



## À la recherche de facteurs génétiques modificateurs dans les cardiomyopathies

### Résumé

Les cardiomyopathies sont associées à un large spectre phénotypique, selon leur profil évolutif et les atteintes cliniques associées. L'expression des gènes de cardiomyopathies est régulée par des régions promotrices et/ou amplificatrices (*enhancers*), et la présence de variations génétiques au sein de ces régions pourrait contribuer à cette variabilité. Dans l'étude citée en référence, McNally *et al.* ont analysé les profils épigénétiques et la conformation de la chromatine de cardiomyocytes et de tissus cardiaques, disponibles dans différentes bases de données, afin d'identifier les régions régulatrices de deux gènes majeurs de cardiomyopathies, *MYH7* et *LMNA* [1]. La recherche de variants dans ces régions a permis d'identifier un polymorphisme, le rs875908, localisé dans un *enhancer* de *MYH7* qui perturbe la fixation du facteur de transcription TBX5. La présence de ce variant a également été associée à une augmentation de l'expression du gène *MYH7* dans des cardiomyocytes et à un phénotype plus sévère chez les patients. Leur approche a permis d'identifier un modificateur génétique de cardiomyopathie, et pourrait s'appliquer à d'autres pathologies.

### Commentaire

La recherche de facteurs génétiques modificateurs prend une place de plus en plus importante dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies monogéniques. La réalisation de stratégies pangénomiques pour les identifier engendre une quantité importante de données dont la majorité reste difficilement interprétable, s'agissant de variants non codants (intergéniques ou introniques, par exemple).

© Servier Medical ART



Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, Paris, France.  
[louise.benarroch@inserm.fr](mailto:louise.benarroch@inserm.fr)

Dans son étude, l'équipe d'Elizabeth McNally a mis en place un pipeline d'analyses, accessible à tous, en utilisant les données de bases de données publiques afin d'identifier et d'annoter des variants non codants. Pour cela, ils ont notamment utilisé la base de données Encode, détaillant l'ensemble des éléments fonctionnels de l'ADN ; la base de données GnomAD, regroupant plus de 200 millions de variations identifiées par séquençage de génome et/ou d'exome et leurs fréquences dans la population générale et également GTEx, une base de données d'expression de gènes. Ils ont ainsi identifié un variant non codant au sein d'une région régulatrice d'un gène de cardiomyopathie (*MYH7*, codant une des chaînes lourdes de la myosine) qui altère son expression. Ils ont également validé l'effet de ce variant par l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9, et montré son association au degré de sévérité de l'atteinte cardiaque, en réalisant une étude rétrospective des données cliniques de patients. L'avantage de cette stratégie est qu'elle peut être appliquée à un grand nombre de pathologies et de gènes, permettant l'identification de facteurs génétiques modificateurs qui pourront aider à une meilleure stratification des essais cliniques mais aussi, *in fine*, à la prise en charge des patients, afin que celle-ci soit plus adaptée et personnalisée. ♦

### Looking for genetic modifying factors in cardiomyopathies

### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCE

1. Gacita AM, Fullenkamp DE, Ohiri J, Pottinger T, Puckelwartz MJ, Nobrega MA, McNally EM. Genetic variation in enhancers modifies cardiomyopathy gene expression and progression. *Circulation* 2021 ; 143 : 1302-16.