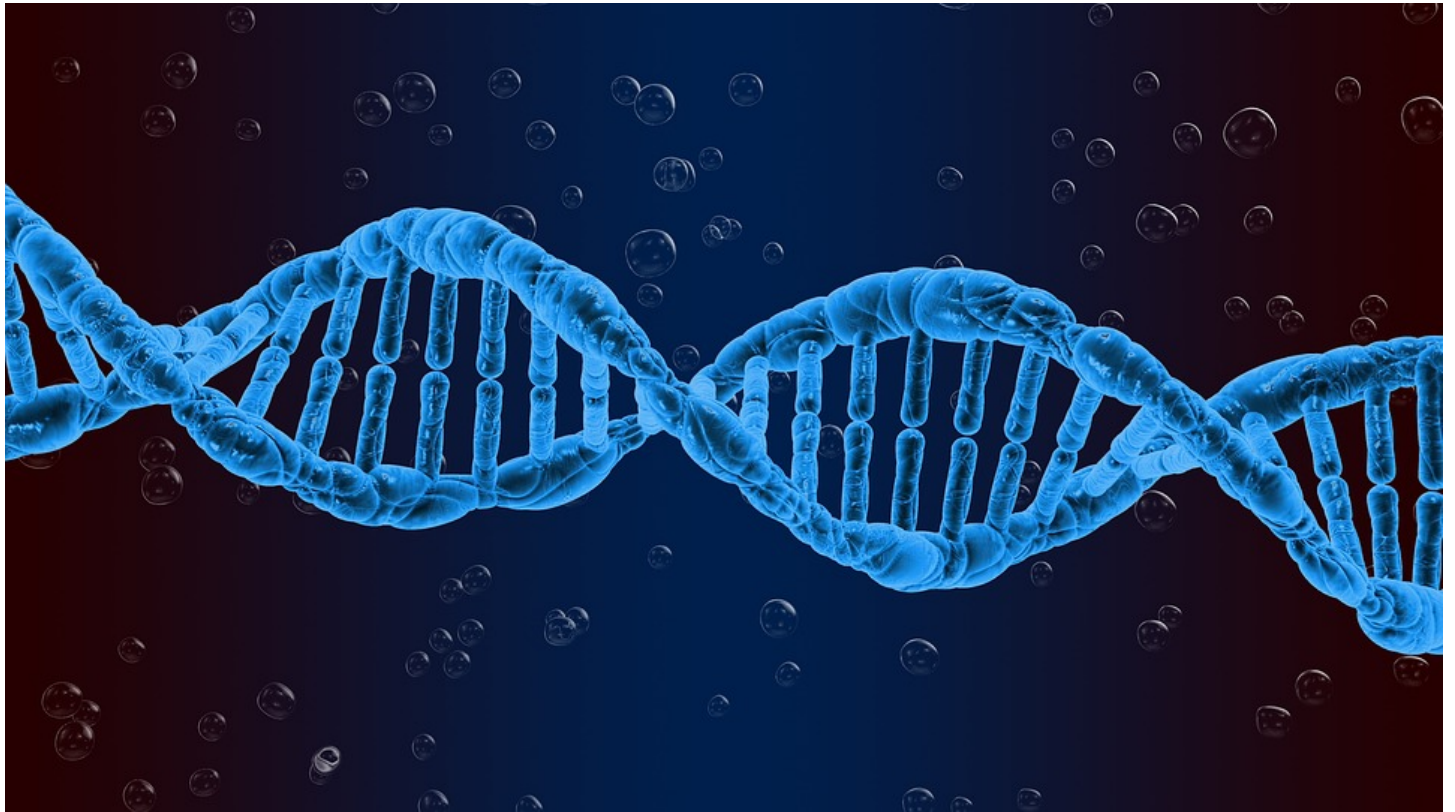


Une analyse massive redéfinie la carte des racines génétiques de l'autisme

Ce texte est une traduction libre d'un article paru dans le magazine Spectrum News :

Massive analysis refines map of autism's genetic roots de Nicholette Zeliadt / December 2018

La plus grande analyse génétique de tissus cérébraux postmortem à ce jour a permis de cartographier quand et où les gènes sont activés et désactivés tout au long de la vie - et comment cette expression est altérée dans l'autisme.



Les chercheurs ont publié un trio d'articles ce jeudi dans Sciences 1, 2, 3.

Les études proviennent d'un effort de collaboration appelé PsychENCODE, lancé en 2015 et impliquant 15 institutions.

Les chercheurs ont analysé les tissus cérébraux post mortem de plus de 2000 personnes, incluant environ 50 avec autisme. Ils ont séquencé RNA pour déterminer quels gènes sont exprimés dans l'échantillon. Ils ont également examiné les modèles d'étiquette chimique de l'ADN, et sur les protéines qui l'enroulent pour identifier les régions du

génomique qui contrôlent l'expression des gènes.

«Nous utilisons [cela] pour obtenir de nouvelles informations sur les types de cellules, les points de temps et les processus biologiques affectés par les troubles neuropsychiatriques»

a déclaré Nenad Sestan, professeur de neurosciences à l'Université de Yale, qui a dirigé l'une des études.

L'étude de Sestan décrit l'expression des gènes dans 16 régions du cerveau, du stade prénatal à l'âge adulte. Les chercheurs ont trouvé que les gènes de l'autisme sont généralement plus actifs durant le développement mi-fœtal, dans les neurones excitateurs localisés tout au fond du cortex cérébral, la couche externe du cerveau.

Une autre étude décrit la manière dont les gènes sont exprimés dans le cerveau de personnes autistes, schizophrènes ou bipolaires. Les chercheurs rapportent que ces conditions sont distinctes les unes des autres dans la façon dont l'ARN est reconstitué après l'expression d'un gène.

Une troisième étude établit des références croisées entre les données d'expression génique et les variations des séquences génétiques afin de déterminer les facteurs qui contrôlent l'expression génique dans le cerveau.

«C'est une quantité incroyable d'informations complexes», déclare Karoly Mirnics

directrice de l'Institut Munroe-Meyer de génétique et de réadaptation de l'Université du Nebraska à Omaha, qui n'a participé à aucune de ces études.

« Il fournit un ensemble infini de données pour générer des hypothèses vérifiables. »

Des modèles spécifiques aux cellules

Sestan et ses collègues ont analysé l'expression des gènes dans 60 cerveaux âgés de 5 semaines après la conception à 64 ans. Les échantillons de cerveau comprenaient diverses zones du cortex cérébral ainsi que des régions plus profondes telles que le cervelet, l'hippocampe, l'amygdale et le striatum.

Pour un sous-ensemble de cerveaux, les chercheurs ont analysé l'expression des gènes dans des cellules uniques provenant de certaines des régions. Ils les ont utilisés pour

caractériser les modèles d'expression de types de cellules spécifiques, puis pour en déduire l'évolution de l'abondance de chaque type avec l'âge.

L'équipe a découvert deux périodes durant lesquelles l'expression du gène diffère nettement entre les régions du cerveau : environ 5 à 22 semaines après la conception et l'adolescence.

Il y a nettement moins de différences autour du moment de la naissance - un creux qui coïncide avec une activation généralisée des gènes qui définissent les cellules cérébrales matures. Les gènes impliqués dans l'activité et les ramifications neuronales, ainsi que dans la formation des synapses (jonctions neuronales) sont activés au cours de cette période dans toutes les zones du cerveau.

Les chercheurs ont regroupé des gènes présentant des profils d'expression similaires dans le temps ou dans l'espace en 73 «modules»; les gènes d'un même module sont présumés partager des fonctions similaires.

Ils ont croisé les modules avec une liste de 65 gènes fortement liés à l'autisme, ainsi que d'autres ayant des liens avec une déficience intellectuelle ou un retard de développement. Beaucoup de gènes, y compris TBR1, tombent dans un module appelé ME37. La plupart des gènes de ce module agissent dans les neurones excitateurs d'une couche profonde du cortex cérébral au cours du développement prénatal.

« Cela nous dit quand et où la pathologie sous-jacente peut se produire », dit Sestan.

La signature de l'autisme

Dans l'étude comparant l'autisme à d'autres conditions, les chercheurs ont analysé le tissu cérébral post-mortem de 51 personnes autistes, 559 schizophrènes, 222 bipolaires et 936 sujets témoins. Ils se sont concentrés sur les cortex préfrontal et temporal, des parties du cortex cérébral impliquées dans les trois états.

L'étude s'appuie sur un rapport de février de la même équipe, de 700 cerveaux, qui avait révélé que les trois conditions partageaient des profils d'expression génique liés aux neurones et aux astrocytes, des cellules de soutien en forme d'étoile. Mais contrairement aux deux autres conditions, l'autisme implique l'activation de gènes dans la microglie - les cellules immunitaires du cerveau.

Le nouveau travail reproduit ces modèles dans un plus grand nombre de cerveaux. Et cela va encore plus loin en décrivant les niveaux d'expression d'isoformes, des

séquences alternées d'ARN produites à partir du même gène.

L'équipe a trouvé 767 isoformes produites à un niveau différent dans le cerveau autiste par rapport aux témoins. Parmi ceux-ci, environ 150 se chevauchent avec la schizophrénie, mais seulement 2 avec le trouble bipolaire. Ce chevauchement est inférieur à celui signalé dans l'étude de février.

«La dysrégulation isoforme semble être la marque de ces trois troubles cérébraux, tout en révélant la spécificité des différents troubles», déclare Hongjun Song

professeur de neurosciences à l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie, qui n'a participé à aucune de ces études. Les chercheurs devraient essayer de comprendre ce que font les isoformes spécifiques à l'autisme, dit-il.

Les chercheurs ont regroupé les gènes et les isoformes dans 90 modules présentant des profils d'expression similaires dans le cerveau. Les cerveaux autistes, schizophrènes et bipolaires partagent l'expression altérée de gènes ou d'isoformes dans cinq de ces modules. Les gènes de trois des modules ont tendance à être inhabituellement actifs: un module est impliqué dans l'inflammation et les deux autres fonctionnent dans des neurones excitateurs.

Trois autres modules ne sont fortement modifiés que dans le cerveau de l'autisme. L'un d'entre eux comprend un gène appelé RBFOX1, qui contrôle la manière dont les autres gènes sont découpés et découpés en isoformes.

«La réponse à l'interféron m'intrigue beaucoup dans l'autisme, car elle semble atteindre son maximum dès que nous avons des échantillons, vers l'âge de 2 ou 3 ans», déclare Michael Gandal

professeur adjoint de psychiatrie et de sciences du comportement à l'université de Californie, Los Angeles. Angeles, qui a co-dirigé l'étude.

« Cela nous suggère qu'il peut être lié à l'apparition de la maladie. »

Les facteurs de régulation

La troisième étude présente un atlas des régions régulatrices du génome, basé sur une analyse d'échantillons cérébraux de 1 866 adultes, dont 44 atteints d'autisme.

Pour construire l'atlas, les chercheurs ont analysé des données sur les niveaux d'expression des gènes dans diverses régions et cellules du cerveau, des variants d'ADN courants (ceux trouvés dans plus de 1% de la population), des étiquettes chimiques sur l'ADN et des complexes ADN-protéine ou la chromatine. L'atlas intègre également des données provenant de dépôts publics sur l'expression des gènes.

Ils ont utilisé ces données pour identifier 79 056 «activateurs» - régions du génome qui stimulent généralement l'expression des gènes - dans le cortex préfrontal. Ils ont également répertorié plus de 1,3 million de variantes de l'ADN qui influencent l'expression des gènes dans tout le cerveau.

Les chercheurs ont ensuite connecté les stimulateurs aux gènes qu'ils ciblent et aux protéines qui régulent l'expression des gènes. Ils ont utilisé cette information pour définir des réseaux qui contrôlent l'expression des gènes dans des types de cellules spécifiques.

«L'une des idées de ce consortium est de générer de grandes quantités de données moléculaires, puis de les lier à des variantes pour comprendre ce qu'elles font», déclare le chercheur principal Mark Gerstein

professeur d'informatique biomédicale à l'Université de Yale.

Les données des trois nouvelles études, ainsi que huit études associées publiées dans Science, sont disponibles via PsychENCODE. Les chercheurs prévoient de mettre à jour le référentiel avec de nouvelles données tous les six mois.

References:

1. Li M. et al. Science 362, eaat7615 (2018) PubMed
2. Gandal M.J. et al. Science 362, eaat8127 (2018) PubMed
3. Wang D. et al. Science 362, eaat8464 (2018) PubMed