

# Points communs génétiques entre autisme, troubles bipolaire et schizophrène



Cet article est organisé en deux parties : un résumé et une explication de l'article paru dans la revue Spectrum News « l'autisme partage une signature cérébrale avec la schizophrénie et les troubles bipolaires » suivi de la traduction complète de l'article.

## Résumé de l'article

L'origine des maladies psychiatriques et la manière dont elles apparaissent et se développent chez les individus concernés n'a à ce jour pas pu être identifiée clairement. Les données issues de la recherche tendent à démontrer qu'il existe des facteurs génétiques dans la transmission d'un risque accru de présenter un trouble schizophrène ou bipolaire. Autrement dit, le fait d'avoir des parents avec un trouble

schizophrène ou bipolaire augmente le risque d'être concerné par cette condition pour les enfants qui héritent du patrimoine génétique. Cependant ces facteurs génétiques n'ont pas pu être identifiés pour le moment.

De la même manière, on sait que les causes de l'autisme impliquent des facteurs génétiques. Le risque d'avoir un enfant autiste dans une famille ou un descendant ou un membre de la fratrie est concerné est 25 fois supérieur que dans une famille prise au hasard. L'analyse des cas de jumeaux montre qu'il y a 80 à 90 % de chance que les deux enfants soient autistes dans le cas de jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) pour 5 à 15 % dans le cas de jumeaux dizygotes (faux jumeaux). Or on sait que les vrais jumeaux partagent un génome identique.

Cet article publié dans la revue Spectrum News est un résumé d'une étude réalisée sur des tissus cérébraux postmortem et diffusée dans la revue Science. Cette étude s'est intéressée aux modèles d'expression génétique à l'intérieur des cerveaux des personnes autistes, schizophrènes et bipolaires. L'étude de l'expression génique consiste à caractériser et quantifier les produits d'expression de l'ADN de manière à identifier, dans un tissu, dans un état et à un moment donné du développement, les séquences actives et donc à révéler ainsi le niveau d'expression des gènes dont elles sont issues (les points communs génétiques entre différents troubles).

L'expression des gènes, encore appelée expression génique ou expression génétique, désigne l'ensemble des processus par lesquels l'information héréditaire stockée dans un gène est lue pour aboutir à la fabrication de molécules qui auront un rôle actif dans le fonctionnement cellulaire.

Même si toutes les cellules d'un organisme partagent le même génome, certains gènes ne sont exprimés que dans certaines cellules, à certaines périodes de la vie de l'organisme ou sous certaines conditions.

Il s'avère que la manière dont se manifestent les gènes est commune pour les personnes autistes, schizophrènes ou bipolaires. Il y a une activation des gènes dans les mêmes endroits du cerveau (les cellules en forme d'étoile appelées astrocytes) et une suppression des gènes qui fonctionnent au niveau des synapses.

Cette nouvelle étude publiée dans la revue Science reprend les données d'autres études et analyse les tissus de 50 personnes autistes, 159 personnes schizophrènes, 94 personnes avec troubles bipolaires, 87 personnes dépressives, 17 personnes alcooliques et 293 personnes sans conditions particulières. Les résultats montrent que les gènes s'expriment de la même manière chez les personnes autistes, schizophrènes

et bipolaires, mais pas chez les personnes alcooliques, dépressives ou sans conditions. Cette signature commune dans l'expression des gènes se retrouve au niveau du cerveau.

Les chercheurs ont regroupés les gènes spécifiques à un type de cellule ou à une fonction (par exemple tous les gènes qui contribuent à la communication entre les neurones) en modules. Ils ont découvert que les cerveaux des personnes autistes, schizophrènes et bipolaires ont un faible niveau d'expression des gènes dans trois des modules définis par l'étude : deux en charge de la communication entre les neurones, et un en charge de fournir de l'énergie aux cellules. Ces trois conditions ont également un niveau d'expression des gènes plus élevé dans un endroit du cerveau appelé astrocyte.

**Ces modules partagent des modèles qui pourraient provenir d'un ensemble d'altérations ADN commun à ces trois conditions.**

Des variations communes liées à l'autisme et à la schizophrénie tendent à apparaître dans les trois modules neuronaux. Les gènes connus pour abriter des mutations spontanées liées à ces conditions font partis aussi de l'un des modules de synapse.

Les chercheurs montrent qu'il existe des points communs importants dans les variations ADN entre l'autisme, la schizophrénie et les troubles bipolaires.

## Traduction de l'article

« L'autisme partage une signature cérébrale avec la schizophrénie et les troubles bipolaires », NICHOLETTE ZELIADT, février 2018

Vous trouverez ci-dessous la traduction complète de l'article paru dans Spectrum News. Je précise encore que je ne suis pas traductrice professionnelle, je comprends un peu l'anglais et essaie de partager des informations que je trouve intéressantes et qui mettraient beaucoup plus longtemps à être traduites ou qui ne le seraient jamais.

Les modèles d'expression génétique des cerveaux des personnes autistes sont similaires à ceux des personnes schizophrènes ou avec des troubles bipolaires, selon une vaste étude réalisée postmortem sur les tissus cérébraux. Les recherches ont été publiées dans la revue Science.

Ces trois conditions montrent une activation des gènes dans les cellules du cerveau en forme d'étoile appelées astrocytes et une suppression des gènes qui fonctionnent au niveau des synapses, aux jonctions entre les neurones. Le cerveau autiste montre aussi une augmentation unique dans l'expression des gènes spécifiques aux cellules immunitaires appelées microglia.

« Cette étude démontre pour la première fois que l'expression des gènes peut être utilisée pour définir de manière sûre les phénotypes inter-troubles qui sont partagés et distincts », dit le responsable de recherche Daniel Geschwind, professeur en neurologie, psychiatrie et génétique humaine à l'Université de Californie, Los Angeles. « Et ces phénotypes sont reliés aux chemins moléculaires et cellulaires qui ont probablement subi une dysfonction ».

Les personnes qui ont une de ces conditions peuvent avoir des caractéristiques communes comme des problèmes de langage, une irritabilité ou des comportements agressifs. Ils partagent également des variations génétiques qui augmentent le risque d'être concerné par ces conditions.

Ce nouveau travail montre que le chevauchement entre les variantes de risque est lié au point commun dans les modèles d'expression de leurs gènes. Cela laisse entendre que les variantes augmentent le risque en partie en activant ou en désactivant certains ensembles de gènes dans le cerveau.

« Nous voyons toutes ces études sortir montrant le lien entre les variantes génétiques et les conditions psychiatriques, mais comment passer d'un risque génétique à l'explication de ces mécanismes ? » dit Emma Meaburn, maître de conférence en psychologie à Birkbeck University de London qui n'était pas impliquée dans cette étude. « Cette étude commence à combler ces lacunes ».

### **Une signature similaire**

En 2011, l'équipe de Geschwind a caractérisé l'expression des gènes dans les tissus cérébraux postmortem de 19 individus autistes et 17 individus contrôles (note personnelle : sans conditions particulières). Ce nouveau travail qui incorpore les données de neuf autres études étend cette analyse à 50 personnes autistes, 159 personnes schizophrènes, 94 personnes avec troubles bipolaires, 87 personnes dépressives, 17 personnes alcooliques et 293 personnes contrôles. Tous les tissus venaient du cortex cérébral, la couche externe du cerveau.

Les chercheurs ont trouvé que les signatures des expressions génétiques dans les cerveaux autistes chevauchent celles des cerveaux avec troubles schizophrènes et

bipolaires. Ils confirment ces résultats dans un ensemble indépendant d'échantillon de cerveau provenant de 24 personnes autistes, 315 personnes schizophrènes et 94 avec des troubles bipolaires.

Par contraste, aucun des schémas communs à l'autisme, à la schizophrénie et au trouble bipolaire ne chevauchent ceux de l'alcoolisme ou ceux vus dans les échantillons d'intestin provenant de 197 personnes avec des maladies inflammatoires de l'intestin - suggérant que les signatures ne reflètent pas un mauvais état de santé global et sont spécifiques au cerveau.

En 2016, une équipe différente a aussi trouvé que l'autisme partage une signature d'expression génétique avec la schizophrénie. Ces chercheurs n'ont par contre pas trouvé de chevauchement avec les troubles bipolaires. Cependant leur étude implique un nombre restreint de cerveau - environ 30 pour chaque condition - donc ils ont pu manquer un lien statistique significatif, dit Dan Arking, professeur associé de médecine à Johns Hopkins à l'Université de Baltimore. Arking a mené l'étude de 2016 mais n'était pas impliqué dans ce nouveau travail (note personnelle : celui publié récemment dans la revue Science et dont il est question dans cette article).

### **Des liens variables**

Pour cibler les voies moléculaires, les chercheurs ont groupé les gènes en "modules" qui montrent une croissance et une diminution similaires au travers des cerveaux. Chacun de ces modules comprend des gènes spécifiques à un type de cellule ou à une fonction, comme la communication entre les neurones.

Cette analyse révèle que les cerveaux autistes, schizophrènes et bipolaires montrent des niveaux faibles d'expression des gènes dans trois modules caractéristiques de ces neurones.

Deux de ces modules sont importants dans la communication neuronale ; l'autre est impliqué dans la fonction de mitochondrie, qui génère de l'énergie pour les cellules. Ces trois conditions montrent aussi une légère hausse de l'expression des gènes dans un module « astrocyte ».

Ces modules partagent des modèles qui pourraient provenir d'un ensemble d'altérations ADN communs à ces trois conditions.

Pour explorer cette possibilité, l'équipe a rassemblé les données d'une étude nommée « genome-wide association studies (GWAS) », qui révèle des variations communes - présentes dans plus de 1 % de la population - associées à la condition.

Pour l'autisme, les chercheurs s'appuient sur une étude encore non publiée de l'analyse GWAS d'une cohorte danoise incluant 8605 personnes autistes et 19526 personnes contrôles. Pour chaque paire de condition psychiatrique, ils trouvent une forte corrélation entre le degré de chevauchement parmi les variations ADN et l'étendue du chevauchement dans les signatures d'expression génétique.

Des variations communes liées à l'autisme et à la schizophrénie tendent à apparaître dans les trois modules neuronaux. Les gènes connus pour abriter des mutations spontanées liées à ces conditions font partis aussi de l'un des modules de synapse.

Ces résultats suggèrent que plusieurs variations liées à l'autisme et à la schizophrénie tempèrent l'expression des gènes dans la signalisation aux synapses.

«C'est un début pour localiser certains des chemins communs » dit Tomasz Nowakowski, professeur assistant d'anatomie à l'université de California, San Francisco, qui n'était pas impliqué dans l'étude.

### **Les machines de la Microglia**

Les chercheurs ont découvert que seuls les cerveaux autistes montrent un pique dans l'expression des gènes associés avec la microglia.

Cette découverte est quelque part surprenante parce que la microglia a aussi été impliquée dans la schizophrénie, dit Stephan Sanders, professeur assistant de psychiatrie à l'université de Californie, San Francisco, qui n'était pas concerné par l'étude.

Caractériser le modèle d'expression des gènes de la microglia et des autres cellules cérébrales individuelles, plutôt que les modèles dans les tronçons de tissus, pourrait mener à des résultats plus précis, dit Nowakowski qui a étudié l'expression des gènes dans les cellules individuelles dans le développement du cerveau humain.

Geschwind et son équipe ont exploré la manière dont le modèle d'expression des gènes se rapporte à l'activité neuronale. Ils ont également étudié comment ces modèles peuvent être répliqués dans les neurones cultivées et dans la microglia portant les mutations liées à chacune de ces conditions.

Référence : « Autism shares brain signature with schizophrenia, bipolar disorder », NICHOLETTE ZELIADT, février 2018, Spectrum News