

Génétique humaine des maladies infectieuses : Prédilection complexe



Laurent Abel

laurent.abel@fondationimagine.org

Chercheurs

Alexandre Alcaïs
Sabine Plancoulaine
Audrey Grant
Aurélien Cobat

Etudiants

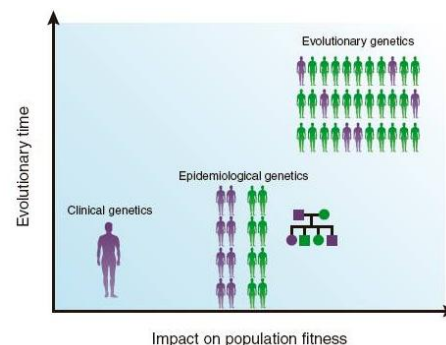
Quentin Vincent
Ghislain Grange

Ingénieurs

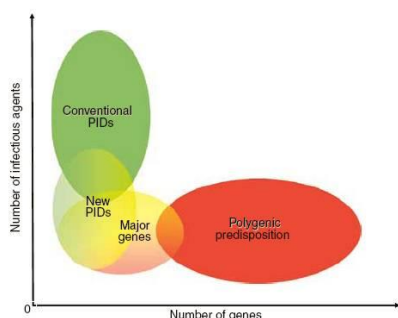
Cécile Fligny
Jérôme Flatot
Lucile Jannié

La réponse à un agent infectieux chez l'homme, notamment le développement de la maladie clinique, dépend en grande partie du patrimoine génétique de l'individu infecté. Le projet de cette équipe vise à identifier les principaux variants génétiques impliqués dans le contrôle des maladies infectieuses communes dues aux mycobactéries et à certains virus oncogènes. Au cours de ces dernières années, les principaux résultats ont été les suivants :

- 1) Identification de variants de susceptibilité à la lèpre dans les gènes PARK2/PACRG et LTA identifiant ainsi de nouveaux circuits de réponse immunitaire au bacille de la lèpre.
- 2) Localisation du premier locus majeur prédisposant à la tuberculose pulmonaire, et de deux autres loci contrôlant l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*.
- 3) Dissection des modes de transmission intra-familiale du virus herpès 8 (HHV-8) avec la détection d'un gène majeur prédisposant à l'infection par ce virus chez les enfants.
- 4) Démonstration que l'infection actuelle par le virus de l'hépatite C (VHC) a une forte composante familiale expliquée à la fois par des modes de transmission intra-familiale et par une prédisposition génétique.
- 5) Localisation de deux loci prédisposant à l'infection par le virus HTLV-1 dans l'enfance.



Cette équipe va poursuivre et étendre ses travaux sur la lèpre et la tuberculose (TB) en abordant l'étude de nouveaux phénotypes (phénotypes quantifiant l'infection dans la TB, réactions de réversion dans la lèpre), et en recueillant de nouveaux échantillons. Elle va débiter un projet recherchant les bases génétiques de l'ulcère de Buruli, la troisième maladie mycobactérienne commune.



Elle continuera ses études sur les infections par les virus HTLV-1, HHV-8, et VHC avec l'identification des loci précédemment détectés par analyse de liaison, ainsi que le début d'études portant sur les phénotypes cliniques liés à ces infections virales. Avec l'équipe de génétique immunologique de Jean-Laurent Casanova, l'équipe de Laurent Abel abordera la question du contrôle génétique de certaines maladies infectieuses à la fois sous l'angle de la prédisposition mendélienne à certains

phénotypes rares (par exemple TB disséminée ou sarcome de Kaposi) et sous celui de la prédisposition complexe à des phénotypes plus fréquents (TB pulmonaire ou infection par le HHV-8). Tirant profit des avancées considérables dans les technologies de génotypage à très haut débit, cette équipe réalisera également des études d'association génome entier dans plusieurs maladies infectieuses (TB, lèpre, et phénotypes liés à l'infection par le VHC).

Tous ces projets sont menés dans le cadre de très larges études de terrain, et impliquent de nombreuses collaborations. L'identification de ces principaux variants génétiques apportera des éléments essentiels pour comprendre les mécanismes pathogéniques impliqués dans la réponse aux agents infectieux, et aura des implications considérables pour le développement de nouvelles stratégies de contrôle des maladies infectieuses.

Les 5 meilleures publications

1. Alcaïs A. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*. 2004; 427:636-640.
2. Baghdadi JE. et al. An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *J Exp Med*. 2006; 203:1679-84.
3. Alcaïs A. et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. *Nat Genet*. 2007; 39:517-522.
4. Alcaïs A. et al. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest*. 2009; 119:2506-14.
5. Cobat A. et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J Exp Med*. 2009; 206:2583-91.