



Swiss Institute of
Bioinformatics

**Tracking the “social networks” of genes disrupted in complex diseases:
Media release in English**

**Maladies complexes: traquer les «réseaux sociaux» de gènes: Communiqué de
presse en français**



Swiss Institute of
Bioinformatics

MEDIA RELEASE

Tracking the “social networks” of genes disrupted in complex diseases

Lausanne, 9 March 2016 - Your personal risk of developing complex diseases such as diabetes, depression or cancer is influenced in part by genetic variants, that is, letters in your DNA sequence that differ between people. These variants disrupt networks of interacting genes in different tissues of your body, two studies published in *Nature Methods* and *PLoS Computational Biology* found. Innovative software tools allowed the scientists to construct accurate “maps” of gene networks for about 400 different human cell and tissue types, ranging from immune cells to brain tissues, whereas previous studies were limited to just one or few tissues. Each of these networks describes hundreds of thousands of regulatory interactions among thousands of genes, giving the first global view of the “control system” of diverse cells and tissues. The team found that genetic variants disrupt components of these networks in disease-specific tissues, giving new insights on disease mechanisms which may lead to targeted treatments that are more effective and have fewer side-effects for the patient. The project was spearheaded by researchers from the newly formed Department of Computational Biology (DCB) at the University of Lausanne (UNIL) and the SIB Swiss Institute of Bioinformatics, in collaboration with researchers from the University Hospital of Lausanne (CHUV) and the Broad Institute of MIT and Harvard.

Advances in genome-sequencing and related technologies have given rise to large studies that compare genetic variants between healthy people and people with a given condition. These studies have successfully identified thousands of genetic variants that are linked to different diseases. However, the mechanisms by which these variants influence disease processes remain mostly unknown, which is currently hindering progress to developing better diagnostic tests and personalized treatments for patients.

Daniel Marbach, David Lamparter and Prof. Sven Bergmann (SIB, UNIL), in collaboration with Prof. Zoltán Kutalik (SIB, CHUV, UNIL) and Prof. Manolis Kellis (MIT), have now mapped networks of interacting genes that are perturbed by disease variants with unprecedented resolution across hundreds of human cell types and tissues.

Poorly understood regulatory regions

“The challenge is that over 90% of disease variants lie outside of genes, in regions of the genome that are still poorly understood” Marbach says. “These regions can have regulatory functions, which are sometimes disrupted by genetic variants. Things get even more complicated as the regulatory relationships may vary between different tissue types. For example, a certain gene may activate another one in the liver, but not in the heart.”

The team thus tackled the ambitious task of creating accurate “maps” of the regulatory networks that control the activity of genes in a given tissue. Data from an international research consortium (FANTOM) coupled with novel analysis techniques allowed them to create the largest collection of such networks to date, describing the regulatory interactions among over 19,000 genes in close to 400 human cell types and tissues. The study thus gives the first comprehensive view of the regulatory systems across a broad range of cells and tissues.

Taking inspiration from social networks

The underlying hypothesis was that genetic variants may impact genes that are connected within regulatory networks of tissues that are specific to certain diseases. To test their hypothesis, the researchers employed techniques similar to those applied to social networks to gain information about users on the basis of their interconnections. But in this case, they used biological networks to gain information about genes that can lead to diseases.

In a large study including genetic data for diverse neurodegenerative, psychiatric, immune-related, cardiovascular and metabolic disorders, the researchers found that disease variants often affect groups of genes that were densely interconnected within regulatory networks, confirming their hypothesis. Moreover, these affected network components pinpointed with remarkable precision cell types or tissues that are implicated in disease processes. “For example, people with schizophrenia were found to have genetic variants that perturb interacting genes in brain tissues that are responsible for cognitive and emotional behavior, while genetic variants associated with obesity impact genes that interact in tissues of the intestinal system” Marbach says.

Towards better targeted treatments

“Our work shows that accurate maps of gene networks for different tissues will be of tremendous value to advance our understanding of how diseases start and progress, which is essential to design targeted treatments and to identify patient groups that respond to these treatments in a personalized medicine setting,” concludes Prof. Bergmann.

Developing and applying novel methods for the integrative analysis of large-scale biological and clinical data is at the heart of the *Computational Biology Group* at the DCB (www.unil.ch/cbg), which is led by Prof. Bergmann. Yet, the recent significant progress published in the two companion papers would not have been possible without the close collaboration with Prof. Kutalik, a statistical geneticist. Both researchers are also members of the SIB Swiss Institute of Bioinformatics and a growing community of computational biologists in Lausanne.

References:

- Marbach, D., Lamarter, D., Quon, G., Kellis, M., Kutalik, Z. & Bergmann, S. Tissue-specific regulatory circuits reveal variable modular perturbations across complex diseases. *Nature Methods*, in press (2016). doi:10.1038/nmeth.3799
 - Link to paper: <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.3799>
 - Website: <http://regulatorycircuits.org>
- Lamarter, D., Marbach, D., Rico, R., Kutalik, Z. & Bergmann, S. Fast and rigorous computation of gene and pathway scores from SNP-based summary statistics. *PLoS Computational Biology* 12, e1004714 (2016). doi:10.1371/journal.pcbi.1004714
 - Link to paper: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004714>
 - Website: <http://www2.unil.ch/cbg/index.php?title=Pascal>



Photo credit : [Valdo Peixoto](#) and Daniel Marbach

About SIB Swiss Institute of Bioinformatics

The SIB Swiss Institute of Bioinformatics is an academic not-for-profit foundation. Its mission is to lead and coordinate the field of bioinformatics in Switzerland. Its data science experts join forces to advance biological and medical research and enhance health by i) providing the national and international life science community with a state-of-the-art bioinformatics infrastructure, including resources, expertise and services; ii) federating world-class researchers and delivering training in bioinformatics. It includes some 60 world-class research and service groups and some 700 scientists in the fields of genomics, transcriptomics, proteomics, evolution, population genetics, systems biology, structural biology, biophysics and clinical bioinformatics.

www.sib.swiss

MEDIA CONTACT

<p>Daniel Marbach University of Lausanne, Department of Computational Biology Rue du Bugnon 27 1011 Lausanne +41 78 966 31 68 daniel.marbach@unil.ch</p>
<p>Sven Bergmann University of Lausanne, Department of Computational Biology Rue du Bugnon 27 1011 Lausanne +41 21 692 54 52 sven.bergmann@unil.ch</p>
<p>SIB Swiss Institute of Bioinformatics SIB Communications Quartier Sorge - Bâtiment Génopode CH-1015 Lausanne +41 21 692 40 54 Communication@isb-sib.ch</p>

Communiqué de presse

Maladies complexes: traquer les «réseaux sociaux» de gènes

Lausanne, le 9 mars 2016 - Chaque individu a un risque bien personnel de développer une maladie dite complexe, telle que le diabète, la dépression ou encore le cancer. Ce risque est en partie influencé par les variants génétiques, soit des lettres présentes dans la séquence d'ADN qui diffèrent d'une personne à l'autre. Deux études menées par des chercheurs du nouveau Département de biologie computationnelle de la Faculté de biologie et de médecine de l'UNIL démontrent comment ces variants ont le pouvoir de désorganiser des réseaux de gènes dans différents tissus de notre corps. Les résultats sont à découvrir dans les revues «Nature Methods» et «PLOS Computational Biology».

Les progrès réalisés grâce au séquençage du génome humain ont donné naissance à de grandes études qui comparent notamment les variant génétiques entre des individus sains et des individus malades. Ces études ont permis d'identifier avec succès des milliers de variants génétiques qui ont un lien avec différentes maladies. Toutefois, les mécanismes grâce auxquels ces variants sont capables d'influencer le développement d'une pathologie donnée demeurent encore mal compris, freinant ainsi la mise sur pied de tests diagnostiques plus performants et de traitements plus personnalisés pour les patients.

Daniel Marbach, David Lamparter et le Prof. Sven Bergmann, chercheurs au Département de biologie computationnelle (DBC) de la FBM et à l'Institut suisse de bioinformatique (SIB), en collaboration avec Zoltán Kutalik (FBM-CHUV-SIB), le Massachusetts Institute of Technology (MIT) et l'Université d'Harvard, ont cartographié des réseaux de gènes interactifs dont l'activité est perturbée par les variants génétiques dans des centaines de types de cellules et de tissus humains.

Des régions régulatrices encore mal comprises

«Le challenge réside dans le fait que plus de 90% des variants génétiques se situent en dehors des gènes, dans des régions du génome qui sont encore mal comprises», explique Daniel Marbach, chercheur FNS au DBC et premier auteur de l'étude publiée dans *Nature Methods*. «Ces régions peuvent avoir des fonctions régulatrices, qui sont parfois interrompues par les variants génétiques. Les choses se compliquent encore davantage étant donné que la fonction régulatrice peut varier entre différents types de tissus. Par exemple, un certain gène peut en activer un autre dans le foie, mais pas dans le cœur».

L'équipe s'est alors fixé comme objectif de créer des «cartes» précises des réseaux de régulation qui contrôlent l'activité des gènes dans une cellule ou un tissu donné. En couplant les données d'un consortium de recherche international (FANTOM) avec les nouvelles techniques d'analyse, les chercheurs sont parvenus à constituer des cartes précises des réseaux de gènes pour environ 400 types différents de cellules et tissus humains - soit la plus large collection à ce jour - allant des cellules immunitaires aux tissus cérébraux, alors que jusqu'à présent les études étaient limitées à un, voire quelques tissus. Chacun de ces réseaux décrit des centaines de milliers d'interactions régulatrices parmi plus de 19'000 gènes, donnant ainsi une première vision globale du «système de contrôle» de ces divers cellules et tissus.

Les réseaux sociaux pour modèle

L'hypothèse consistait à dire que les variants génétiques peuvent perturber des gènes interconnectés dans les réseaux de régulation de tissus spécifiques à certaines maladies. Afin de la vérifier, les scientifiques ont employé des techniques similaires à celles appliquées aux réseaux sociaux pour obtenir des informations sur les utilisateurs en se basant sur leurs interconnexions. En d'autres termes, ils ont employé des réseaux biologiques pour obtenir des informations sur les gènes responsables de pathologies.

En s'intéressant aux données génétiques pour diverses maladies neurodégénératives, psychiatriques, immunitaires, cardiovasculaires et métaboliques, les chercheurs ont découvert que les variants affectaient souvent des groupes de gènes étroitement interconnectés dans des réseaux de régulation, confirmant ainsi leur hypothèse. Qui plus est, les composants du réseau affecté indiquaient avec précision les types de cellules ou tissus impliqués dans le processus pathologique. «Par exemple, les patients souffrant de schizophrénie ont des variants génétiques qui perturbent des gènes du tissu cérébral responsable du comportement cognitif et émotionnel, alors que des variants génétiques associés à l'obésité interfèrent avec des gènes qui interagissent dans les tissus du système intestinal», détaille Daniel Marbach.

Vers des traitements thérapeutiques plus ciblés

«Nos travaux démontrent que des cartes précises des réseaux de gènes pour différents tissus revêtent une importance capitale pour mieux comprendre le démarrage et la progression des maladies, un facteur essentiel pour élaborer des traitements plus efficaces et plus ciblés avec moins d'effets secondaires pour le patient», conclut le Prof. Sven Bergmann, qui dirige le Groupe de biologie computationnelle au DBC.



Crédit photo: [Valdo Peixoto](#) et Daniel Marbach



A propos du SIB

Le SIB Institut Suisse de Bioinformatique est une fondation académique sans but lucratif et d'utilité publique fédérant les activités dans le domaine de la bioinformatique en Suisse. Sa mission est de fournir ressources et expertise de classe mondiale à la communauté des sciences de la vie, tant au niveau national qu'international. Il a une longue tradition dans le développement de logiciels de pointe et de bases de données annotées avec soin, telles qu'UniProtKB/Swiss-Prot, la source d'informations sur les protéines la plus utilisée au monde. Le SIB assure également de l'enseignement, du support en analyse de données et une recherche en bioinformatique de premier plan.

Le SIB fédère environ 60 groupes de recherche et de service, soit environ 700 scientifiques, reconnus internationalement dans les domaines de la génomique, la transcriptomique, la protéomique, l'évolution, la génétique des populations, la biologie des systèmes, la biologie structurale, la biophysique et la bioinformatique clinique. Ces groupes sont répartis dans les cantons suisses de Bâle, Berne, Fribourg, Genève, Vaud, Zurich et du Tessin.

www.sib.swiss

Contact:

<p>Daniel Marbach University of Lausanne, Department of Computational Biology Rue du Bugnon 27 1011 Lausanne +41 78 966 31 68 daniel.marbach@unil.ch</p>

<p>Sven Bergmann University of Lausanne, Department of Computational Biology Rue du Bugnon 27 1011 Lausanne +41 21 692 54 52 sven.bergmann@unil.ch</p>
--

<p>SIB Swiss Institute of Bioinformatics</p>

<p>SIB Communications Quartier Sorge - Bâtiment Génopode CH-1015 Lausanne +41 21 692 40 54 Communication@isb-sib.ch</p>
--