Substratum génétique et épigénétique de l'alcool-dépendance et autres addictions

Nicolas RAMOZ, PhD, HDR, INSERM
INSERM UMRS894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences
Université Paris-Descartes
Hôpital Sainte-Anne, Paris, France

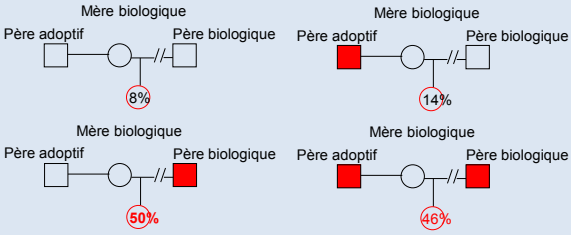
4ème Congrès de Recherche en Psychiatrie : Addictions et co-morbidités psychiatriques

Mercerdi 12 Octobre 2016
Albi

RAMOZ-INSERM U894

Familles recomposées et alcoolo-dépendance (AD)

Schuckit et al. (1972) Am J Psychiatry, 128(9):1132-6



Forte ségrégation enfant AD pour le parent biologique AD et pas avec le parent adoptif AD

Composante génétique de vulnérabilité à l'alcool

RAMOZ-INSERM U894

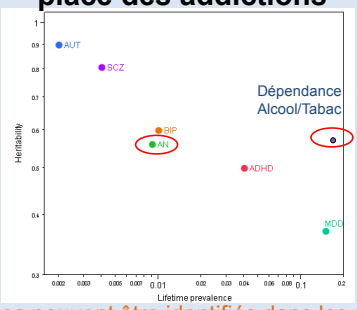
Composante génétique dans les troubles psychiatriques

Trouble	Héritabilité	Risque relatif
Autisme	0,80-0,90	50-100
Schizophrénie	0,80-0,84	8-10
Anorexie mentale	0,50-0,80	7-12
Bipolaire	0,60-0,70	7-10
Panique	0,50-0,60	3-8
Addictions Alcool/tabac	**0,30-0,60**	**4-8**
Anxiété	0,30-0,40	4-6
Dépression	0,28-0,40	2-3

Héritabilité du diabète de type 2: 0,2-0,8

RAMOZ-INSERM U894

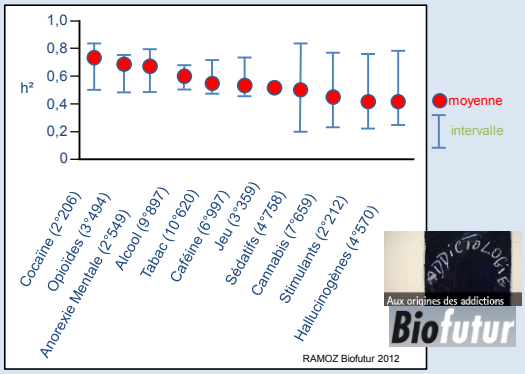
Facteurs génétiques en psychiatrie, place des addictions



Des gènes peuvent être identifiés dans les maladies psychiatriques tout comme dans le DT2

RAMOZ-INSERM U894

Composante génétique dans les addictions



RAMOZ-INSERM U894

Du cerveau, au neurone, au chromosome vers l'ADN et les gènes

Rechercher une aiguille dans une botte de foin

RAMOZ-INSERM U894

Méthodes d'identification des gènes

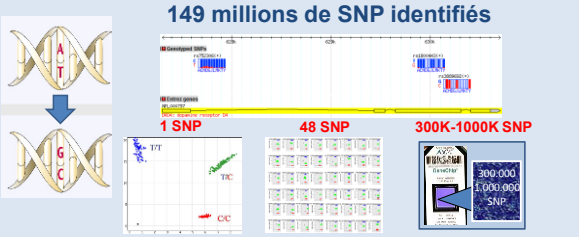
- Criblage du génome et analyse de liaison génétique : ***génétique inverse*** → *du gène à son produit «la protéine», vers l'identification de l'étiologie du trouble*
  - *Aucun argument a priori sur les gènes impliqués*
  - *Méthode : génotypage de marqueurs génétiques, « des balises identifiées et positionnées » sur le génome humain qui sont variables ou « polymorphismes »*
- Approche de gènes candidats : ***génétique classique*** → *du rôle d'une protéine vers son gène « muté » dans le trouble*
  - *Arguments en faveur de l'implication de gènes spécifiques*
    - *Sur la base de leur fonction dans une voie biologique*
    - *Sur la base de leur position dans des loci de vulnérabilité*
  - *Méthodes :*
    - *Séquençage du gène et recherche de mutations ou de variations*
    - *Génotypage de marqueurs génétique du gène et étude d'association*

Stratégies complémentaires qui nécessitent de grandes populations ou cohortes pour les études génétiques

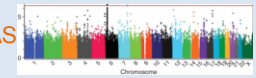
RAMOZ-INSERM U894

Allèle, polymorphisme unique ou SNP

149 millions de SNP identifiés

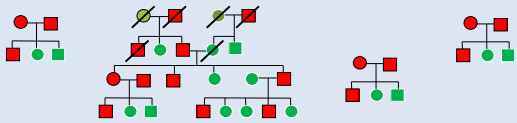


Etude pan-génomique ou GWAS



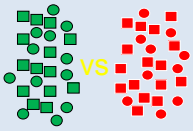
RAMOZ-INSERM U894

Etudes familiales ou cas-témoins



Problème : peu de familles avec des patients ayant une addiction participent

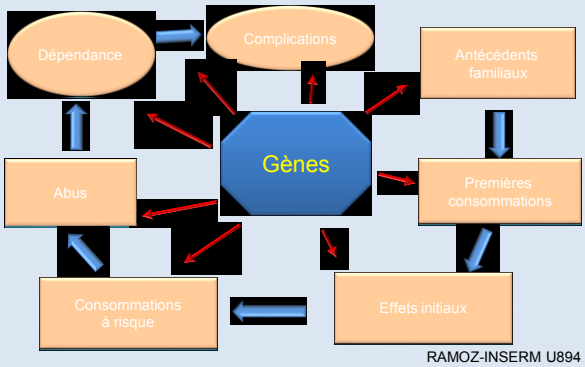
Témoins versus Patients



Méthode facile à mettre en place

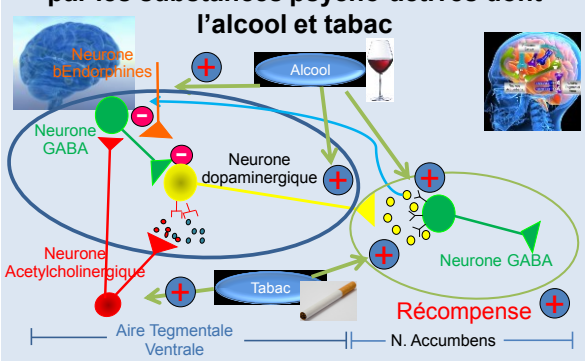
RAMOZ-INSERM U894

Facteurs génétiques des dépendances au tabac et à l'alcool



RAMOZ-INSERM U894

Voie biologique de la récompense perturbée par les substances psycho-actives dont l'alcool et tabac



RAMOZ-INSERM U894

Méta-analyse *DRD2* et alcoolo-dépendance (AD)

Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review

Bernard Le Foll[a], Alexandra Gallo[a], Yann Le Strat[c], Lin Lu[b] and Philip Gorwood[c] **Behavioural Pharmacology** 2009, 20:1–17

		Number of patients				Number of controls					
		A1+		A1−		A1+		A1−			
Reference	Total sample	N	Frequency	N	Frequency	N	Frequency	N	Frequency	Statistics (χ^2)	P
Blum et al., 1990	70	34	0.486	11	0.314	7	0.200	28	0.800	18.08	0
Bolos et al., 1990	97	23	0.237	74	0.763	16	0.165	81	0.835	0.80	0.370
Noble et al., 1991	92	33	0.359	15	0.163	9	0.098	83	0.783	13.64	0
Parsian et al., 1991	87	13	0.409	19	0.594	3	0.136	22	0.880	8.12	0.024
Blum et al., 1991	139	48	0.500	48	0.500	9	0.209	34	0.791	9.70	0.002
Comings et al., 1991	213	44	0.423	60	0.577	24	0.222	84	0.778	8.56	0.003
Comings et al., 1991	72	7	0.140	43	0.860	10	0.167	50	0.833	0.64	0.424
Cook et al., 1992	40	5	0.250	15	0.750	6	0.300	14	0.700	0.15	0.724
Goldman et al., 1992	82	14	0.204	32	0.696	13	0.361	23	0.639	0.39	0.589
Comings et al., 1993	92	7	0.078	85	0.922	7	0.078	83	0.922	0.00	1.000
Arcaro et al., 1993	92	21	0.428	28	0.571	7	0.183	36	0.837	7.18	0.007
Suarez et al., 1994	170	30	0.265	52	0.634	25	0.294	83	0.716	1.29	0.256
Comings et al., 1994	941	72	0.364	126	0.636	251	0.296	602	0.710	4.04	0.044
Gelernter et al., 1994	174	32	0.344	61	0.656	24	0.368	42	0.642	0.04	0.846
Gelernter et al., 1994	174	32	0.344	61	0.656	24	0.368	42	0.642	0.04	0.846
Cruz et al., 1995	75	34	0.895	4	0.105	22	0.840	5	0.159	0.46	0.500
Neiswanger et al., 1995	42	23	0.559	23	0.442	4	0.133	26	0.867	12.00	0.001
Chen et al., 1996	196	37	0.189	159	0.811	27	0.689	12	0.311	0.05	0.822
Chen et al., 1996	196	107	0.677	51	0.323	27	0.689	12	0.311	0.05	0.822
Hamp et al., 1996	210	34	0.381	63	0.649	39	0.346	74	0.655	0.01	0.906
Ebstein et al., 1997	127	30	0.428	40	0.571	11	0.233	36	0.766	5.45	0.019
Hietala et al., 1997	130	30	0.428	40	0.571	11	0.233	36	0.766	5.45	0.019
Chen et al., 1997	416	136	0.680	65	0.320	133	0.634	80	0.376	1.40	0.236
Kono et al., 1997	193	59	0.550	41	0.410	79	0.634	34	0.366	0.40	0.527
Ishiguro et al., 1998	361	145	0.694	64	0.306	95	0.559	67	0.441	6.89	0.009
Ohtsuka et al., 1998	187	59	0.515	56	0.485	50	0.507	48	0.493	0.00	0.979
Sander et al., 1998	473	59	0.319	211	0.681	50	0.507	113	0.493	0.00	0.979
Gelernter and Kranzler 1999	299	48	0.300	112	0.700	45	0.331	91	0.669	0.39	0.849
Gelernter et al., 1999	299	48	0.300	112	0.700	45	0.331	91	0.669	0.39	0.849
Gorwood et al., 2000A	162	44	0.389	69	0.611	20	0.408	29	0.592	0.05	0.822
Arcaro et al., 2000	126	37	0.536	32	0.464	31	0.544	26	0.456	0.01	0.922
Gorwood et al., 2000b	126	18	0.209	68	0.791	36	0.486	38	0.513	1.46	0.197
Rao et al., 2001	224	51	0.455	61	0.544	42	0.394	65	0.605	0.39	0.534
Bergen et al., 2001	339	67	0.499	68	0.501	43	0.358	77	0.642	2.70	0.099
Lu et al., 2001	182	78	0.773	23	0.227	56	0.447	30	0.353	3.44	0.063
Anghelescu et al., 2001	341	88	0.362	155	0.638	35	0.357	63	0.643	0.01	0.951
Gorwood et al., 2000c	159	34	0.680	16	0.320	38	0.717	15	0.283	0.17	0.680
Shaikh et al., 2001	159	34	0.680	16	0.320	38	0.717	15	0.283	0.17	0.680
Arinami et al., 1993	113	84	0.692	34	0.308	51	0.680	24	0.400	0.66	0.397
Total	8207	899	0.137	2919	0.863	377	0.084	2379	0.915		

40 études sur 10 années pour la dépendance à l'alcool et le marqueur génétique DRD2 TaqIA (5305 patients vs 3934 contrôles): Chi^2=29,89 $p=4,6x10^{-8}$ Odds Ratio=1,31 & risque de 11%

RAMOZ-INSERM U894

Polymorphisme DRD2 TaqIA localisé dans un nouveau gène : *ANKK1*

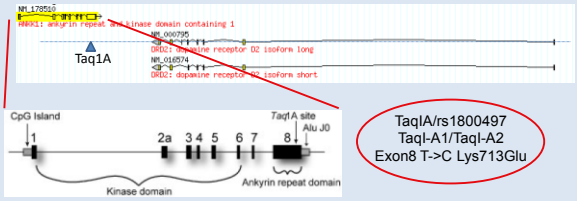
The 3′ region of the *DRD2* gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia

Caroline Dubertret[a,b], Laurent Gouya[c], Naima Hanoun[b], Jean-Charles Deybach[c], Jean Adès[b,d], Michel Hamon[b], Philip Gorwood[b,d,e]

Schizophrenia Research 67 (2004) 75–85

Identification and Characterization of ANKK1: A Novel Kinase Gene Closely Linked to DRD2 on Chromosome Band 11q23.1

Matt J. Neville,* Haine C. Johnstone, and Robert T. Walton



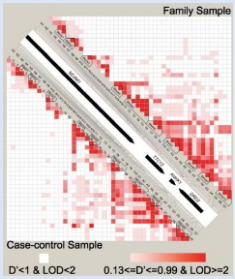
TaqIA/rs1800497
TaqI-A1/TaqI-A2
Exon8 T->C Lys713Glu

RAMOZ-INSERM U894

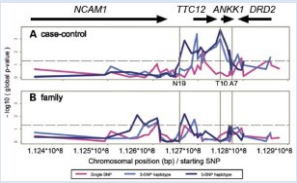
2007 : 1ère association alcoolo-dépendance et *ANKK1*

Association of haplotypic variants in *DRD2*, *ANKK1*, *TTC12* and *NCAM1* to alcohol dependence in independent case–control and family samples

Bao-Zhu Yang[1,7], Henry R. Kranzler[8], Hongyu Zhao[2,3], Jeffrey R. Gruen[3,4,6], Xingguang Luo[1,2] and Joel Gelernter[1,2] *Human Molecular Genetics, 2007, Vol. 16, No. 23* 2844–2853



1615 sujets dans 632 familles:
319 Africain Américain [AA] et
313 Européen Américain [EA]



RAMOZ-INSERM U894

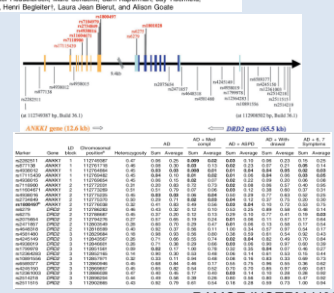
Confirmation de l'association AD avec *DRD2* et *ANKK1*

Family-Based Association Analyses of Alcohol Dependence Phenotypes Across *DRD2* and Neighboring Gene *ANKK1*

Alcoholism: Clinical and Experimental Research Vol. 31, No. 10 October 2007

Laurie M. Lick, Jeff L. Wang, Jevon Hunter, Hazi Aliev, Anthony Hinrichs, Sarah Bertelsen, John P. Budde, Eliana L. Goldstein, Daniel Kaplan, Howard J. Edenberg, John Nurnberger Jr., Victor Hesselbrock, Marc Schuckit, Sam Kuperman, Jay Tischfield, Bernice Porjesz, Henri Begleiter†, Laura Jean Bierut, and Alison Goate

219 familles caucasiennes (n = 1923) Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA)



RAMOZ-INSERM U894

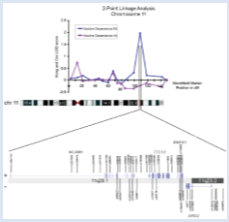
Gène *ANKK1* aussi associé à la dépendance au tabac

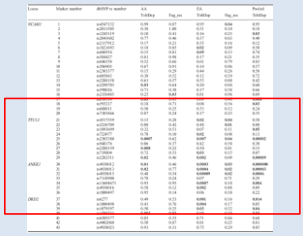
Haplotype spanning *TTC12* and *ANKK1*, flanked by the *DRD2* and *NCAM1* loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations

Joel Gelernter[1,2,3,4,*], Yi Yu[5], Roger Weiss[7,8,11], Kathleen Brady[12], Carolien Panhuysen[5,6], Bao-zhu Yang[1,4], Henry R. Kranzler[13] and Lindsay Farrer[5,6,7,9,3]

Human Molecular Genetics, 2006, Vol. 15, No. 24 3498–3507

1615 sujets chez 632 familles: 319 Africain-Américains (AA) &313 Européen-Américains (EA)





RAMOZ-INSERM U894

Gène *ANKK1* aussi associé à la dépendance à l'héroïne

ANKK1, *TTC12*, and *NCAM1* Polymorphisms and Heroin Dependence

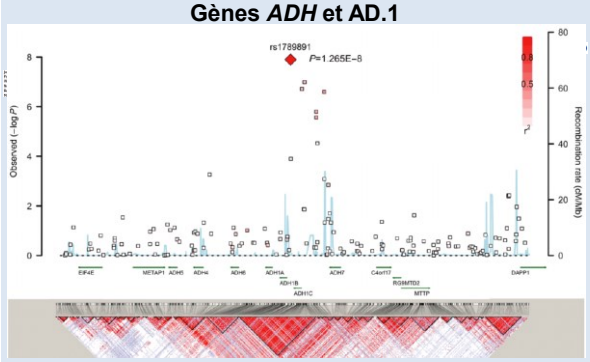
1°459 patients Australiens, et 1°495 sujets Australiens non-AD, ni dépendants à des drogues

Gene	SNP	SNP Location[a]	Minor Allele	P Value: Heroin-Dependent Cases vs ATR Controls[b]	P Value: Heroin-Dependent Cases vs Neighborhood Controls
NCAM1	rs4492854	112488744	G	.18	.007
	rs11214946	112611738	A	.05	.31
	rs587761	112615990	A	.55	.005
	rs2186798	112633271	C	.04	.06
TTC12	rs2303380	112193919	G	.19	.005
	rs10891536	112114838	G	.03	.01
	rs4938009	112136138	A	.03	.005
	rs718804	112139985	G	.08	.14
	rs7130431	112143433	A	.12	<.001
	rs12364575	112146936	G	.04	.001
ANKK1	rs877137	112161540	A	.12	.001
	rs877138	112161718	G	.04	<.001
	rs12360992	112168110	C	.25	.001
	rs4938013	112169680	A	.07	<.001
	rs2734849	112173370	G	.30	.002
	rs2734848	112175584	G	.02	.008
	rs1800497	112179038	T	.30	.12
DRD2	rs2234689	112183693	G	.03	.007
	rs1554929	112183914	A	.34	.001
	rs2440390	112183988	A	.17	.009
	rs1076563	112801119	A	.11	.003
	rs7125415	112815891	A	.01	.22

Interactions biologiques DRD2 et ANKK1 et action dans les addictions à des substances

RAMOZ-INSERM U894

Gènes *ADH* et AD.1



rs1789891 est entre *ADH1B* et *ADH1C* dont rs1693482/ (Arg272Gln), est aussi associé à l'AD

RAMOZ-INSERM U894

Gènes *ADH* et AD.2

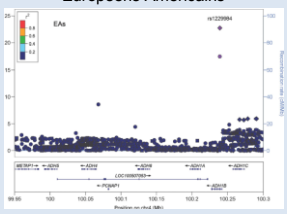
Genome-wide association study of alcohol dependence: significant findings in African- and European-Americans including novel risk loci

Molecular Psychiatry (2014) 19, 41–49

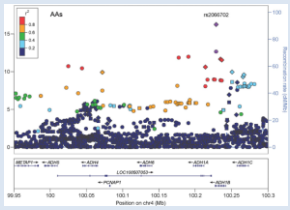
J Gelernter[1,2], HR Kranzler[3], R Sherva[4], L Almasy[5], R Koesterer[4], AH Smith[1], R Anton[6], UW Preuss[7], M Ridinger[8], D Rujescu[7], N Wodarz[8], P Zill[8], H Zhao[10,11] and LA Farrer[12,13]

16087 sujets

Européens Américains



Africains Américains



Réplication de variants de *ADH1B* et *ADH1C* associés à l'AD, gènes impliqués dans la dégradation de l'alcool

RAMOZ-INSERM U894

Conclusions Génétique des dépendances à l'alcool

- Plusieurs gènes, *DRD2* & *ANKK1*, *ADH* et *ALDH* sont associés à des comportements addictifs à l'alcool ou à d'autres substances
- Possibles interaction gène-gène, ex DRD2, ANKK1

➢ Besoin d'évaluer les interactions gène-gène de la voie de la dopamine (DAT1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5 et COMT1)

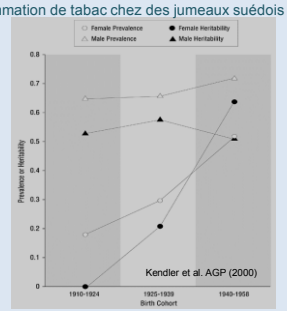
➢ Considérer l'environnement, l'âge de début , l'initiation, le niveau de consommation, la persistance et les effets ressentis à la première consommation

RAMOZ-INSERM U894

L'héritabilité et l'environnement

- La famille,
- Les modes de vie,
- La culture,
- La société,
- L'environnement biologique et écologique

Consommation de tabac chez des jumeaux suédois



L'environnement a un impact sur l'héritabilité et… sur la génétique ?

RAMOZ-INSERM U894

Diversité, variants, polymorphismes génétiques seulement ?

Les facteurs environnemetaux ont un impact sur l'héritabilité !

Vrais jumeaux, même ADN et pourtant si différents

Tout n'est pas inscrit dans notre génome !
Et il n'y a pas de fatalité !

RAMOZ-INSERM U894

Epigénétique et addiction

Changements d'expression des gènes qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations, sans faire appel à des mutations de l'ADN, et influencés par l'environnement et l'histoire de l'individu

1/Méthylation/modification chimique de l'ADN
=>module la fixation des facteurs de transcription et d'expression des gènes

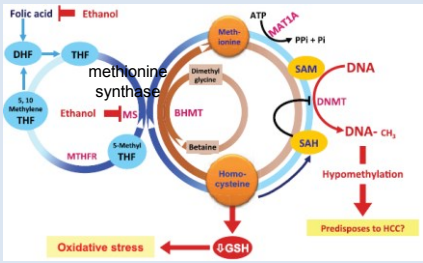
2/Modification chimique des histones entourant l'ADN
=>modifie l'accès au gène

3/Petits et longs ARN non-codants
=>dégrade l'ARN et inhibe sa traduction

Modulation de l'expression des gènes avec une réduction de l'expression génique ~75% des cas

RAMOZ-INSERM U894

Action de l'alcool sur l'épigénétique



AD chronique
↓
Hypométhylation
↓
Hépatocarcinomes

Profils de méthylation secondaires à la prise d'alcool et pourraient apparaître durant l'addiction, le craving ou le sevrage

RAMOZ-INSERM U894

Epigénétique, méthylome et AD

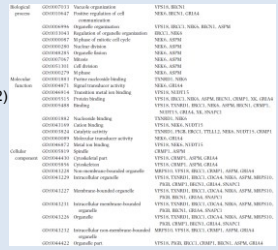
Genome-wide DNA methylation analysis in alcohol dependence

Ruiling Zhang[1,#], Qin Miao,[1,#], Chuansheng Wang[1], Rongrong Zhao[1], Wenqiang Li[1], Colin N. Haile[1,2], Wei Hao[1] & Xiang Yang Zhang[1,4]

Addiction Biology, 18, 392–403

Methylome sur lymphocytes, 63 AD vs 65 contrôles

50 îlots CpG hymométhylés dont :
Alcool déshydrogénase 1A (ADH1A), ADH7
Aldéhyde déshydrogénase 3B2 (ALDH3B2)
Cytochrome P450 2A13 (CYP2A13)



Implication de gènes des *ADH* et *ALDH*
Identification de nouveaux gènes candidats à l'AD

RAMOZ-INSERM U894

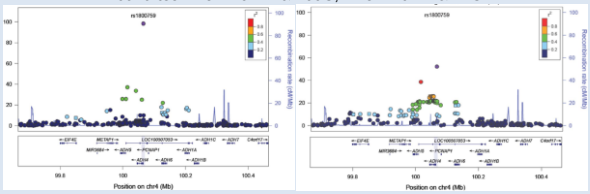
AD, variants génétiques et epigénétiques

Identification of methylation quantitative trait loci (mQTLs) influencing promoter DNA methylation of alcohol dependence risk genes

Huiping Zhang · Fan Wang · Henry R. Kranzler · Can Yang · Hongqin Xu · Zuoheng Wang · Hongyu Zhao · Joel Gelernter

Hum Genet (2014) 133:1093–1104

2 cohortes AAs: 129 AD & 139C; EAs: 129AD & 14C



rs1800759 (associé à l'AD) & CpG cg12011299 du gène *ADH4*
3 mQTL rs2173201, rs4147542 & rs4147541 dans *ADH1B-AHD1C associés à AD*

Des variants non-codant peuvent influencer le niveau de mutation d'îlots CpG au voisinage de gènes candidats

RAMOZ-INSERM U894

Conclusion épigénétique

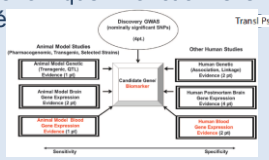
•Addictions : modèles naturels pour comprendre l'épigénétique
•Nombreux mécanismes mis en jeu, spécifique de types cellulaires, de régions cérébrales et qui peuvent intervenir à des temps spécifiques de développement
•Transmission transgénérationnelle possible des signatures épigénétiques
•Possibilité d'identifier des biomarqueurs de la maladie ou de la réponse à un traitement

Réconsiliation de l'inné, les facteurs génétiques, génome et ADN, et de l'acquis avec l'épigénomique, cela ouvre le champs des possibles des traitements

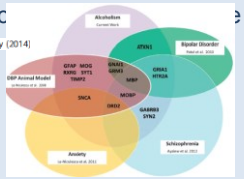
RAMOZ-INSERM U894

Conclusions

•Identifications de gènes du mésusage de l'alcool : *voie du métabolisme de l'éthanol, voie des neurotransmetteurs de la motivation dopamine (et nicotine)*
•Caractérisation de nouvelles voies biologiques associées à l'alcool grâce aux GWAS
•Implication forte de l'épigénétique
•Génomique fonctionnelle co
pré



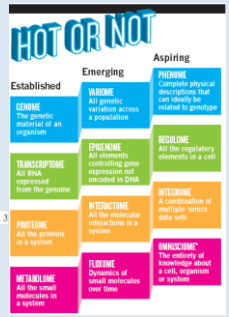
Transl Psychiatry (2014)



Retour vers le patient et la clinique pour une évaluation plus exhaustive (comorbidité, neurophychologie, cognitive)

RAMOZ-INSERM U894

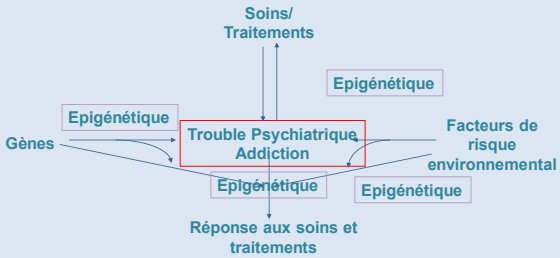
Perspectives (1) : le tout omique



Un exome, 2500 euros maintenant
Transcriptome
Protéome
Métabolome
Pharmacogénomique

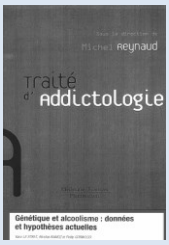
RAMOZ-INSERM U894

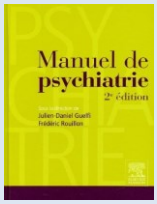
Perspectives (2) : gène, environnement, soins et traitements des addictions



RAMOZ-INSERM U894

Perspectives (3) : Lectures





RAMOZ-INSERM U894

Remerciements

INSERM U894 (ex U675)
Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris
Pr Philip Gorwood, PUPH, PhD
Pr Frédéric Rouillon, PUPH
Pr Frédéric Limosin, PUPH

Hôpital Louis Mourier, Colombes
Pr Caroline Dubertret, PUPH, PhD
Pr Jean Adès, PUPH
Dr Yann Le Strat, MCUPH

Hôpital Paul Brousse, VilleJuif
Pr Henri-Jean Aubin, PUPH

RAMOZ-INSERM U894