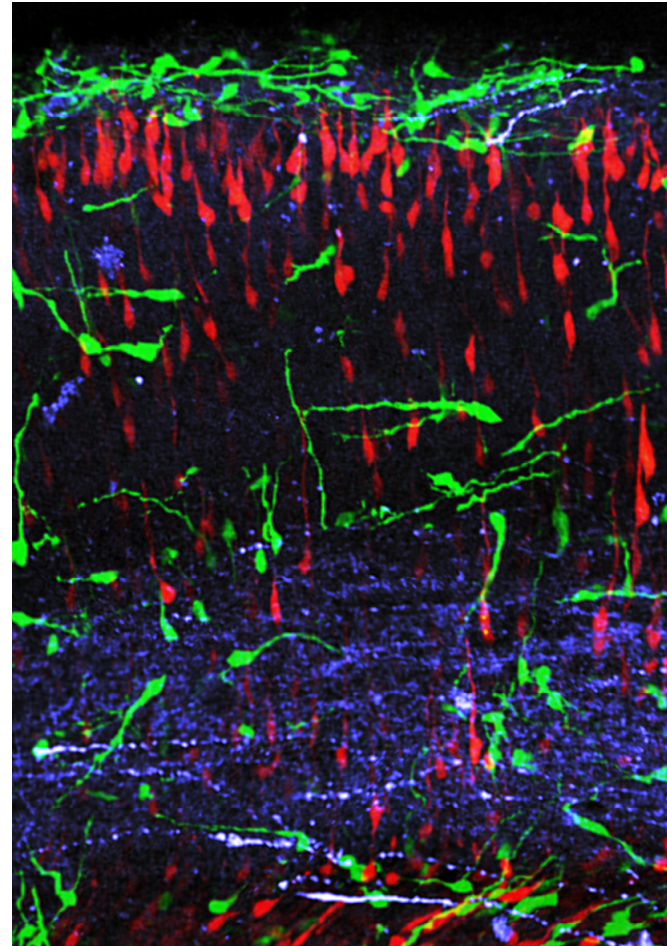


Neurodéveloppement et maladies psychiatriques



Alexandre Dayer
Département de Psychiatrie
& Neurosciences Fondamentales
Cours à option 2013

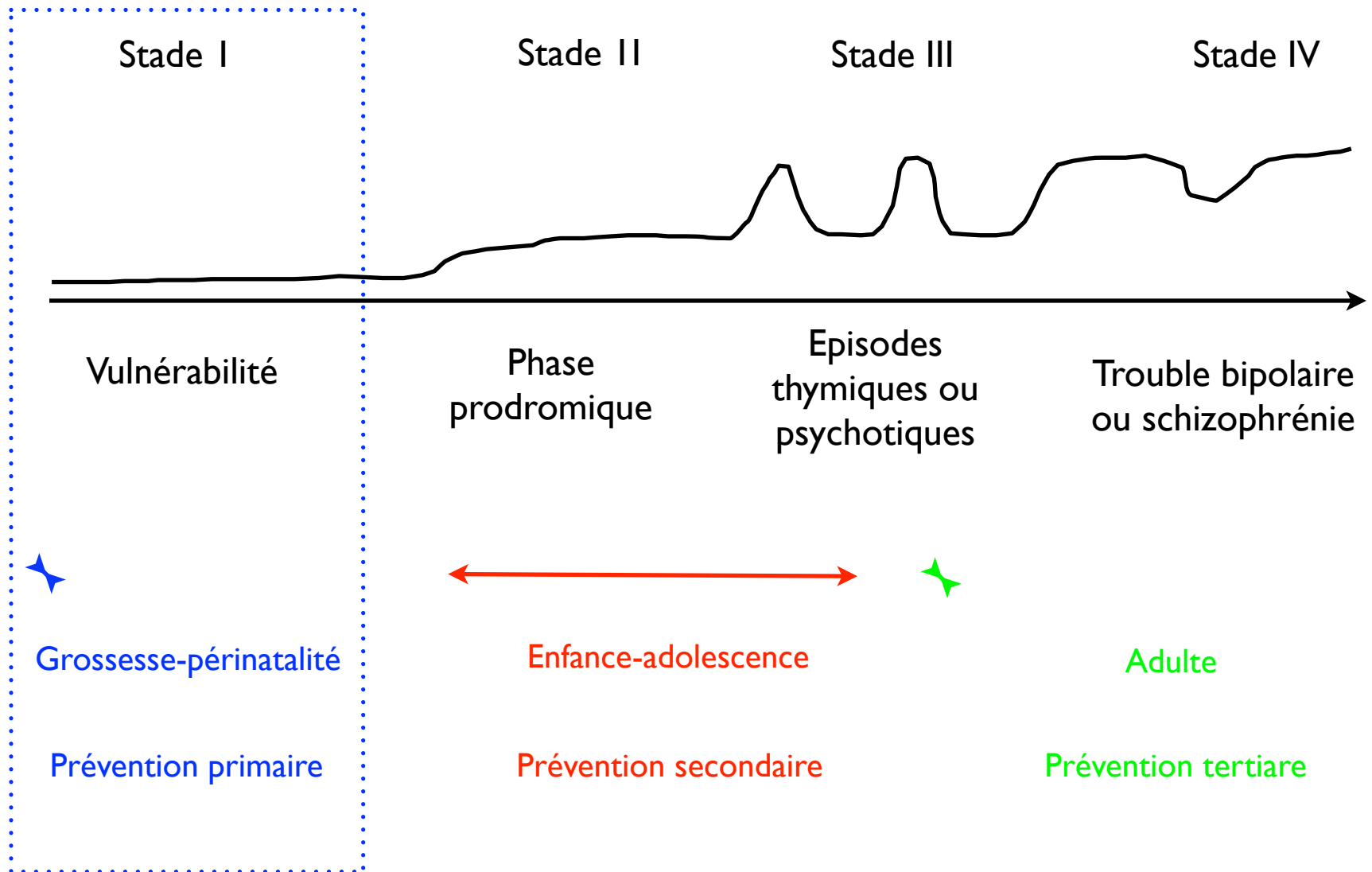


UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



Hôpitaux Universitaires de Genève

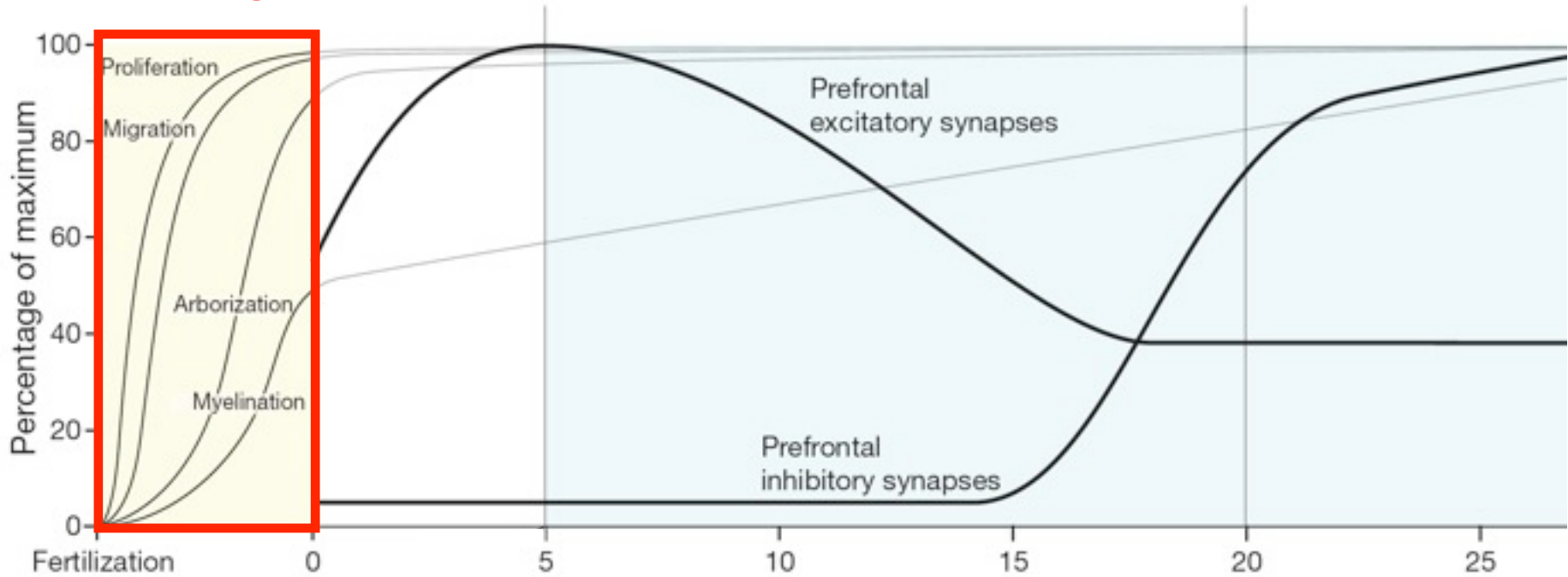
Maladies psychiatriques adultes et neuro-développement



Séquence temporelle dans la formation des circuits cérébraux

Assemblage des circuits

Maturation/plasticité des circuits



Insel 2010, Nature

G x E
prénatal

G x E
postpartum

G x E
enfance

G x E
adolescence

Interactions gènes-environnement pendant le développement: une clé pour comprendre la vulnérabilité psychiatrique

Adversité précoce



Modifications épigénétiques:

NR3C1, FKBP5, SERT, MAO-A,
5-HT3A, BDNF...



Variants communs:

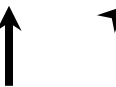
NR3C1, FKBP5, SERT, MAO-A,
5-HT3A, BDNF

Variants rares

Altérations dans
l'assemblage et la
plasticité des
circuits cérébraux



Vulnérabilité
précoce

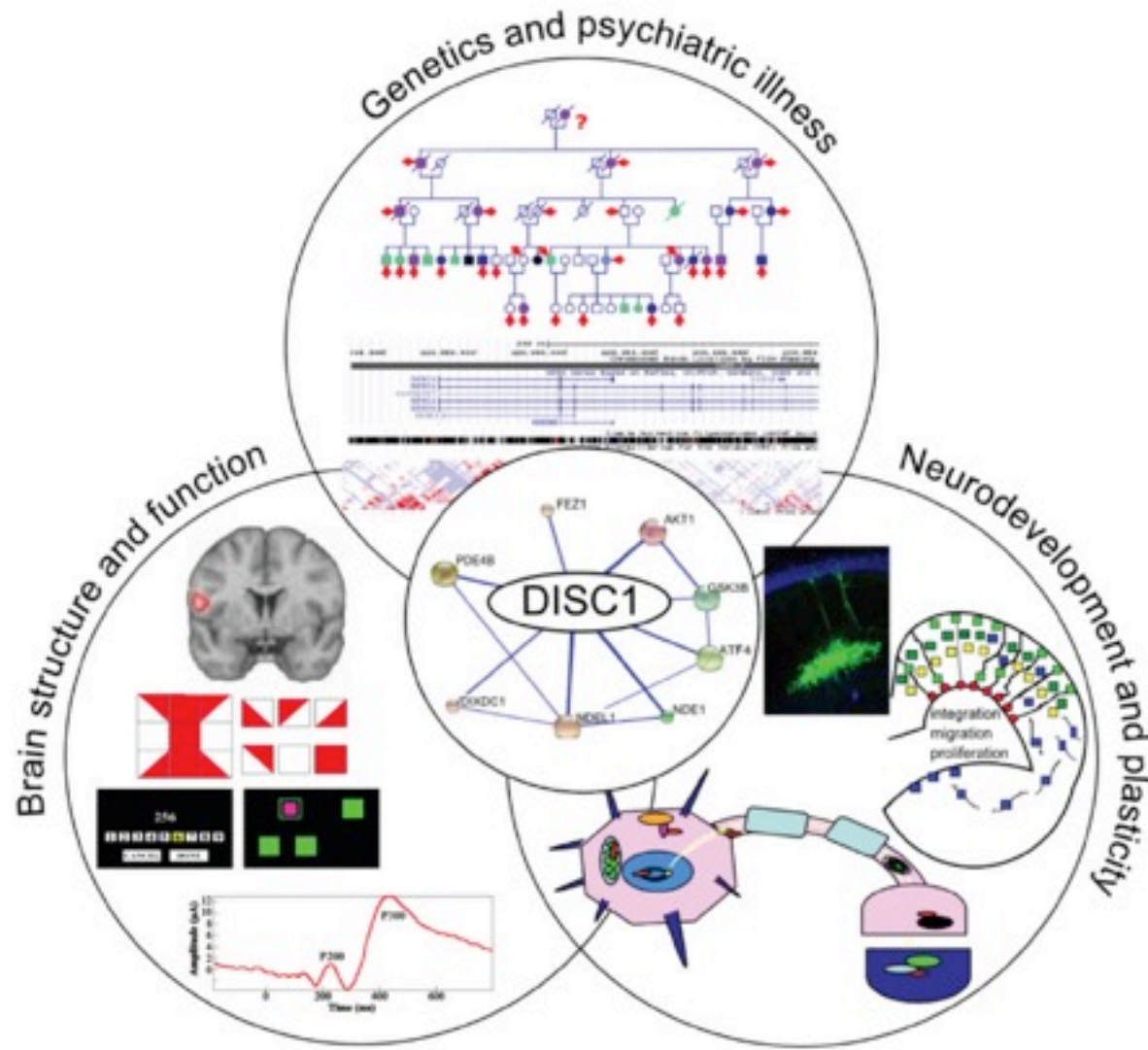


Stress



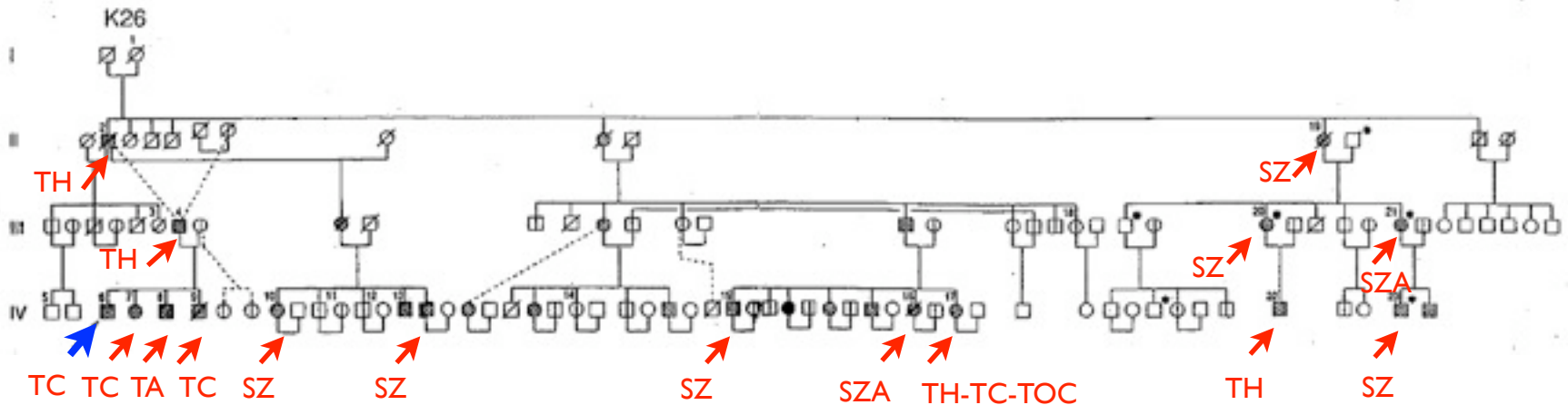
Emergence de
symptômes
psychiatriques

Hypothèse neuro-développementale des troubles psychiatriques: l'exemple de DISC1



Thompson et al. Front Biol. 2013

Schizophrénie et troubles psychiatriques associés à une translocation chr1-11 balancée



St-Clair, 1990, Lancet

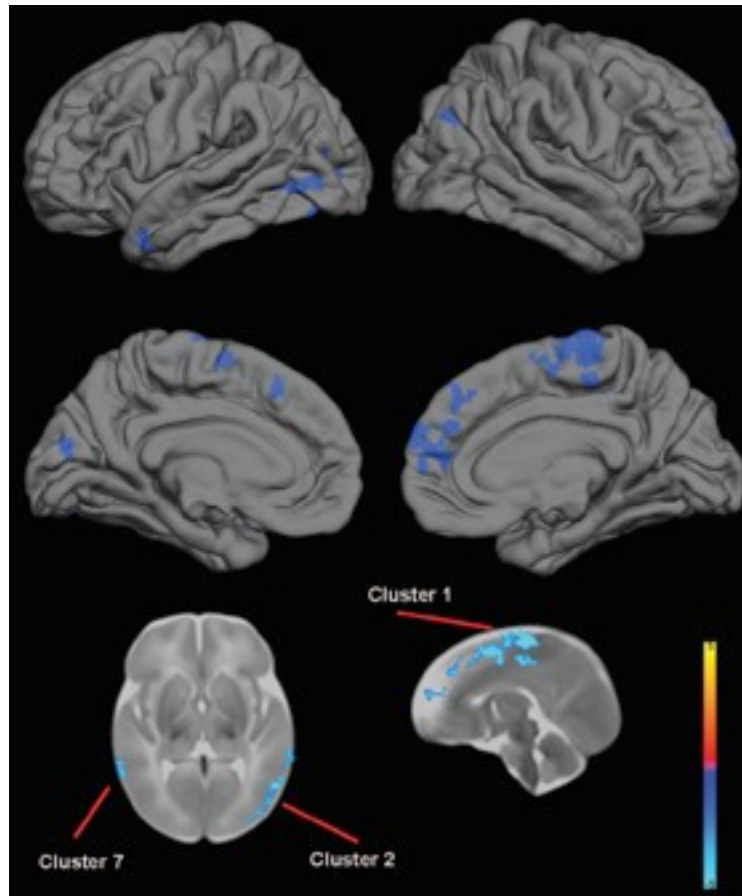


Translocation I/II avec troubles psychiatriques

- TA: troubles anxieux
- TC: troubles des conduites
- TH: trouble de l'humeur
- SZ: schizophrénie
- SZA: schizoaffectif

Variants communs et variations volumétriques détectables à la naissance

DISC1 rs821616

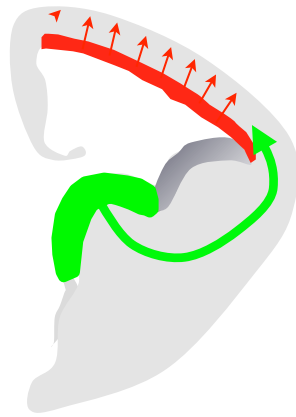


DISC1 rs821616
DISC1 rs6675281
COMT rs4680
NRG1 rs6994992
NRG1 rs35753505
ESR1 rs9340799
ESR1 rs2234693
BDNF rs6265
GAD1 rs2270335

n = 272 nouveaux-nés

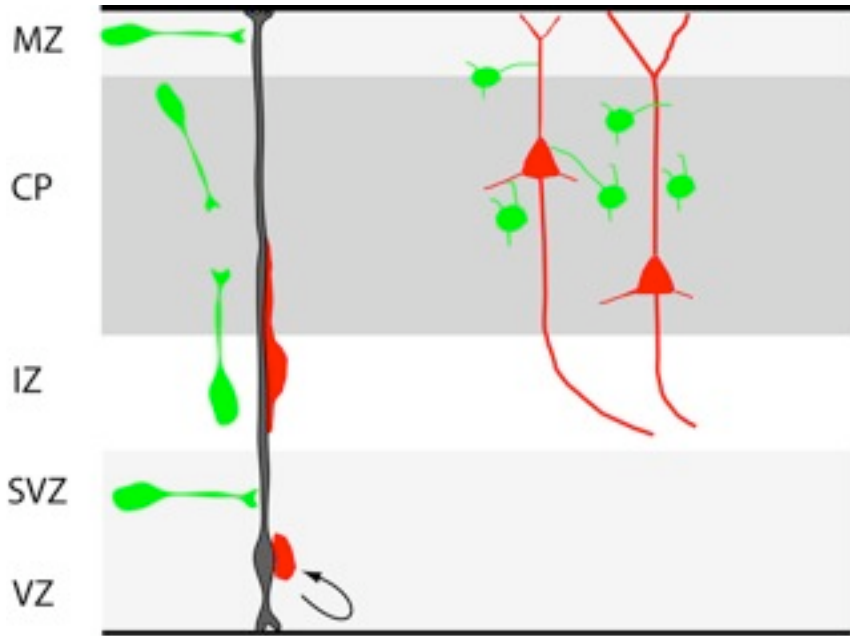
Knickmeyer et al. Cerebral cortex 2013

Développement cérébral et formation des circuits corticaux

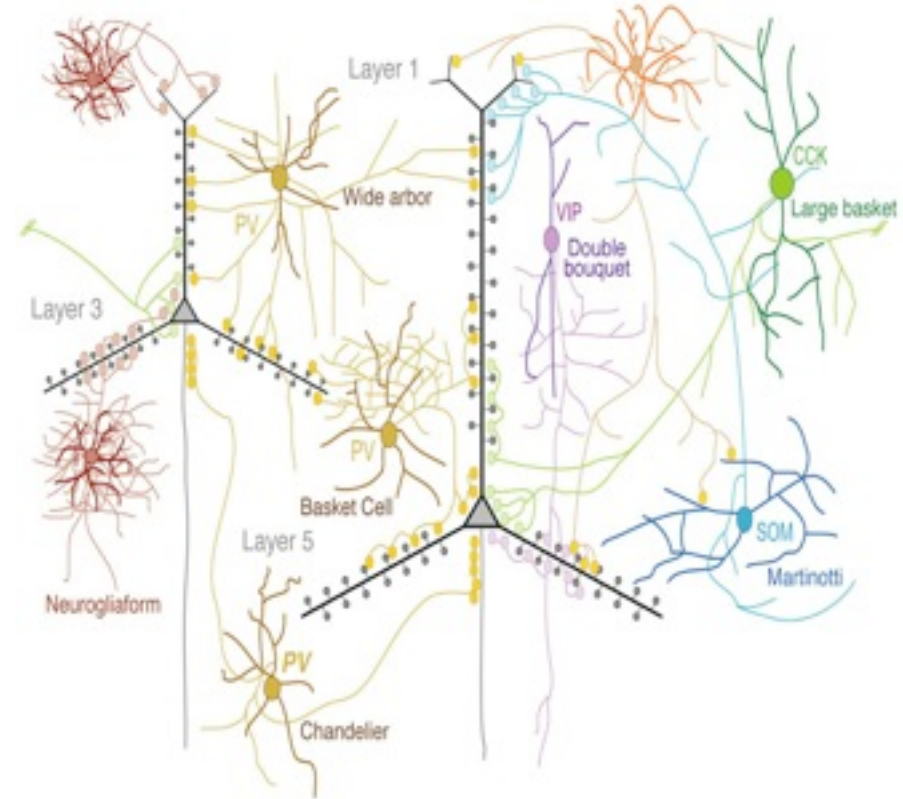


80% de neurones excitateurs

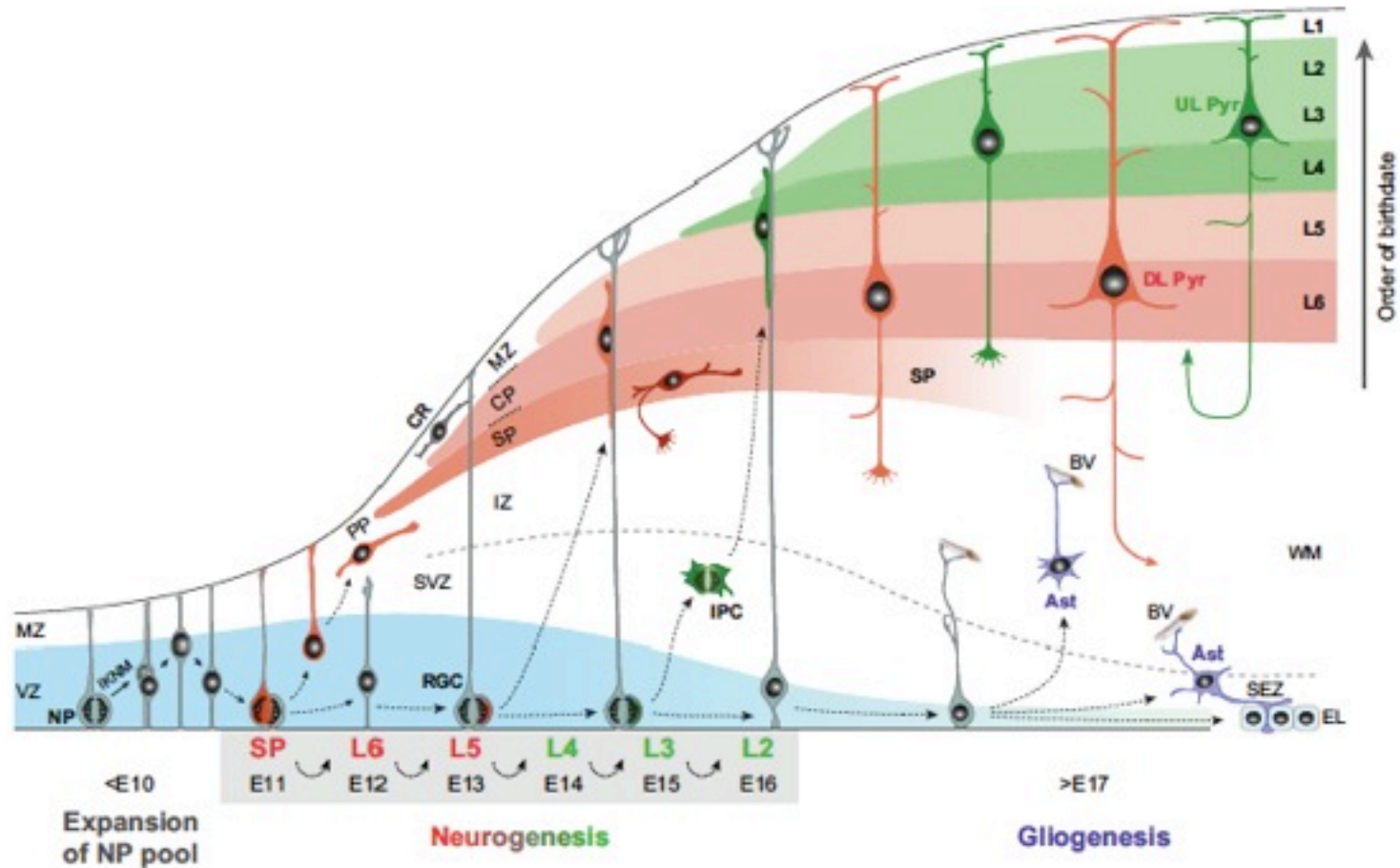
20% de neurones inhibiteurs



Assemblage → Connection des circuits



Processus cellulaires impliqués dans le construction du neocortex

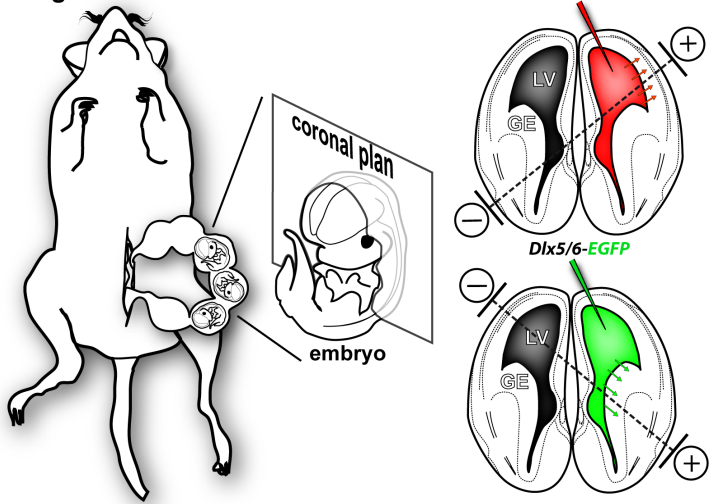


Kwan et al 2012 Development

Manipulation génétique des progéniteurs neuronaux en utilisant l'électroporation in utero

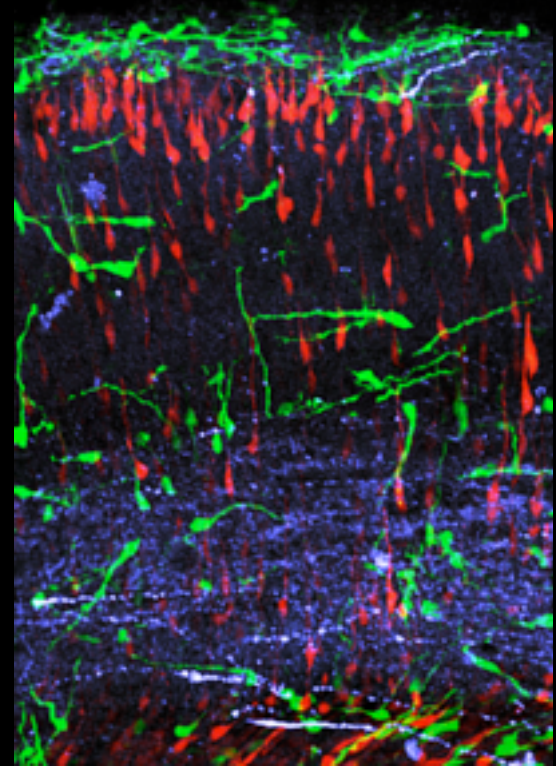
In utero electroporation

Pregnant mouse E14.5



Neurones
Excitateurs

Interneurones
Inhibiteurs



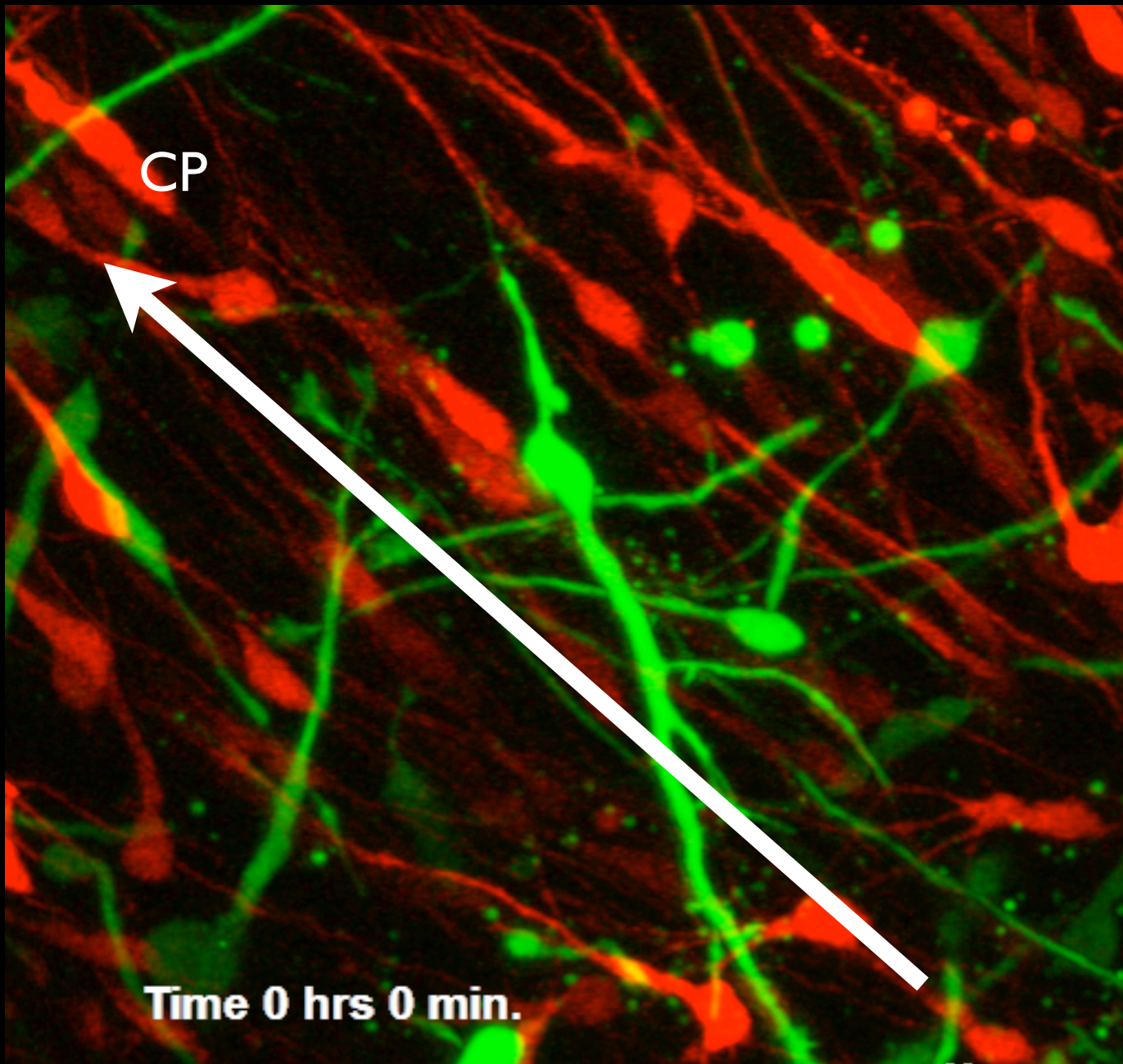
E0

E14.5

E17.5

E19

P7

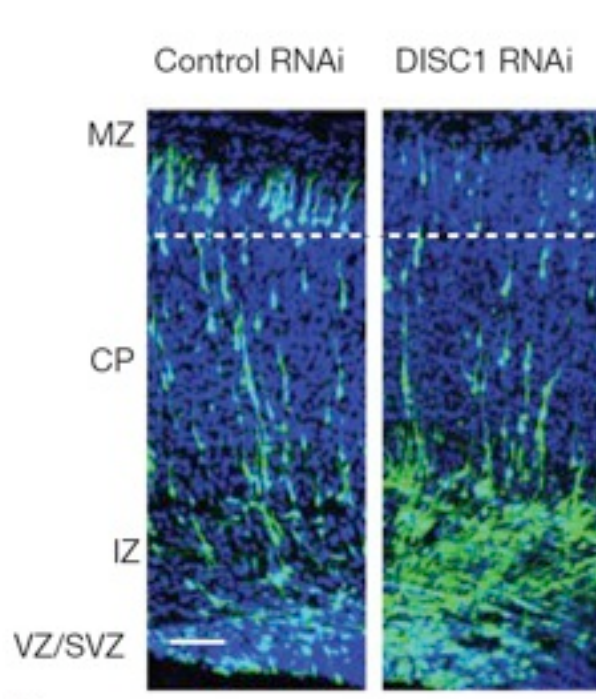


GABAergic interneurons

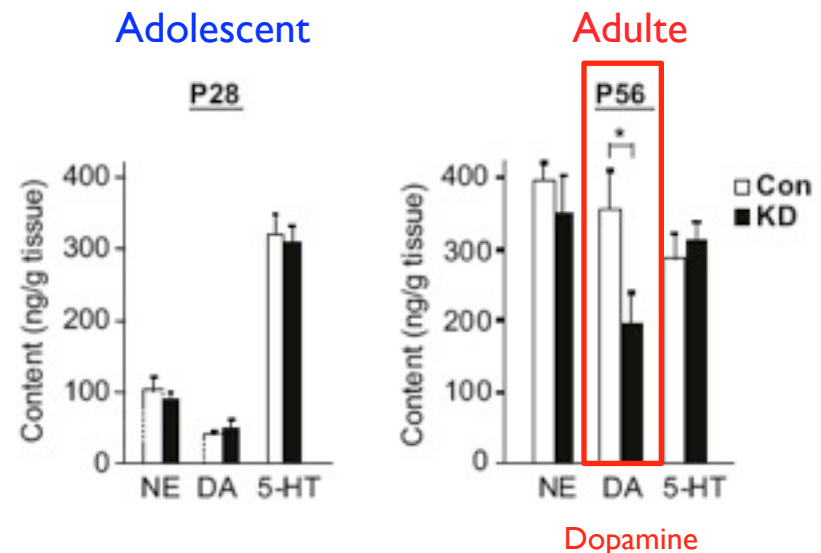
Glutamatergic projection neurons

Hypothèse neuro-développementale des troubles psychiatriques: l'exemple de DISC1

- Découverte d'un gène sur chrI dont la fonction biologique était inconnue: DISC1
- Découverte de la fonction biologique de ce gène: régule de nombreux processus développementaux: prolifération, migration, différenciation, neurogenèse adulte.



Ishizuka et al. 2011 Nature



Niwa et al. 2010 Neuron

- Down-regulation transitoire de DISC1 in utero:
➔ conséquences physiologiques et comportementales détectables uniquement après la puberté

Découvertes d'altérations génomiques et mutations rares associés à la schizophrénie

Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia Walsh et al. Science, 2008

Exome sequencing supports a *de novo* mutational paradigm for schizophrenia Xu et al. Nature Genetics 2011

53 cas sporadique et 40 de novo mutations

- Découverte de nombreuses mutations ou CNV associés aux troubles psychiatriques et impliqués dans le neuro-développement. Événements **uniques** souvent «de novo».
- Rares anomalies génomiques dans la SZ: délétions: 22q11, 15q13, 15q11, 1q21 (1-2 % des SZ)
- Découvertes de mutations rares dans la SZ: en cours.

Les gènes de vulnérabilité associés à l'autisme, schizophrénie et troubles bipolaires agissent sur de nombreuses voies neurodéveloppementales

«Pathways» génétiques

DISC-1 pathway
Neuregulin pathway
Neurexin/neuroligins pathway
Reelin pathway
Oxidative stress pathway
etc..



Processus cellulaires

Neural proliferation
Neuronal migration
Axonal guidance
Synaptogenesis
Gial cell development
Adult neurogenesis

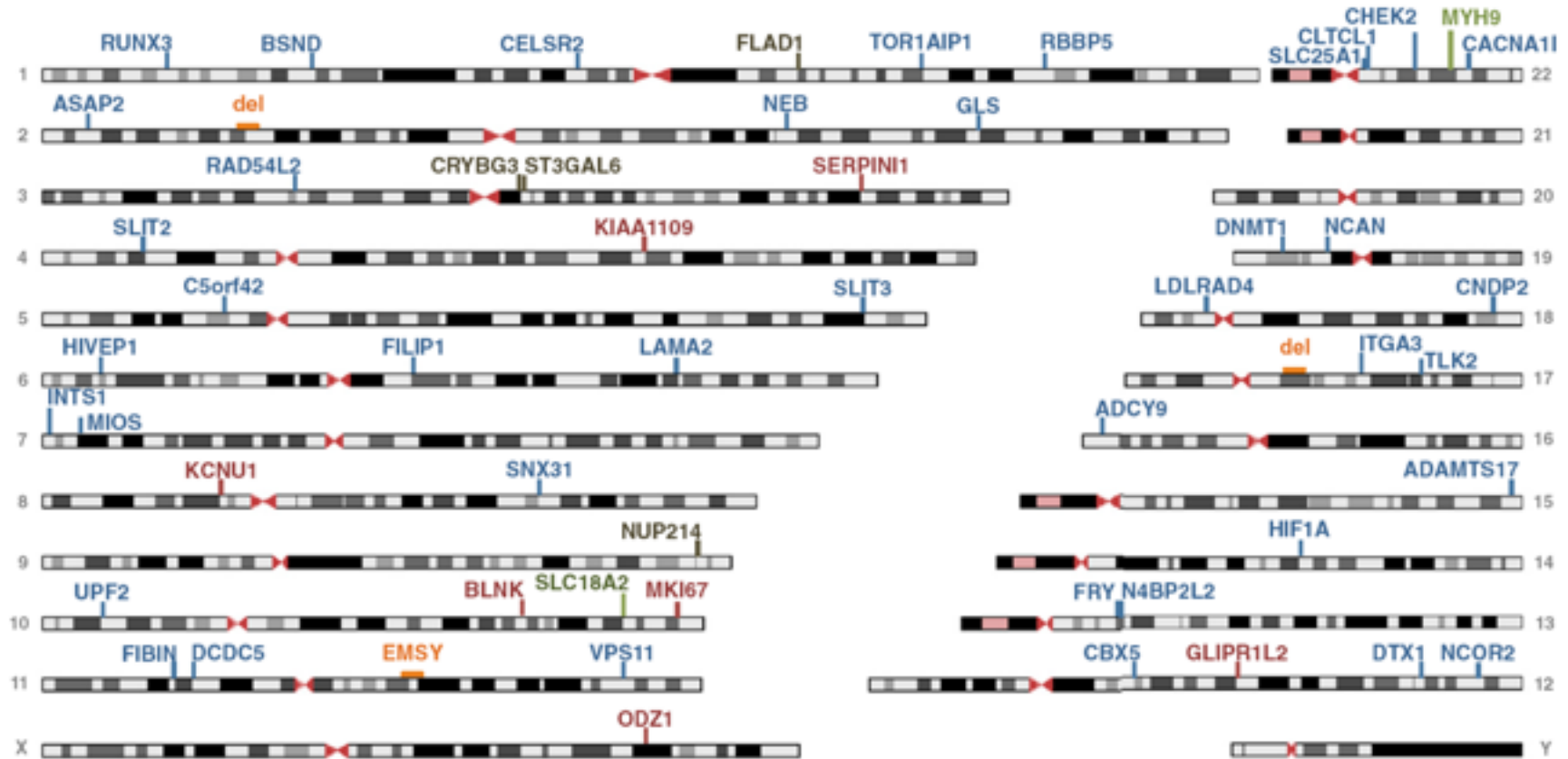


Réseaux neuronaux

Altérations dans la
formations des
circuits circuits

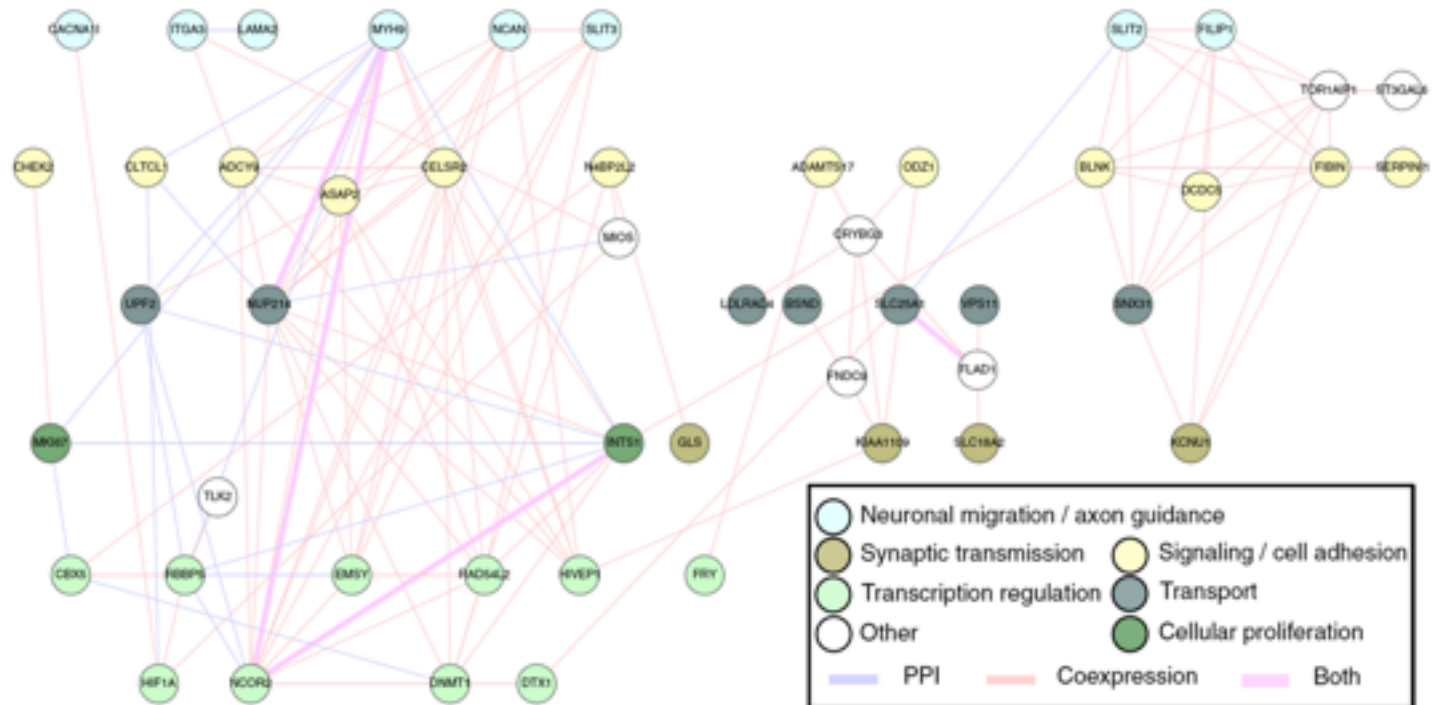
Les gènes de vulnérabilité impliqués dans le neurodéveloppement ne sont pas spécifiques aux diagnostics psychiatriques DSM-IV/CIM10

Exemple d'un résultat de exome sequencing sur 105 patients souffrant de SZ



Gulsuner et al. Cell 2013

Mutations dans un network de gènes fortement exprimés dans le CTX préfrontal in utero



Gulsuner et al. Cell 2013

De nombreuses mutations «de novo» chez des patients SZ sont détectées dans des gènes qui sont préférentiellement exprimés in utero lors de la formation des cortex préfrontaux

Programmation fœtale: origine développementale des maladies de l'adulte



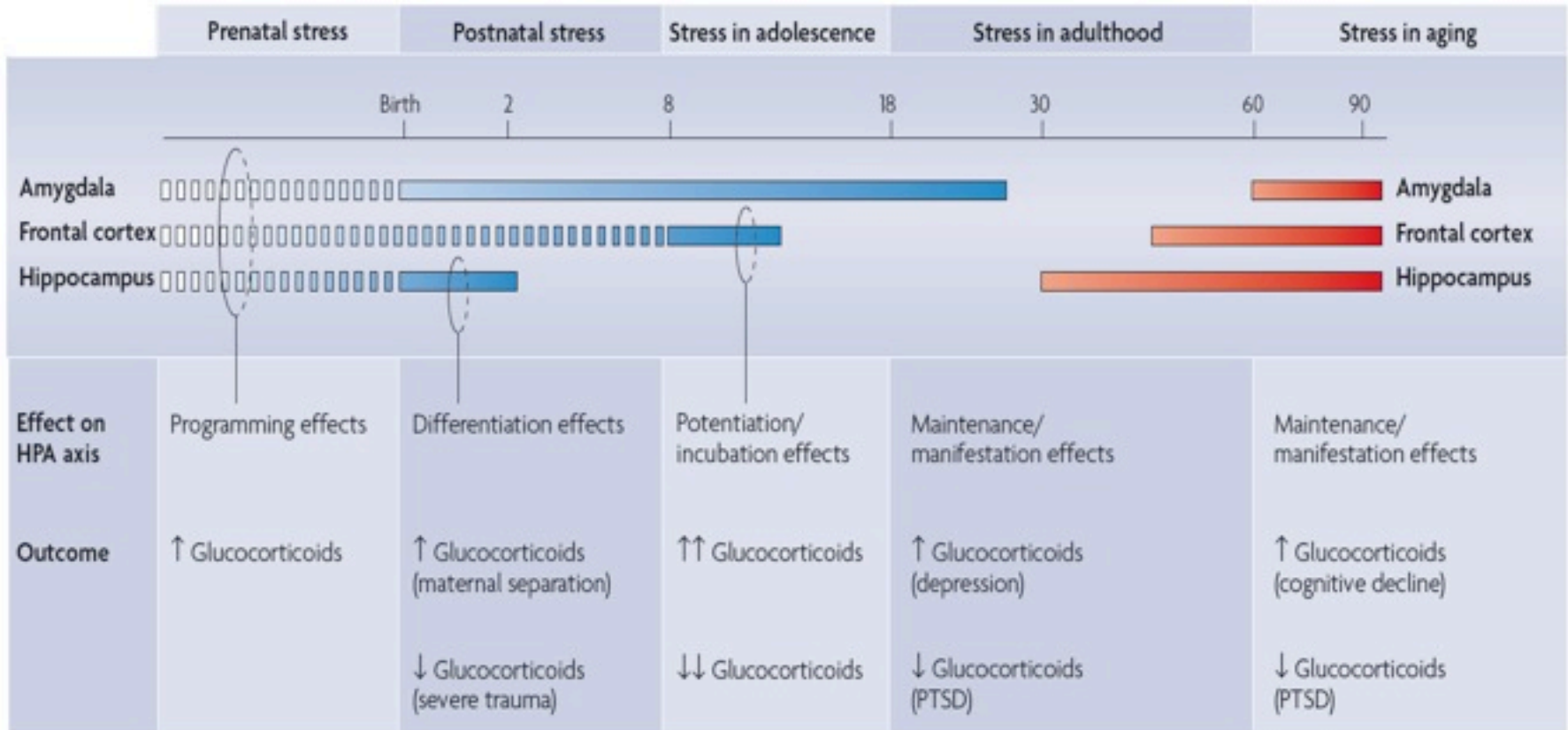
Un environnement adverse intra-utérin altère le développement foetal et conduit à des modifications durables dans différents systèmes physiologiques.

Ceci peut conduire à un risque accru de:

- Maladies cardiovasculaire
- Syndrome métabolique
- Obésité
- Ostéoporose
- Troubles psychiatriques

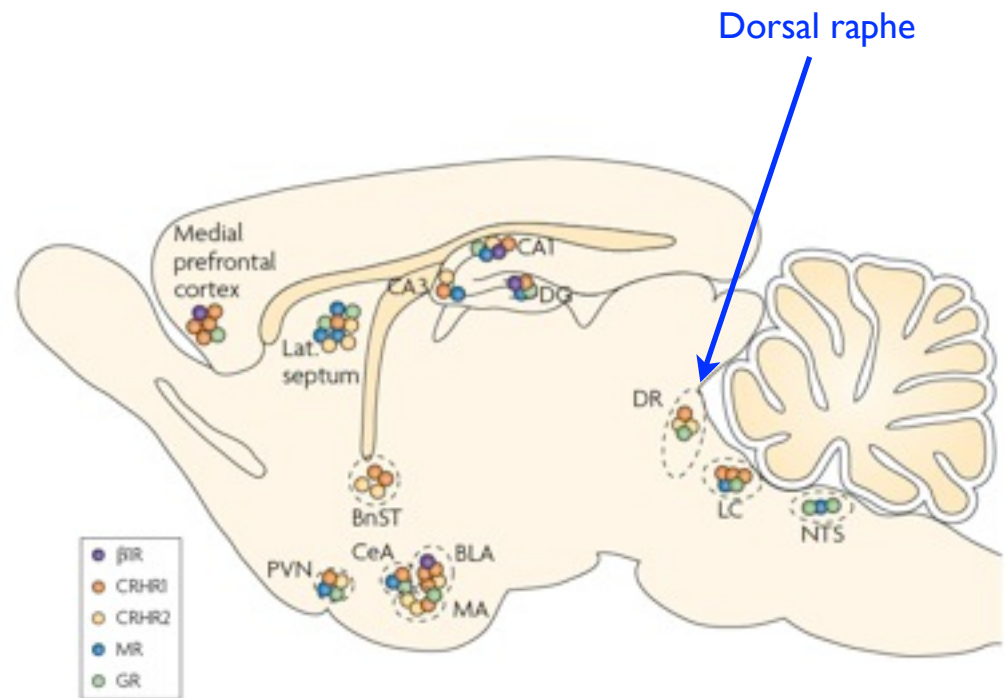
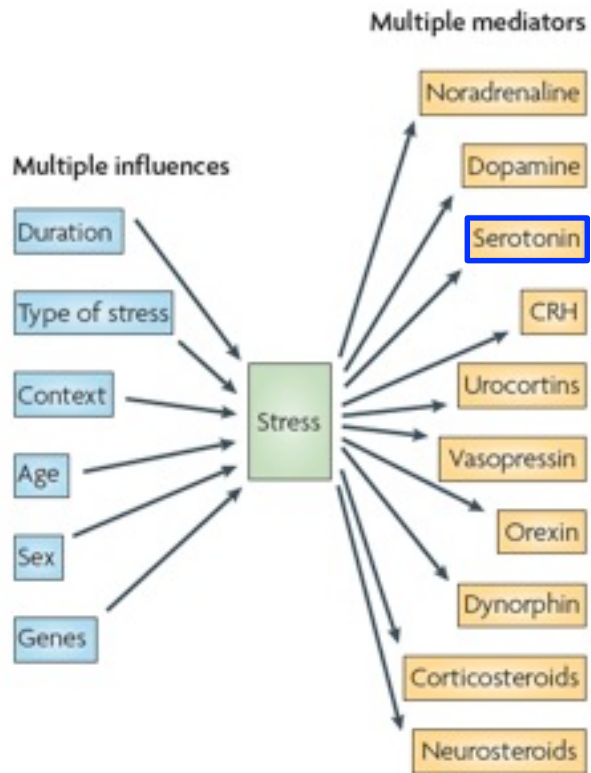
...

Maturation différentielle des structures cérébrales pendant le développement



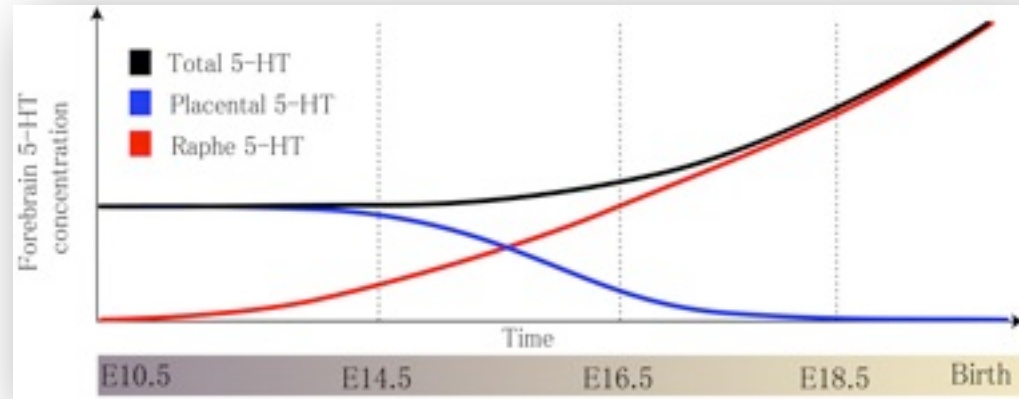
Lupien. Nat Neurosci. Rev 2009

Role of the serotonin system in stress



Joëls et al. Nat. Rev. Neurosci. 2009

Sources de sérotonine pendant l'embryogenèse

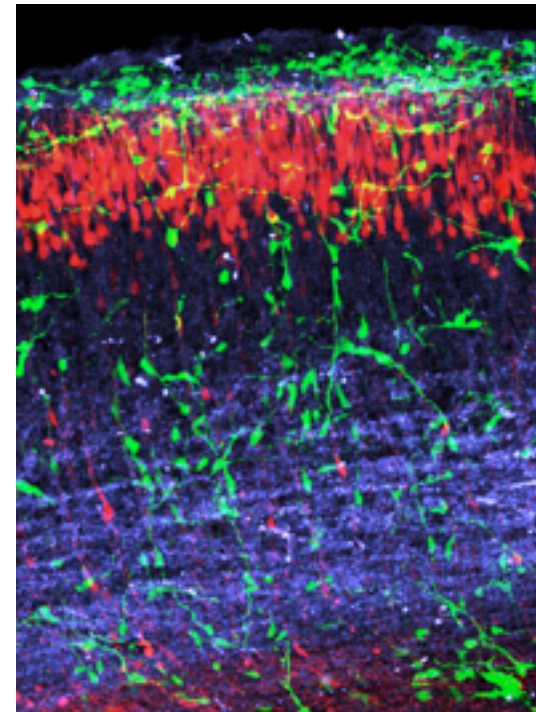
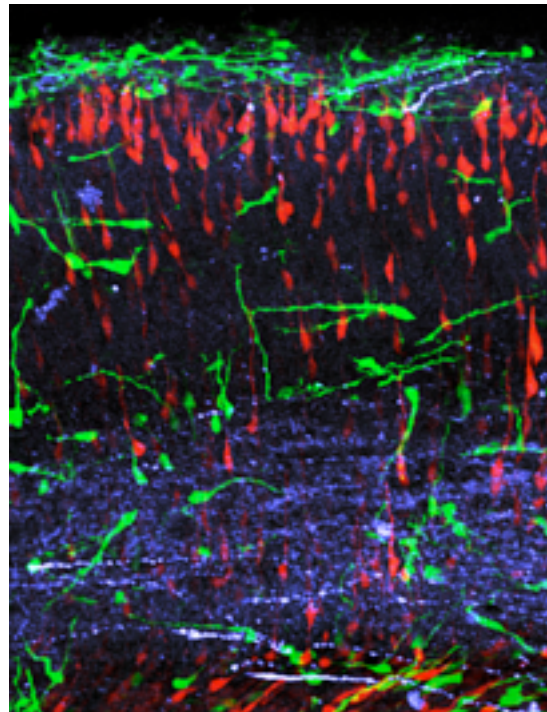


Adapted from Bonnin et al. Nature 2011

Pyramidal neurons

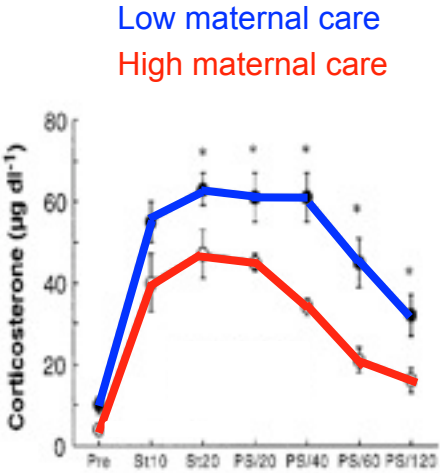
Interneurons

Serotonin fibers

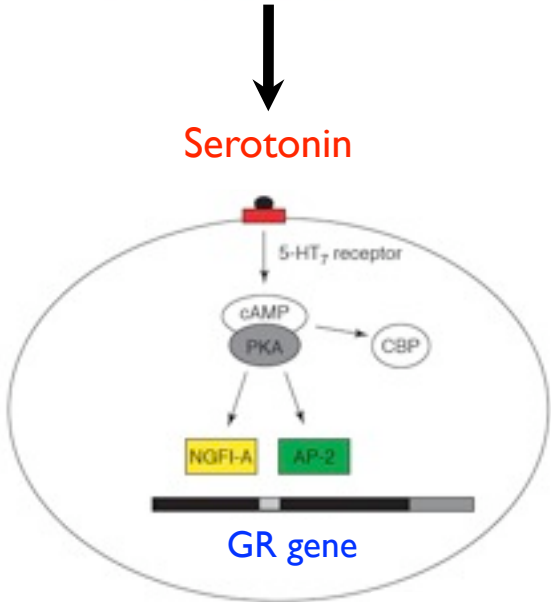


Ricco et al. Trans Psychiatry 2011

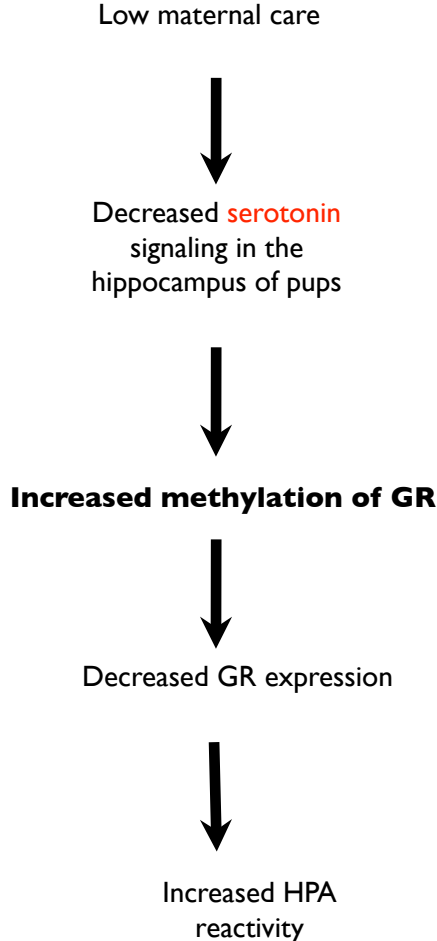
Liens entre système sérotonine et axe du stress



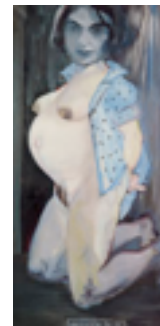
Liu et al. Science 1997



Meaney et al. 2005 Trends Neurosci.



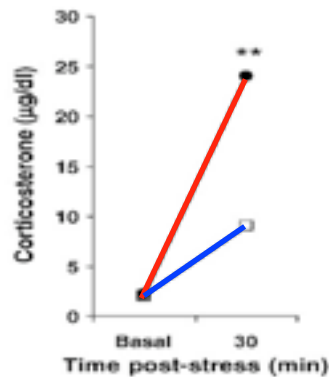
Stress prénatal et programmation de l'axe HPA



Stress prénatal

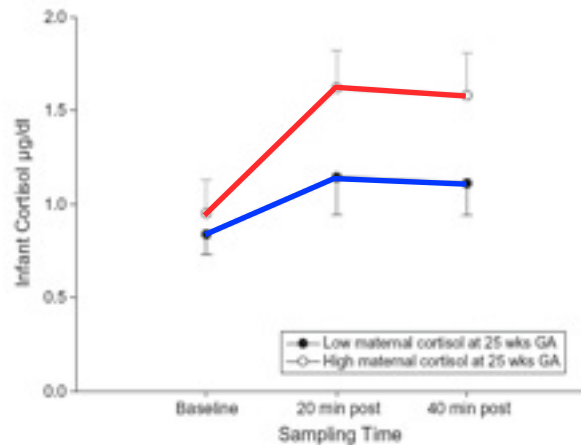


Réactivité au stress



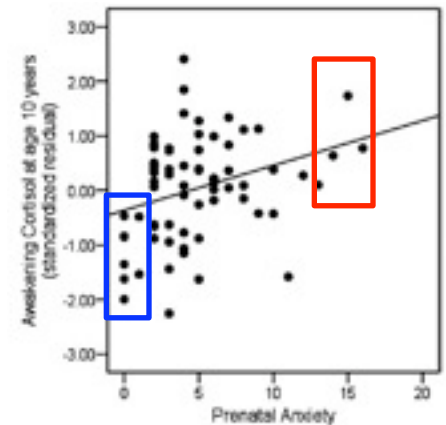
Darnaudery et al. Brain Research Review. 2008

Rats adultes



Davis et al. J Child Psychol & Psychiatry 2010

Test Guthrie:
1 jour de vie

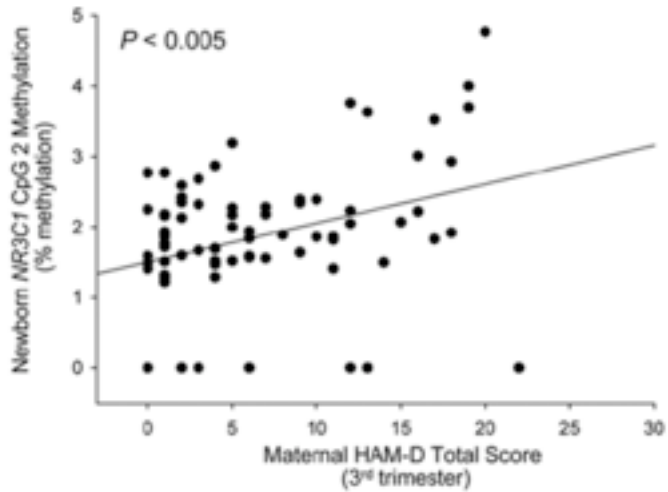


O'Connor. Biol Psychiatry 2005

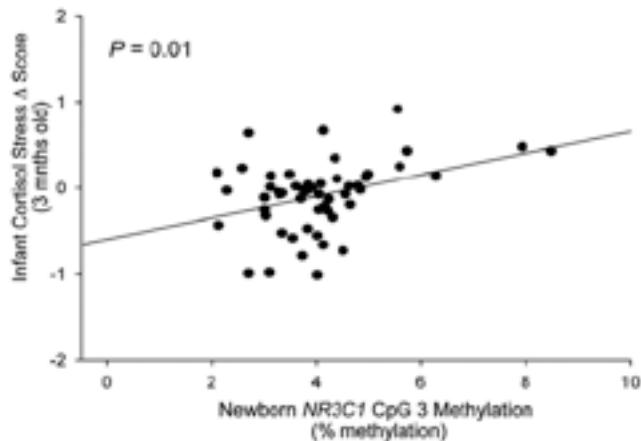
Cortisol au réveil
10 ans

NR3C1 methylation and early-life stress in mood disorders

N=82 pregnant women

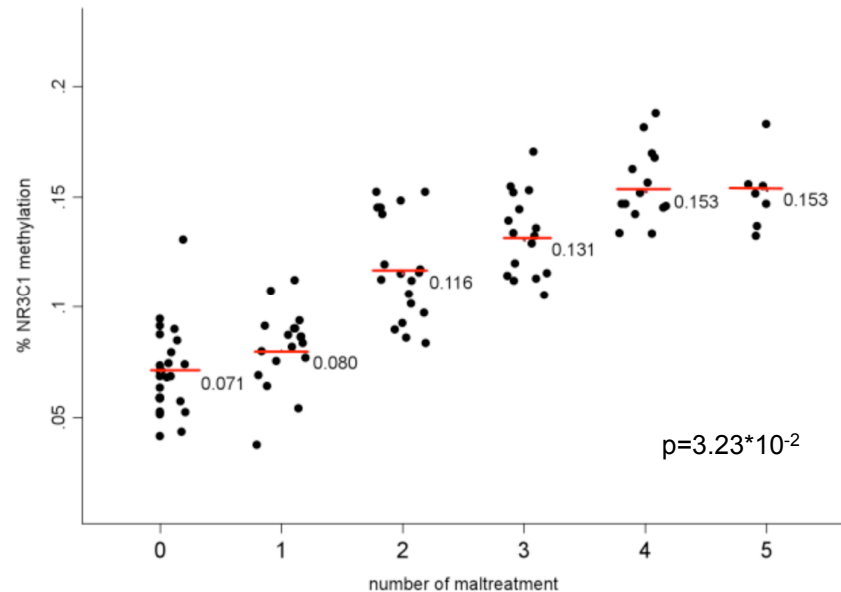


Visual novel stimuli at 3 months



Oberlander et al. Epigenetics 2009

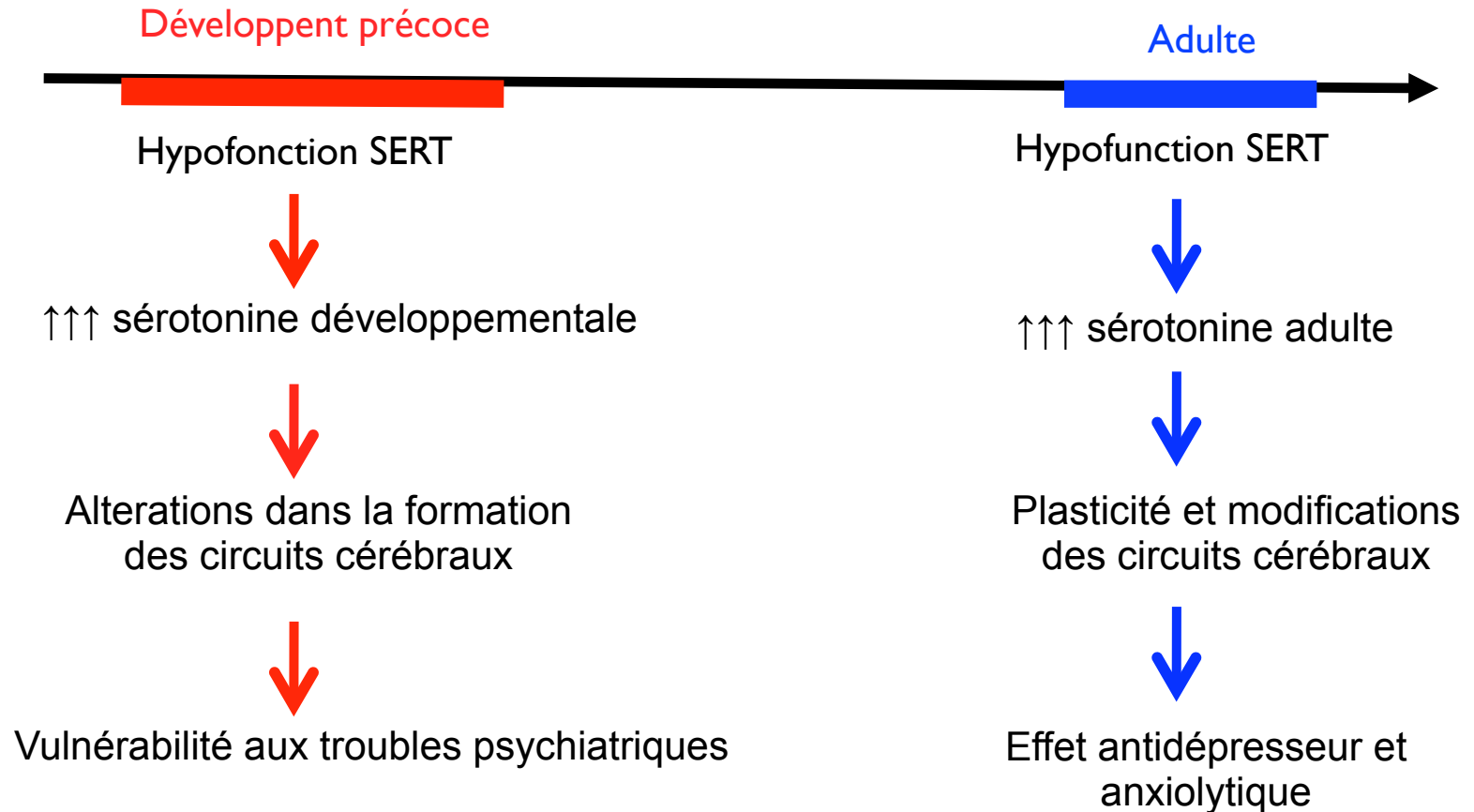
N=99 Bipolar patients



n = 99 patients bipolaires methylation exon1 of NR3C1 (GR)

Perroud et al. British J. Psychiatry 2013,

Stress et sérotonine



Murphy et al. Nat Neurosci Rev. 2008

Stress et sérotonine

Adversité précoce



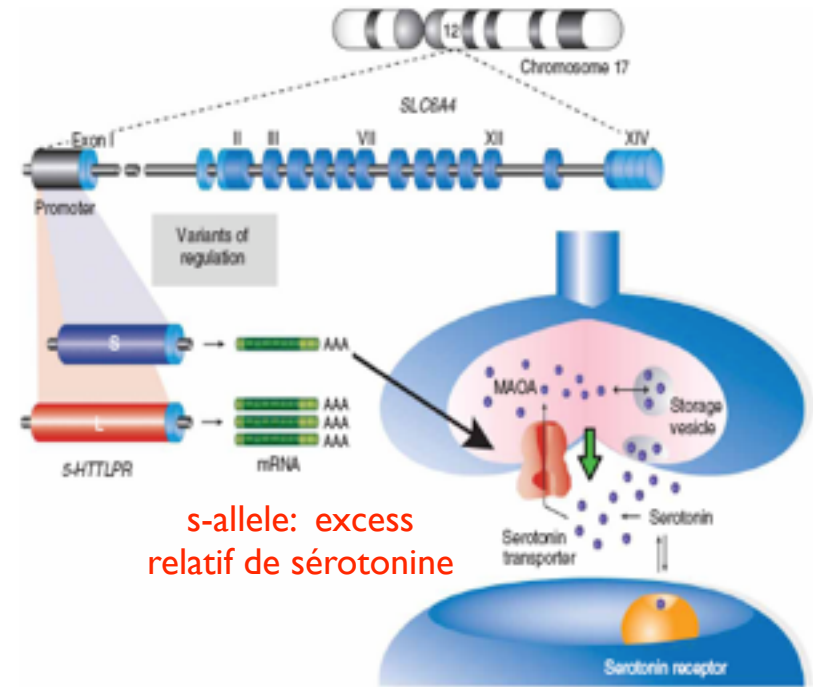
Modifications dans la formation et la plasticité des circuits cérébraux

5HTTLPR
s-allele

Gène du transporteur à la sérotonine:

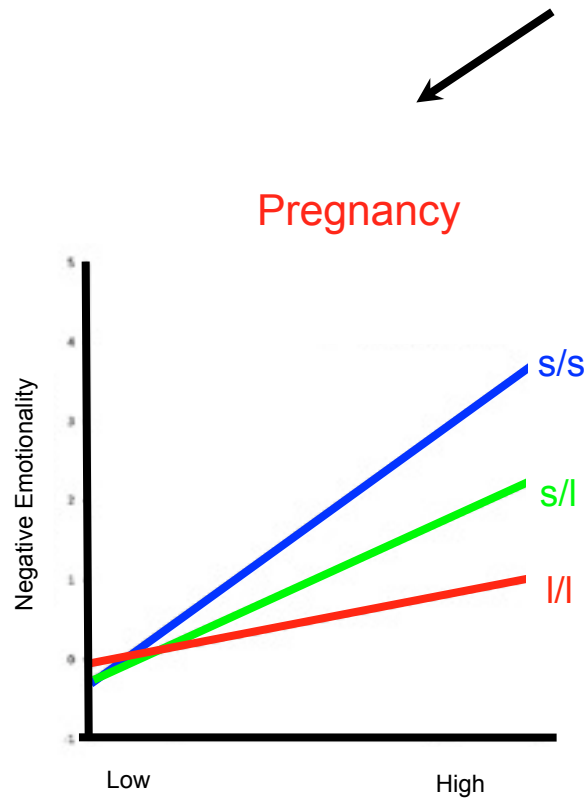
2 variants:

- Allele s
- Allele l



Canli et al. Nature Neurosci. 2007

Interaction between SERT and developmental adversity



Maternal stress during pregnancy

Pluess et al. Biol Psychiatry 2010

Childhood

Table 2. Studies Included in the Childhood Maltreatment Group Meta-Analysis

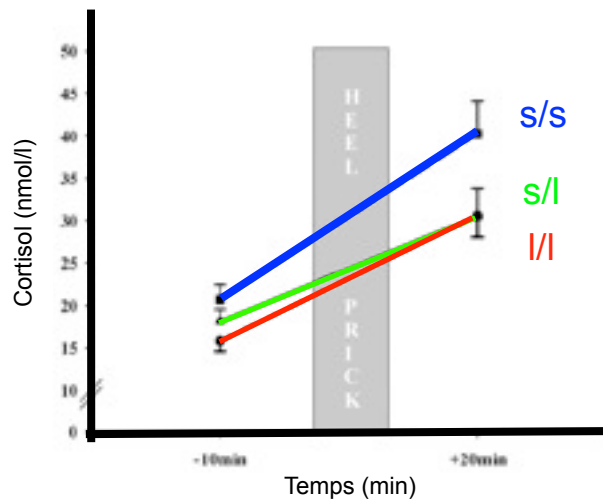
Source, Year	Total No. of Participants	1-Tailed P Value	Fisher P Value After Study Exclusion
Caspi et al, ¹ 2003	845	.010	5.38×10^{-4}
Kaufman et al, ¹⁸ 2006	196	.023	1.17×10^{-4}
Cicchetti et al, ²² 2007	339	.252	8.72×10^{-5}
Wichers et al, ²⁹ 2008	394	.200	9.71×10^{-5}
Aguilera et al, ²³ 2009	534	5.0×10^{-5}	8.31×10^{-4}
Aslund et al, ⁴⁹ 2009	1482	.008	1.40×10^{-3}
Ressler et al, ⁴¹ 2010	926	.500	2.97×10^{-5}
Benjet et al, ⁴⁶ 2010	78	.005	9.27×10^{-5}
Kumsta et al, ⁴⁷ 2010	125	.012	1.03×10^{-4}
Sugden et al, ⁴⁸ 2010	2017	.160	7.42×10^{-4}
Total	6936		
Average sample size	694		.00007

Childhood maltreatment

Caspi et al. Science 2003
Karg et al. Arch Gen Psy 2011

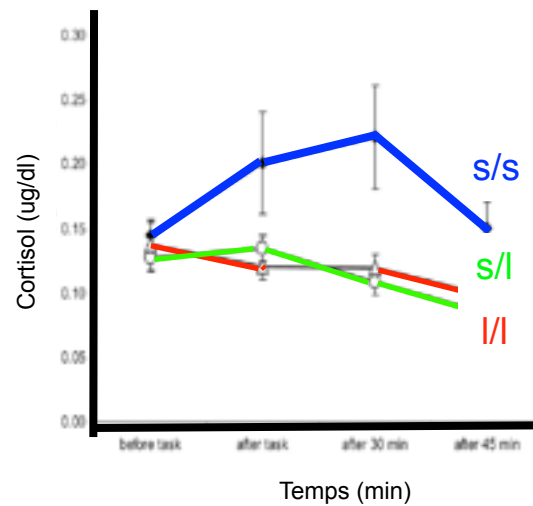
5HTTLPR modulate la réponse HPA au stress

New-borns



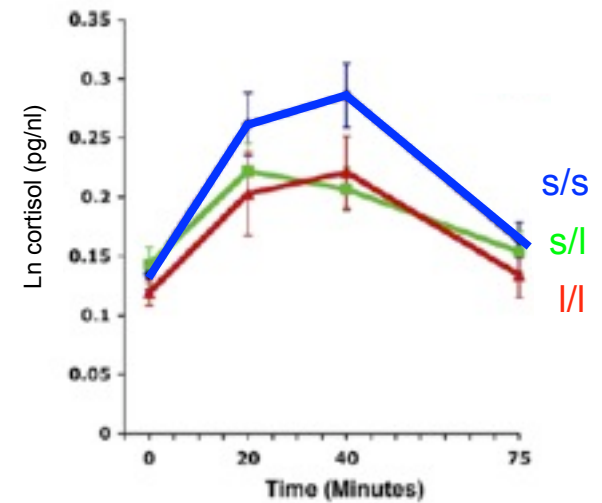
Mueller et al. Psychoneuroendocrinology 2009

Toddlers



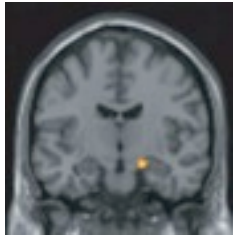
Gotlib et al. Biol Psychiatry 2008

Adults



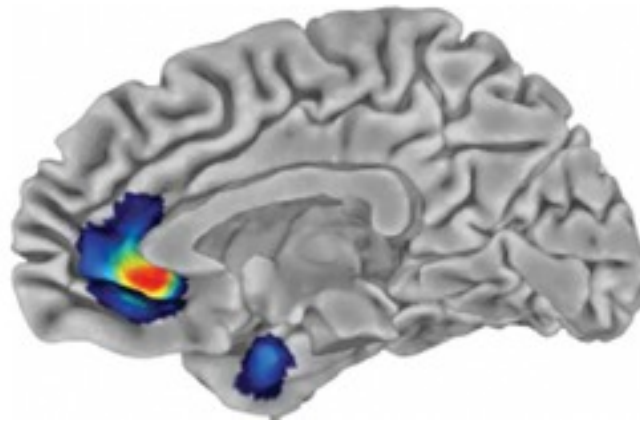
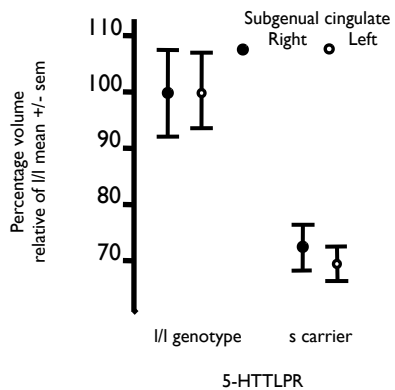
Way et al. et al. Biol Psychiatry 2009

Une hypofonction de SERT est associée à des changements morphologiques et fonctionnelles dans des régions limbiques



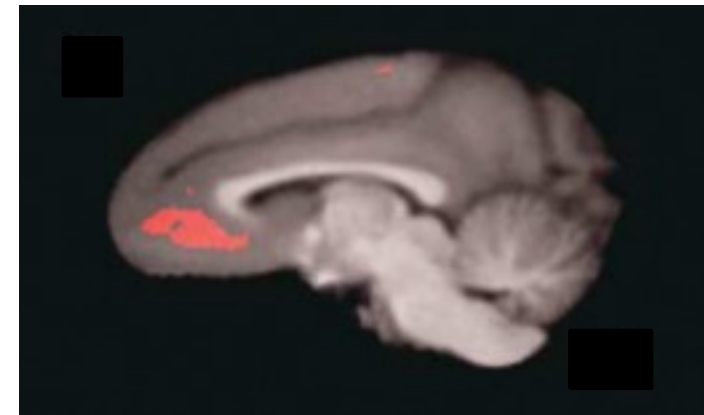
Hyperactivation amygdalienne chez les porteurs de l'allele-s exposés à des stimuli émotionnels négatifs
(Munafo et al. Biol Psychiatry 2008; Méta-analyse, n= 14 études)

Homme



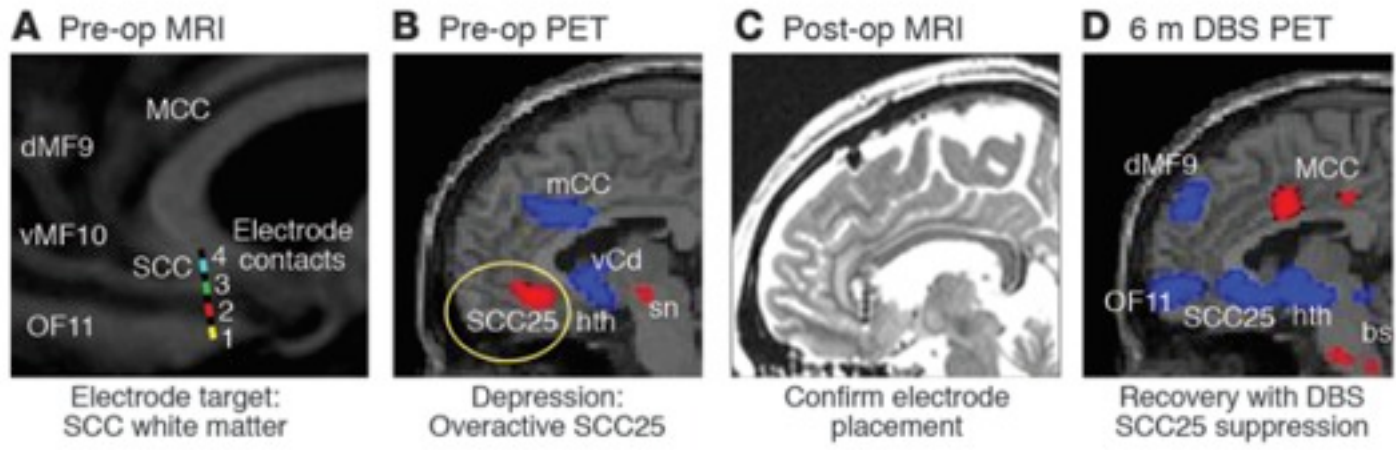
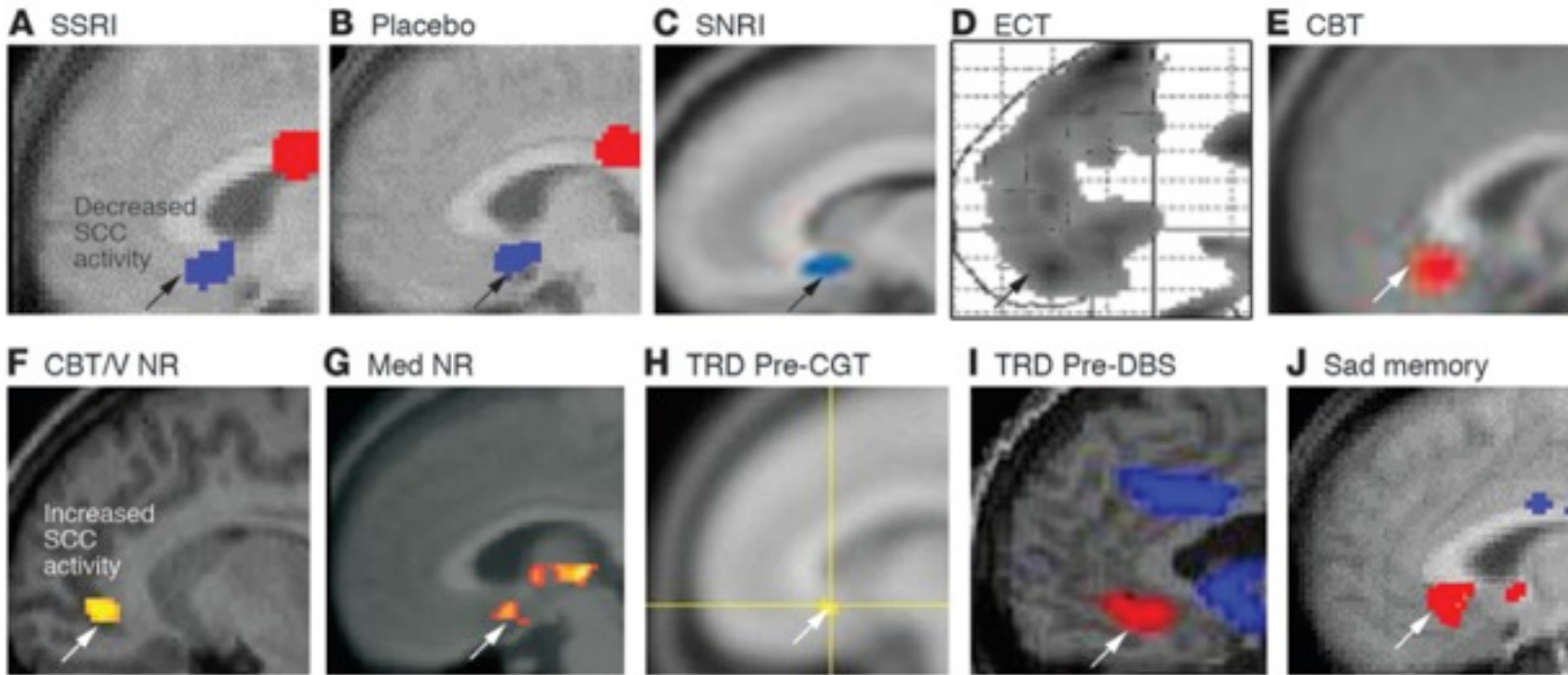
Pezawas et al. Nat. Neurosci. 2005

Macaque



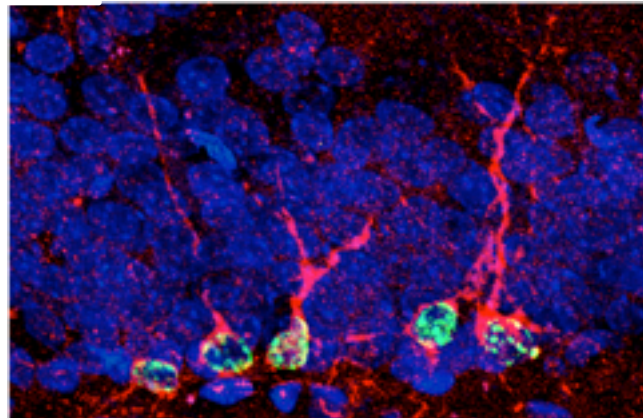
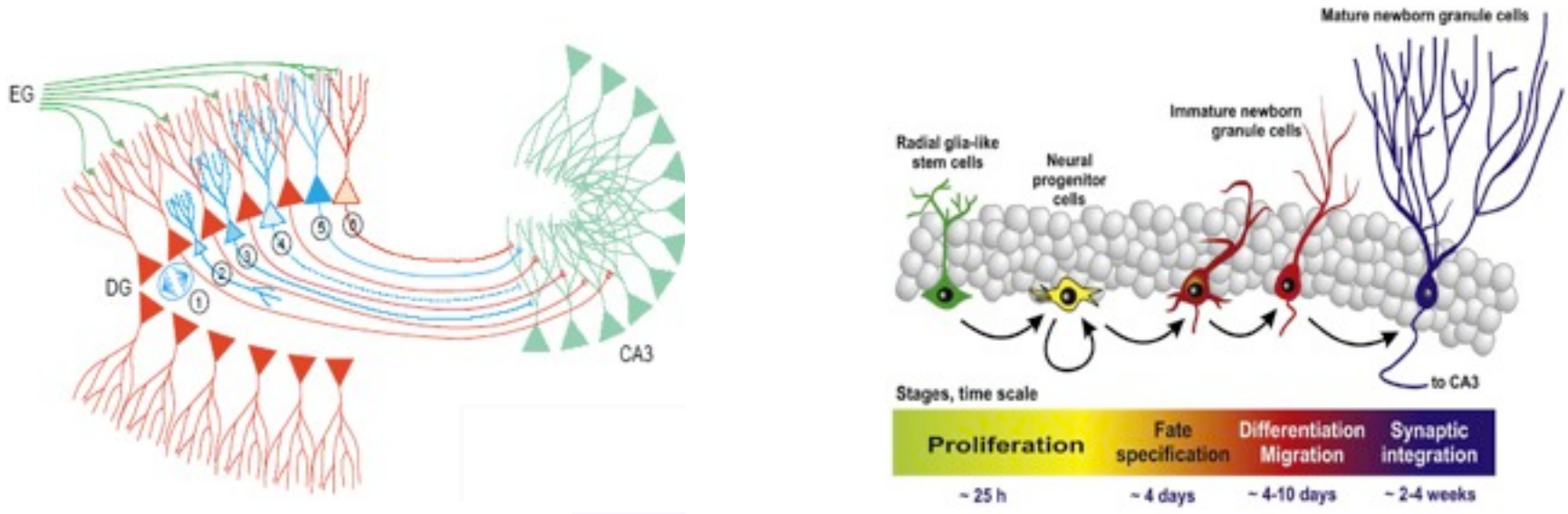
Jedema et al. Mol Psy. 2009

Cortex subgenual: un point nodal dans la régulation de l'humeur

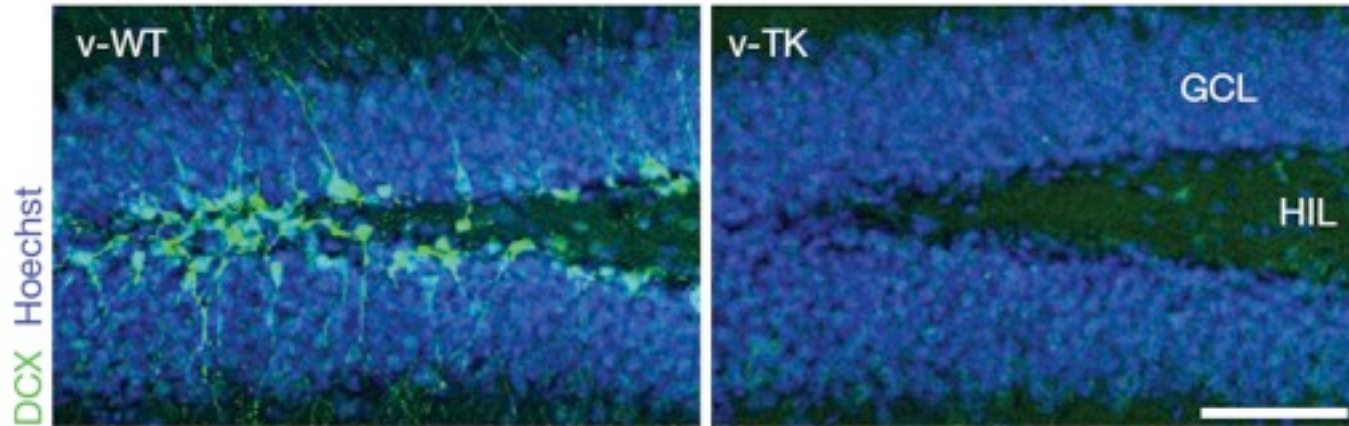


Mayberg Neuron 2005; Mayberg JCI 2009

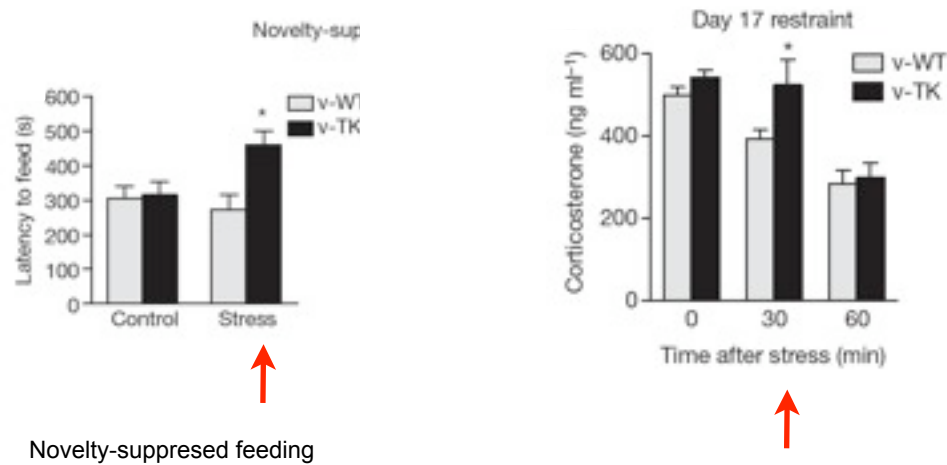
Une cible du stress: la neurogenèse hippocampale



Role de la neurogenèse adulte hippocampale dans le régulation au stress



Snyder et al. Nature 2011



- Inhibition de la neurogenèse hippocampale par le stress précoce et stress chronique