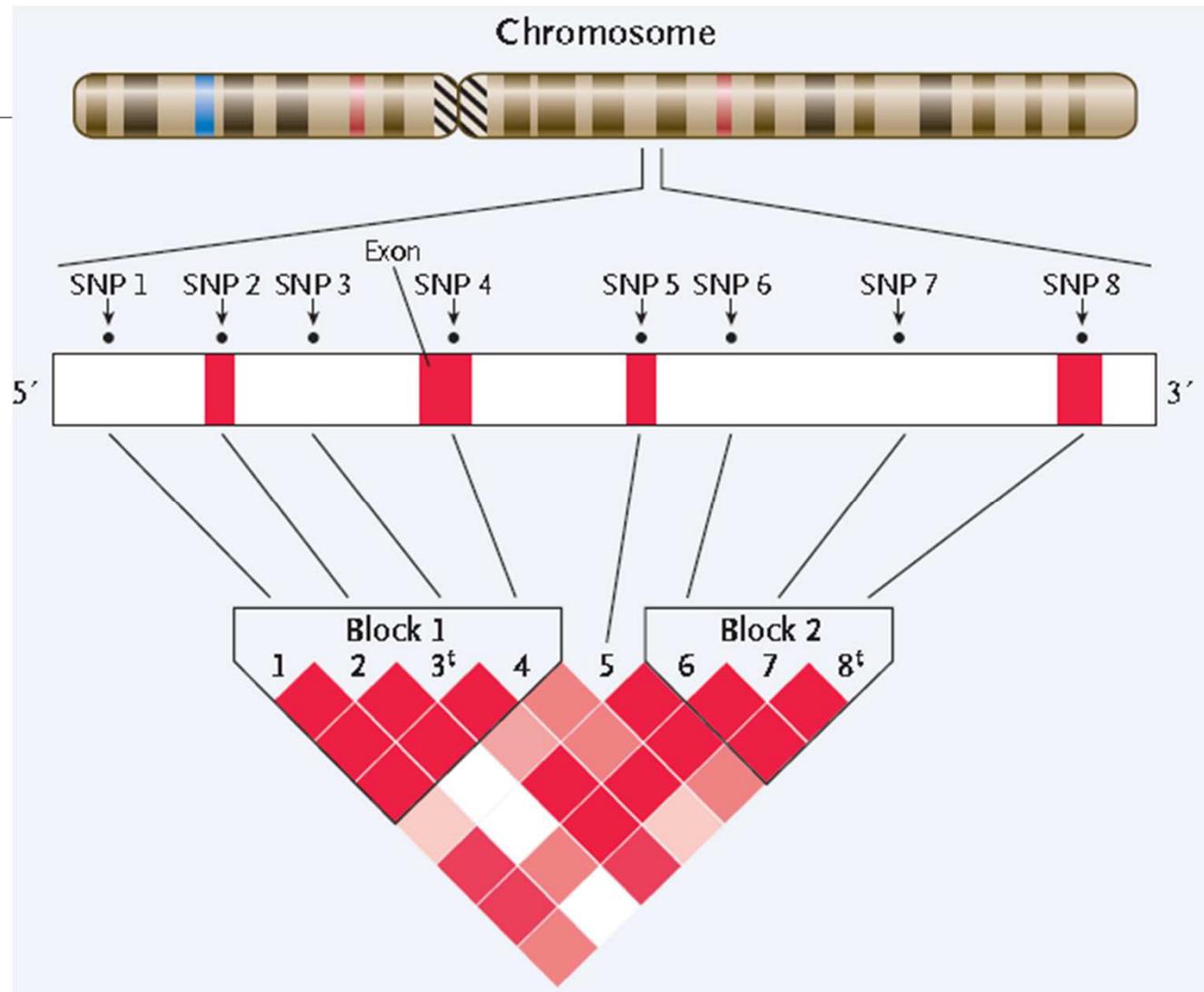
Beaucoup de SNPs sont en déséquilibre de liaison:

- Ensemble de SNPs qui sont transmis en bloc car proches sur le génome
- Suivre 1 SNP est alors suffisant pour refléter l'ensemble du bloc (Tag SNP)
- Coute moins cher et évite d'avoir une information génétique redondante

Déséquilibre de liaison



Blocs haplotypiques

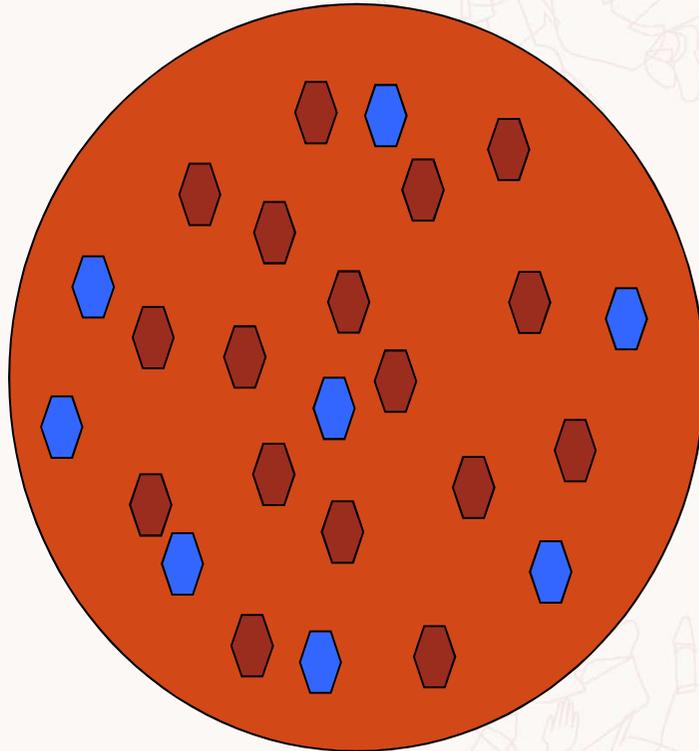


Genome-wide association studies (GWAS)

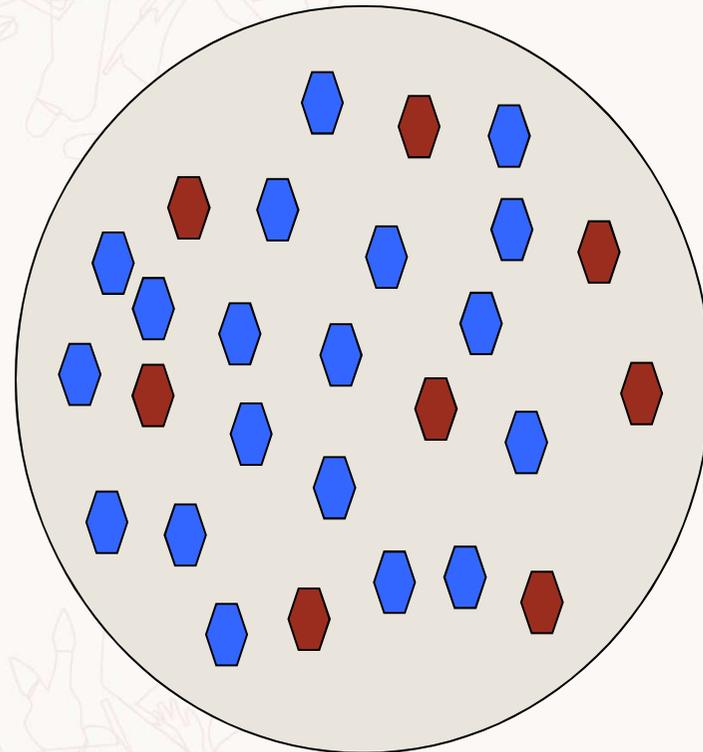
- Hypothèse: variants génétiques fréquents (>5%) associés à des traits (affections fréquentes) complexes
 - Implication d'un nombre limité de variants, chacun avec un effet faible (OR)
 - Pas d'hypothèses à priori
 - Capacité pour identifier des variants rares (1-5%) très limitée
 - Etudes sur de larges populations de cas et contrôles bien phénotypés
 - Génotypage génome entier

Études cas-témoins

PATIENTS



TEMOINS



 Allèle de susceptibilité

 Allèle protecteur

Différence de distribution d'un allèle entre cas et témoins

Contraintes des études cas-témoins

Très bon appariement ethnique des cas et des témoins ++

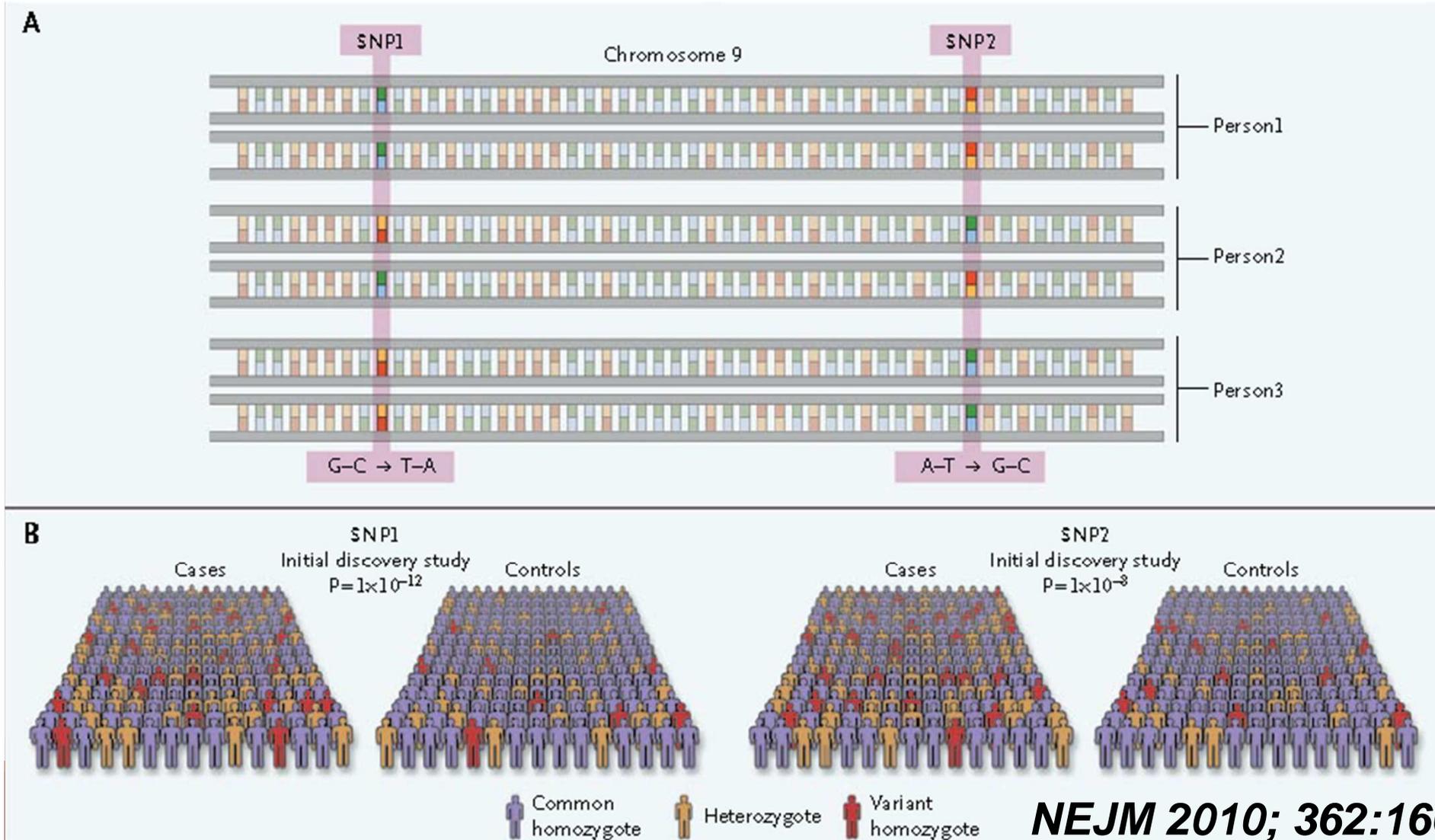
- Différence de distribution allélique entre cas et témoins en rapport avec mauvais appariement et non association avec la maladie

Si plusieurs SNPs étudiés, facteurs de correction pour multitesting

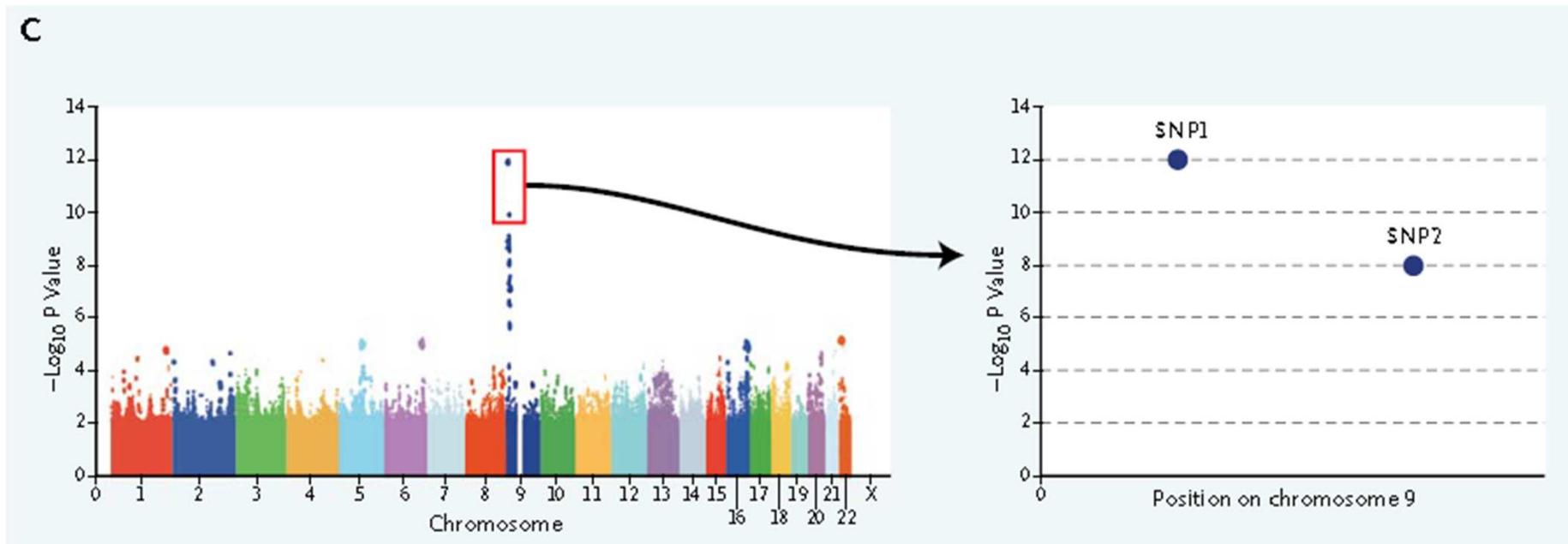
Pose le pb des analyses génome entier (5.000.000 SNPs) car nécessite bcp de cas/témoins pour lesquels l'appariement ethnique est difficile.

Approche impossible en dehors de Consortium ou très grandes cohortes

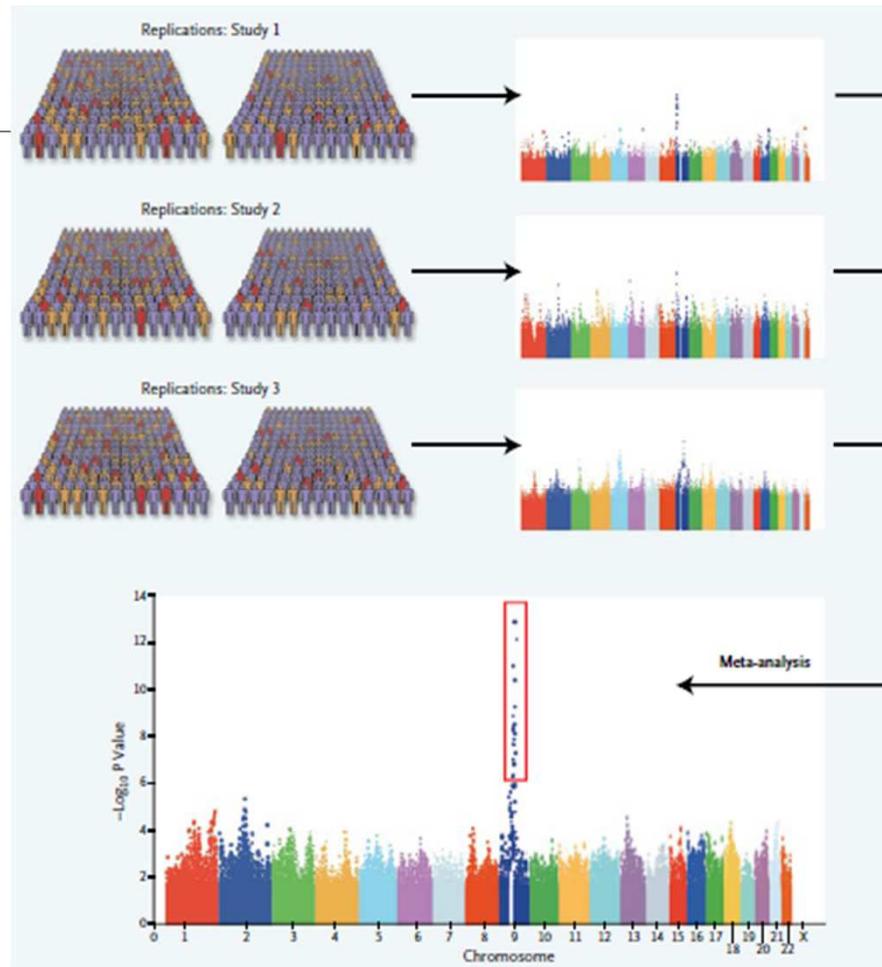
Genome-wide association studies (GWAS)



Genome-wide association studies (GWAS)



Genome-wide association studies (GWAS)



Genome-wide association studies (GWAS)

Les GWAS ont permis:

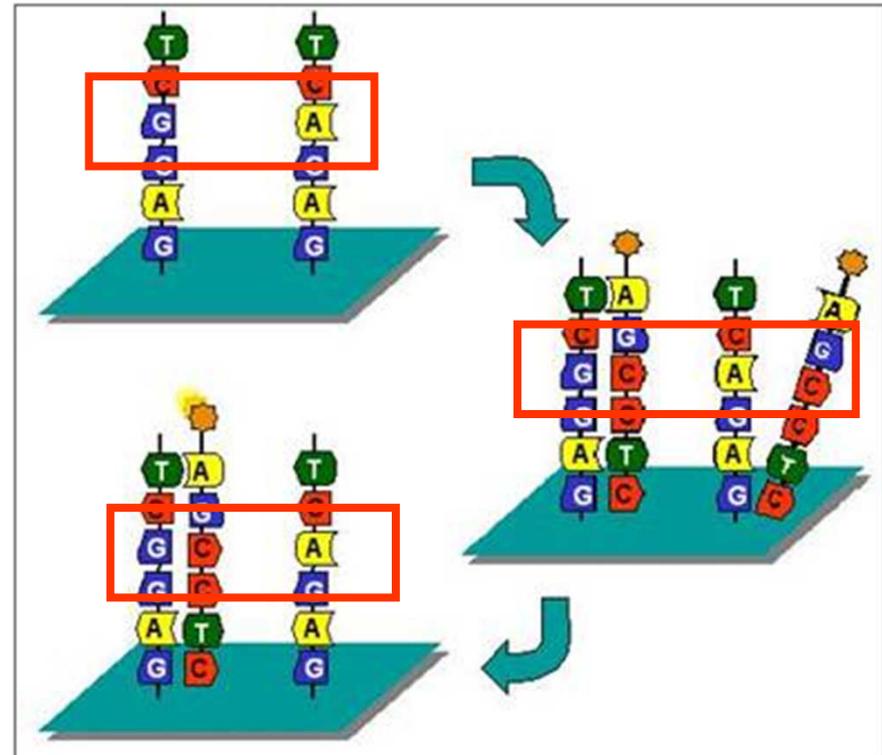
- D'identifier de nombreux et nouveaux variants associés à des traits définis
- Ces variants sont fréquents (>5%)
- Ont un effet limité (OR autour de 1.5)
- Ont mis le phare sur de nouvelles voies physiopathogéniques

Principe des puces à ADN

Utilisation de puces à ADN =
5.000.000 SNPs ++ (Illumina)

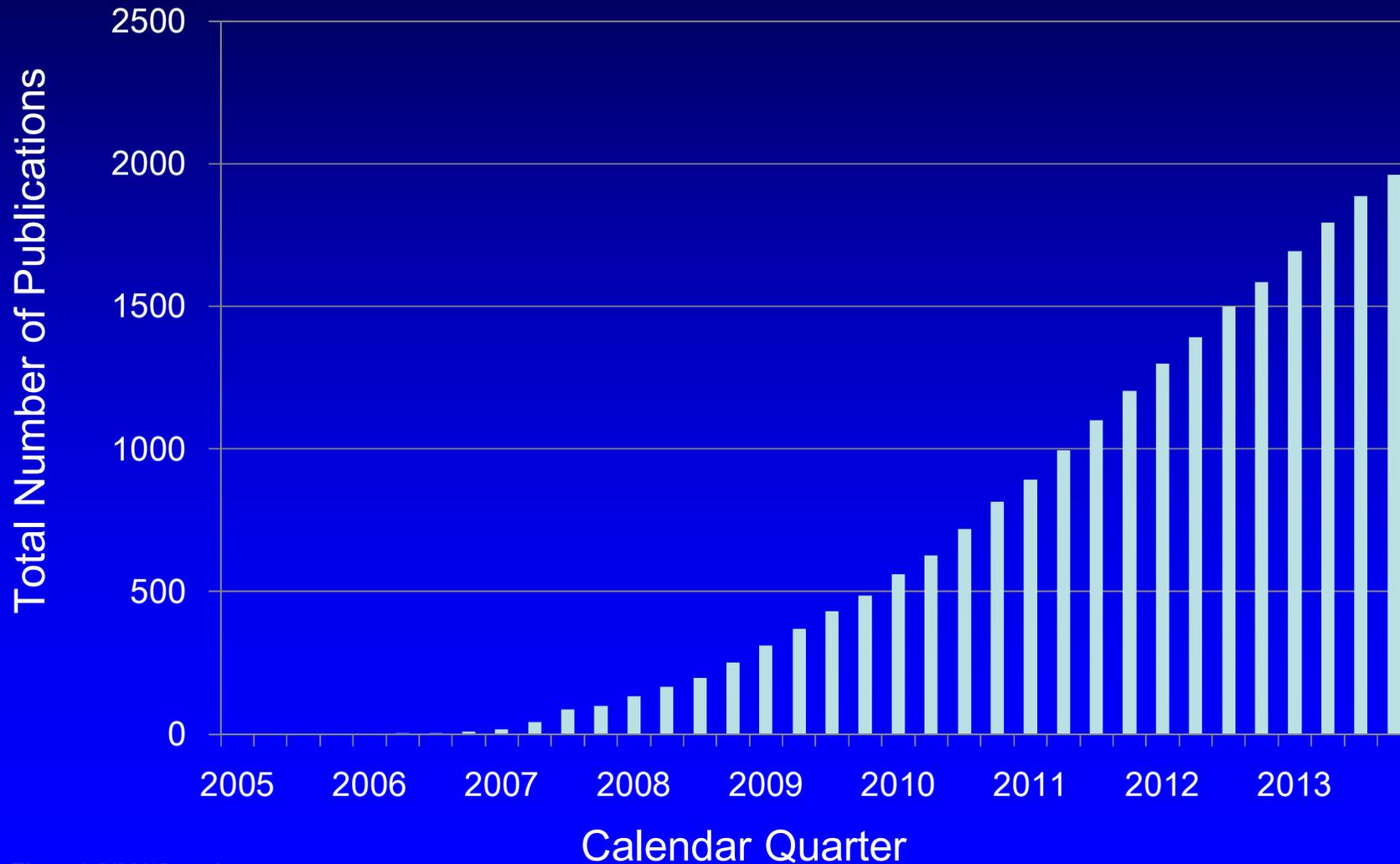
Fragmentation et marquage de
l'ADN par fluorochrome

Dans cet **exemple**: fixation de
l'allèle C/G mais pas T/A =
Homozygote CC



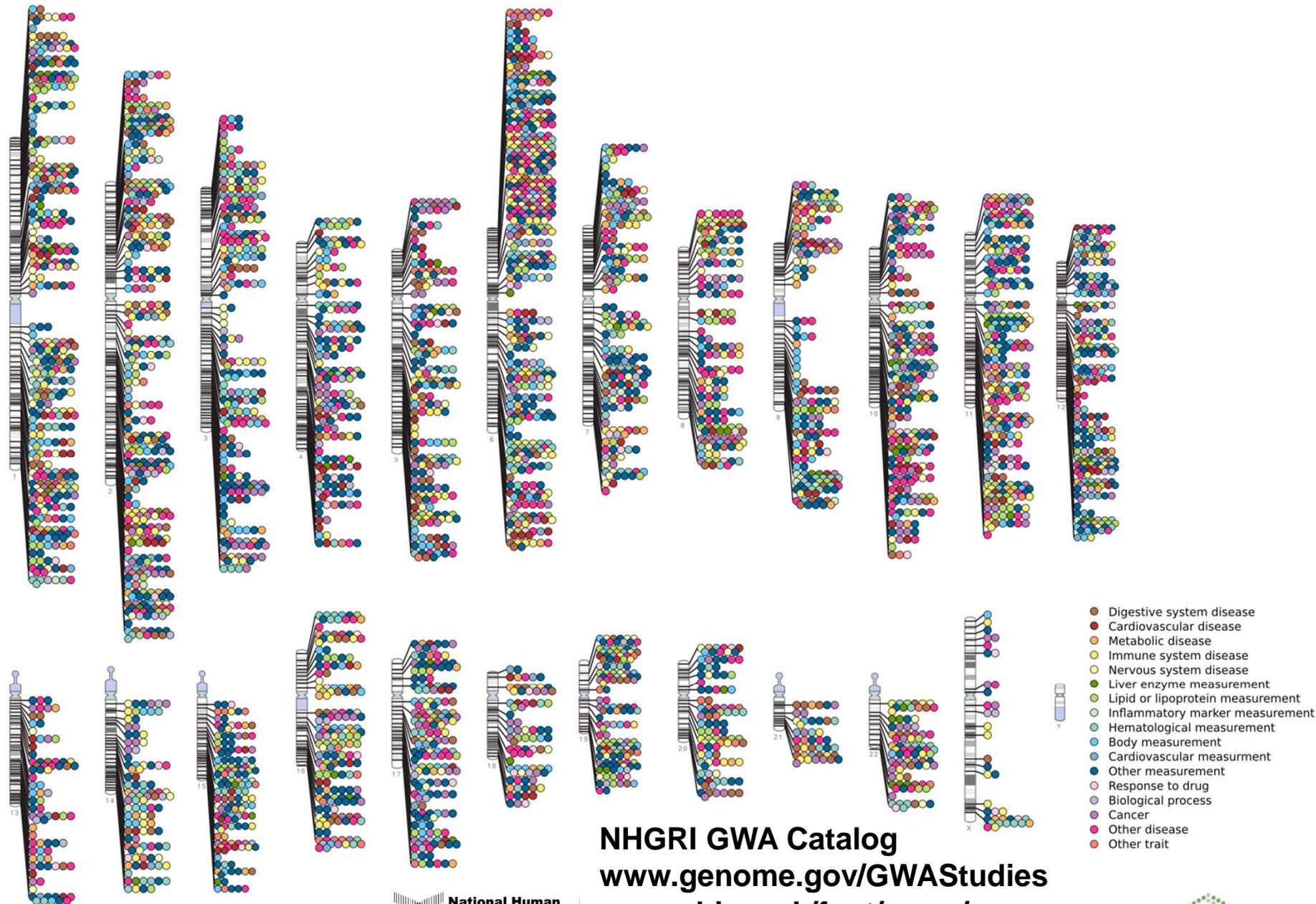
Published GWA Reports, 2005 – 2013

1960

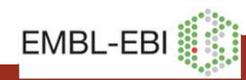


Through 9/30/10 postings

Published Genome-Wide Associations through 12/2013
 Published GWA at $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 17 trait categories



NHGRI GWA Catalog
www.genome.gov/GWAStudies
www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/



- Abdominal aortic aneurysm
- Acute lymphoblastic leukemia
- Adhesion molecules
- Adiponectin levels
- Age-related macular degeneration
- AIDS progression
- Alcohol dependence
- Alopecia areata
- Alzheimer disease
- Amyloid A levels
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Angiotensin-converting enzyme activity
- Ankylosing spondylitis
- Arterial stiffness
- Asparagus anosmia
- Asthma
- Atherosclerosis in HIV
- Atrial fibrillation
- Attention deficit hyperactivity disorder
- Autism
- Basal cell cancer
- Behcet's disease
- Bipolar disorder
- Biliary atresia
- Bilirubin
- Bitter taste response
- Birth weight
- Bladder cancer
- Bleomycin sensitivity
- Blond or brown hair
- Blood pressure
- Blue or green eyes
- BMI, waist circumference
- Bone density
- Breast cancer
- C-reactive protein
- Calcium levels
- Cardiac structure/function
- Cardiovascular risk factors
- Carnitine levels
- Carotenoid/tocopherol levels
- Celiac disease
- Celiac disease and rheumatoid arthritis
- Cerebral atrophy measures
- Chronic lymphocytic leukemia
- Chronic myeloid leukemia
- Cleft lip/palate

- Coffee consumption
- Cognitive function
- Conduct disorder
- Colorectal cancer
- Corneal thickness
- Coronary disease
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Crohn's disease
- Crohn's disease and celiac disease
- Cutaneous nevi
- Cystic fibrosis severity
- Dermatitis
- DHEA-s levels
- Diabetic retinopathy
- Dilated cardiomyopathy
- Drug-induced liver injury
- Drug-induced liver injury (amoxicillin-clavulanate)
- Endometrial cancer
- Endometriosis
- Eosinophil count
- Eosinophilic esophagitis
- Erectile dysfunction and prostate cancer treatment
- Erythrocyte parameters
- Esophageal cancer
- Essential tremor
- Exfoliation glaucoma
- Eye color traits
- F cell distribution
- Fibrinogen levels
- Folate pathway vitamins
- Follicular lymphoma
- Fuch's corneal dystrophy
- Freckles and burning
- Gallstones
- Gastric cancer
- Glioma
- Glycemic traits
- Hair color
- Hair morphology
- Handedness in dyslexia
- HDL cholesterol
- Heart failure
- Heart rate
- Height
- Hemostasis parameters
- Hepatic steatosis
- Hepatitis

- Hepatocellular carcinoma
- Hirschsprung's disease
- HIV-1 control
- Hodgkin's lymphoma
- Homocysteine levels
- Hypospadias
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- IFN-related cytopeni
- IgA levels
- IgE levels
- Inflammatory bowel disease
- Insulin-like growth factors
- Intracranial aneurysm
- Iris color
- Iron status markers
- Ischemic stroke
- Juvenile idiopathic arthritis
- Keloid
- Kidney stones
- LDL cholesterol
- Leprosy
- Leptin receptor levels
- Liver enzymes
- Longevity
- LP (a) levels
- LpPLA(2) activity and mass
- Lung cancer
- Magnesium levels
- Major mood disorders
- Malaria
- Male pattern baldness
- Mammographic density
- Matrix metalloproteinase levels
- MCP-1
- Melanoma
- Menarche & menopause
- Meningococcal disease
- Metabolic syndrome
- Migraine
- Moyamoya disease
- Multiple sclerosis
- Myeloproliferative neoplasms
- Myopia (pathological)
- Nasopharyngeal cancer
- Natriuretic peptide levels
- N-glycan levels
- Narcolepsy
- Nasopharyngeal cancer
- Natriuretic peptide levels

- Neuroblastoma
- Nicotine dependence
- Obesity
- Open angle glaucoma
- Open personality
- Optic disc parameters
- Osteoarthritis
- Osteoporosis
- Otosclerosis
- Other metabolic traits
- Ovarian cancer
- Pancreatic cancer
- Pain
- Paget's disease
- Panic disorder
- Parkinson's disease
- Periodontitis
- Peripheral arterial disease
- Personality dimensions
- Phosphatidylcholine levels
- Phosphorus levels
- Photoc sneeze
- Phytosterol levels
- Platelet count
- Polycystic ovary syndrome
- Primary biliary cirrhosis
- Primary sclerosing cholangitis
- PR interval
- Progranulin levels
- Prostate cancer
- Protein levels
- PSA levels
- Psoriasis
- Psoriatic arthritis
- Pulmonary funct. COPD
- QRS interval
- QT interval
- Quantitative traits
- Recombination rate
- Red vs.non-red hair
- Refractive error
- Renal cell carcinoma
- Renal function
- Response to antidepressants
- Response to antipsychotic therapy
- Response to clopidogrel therapy
- Response to carbamazepine

- Response to clopidogrel therapy
- Response to hepatitis C treat
- Response to interferon beta therapy
- Response to metformin
- Response to statin therapy
- Restless legs syndrome
- Retinal vascular caliber
- Rheumatoid arthritis
- Ribavirin-induced anemia
- Schizophrenia
- Serum metabolites
- Skin pigmentation
- Smoking behavior
- Speech perception
- Sphingolipid levels
- Statin-induced myopathy
- Stroke
- Sudden cardiac arrest
- Suicide attempts
- Systemic lupus erythematosus
- Systemic sclerosis
- T-tau levels
- Tau AB1-42 levels
- Telomere length
- Testicular germ cell tumor
- Thyroid cancer
- Thyroid volume
- Tooth development
- Total cholesterol
- Triglycerides
- Tuberculosis
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Ulcerative colitis
- Urate
- Urinary albumin excretion
- Urinary metabolites
- Uterine fibroids
- Venous thromboembolism
- Ventricular conduction
- Vertical cup-disc ratio
- Vitamin B12 levels
- Vitamin D insufficiency
- Vitiligo
- Warfarin dose
- Weight
- White cell count
- White matter hyperintensity
- YKL-40 levels

Un succès du screening de SNPs génome entier

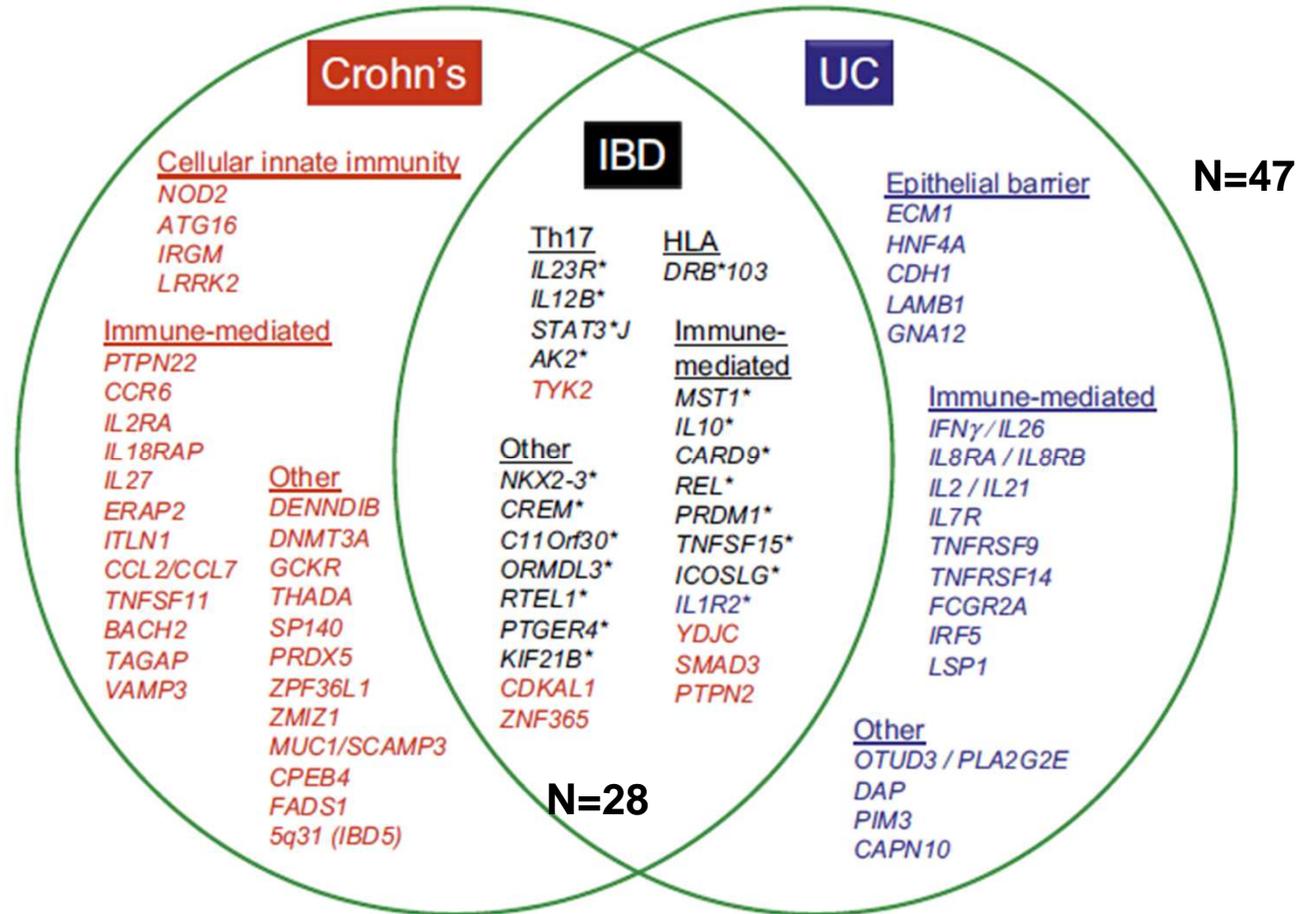
IL23-Rc et maladie de Crohn

A Genome-Wide Association Study Identifies *IL23R* as an Inflammatory Bowel Disease Gene

Richard H. Duerr,^{1,2} Kent D. Taylor,^{3,4} Steven R. Brant,^{5,6} John D. Rioux,^{7,8} Mark S. Silverberg,⁹ Mark J. Daly,^{8,10} A. Hillary Steinhart,⁹ Clara Abraham,¹¹ Miguel Regueiro,¹ Anne Griffiths,¹² Themistocles Dassopoulos,⁵ Alain Bitton,¹³ Huiying Yang,^{3,4} Stephan Targan,^{4,14} Lisa Wu Datta,⁵ Emily O. Kistner,¹⁵ L. Philip Schumm,¹⁵ Annette T. Lee,¹⁶ Peter K. Gregersen,¹⁶ M. Michael Bamada,² Jerome I. Rotter,^{3,4} Dan L. Nicolae,^{11,17} Judy H. Cho^{18*}

Loci identifiés dans les MICI

N=71



L'ère post-GWAS

COMPRENDRE LES CONSÉQUENCES
FONCTIONNELLES DES ASSOCIATIONS GÉNÉTIQUES



L'ère post-GWAS

Le constat en 2015:

- Une centaine de loci associés aux maladies inflammatoires chroniques
- Meilleure compréhension de la physiopathogénie de ces maladies

MAIS:

- La majorité des variants génétiques sont:
 - Localisés dans des régions non codantes
 - Conséquences fonctionnelles méconnues mais données récentes suggèrent
 - Expression de ces variants dépendants du type cellulaires¹
 - Impliquent de larges régions régulatrices du génome = superenhancer^{2,3}



Genetics of AS

Gène	Locus	OR	Gène	Locus	OR
IL23R	1p31	1.62	LTBR-TNFSF1	12p13	1.13
Intergénique	2p15	1.29	GPR35	2q37	1.13
ERAP1	5q15	1.29	UBE2E3	2q31	1.12
GPR25-KIF21B	1q32	1.19	NOS2	17q11	1.12
Intergénique	21q22	1.18	FCGR2A	1q23	1.11
RUNX3	1p36	1.15	ZMIZ1	10q22	1.11
BACH2	6q15	1.15	SH2B3	12q24	1.11
NKX2-3	10q24	1.15	IL27-SULT1A1	16p11	1.11
GPR65	14q31	1.15	ICOSLG	21q22	1.11
NPEPPS-TBKBP1-TBX21	17q21	1.14	IL12B	5q33	1.10
IL6R	1q21	1.14	CARD9	9q34	1.10
TYK2	19p13	1.14	PTGER4	5p13	1.08

Brown et al, 2013, Nature Genet

Genetics of SpA

24 associated loci

Functional consequences understood for only 2 of them
(ERAP1 and IL23)

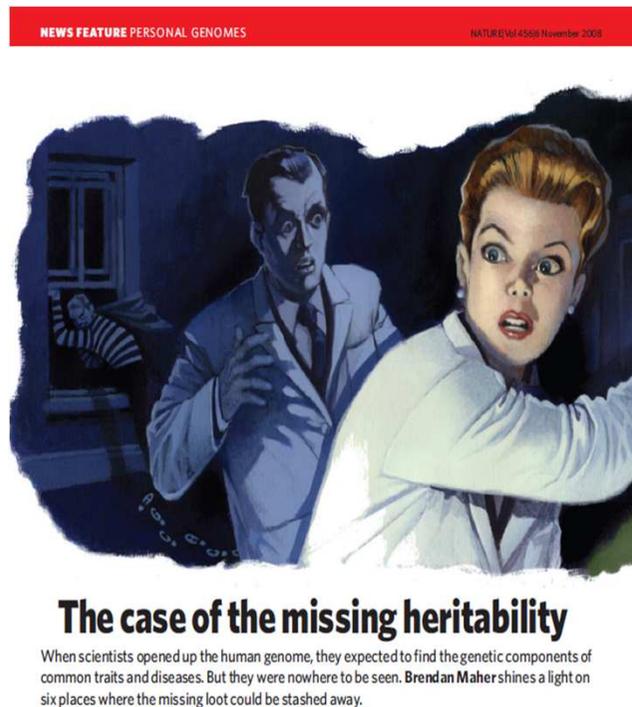
Other loci with low (very low...) OR

Most associated SNs located in the non coding region of the
genes



- Missing heritability
- HLA-B27
- Other loci

The missing heritability



Maher et al. (2009)

Most of the heritability of complex traits and diseases is yet to be explained

Gene-gene interaction is a possible explanation (Epistasis)

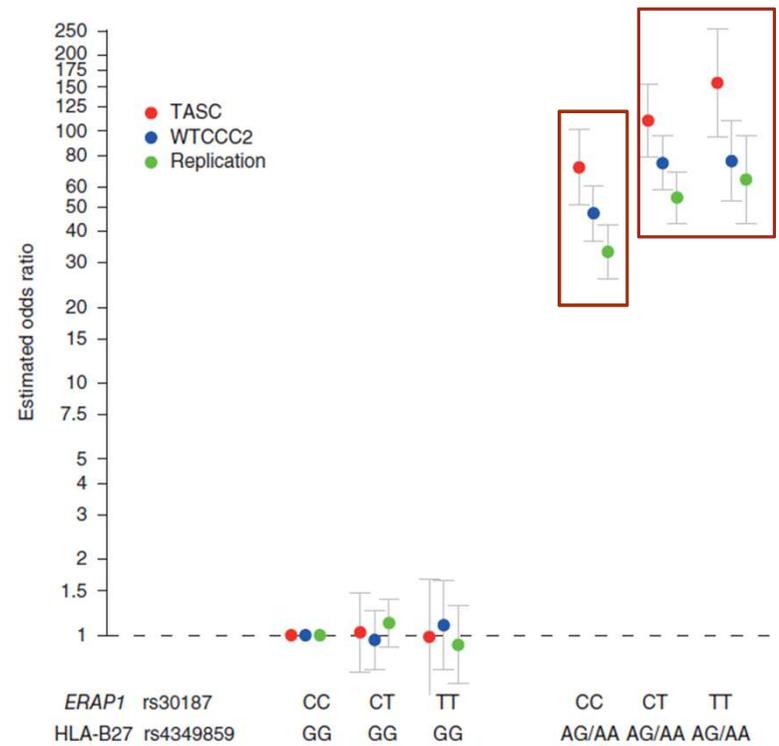
Epigenetics

Rare variants

Epistasis



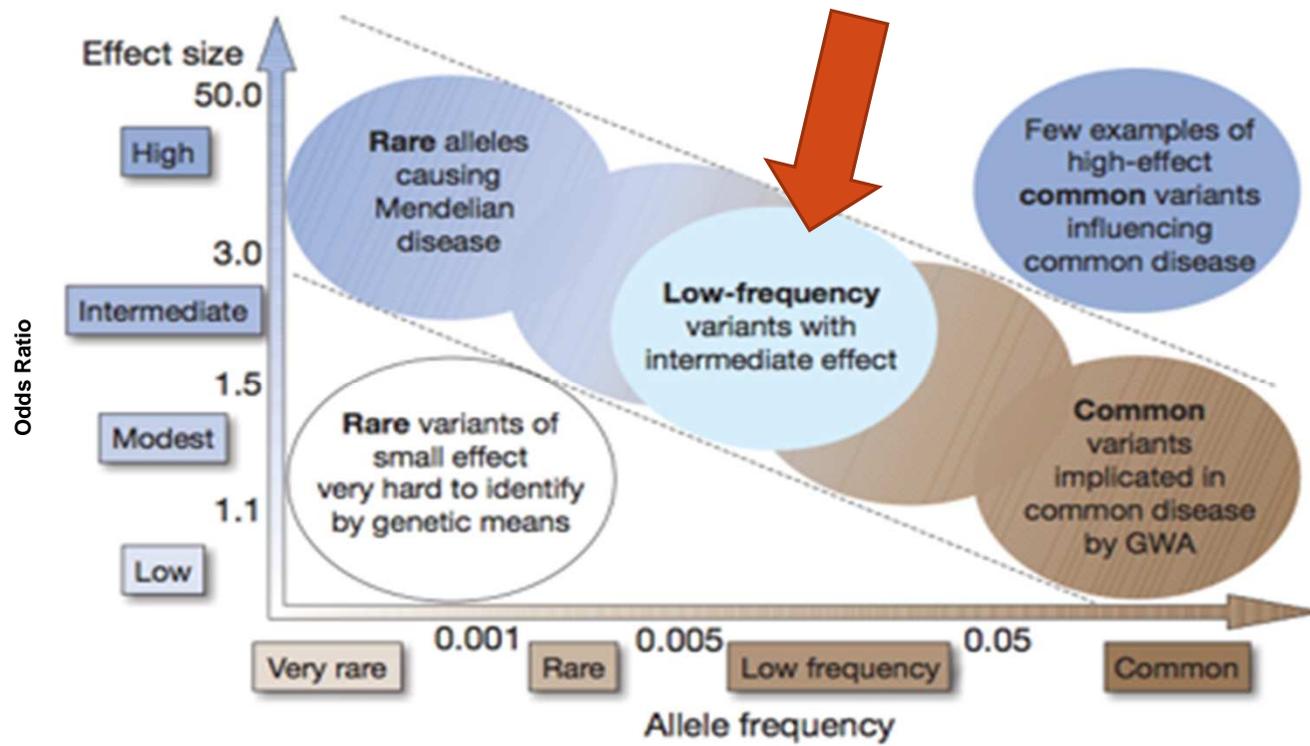
Epistatic interaction between HLA-B27 and ERAP1



TASC & WTCCC2, Nature Genet 2011

Variants génétiques rares





Manolio et al. Nature 461, 747-753 (2009)

Human Mol
doi:10.109
Advance

col. 21, Review Issue 1 RI-R9
2012

OPEN ACCESS Freely available online

Exome sequencing and aspects of rare variant
Ron Do^{1,2,3}, Sekar Kathiresan^{1,2,3} and Gr

Deep Resequencing of Variants in *CARD*
Associated with

Mélissa Beaudou
Christine Str
Gautar
Fr

GWAS Loci Identifies Rare
and *RNF186* That Are
Colitis

PLOS GENETICS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Inflammatory Bowel
Affecting the

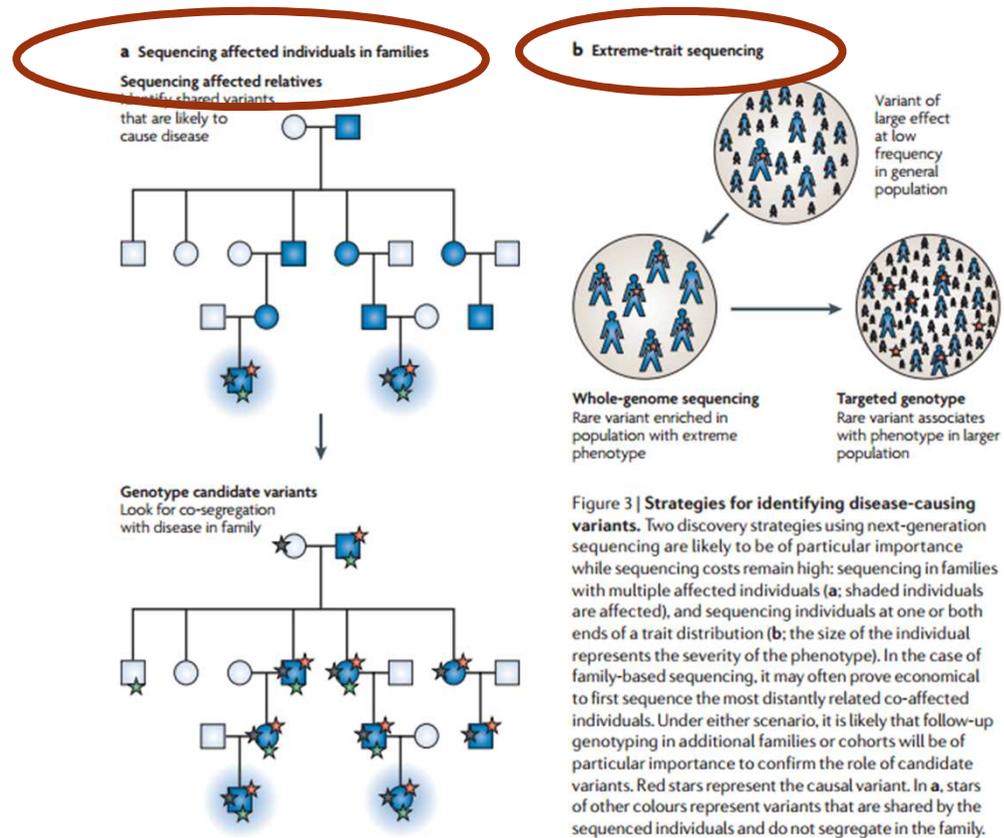
Erik-Oliver Glocker
E. Michael Gertz, Ph.D.

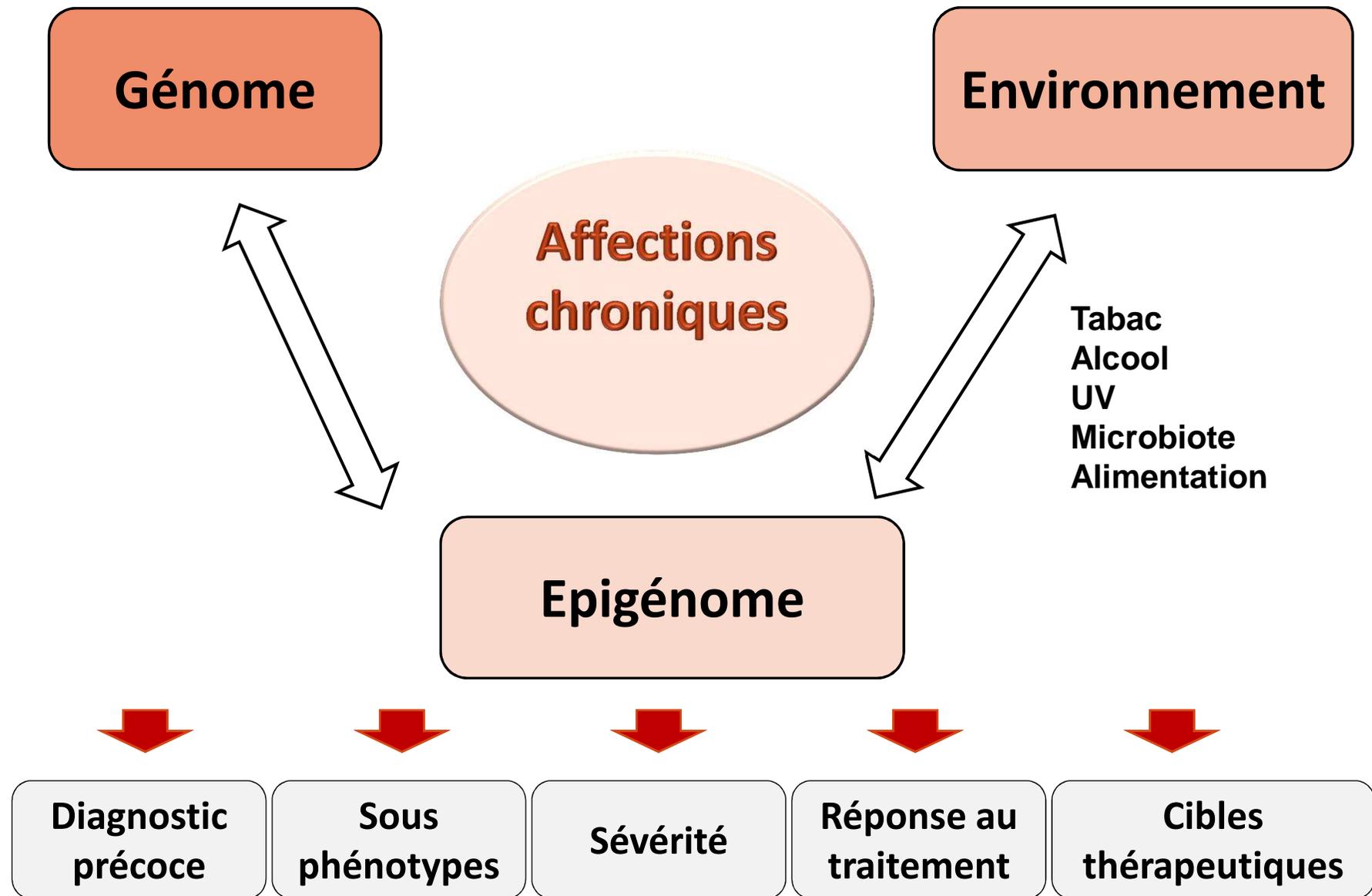
nature
genetics

LETTERS

Resequencing of positional candidates identifies low frequency *IL23R* coding variants protecting against inflammatory bowel disease

Yukihide Momozawa¹, Myriam Mni¹, Kayo Nakamura¹, Wouter Coppieters¹, Sven Almer², Leila Amininejad³, Isabelle Cleynen⁴, Jean-Frédéric Colombel⁵, Peter de Rijk⁶, Olivier Dewit⁷, Yigael Finkel⁸, Miquel A Gassull⁹,





Définitions et caractérisation de l'épigénétique



DEFINITIONS

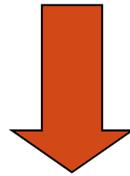
Génétique = étude des caractères héréditaires transmis selon les lois de Mendel et dépendants de la séquence des gènes, codés par l'ADN

Séquence en bases de l'ADN

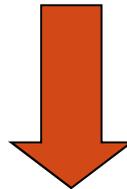
Epigénétique = facteurs modifiant le phénotype sans changer le génotype (ne concernant pas la séquence d'ADN).

Composants «entourant » l'ADN

« Toutes » les cellules d'un même organisme ont le même patrimoine génétique mais des fonctions spécifiques épigénétiquement régulées

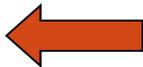


Caractéristiques transmises au fil des divisions cellulaires



Possibilité de dérégulation épigénétique : dédifférenciation / cancérogénèse

Répression



Activation



Historique de l'épigénétique



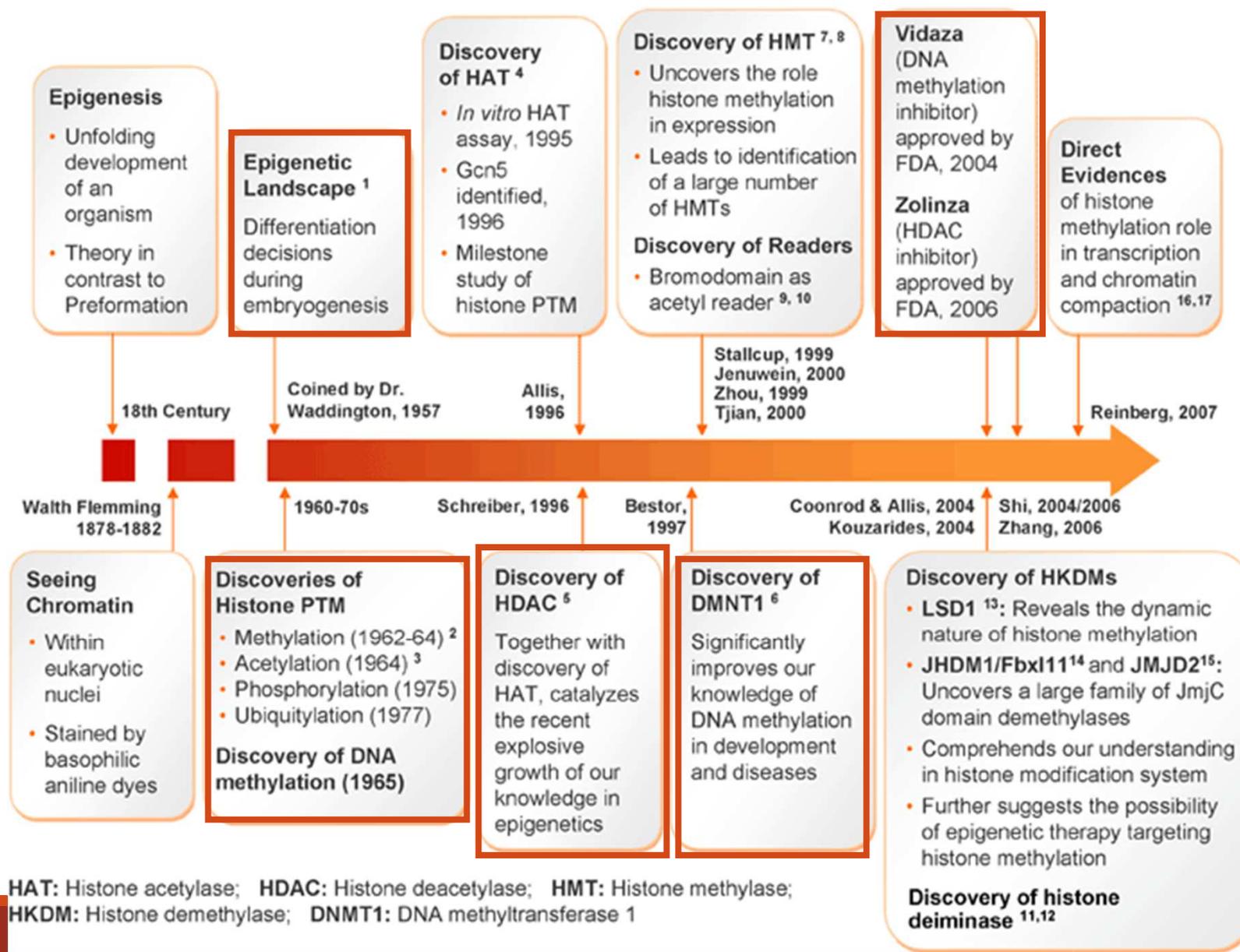
Premiers éléments en épigénétique

Conrad Waddington – 1942

- Première définition de l'épigénétique:
« interaction entre ADN et ce qui est autour (épi) pour moduler le phénotype »
- Caractères également héritables



L'épigénétique: un développement récent



Modes de régulation épigénétique

MODIFICATIONS POSTT DES HISTONES

MÉTHYLATION DE L'ADN

MICROARN



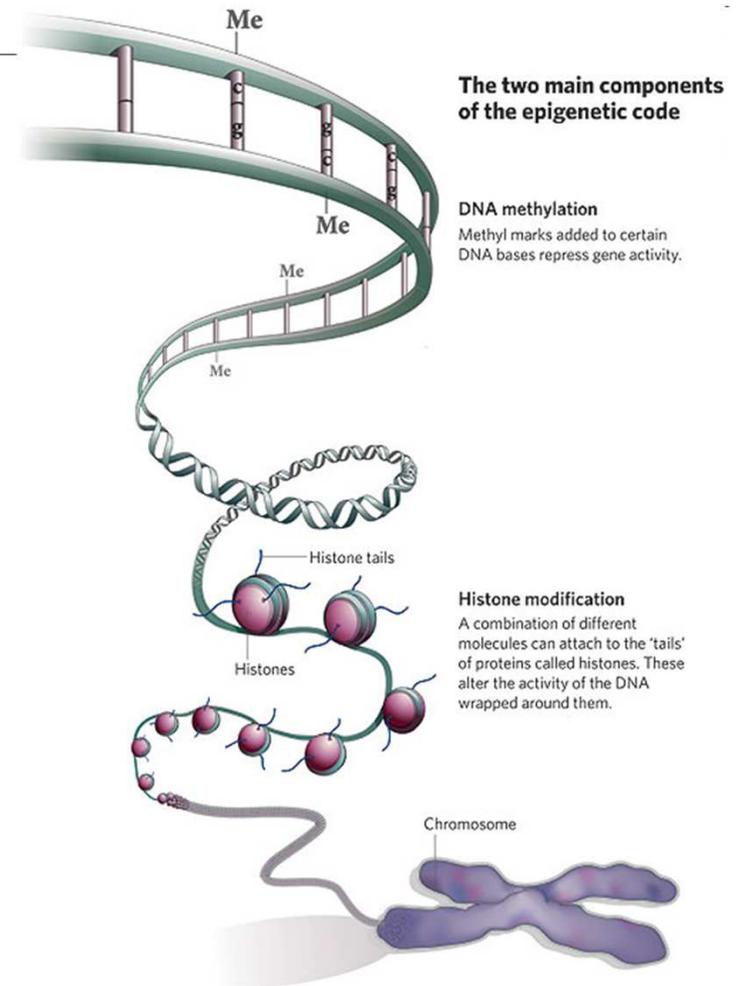
Quels sont les supports de la régulation épigénétique ?

Modification des histones

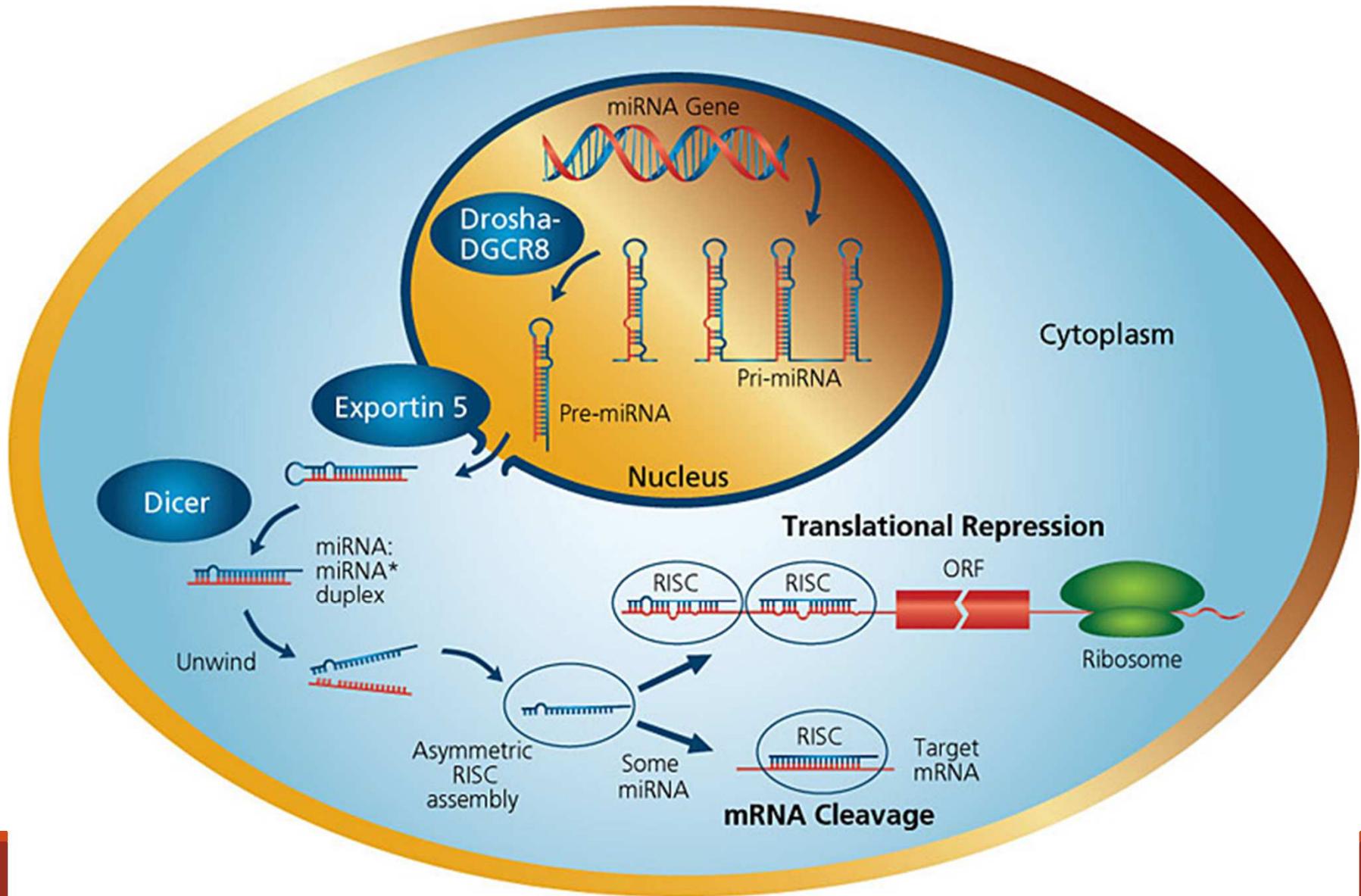
- Méthylation
- Phosphorylation
- **Acetylation**

Méthylation de l'ADN

- Exclusivement sur les dinucléotides C*pG
- Régions du génome riches en CG = CpG island



Quels sont les supports de la régulation épigénétique ? miRNA



Acétylation des histones



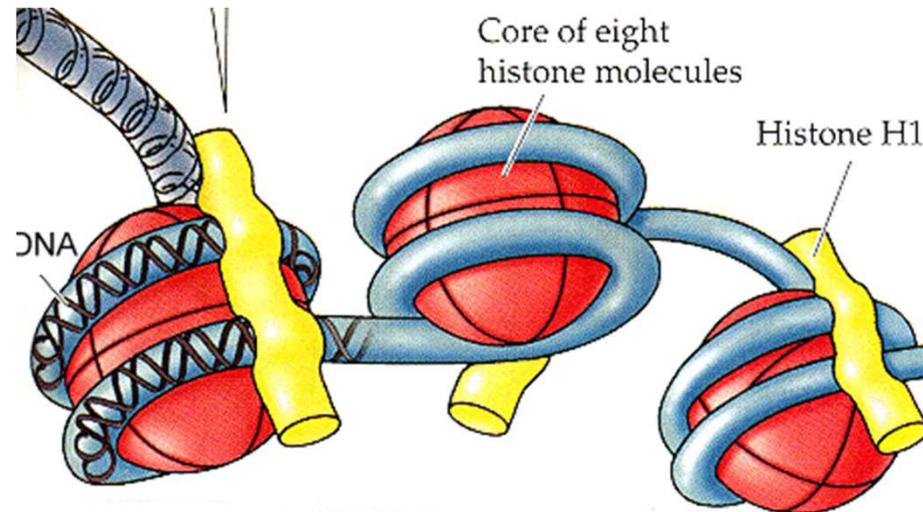
Structure de la chromatine

Chromatine: 2m de long par nucleus

ADN enroulé en structure tertiaire autour des histones → Chromatine

- Euchromatine = décondensée et transcriptionnellement active
- Hétérochromatine = condensée et transcriptionnellement inactive

ADN (146 pb) enroulé autour de 4 histones





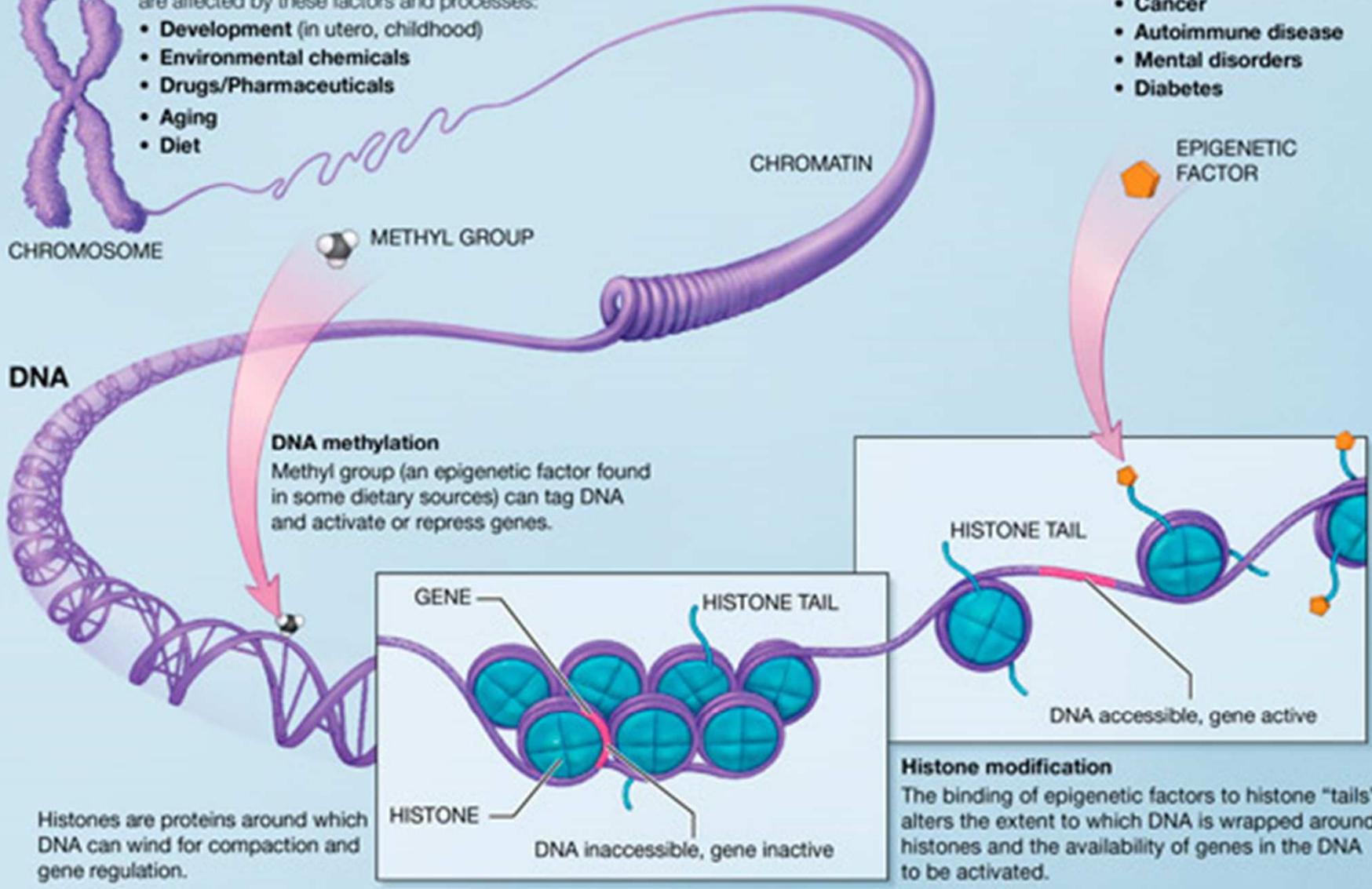
EPIGENETIC MECHANISMS

are affected by these factors and processes:

- **Development** (in utero, childhood)
- **Environmental chemicals**
- **Drugs/Pharmaceuticals**
- **Aging**
- **Diet**

HEALTH ENDPOINTS

- **Cancer**
- **Autoimmune disease**
- **Mental disorders**
- **Diabetes**



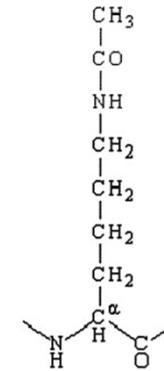
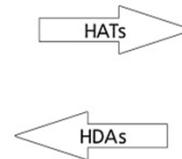
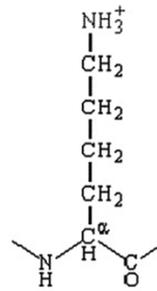
Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.

Acétylation des histones

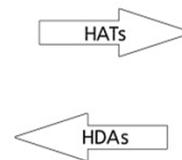
Déacetylé

Acetylé

Biochemistry
of lysine



Molecular biology
of histones



Functional
consequences

De-acetylated histones
Compactly organised
Repressed transcription
Heterochromatin

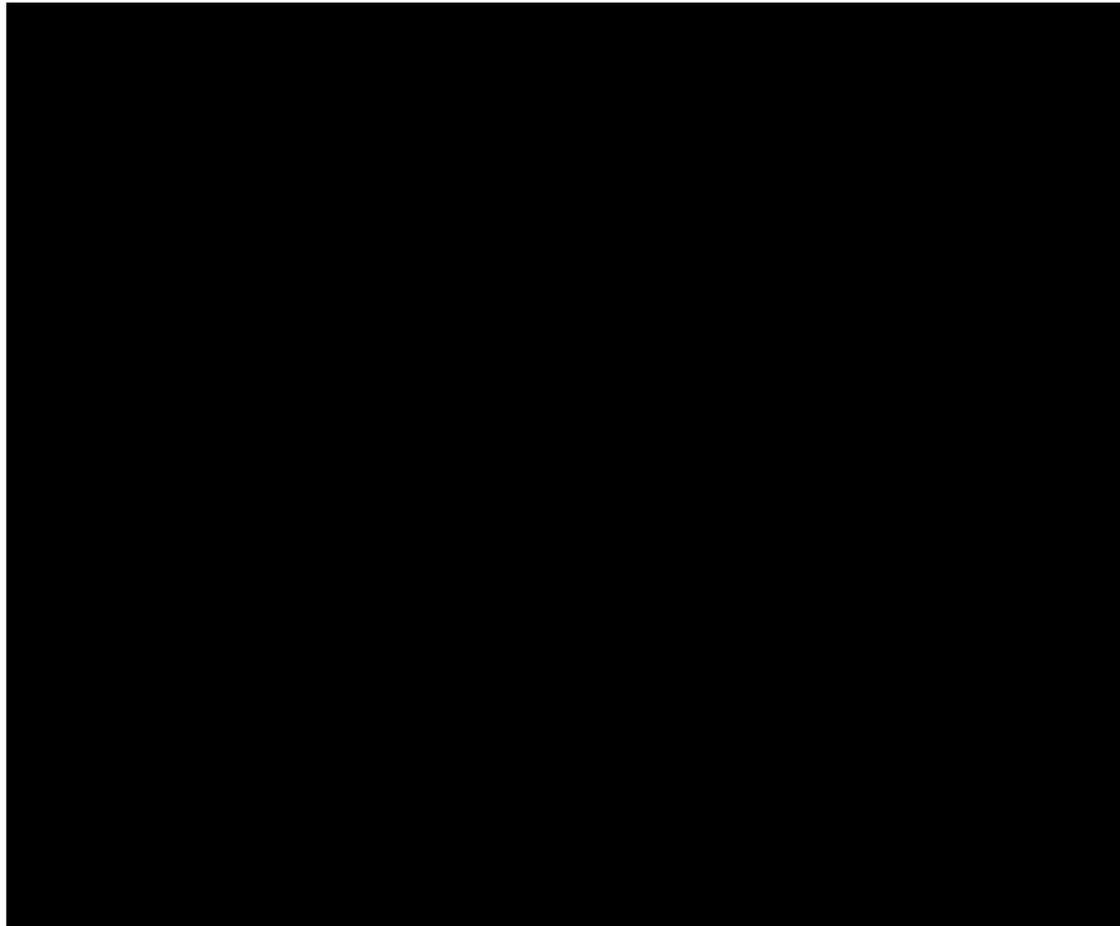
TSA

Hyper-acetylated histones
Loosened state of DNA
Access for transcription factors
Euchromatin

Compaction ADN

Décompaction ADN

Transcription des gènes



Régulation épigénétique par méthylation

IDENTIFIER DE NOUVELLES CIBLES
PATHOGENIQUES

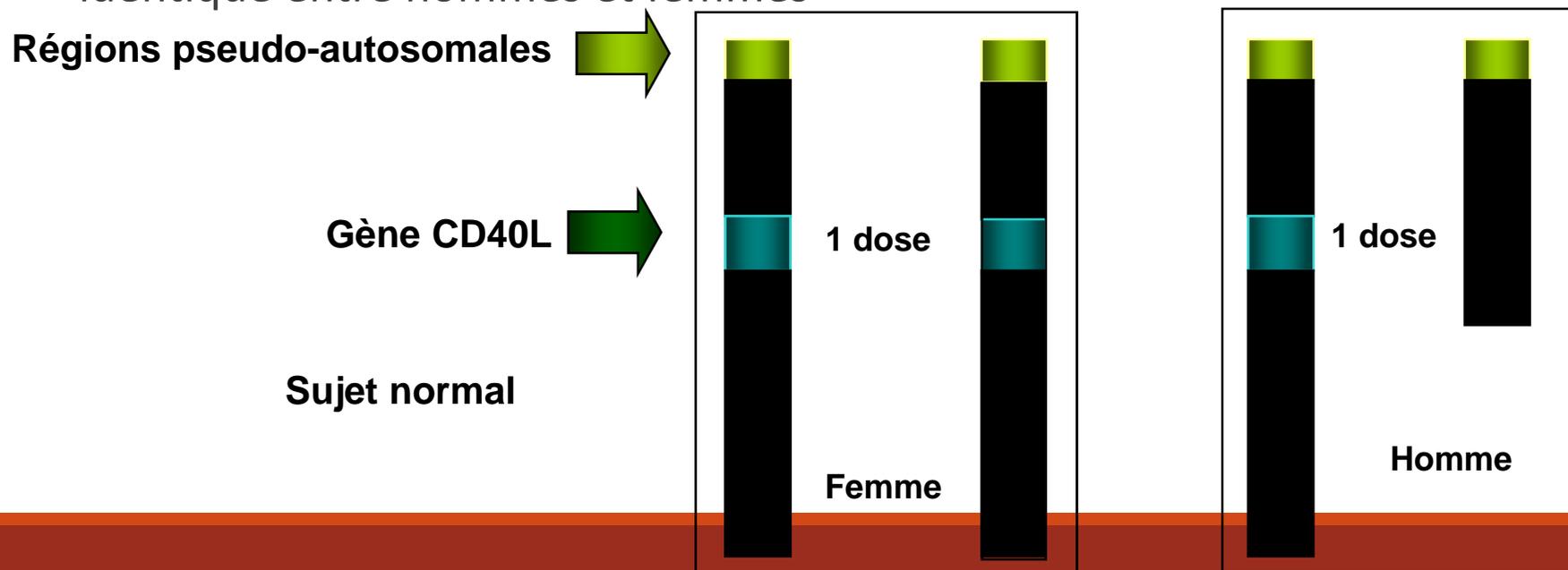


Déficit de méthylation du chromosome X à l'origine du lupus

Chez la femme normale, la plus grande partie d'un des 2 chromosomes X est soumise à une inactivation physiologique (par méthylation)

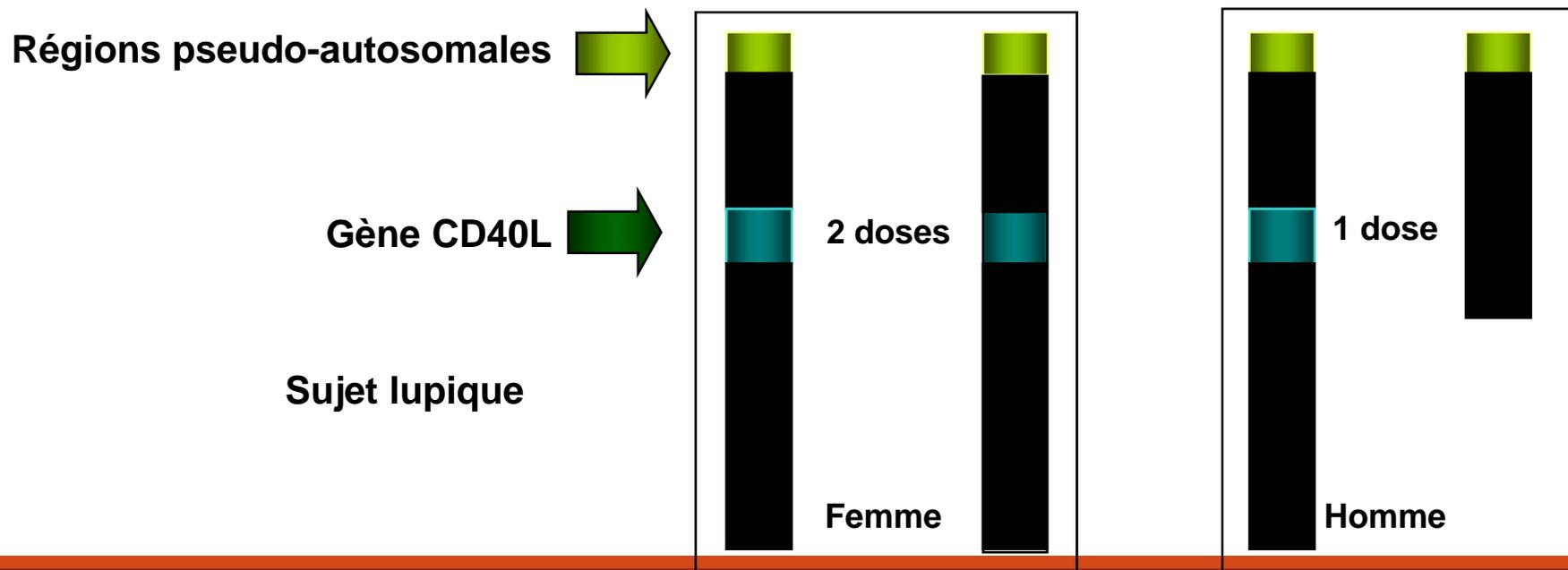
Les gènes se trouvant dans les régions chromosomiques inactivées ne sont pas exprimés

→ Le nombre de copies de gène exprimées par le chromosome X est ainsi identique entre hommes et femmes



Déficit de méthylation du chromosome X à l'origine du lupus

Hypothèse : chez la femme lupique, certaines régions du chromosome X pourraient échapper à cette inactivation physiologique et ainsi conduire à une surexpression des gènes correspondants par rapport aux femmes normales ou aux hommes



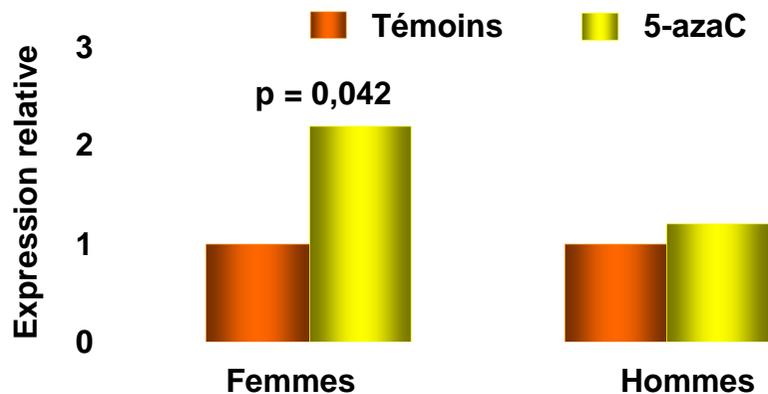
Déficit de méthylation du chromosome X à l'origine du lupus

Chez les sujets normaux

- pas de méthylation du promoteur de CD40L chez l'homme
- hypométhylation de 50 % des promoteurs de CD40L chez la femme (soit un chromosome hypométhylé, l'autre méthylé)

Adjonction à des lymphocytes T de sujets normaux de 5-azacytine qui induit une déméthylation de l'ADN \Rightarrow augmentation de l'expression de CD40L

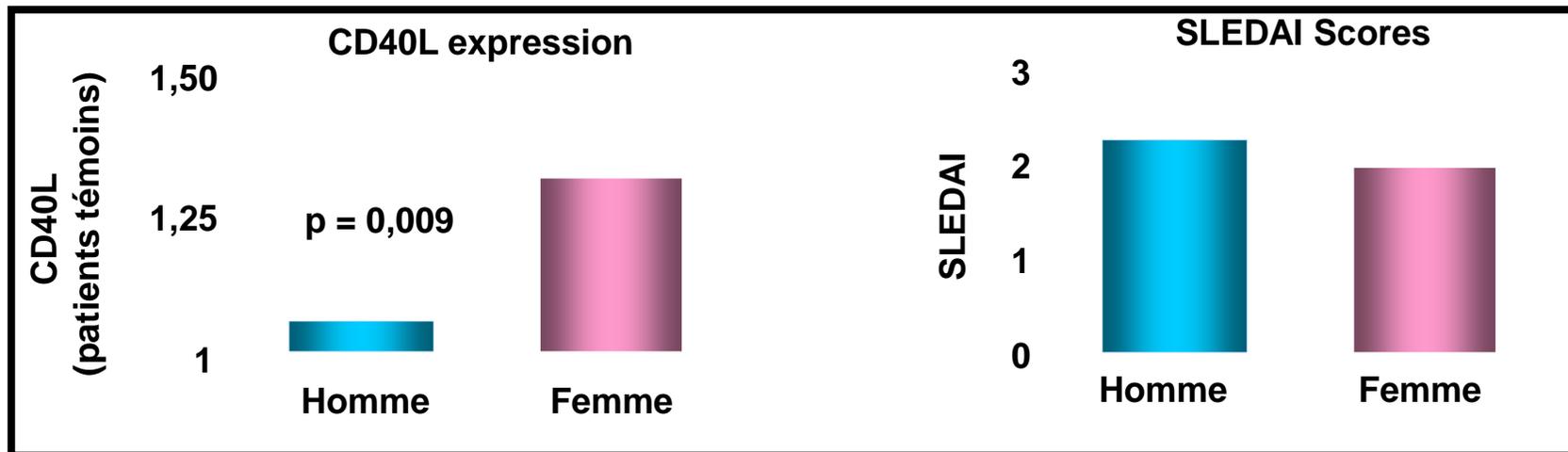
Niveau d'expression de l'ARNm de CD40L



\rightarrow Le degré de méthylation du promoteur de CD40L module l'expression de l'ARNm et de la protéine de CD40L

Déficit de méthylation du chromosome X à l'origine du lupus

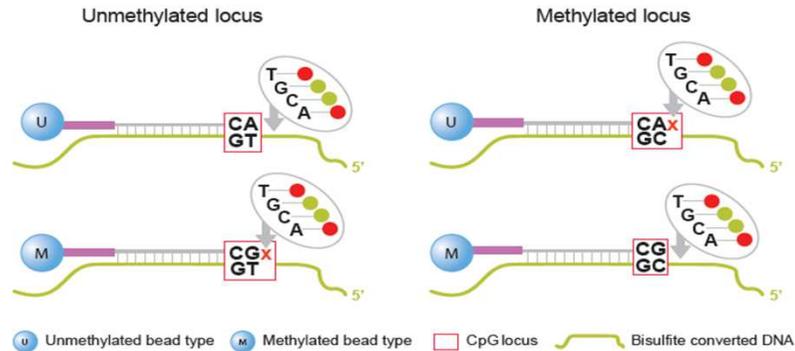
Le niveau de méthylation de promoteur de CD40L moins important chez la femme lupique (25 %) par rapport aux témoins de sexe féminin (42 %)



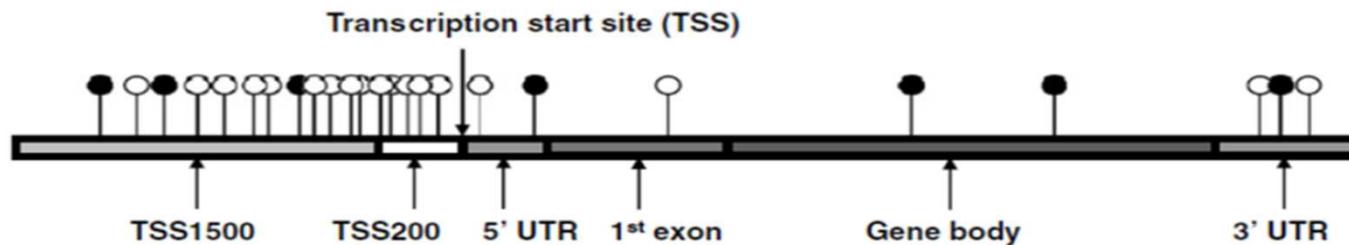
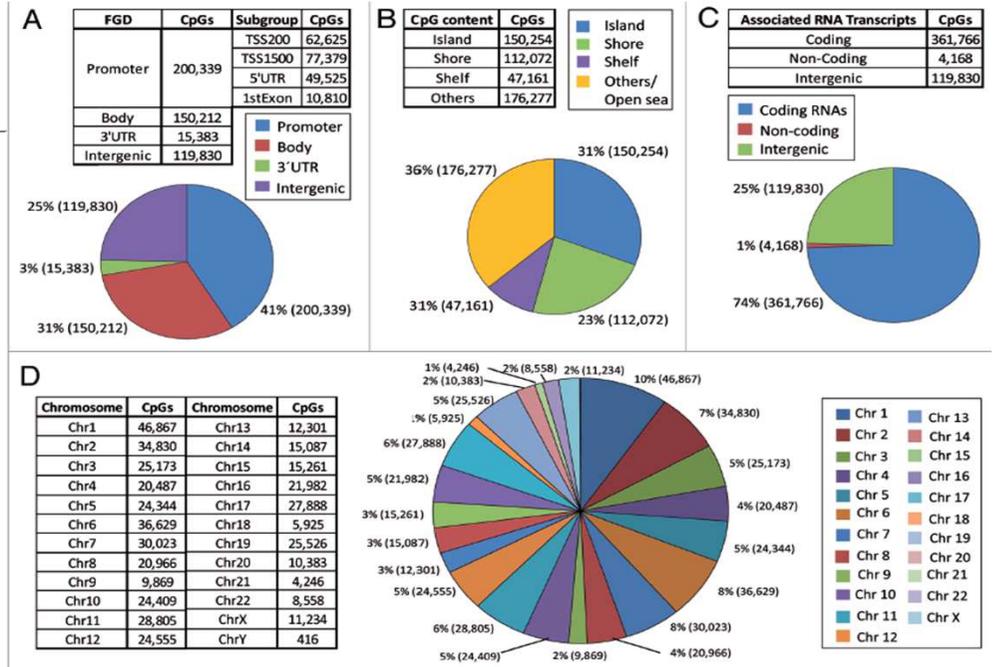
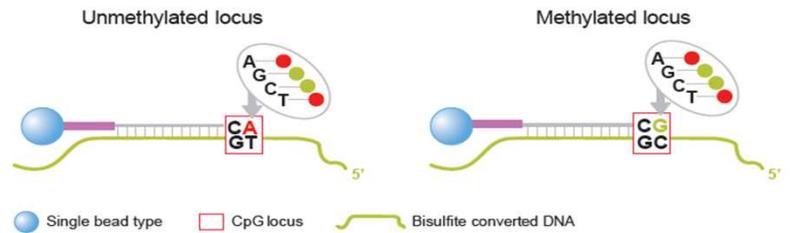
- La méthylation du promoteur de CD40L est différente chez l'homme et la femme lupique ⇒ modification de l'expression de CD40L à niveau d'activité du lupus équivalente (SLEDAI)
- ➔ Surexpression de CD40L par les lymphocytes T des femmes lupiques/femmes témoins par phénomènes d'hypométhylation

La puce Illumina 450K infinium - EWAS

Infinium I



Infinium II



Profils de méthylation dans le syndrome de Sjögren

166

Eur. Cytokine Netw. Vol. 23 n° 4, October-November-December 2012, 166-72

RESEARCH ARTICLE

Methylation profile of the promoter region of IRF5 in primary Sjögren's syndrome

Nicolas Gestermann^{1,a}, Mikael Koutero^{2,a}, Rakiba Belkhir^{1,a}, Jörg Tost^{2,3,a}, Xavier Mariette^{4,a}, Corinne Miceli-Richard^{4,a}

¹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

² Laboratory for Epigenetics, Centre National de Génotyp

³ Laboratory for Functional Genomics, Fondation Jean-D

⁴ Université Paris-Sud 11, Rhumatologie, Hôpital Bicêtre,

Basic and translational research



OPEN ACCESS

EXTENDED REPORT

Overlap between differentially methylated DNA regions in blood B lymphocytes and genetic at-risk loci in primary Sjögren's syndrome

Corinne Miceli-Richard,¹ Shu-Fang Wang-Renault,^{2,3} Saida Boudaoud,¹ Florence Busato,² Céline Lallemand,² Kevin Bethune,² Rakiba Belkhir,¹ Gaétane Nocturne,¹ Xavier Mariette,¹ Jörg Tost²

Approches par séquençage

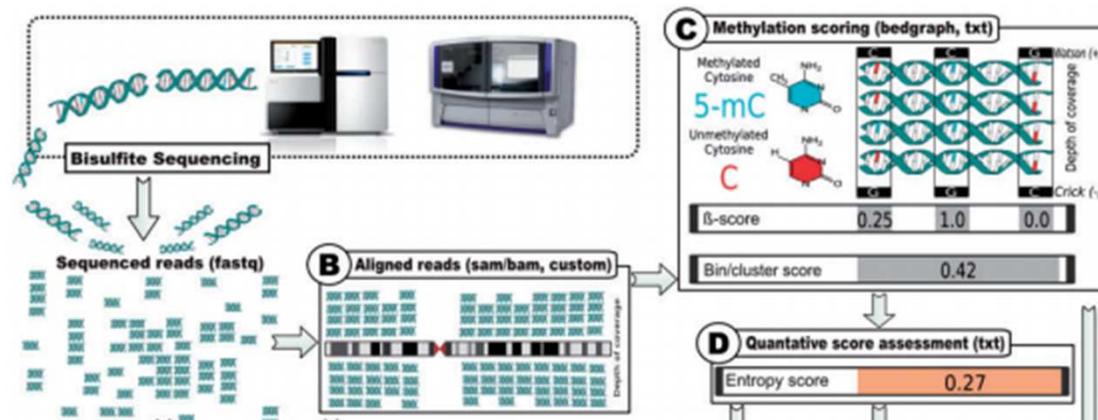
« Whole genome bisulfite sequencing »

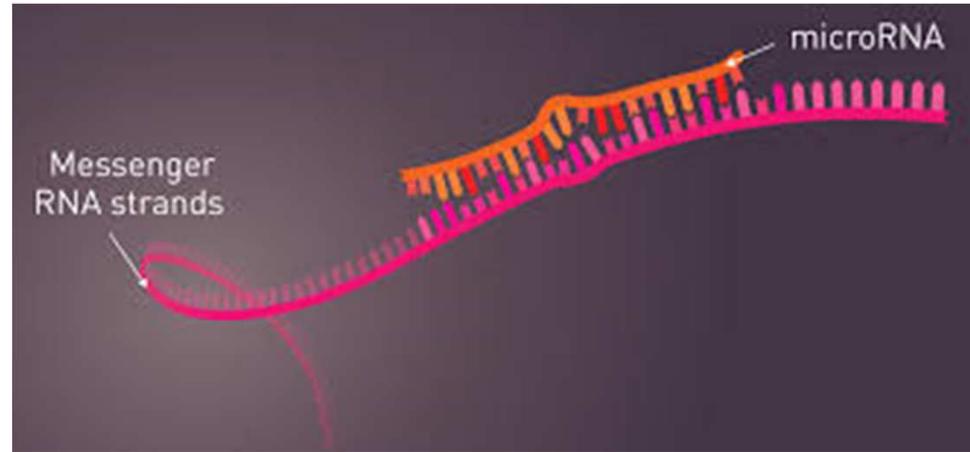
Vision exhaustive de la méthylation du génome

Résolution à l'échelle nucléotidique

Défit en termes d'analyses bioinformatiques

Approches coûteuses



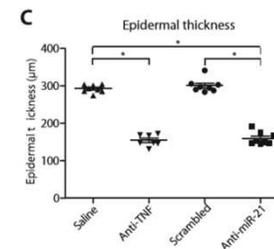
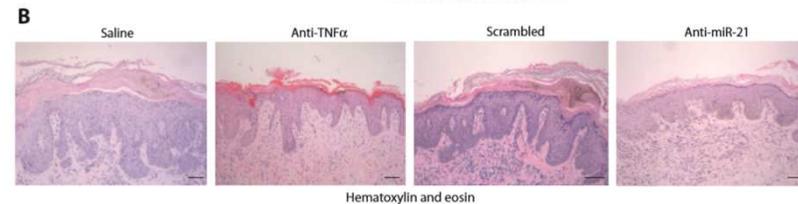
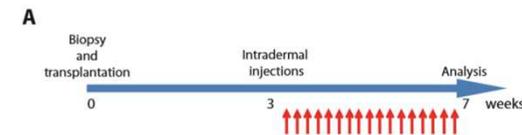
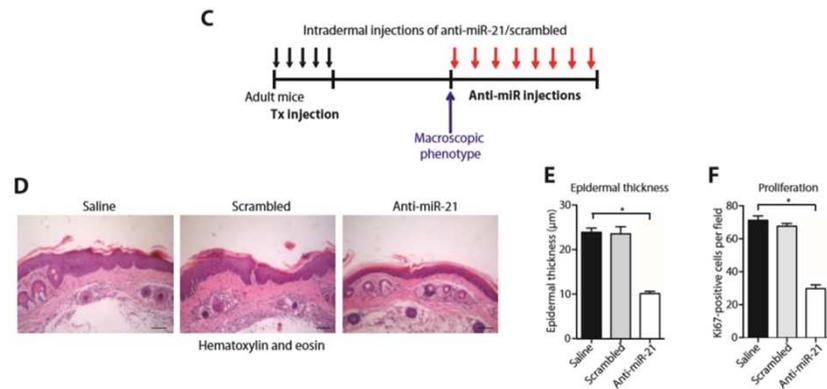


Régulation des miR

IDENTIFIER DES CIBLES THÉRAPEUTIQUES OU DES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE AUX TRAITEMENTS

Effet des anti-miR21 sur les kératinocytes

Xénotransplantation de biopsies de patients psoriasique chez la souris SCID (déficit immunitaire sévère combine)



↳ expression de cytokines proinflammatoires:

- TNF
- IL-17
- IL-21
- IL-23

of serum microRNAs in patients with
necrosis factor- α therapy

Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm SE-17176, Sweden

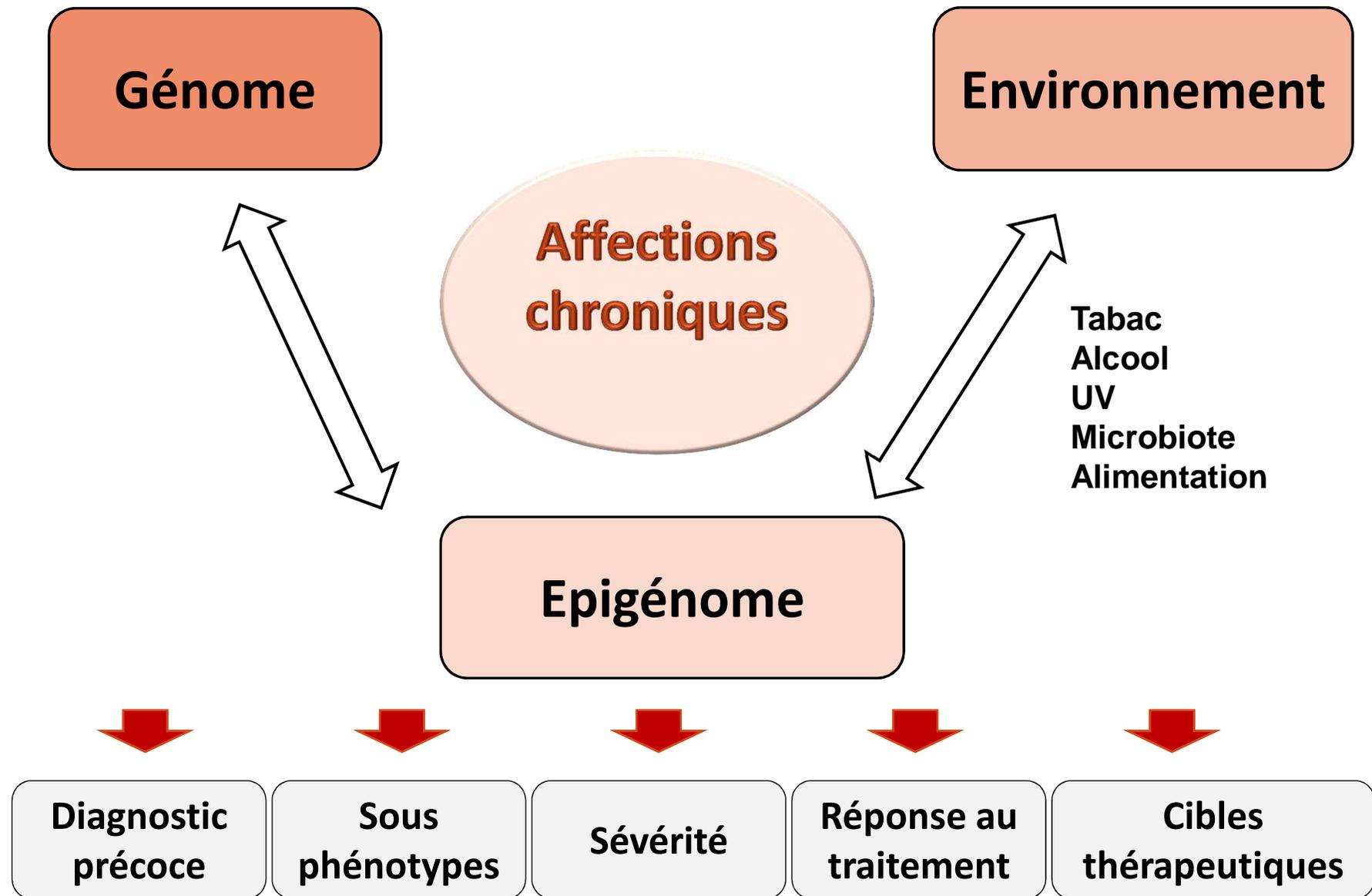
CLINICAL

ORIGINAL ARTICLE

Prediction of treatment response to adalimumab:
a double-blind placebo-controlled study of circulating
microRNA in patients with early rheumatoid arthritis

SB Krintel^{1,2}, C Dehlendorff³, ML Hetland^{1,4}, K Hørslev-Petersen⁵, KK Andersen³, P Junker⁶, J Pødenphant⁷, T Ellingsen⁸, P Ahlquist⁹,
HM Lindegaard⁶, A Linauskas¹⁰, A Schlemmer¹¹, MY Dam¹², I Hansen¹³, HC Horn⁹, A Jørgensen¹², J Raun⁵, CG Ammitzbøll¹²,
M Østergaard^{1,4}, K Stengaard-Pedersen¹² and JS Johansen^{2,4,14}

The Pharmacogenomics Journal (2015), 1–6
© 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1470-269X/15
www.nature.com/tpj



Impact de l'environnement sur l'épigénétique

COMPRENDRE LES MODULATIONS DU PHÉNOTYPE
ET LE RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT DANS LE
DÉTERMINISME DES MALADIES CHRONIQUES

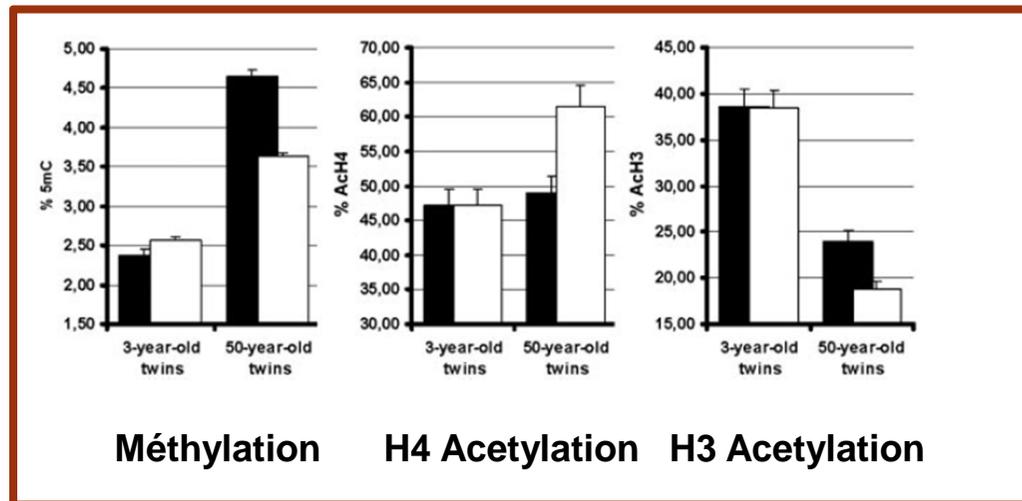


Les jumeaux monozygotes



colibris

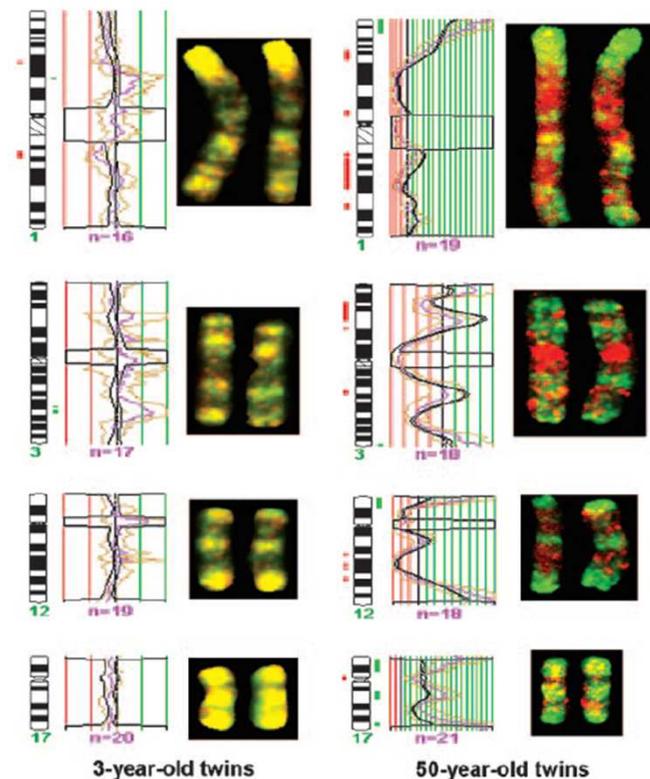
Jumeaux monozygotes et épigénétique: une dérive avec le temps



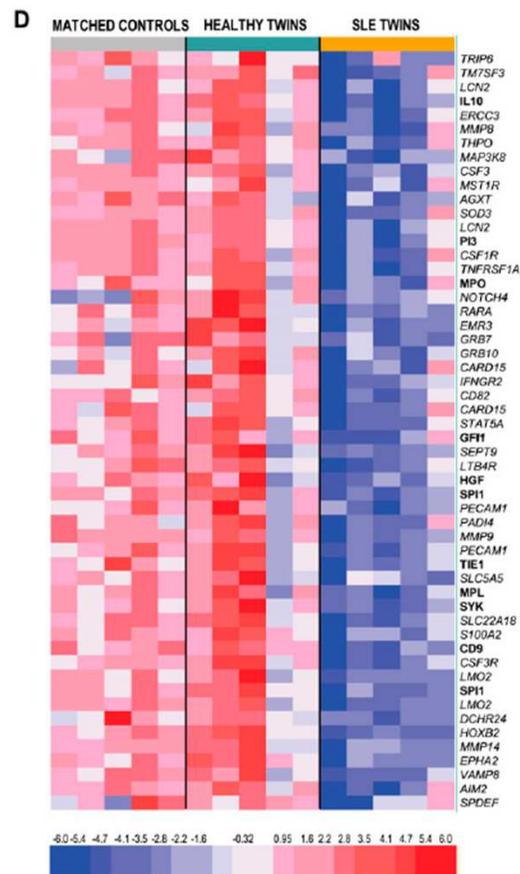
Les jumeaux MZ les plus discordants

- les plus âgés
- les plus distants géographiquement sur un temps prolongé

EPIGENETIQUE ↔ ENVIRONNEMENT



Jumeaux monozygotes et lupus



Profils de méthylation différents entre jumeaux monozygotes discordants sur le lupus

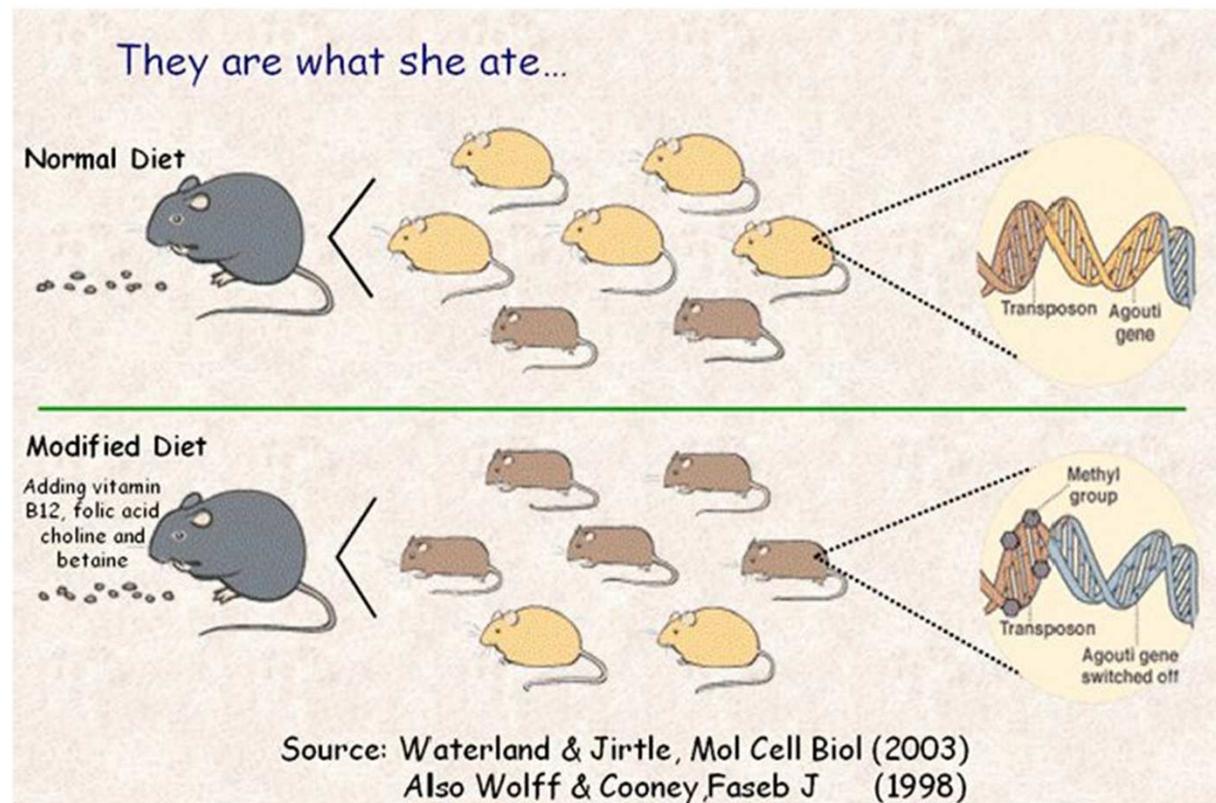
Le gène Agouti

Diabète
Cancer
Obésité



RIEN

Nous sommes ce que nous mangeons...



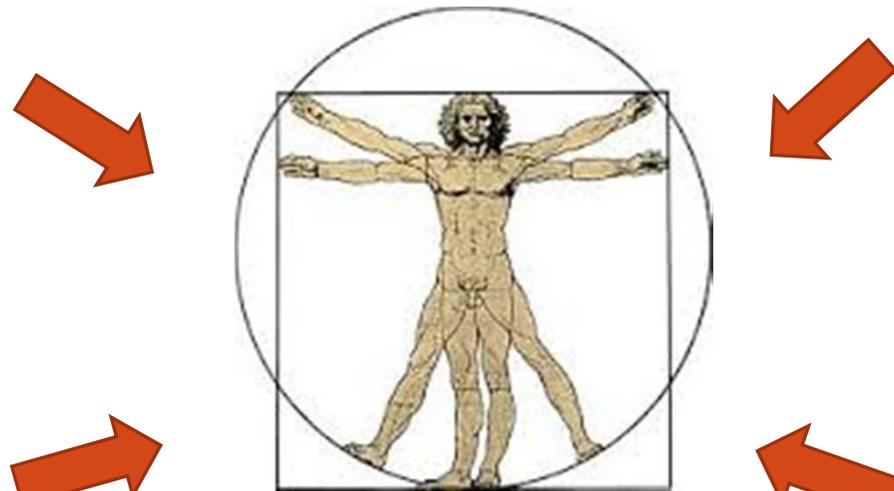
**Agouti
on
Diabète**

**Agouti
off
Saines**

Rôle de l'environnement sur les maladies complexes

Alimentation

Tabac



Alcool

U.V.

**Comprendre l'impact de l'environnement sur la
régulation épigénétique**



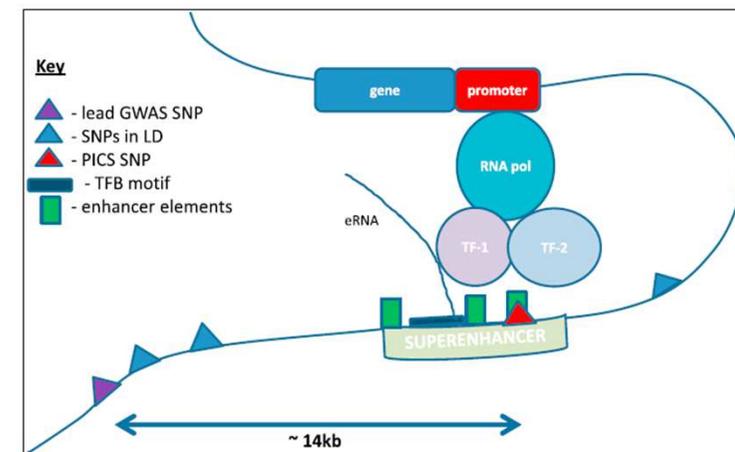
Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants

Kyle Kai-How Farh^{1,2*}, Alexander Marson^{3*}, Jiang Zhu^{1,4,5,6}, Markus Kleinewietfeld^{1,7†}, William J. Housley⁷, Samantha Beik¹, Noam Shores¹, Holly Whitton¹, Russell J. H. Ryan^{1,5}, Alexander A. Shishkin^{1,8}, Meital Hatan¹, Marlene J. Carrasco-Alfonso⁹, Dita Mayer⁹, C. John Luckey⁹, Nikolaos A. Patsopoulos^{1,10,11}, Philip L. De Jager^{1,10,11}, Vijay K. Kuchroo¹², Charles B. Epstein¹, Mark J. Daly^{1,2}, David A. Hafler^{1,7§} & Bradley E. Bernstein^{1,4,5,6§}

Analyse de 21 GWAS (MAI et inflammatoires chroniques)

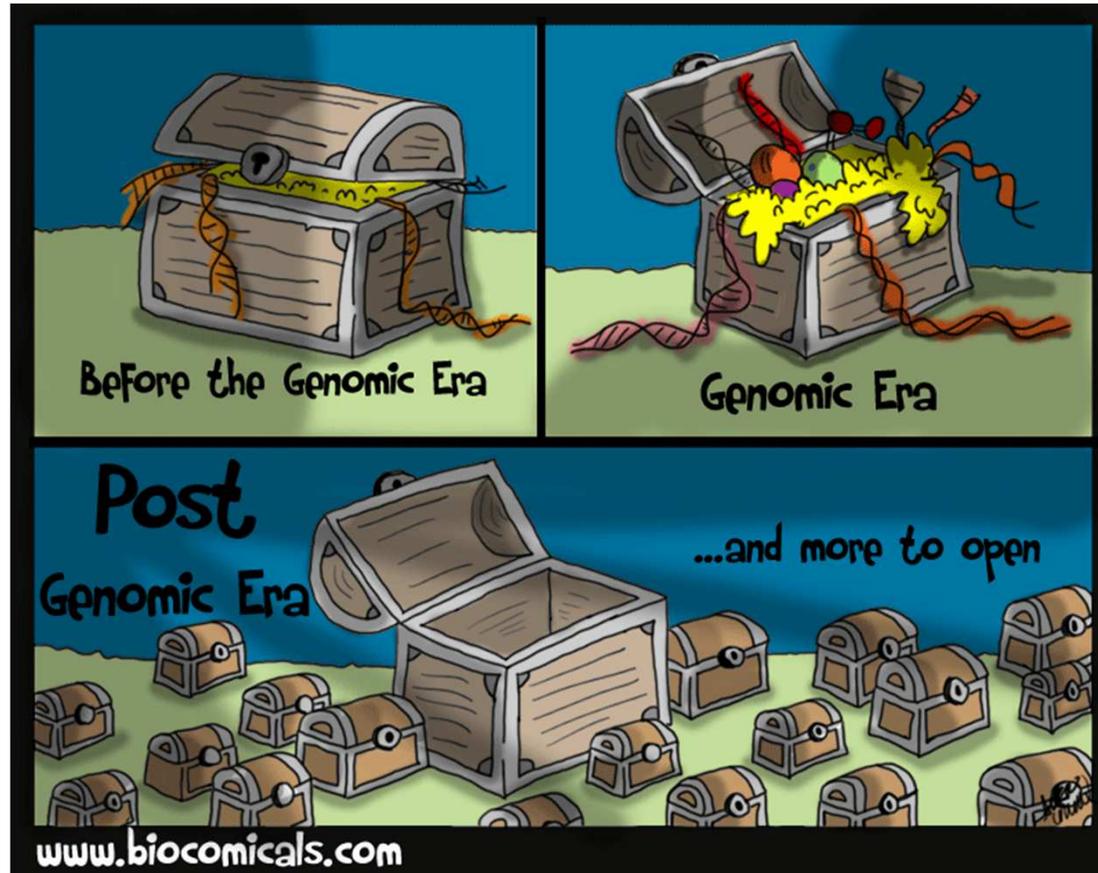
60% des variants seraient localisées dans des régions régulatrices du génomes – enhancers –

- Stimulus- et cellules dépendant
- enrichies en régions génomiques codants pour des miR et/ou en histones modifiées



Les défis pour demain

- Etudier de **larges cohortes de patients** très bien définis au plan phénotypique
- **Analyses grandes échelles** des profils de méthylation, modification des histones et expression des miR pour:
 - Comprendre les conséquences fonctionnelles des SNPs associés aux MAI/MIC
 - Identifier de nouvelles voies impliquées dans le déterminisme des MAI/MIC
 - Etablir des profils de réponse aux traitements
 - Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques
- **Défis** en termes de:
 - Technologie de pointe (haut débit – technologies innovantes)
 - Analyses bio-informatiques nécessitant l'intégration d'un nombre considérable de données
 - Ressources humaines avec haut niveau de compétence
 - Accès aux plateformes, multidisciplinarité avec interaction entre médecins et scientifiques



corinne.miceli@aphp.fr