



UNIVERSITY OF
PATRAS
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ



Autism Spectrum Disorder

Μια γονιδιακά πολύπλοκη νευροαναπτυξιακή διαταραχή...

Τμήμα Βιολογίας
Μοριακή Φυσιολογία και Νευροβιολογία
Δημήτρης Λαγογιάννης
23/01/2019

Αυτισμός: φάσμα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από ετερογένεια!

- Κοινή, υψηλά κληρονομήσιμη νευρο-αναπτυξιακή κατάσταση χαρακτηριζόμενη από γενετική ετερογένεια (**genetic heterogeneity**).
- Συγκεκριμένα γονίδια δεν είναι γνωστά.
- Ανοσολογικοί, νευρολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν.

Αυτισμός: φάσμα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από ετερογένεια!

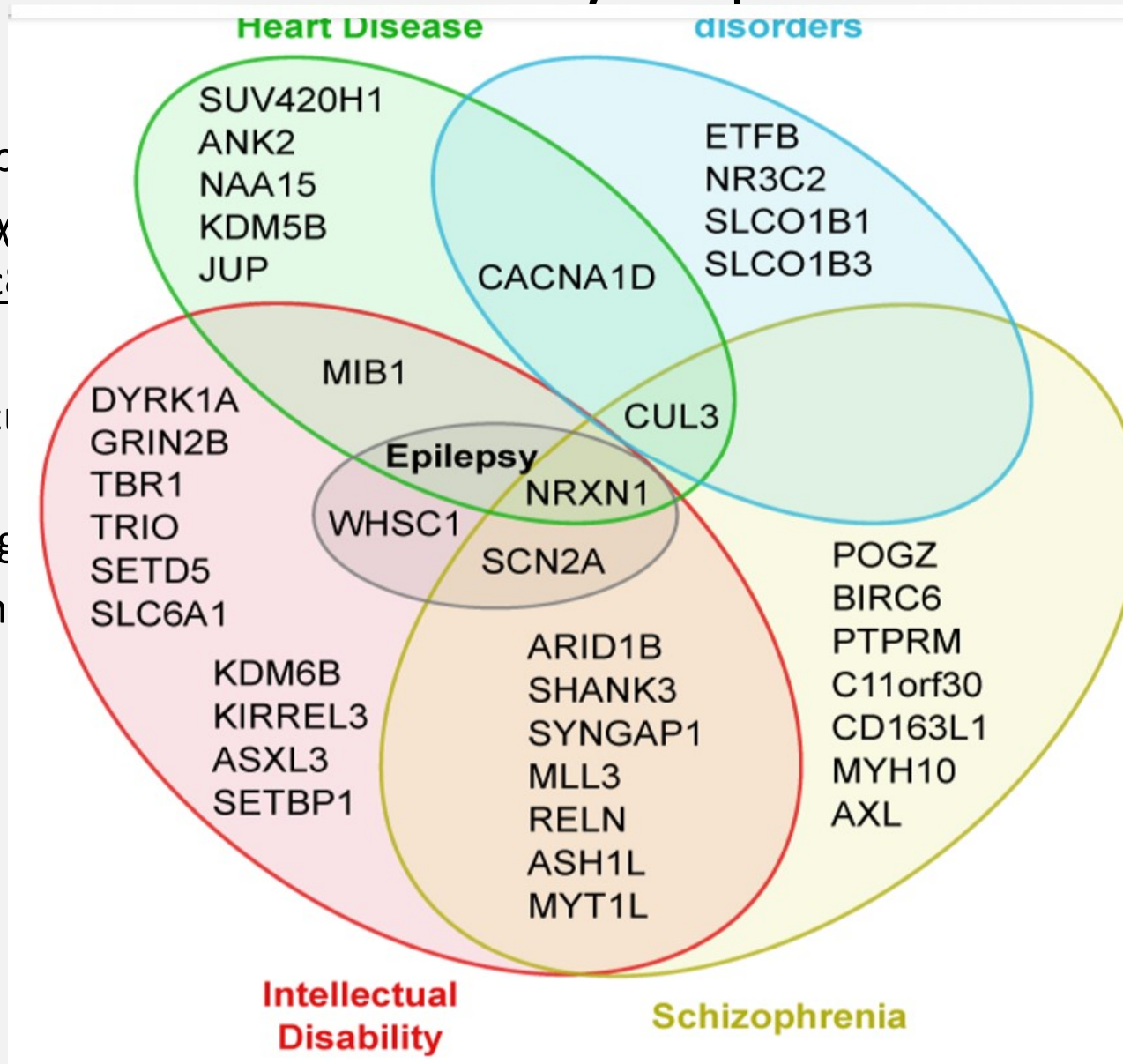
- Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά:
 1. μειωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση (social interaction)
 2. Περιορισμένες επαναληπτικές συμπεριφορές (repetitive and stereotyped behaviors)

Τέτοια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά είναι ετερογενή και ανακαταννομή τόσο στην ηλικία έναρξης όσο και στην σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από αυτισμό και η άγνωση ASD!

Αυτισμός: φάσμα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από

- Τα κύρια
Συμπτώματα
δυσλεξία
- Ανήκει
(PDD)
- Asperger
- Childh

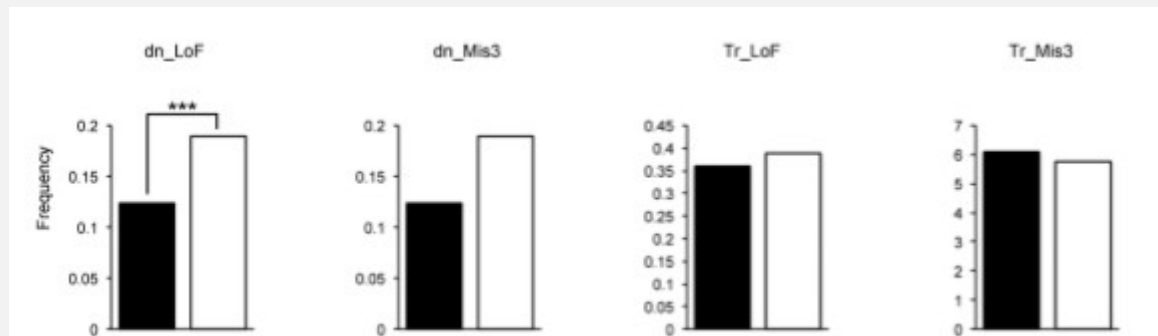


επιληψία,
ματα.

disordes

Ετερογένεια ως προς το φύλο?

- ΝΑΙ!
- Οι γυναίκες έχουν πολύ μικρότερα ποσοστά ASD σε σχέση με τους άντρες! (**Female protective effect**)
- Μεγαλύτερο liability threshold \longrightarrow μεγαλύτερο γενετικό φορτίο για να γίνει διάγνωση.
- Αν ένας πολυμορφισμός του ASD έχει τα ίδια αποτελέσματα μεταξύ ανδρών και γυναικών, αυτός ο πολυμορφισμός θα βρίσκεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στη γυναίκα. (ως και 4 φορές)



Γονιδιακή ποικιλότητα

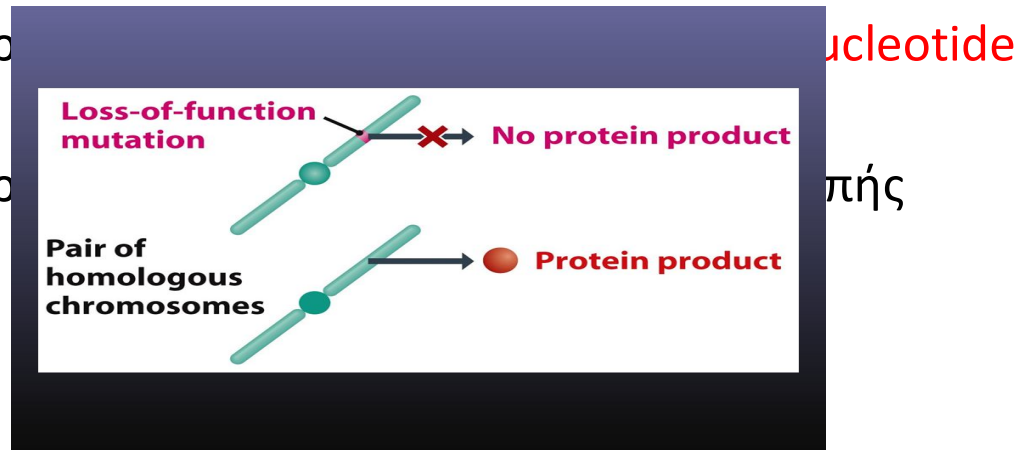
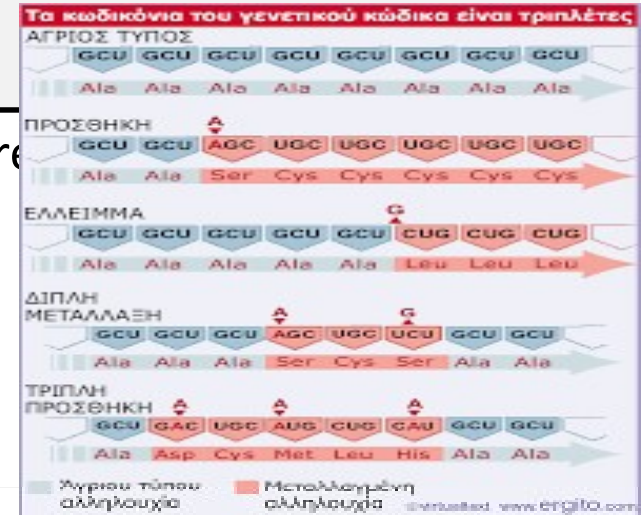
- Αλληλεπίδραση κοινών (common) και σπάνιων (rare) μεταλλαγών.

➤ Κληρονομούνται από γονείς / de novo

➤ Αφορούν: μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας (**Loss of function**)

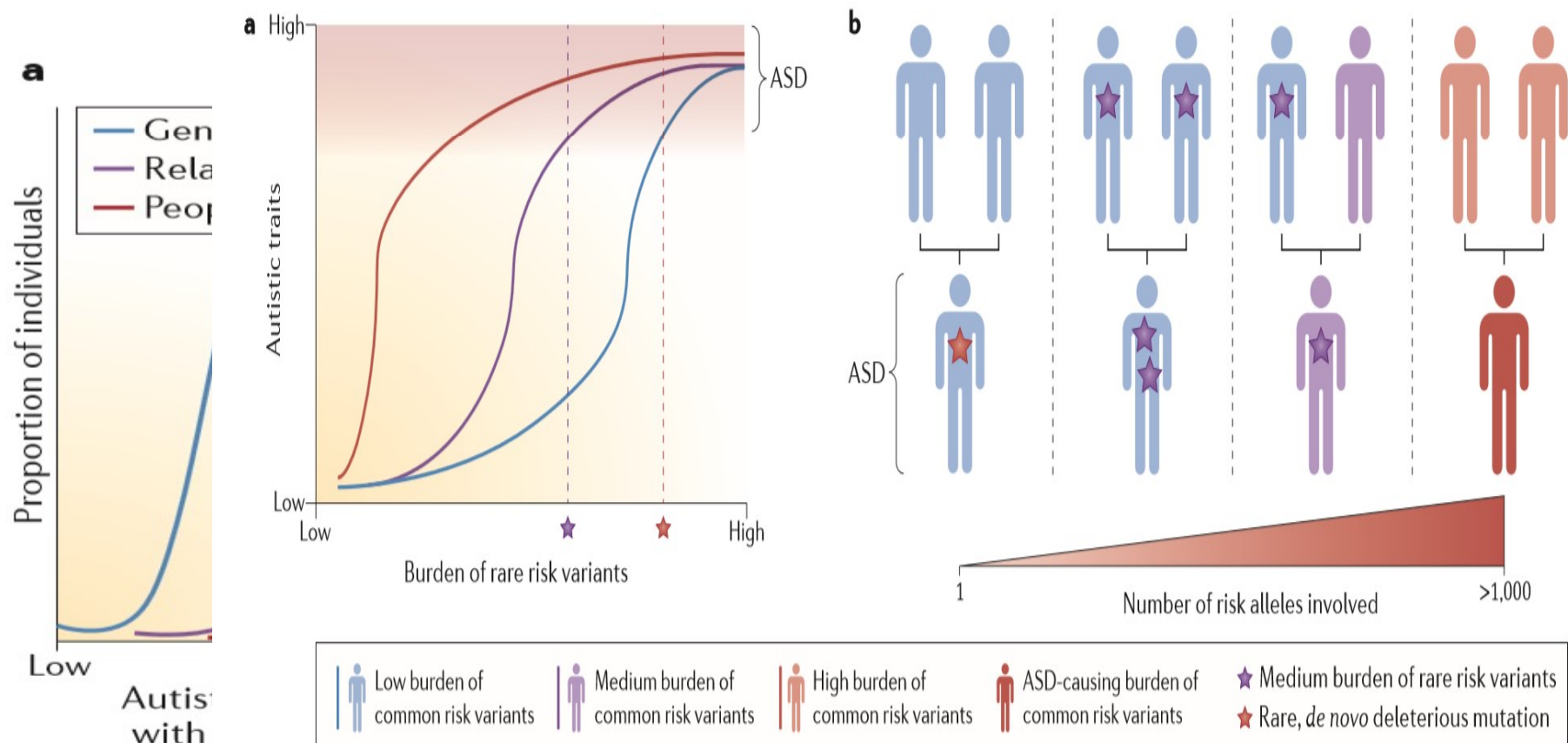
1) πολυμορφισμοί (**Variants**)

2) πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων (**deletion**)



Κληρονομικότητα vs. de novo μεταλλάξεις

- Μελέτες σε οικογένειες και διδύμους έχουν προσπαθήσει να αναδείξουν το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ASD στον πληθυσμό αλλά και την «μεταδοτικότητα» της πάθησης από γενιά σε γενιά.



Ετερογένεια ως προς τους πολυμορφισμούς.

De Rubeis et al.,2014

- Whole exome sequencing (15,480 δείγματα DNA)
- TADA (Transmission and De novo Association)

Μαθηματικό μοντέλο υπολογισμού per gene mutation rates, allele frequencies και σχετικής επικινδυνότητας.

- 140 αυτοσωμικά γονίδια

15 ήταν ήδη γνωστά

11 είχαν εντοπιστεί αλλά δεν υπήρχαν αρκετά στοιχεία

7 ως καινούργια

107 ως πιθανά false positive

dnLoF ² count	q≤0.01	0.01<q≤0.05	0.05<q≤0.1
≥2	<i>ADNP, ANK2, ARID1B, CHD8, CUL3, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, POGZ, SCN2A, SUV420HI, SYNGAP1, TBR1</i>	<i>ASXL3, BCL11A, CACNA1D3, MLL3</i>	<i>ASH1L</i>
1		<i>CTTNBP2, GABRB3, PTEN, RELN</i>	<i>APH1A, CD42BPB, ETFB, NAA15, MYO9B, MYT1L, NR3C2, SETD5, TRIO</i>
0		<i>MB1</i>	<i>VILI</i>

Προσπάθεια εκτίμησης των risk genes του ASD

De Rubeis et al.,2014

Λογική:

- Ένταξη ισορροπίας των γονιδίων με πολλαπλές LoF μεταλλάξεις έναντι αυτών μόνο με μία.



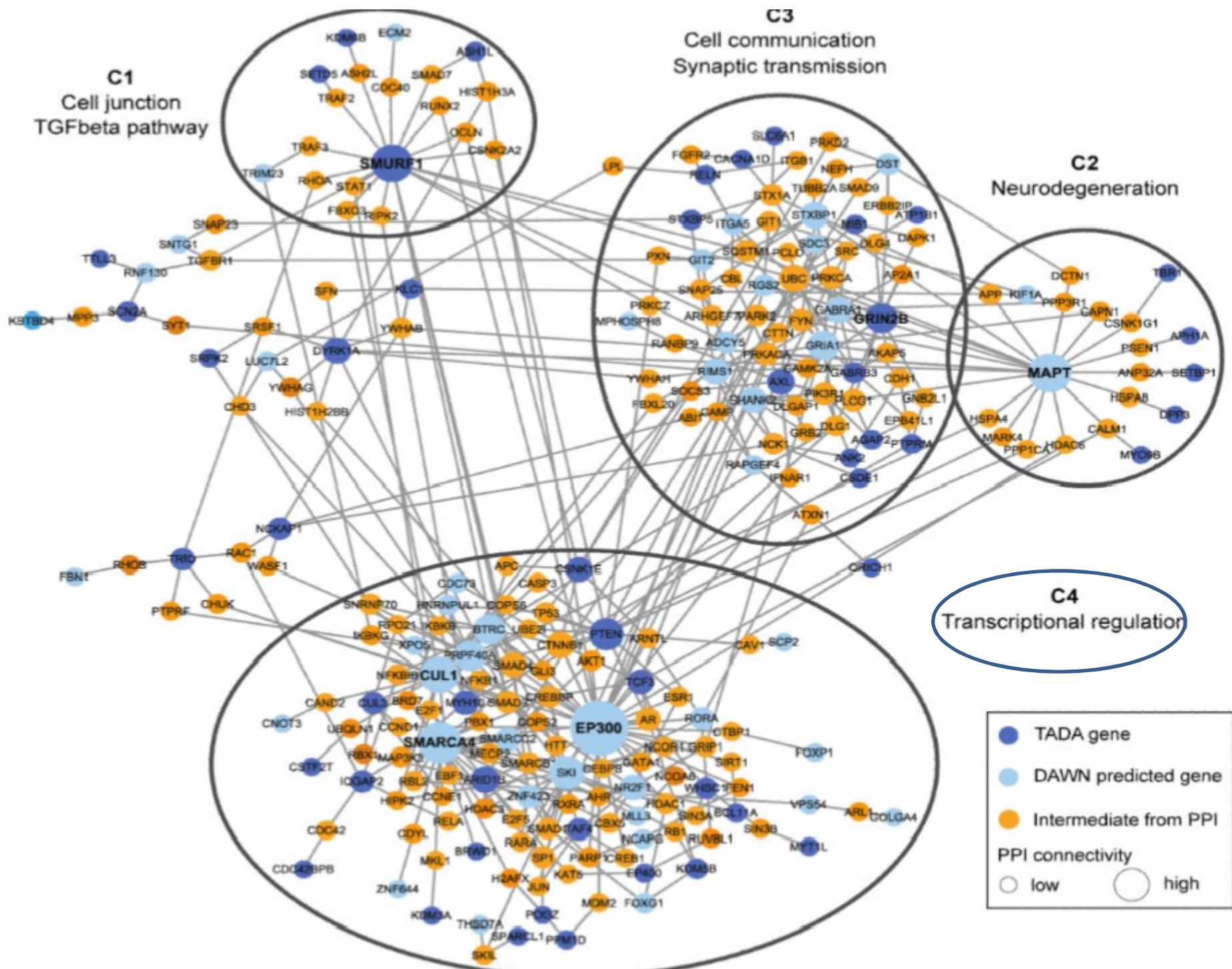
- Όσο μεγαλώνει ο αριθμός των ASD genes, τόσο αυξάνει το ποσοστό να φέρουν μόνο μια de novo LoF.
- 1,150 ASD genes (αυξημένου risk)

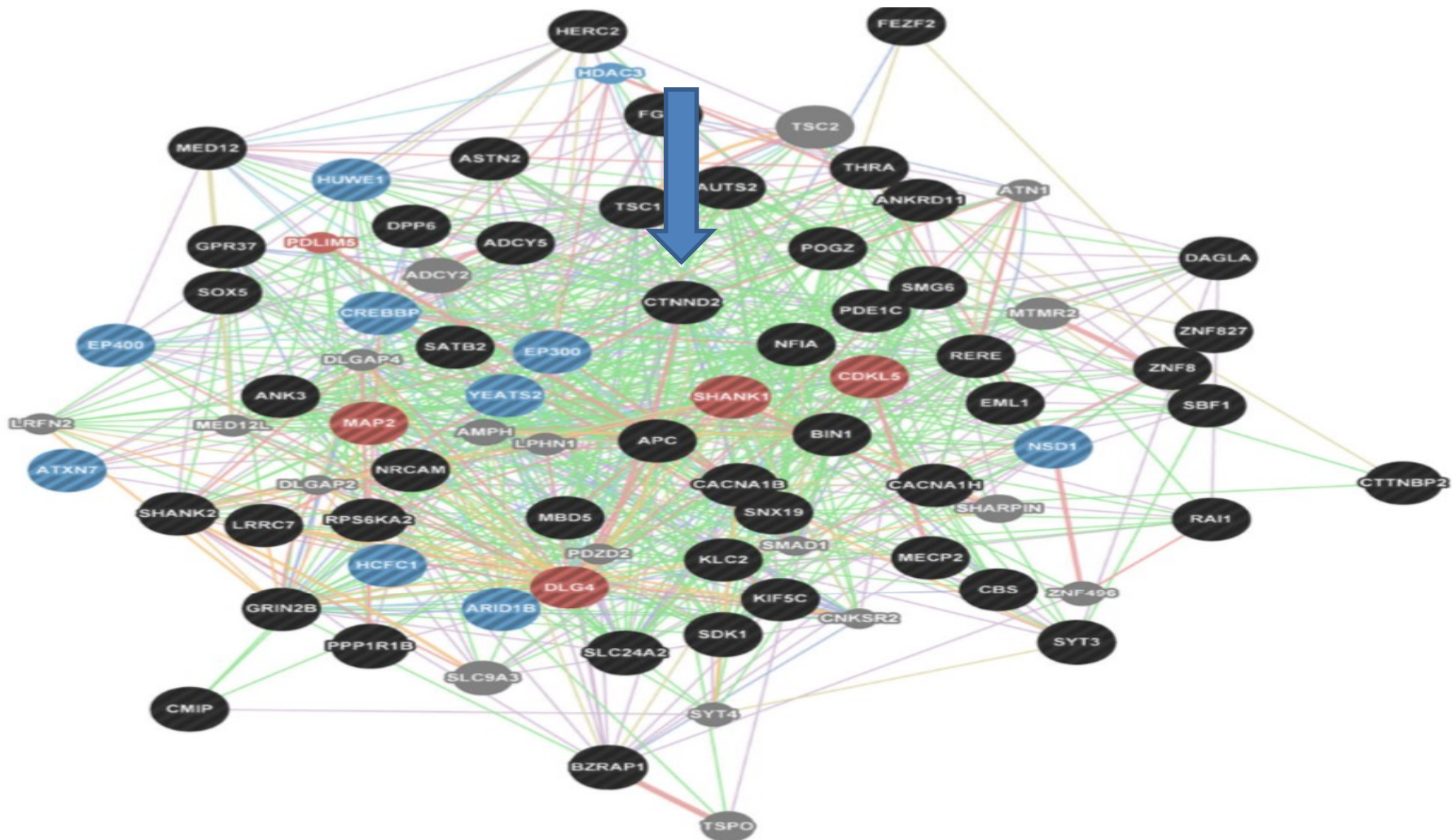
Οι μεταλλαγές σχηματίζουν clusters με πολύπλοκες διασυνδέσεις.

De Rubeis et al.,2014

Σε μια προσπάθεια κατηγοριοποίησης των γονιδιακών μεταλλαγών που βρέθηκαν, οι ερευνητές κατασκεύασαν δίκτυα που αποτύπωναν την λειτουργικότητα των γονιδίων και την συσχέτισή τους με άλλα γονίδια.

- Η προσπάθεια τους φανέρωσε ένα δείγμα της μεγάλης πολυπλοκότητας του γενετικού υπόβαθρου του ASD.





Nodes

- Chromatin Modification
- Dendrite Morphogenesis
- Other Query Genes
- Non Query Genes

Connections

- Co-expression
- Co-localization
- Genetic Interactions
- Pathway
- Physical Interactions
- Predicted
- Shared Protein Domains

Ακόμη και αν εστιάσουμε σε ένα γονίδιο (π.χ. CTNND2) η πολυπλοκότητα των διαγονιδιακών του σχέσεων είναι τεράστια!

Down- ή Up-regulation?

L.F.Ning et al.,2015

- Η πολυπλοκότητα των γονιδιακών σχέσεων προκαλεί διαφορετική έκφραση (**differentially expressed**):

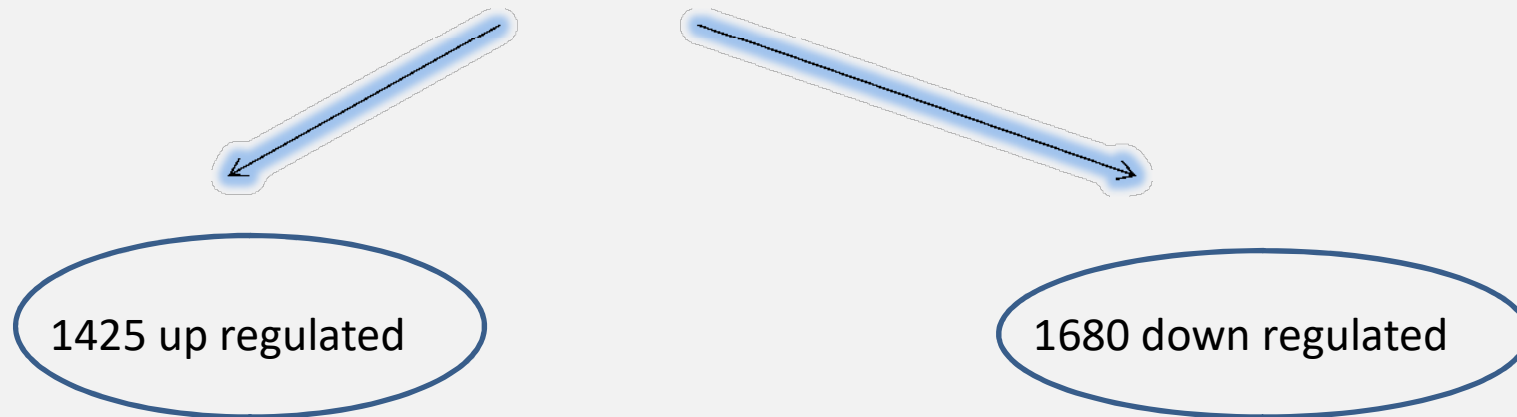
1) των γονιδίων αυτών καθ' αυτών

2) των βιολογικών διεργασιών που επιτελούν.

Διαφορική έκφραση γονιδίων

L.F.Ning et al.,2015

- Meta-analysis συνδυασμού δεδομένων και υπολογιστικών προγραμμάτων.
- 3105 γονίδια με διαφορεική έκφραση!



Διαφορική έκφραση γονιδίων

L.F.Ning et al.,2015

Table 3. Top 20 downregulated differentially expressed genes.

Gene ID	Gene symbol	Combined ES	P value	Gene name
283849	EXOC3L1	0.839180474	0.0088416	Exocyst complex component 3-like 1
677821	SNORA39	0.576012831	0.0041636	Small nucleolar RNA, H/ACA box 39
55716	LMBR1L	0.81735657	0.0079	Limb development membrane protein 1-like
693187	MIR602	0.825906322	0.001643	MicroRNA 602
90525	SHF	0.562686734	0.0092982	Src homology 2 domain containing F
339122	RAB43	0.82111752	0.0083847	RAB43, member RAS oncogene family
10984	KCNQ1OT1	0.790779915	0.00171585	KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1 (non-protein coding)
390260	OR6X1	0.851178751	0.0064821	Olfactory receptor, family 6, subfamily X, member 1
650683	LOC650683	0.740192555	0.0067242	Hypothetical protein LOC650683
386676	KRTAP10-9	0.809996476	0.0079572	Keratin associated protein 10-9
641804	LOC641804	0.78233216	0.0041796	Similar to GTF2I repeat domain containing 1 isoform 2
256892	OR51F1	0.737303349	0.006725	Olfactory receptor, family 51, subfamily F, member 1
344657	LRRIQ4	0.845407404	0.0093379	Leucine-rich repeats and IQ motif containing 4
3737	KCNA2	0.650380382	0.0097038	Potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 2
284613	CYB561D1	0.795587453	0.0071833	Cytochrome b561 family, member D1
9820	CUL7	0.768716592	0.0063811	Cullin 7
8659	ALDH4A1	0.801344254	0.0027847	Aldehyde dehydrogenase 4 family, member A1
79228	THOC6	0.373313212	0.0081636	THO complex 6 homolog (Drosophila)
64946	CENPH	0.804828762	0.0079593	Centromere protein H
5877	RABIF	0.793222926	0.0056414	RAB interacting factor

Η γονιδιακή ετερογένεια του ASD στο επίπεδο της σύναψης.

T.Burgeron,2015

- Ένας αυξανόμενος αριθμός γονιδίων που σχετίζεται με ASD φαίνεται πως έχει σημαντική επίδραση στην σύναψη και γενικότερα στη συναπτική πλαστικότητα.
- Μεταλλάξεις διαταράσσουν την τυπική νευρωνική συνδεσιμότητα, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ASD και δυσκολεύοντας την ικανότητα προσαρμογής σε εξωτερικά ερεθίσματα (π.χ. social interactions)

Η γονιδιακή ετερογένεια του ASD στο επίπεδο της σύναψης.

T.Burgeron,2015

- Γενετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει πολλαπλά risk genes τα οποία παίζουν καίριο ρόλο στην φυσιολογία της συναπτικής πλαστικότητας και σχετίζονται με:
 - 1)πρωτεΐνες-μεταφορείς μηνυμάτων (**synaptic scaffolding proteins**)
 - 2)υποδοχείς (**receptors**)
 - 3)μόρια σύνδεσης (**cell adhesion molecules**)
 - 4)πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον επαναπρογραμματισμό της χρωματίνης (**chromatin remodeling proteins**)
 - 5)πρωτεΐνες της μεταγραφής (**transcription proteins**)
 - 6)**πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού**

Η γονιδιακή ετερογένεια του ASD στο επίπεδο της σύναψης.

T.Burgeron,2015

- Προτείνεται ότι:

Οι μεταλλάξεις **είτε θα ενισχύσουν είτε θα αποδυναμώσουν** την σύναψη ή τον αριθμό των συνάψεων

+ αν δεν λειτουργήσει αποτελεσματικά ο αντισταθμιστικός μηχανισμός της συναπτικής ομοιόστασης

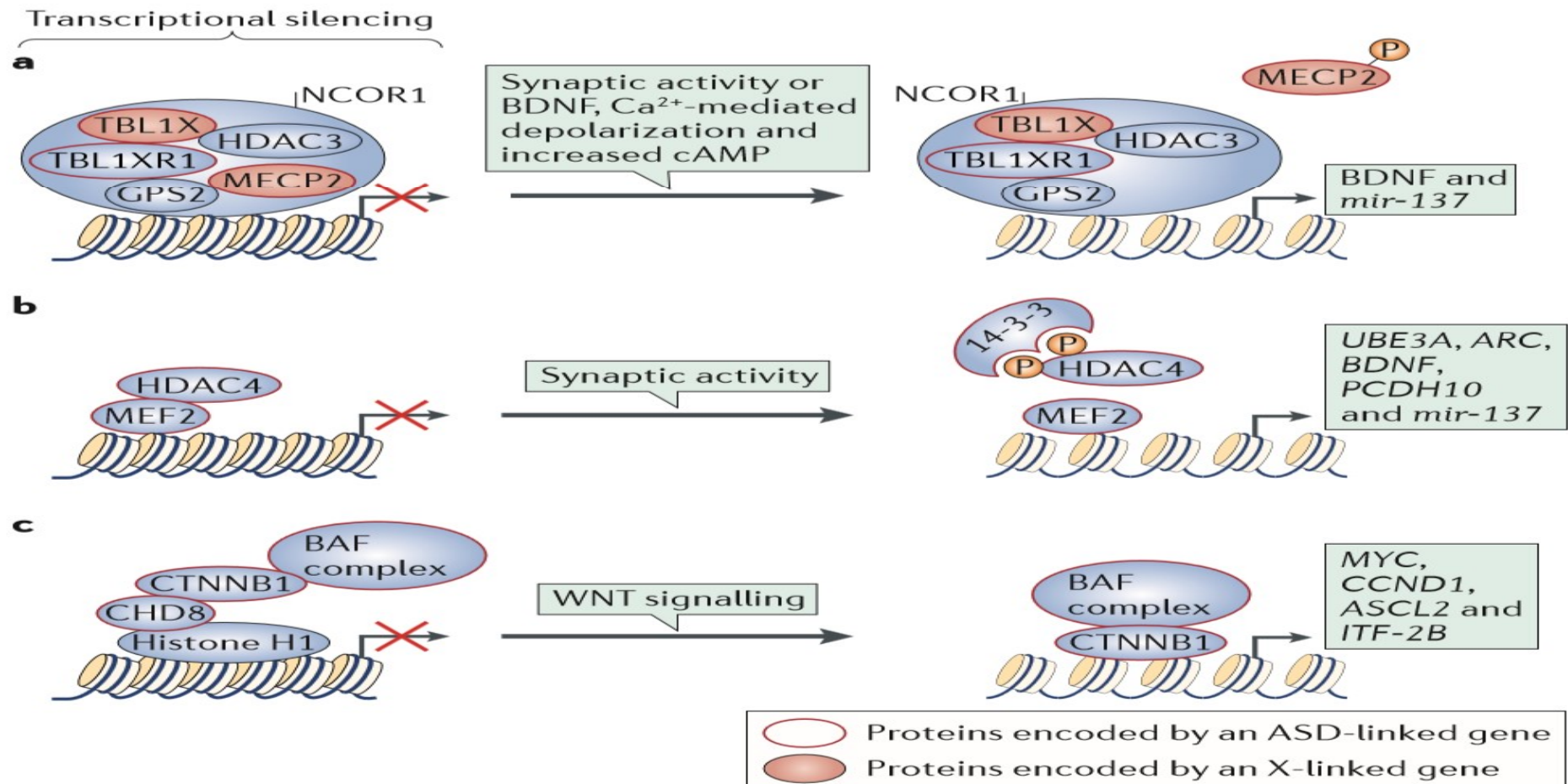


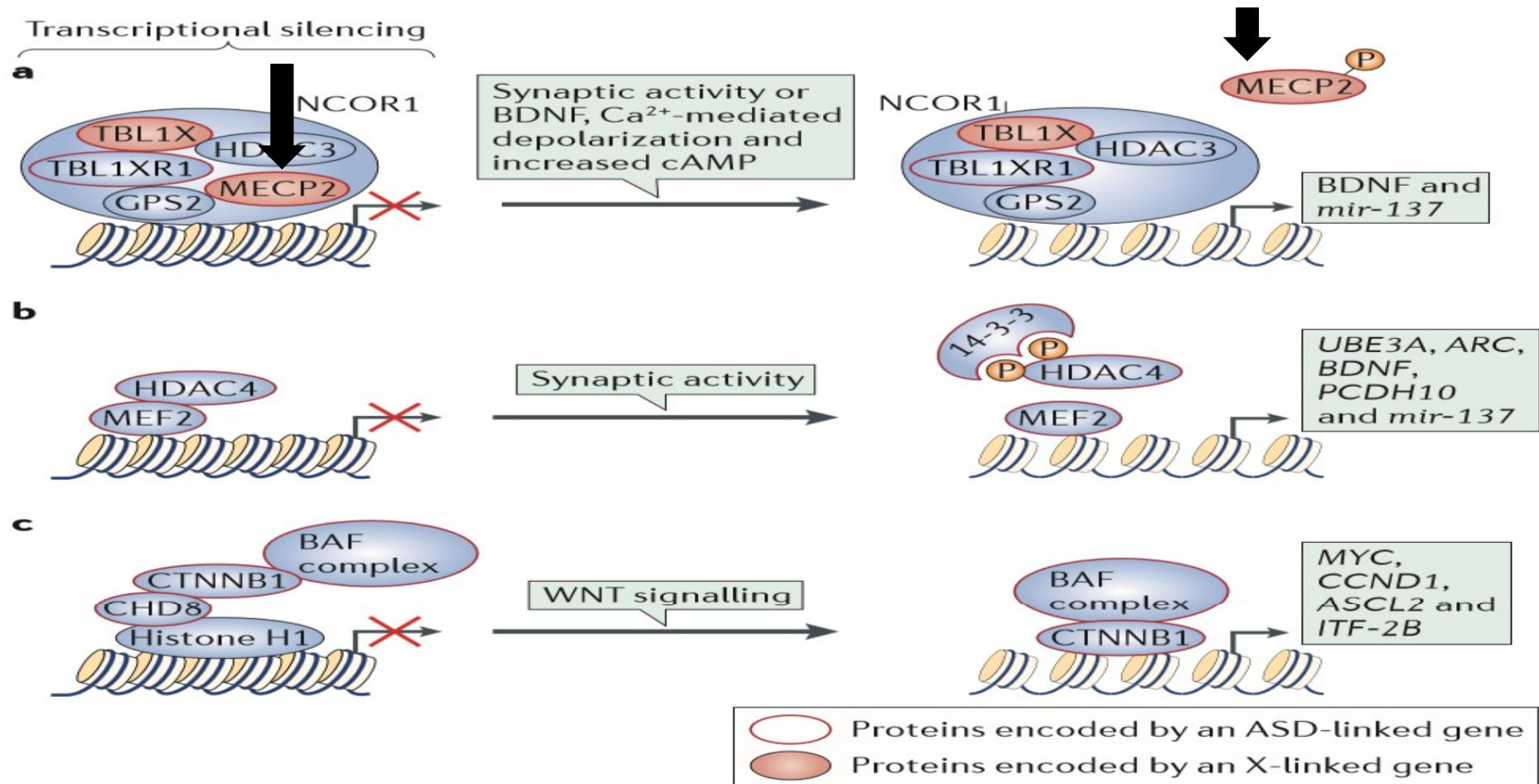
Οι μεταλλαγές θα προκαλέσουν μη φυσιολογική συνδεσιμότητα στον εγκέφαλο (atypical brain connectivity) και συμπτώματα ASD.

Chromatin remodeling and transcription

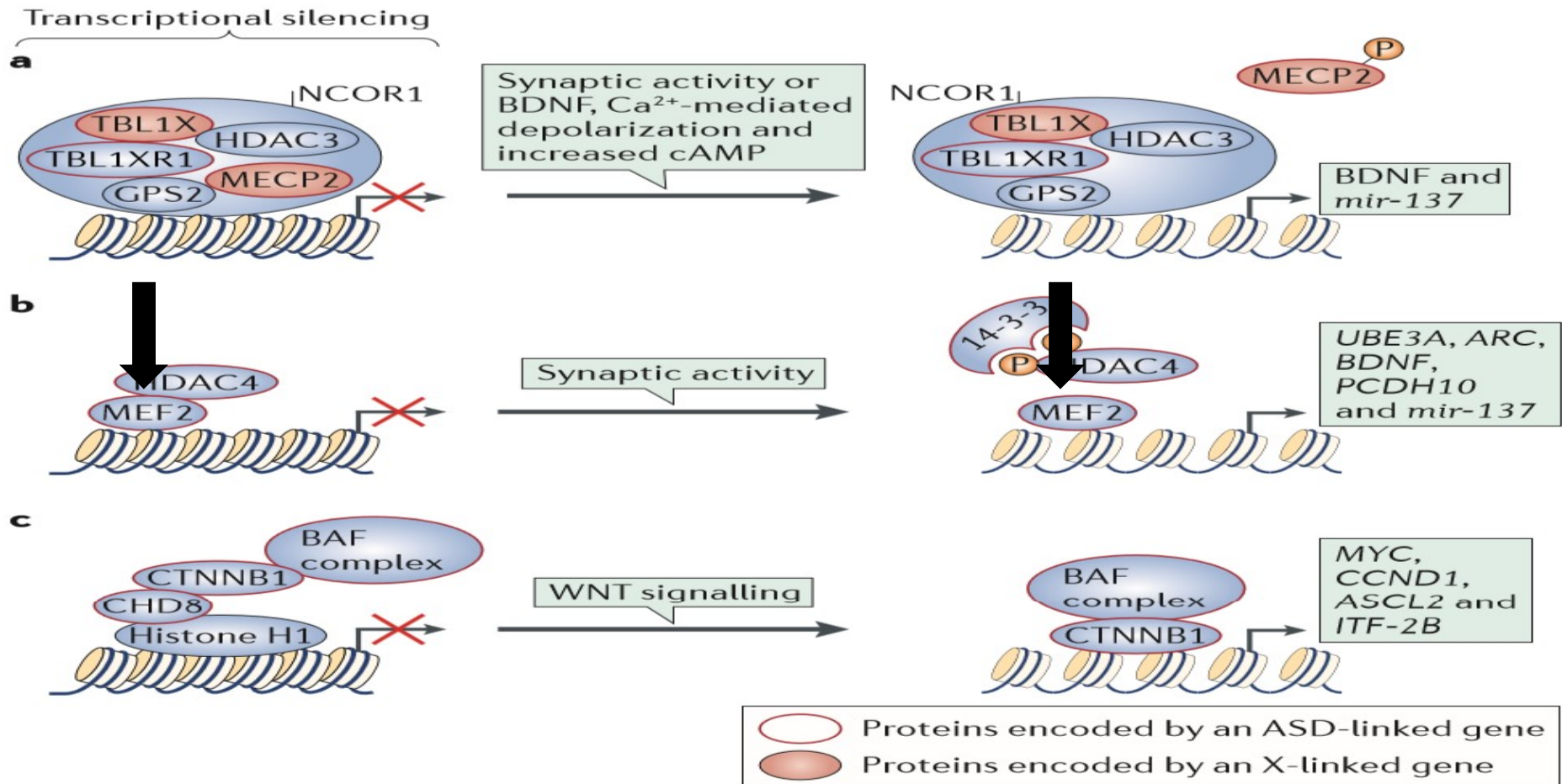
T.Burgeron,2015

- Μεταλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες-κλειδιά του χρωματινικού επαναπρογραμματισμού έχουν αναφερθεί σε άτομα με ASD.

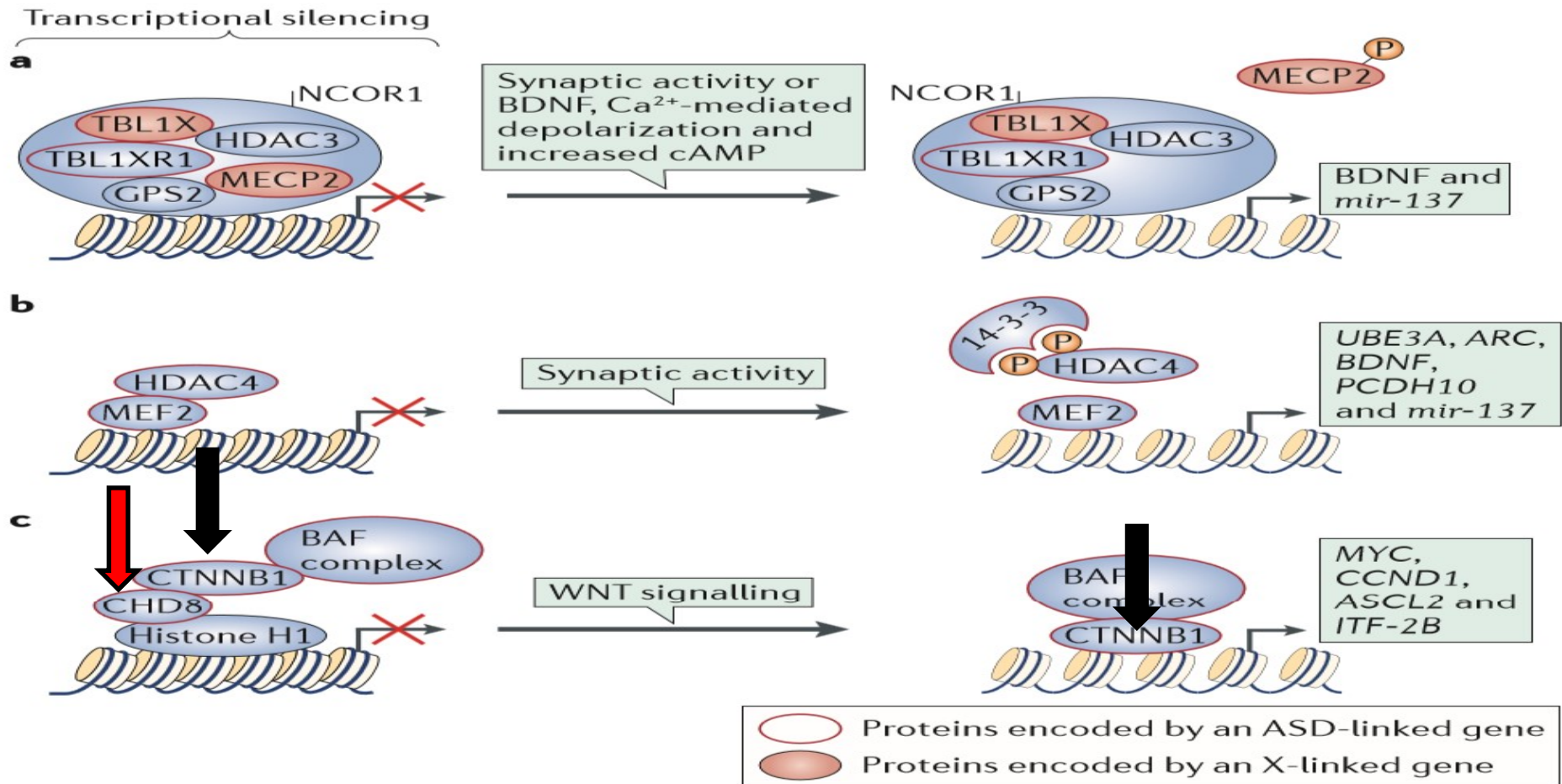




- **MECP2** : καταστολέας της μεταγραφής που συναντάται σχεδόν σε ολόκληρο το γονιδίωμα.
- Έλλειψη αυτού προκαλεί αλλαγές στη δομή της χρωματίνης (αύξηση ακετυλιώσεων και του μεταγραφικού θορύβου)
- Μείωση δενδριτικών διακλαδώσεων, της πυκνότητας και ελαττωματική δενδριτική μορφολογία.



- **MEF2C** : ρυθμιστικός παράγοντας της μεταγραφής που επηρεάζει ρυθμίζει αρνητικά τον αριθμό των συνάψεων.
- Μεταλλαγή στο συγκεκριμένο γονίδιο προκαλεί αύξηση της συναπτικής πυκνότητας και δυσλειτουργία στην εξαρτώμενη από τον ιππόκαμπο μνήμη και μάθηση.

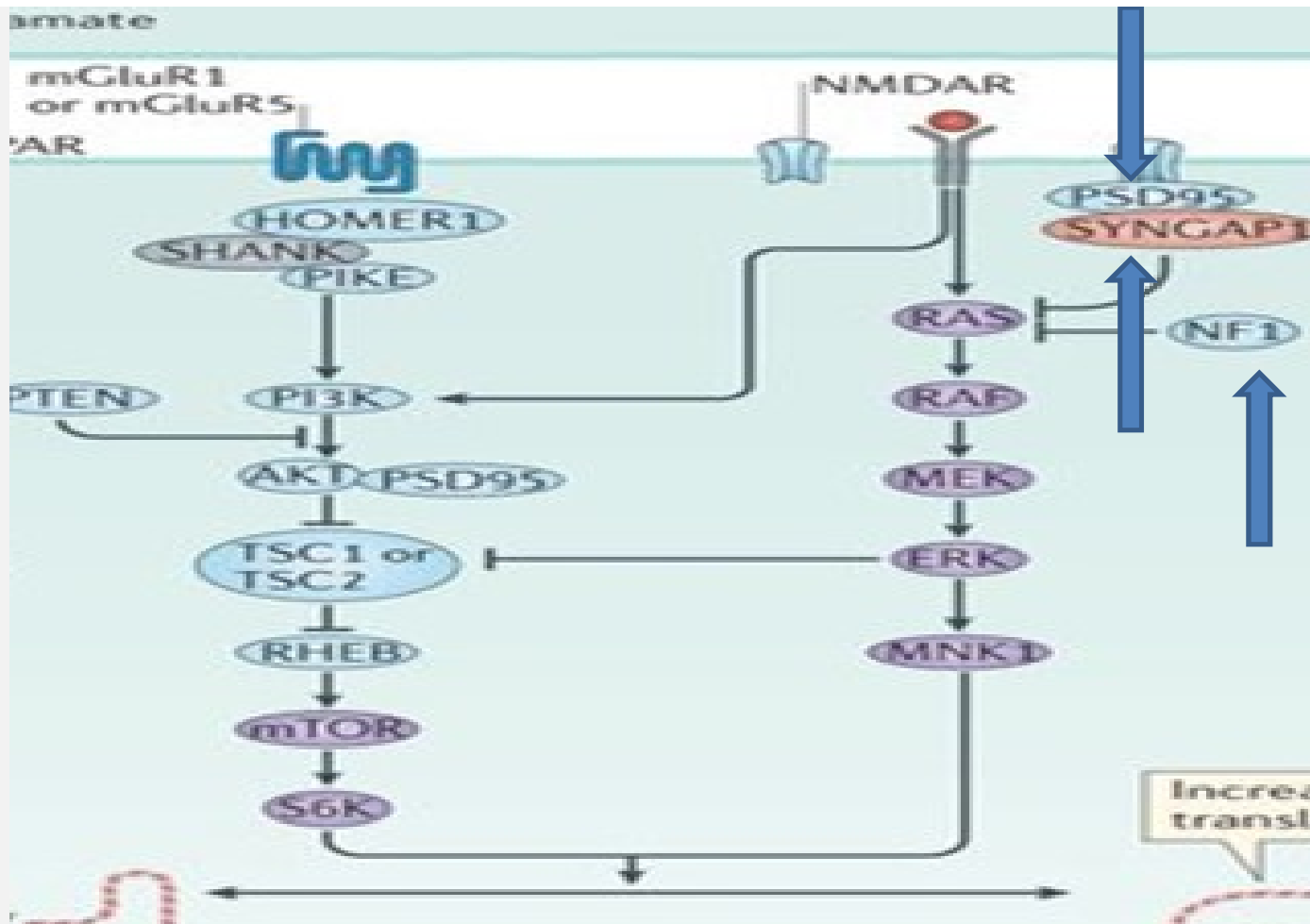


- **CHD8** και **CTNNB1** : Μεταγραφικοί παράγοντες που συμμετέχουν στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου.
- Το γονίδιο του CHD8 είναι από τα κυριότερα risk genes του ASD (0,2% των περιπτώσεων!) και λειτουργεί αρνητικά ως προς τη WNT σηματοδότηση καταστέλλοντας τη λειτουργία του CTNNB1.
- Μεταλλαγές σε αυτά προκαλούν μη φυσιολογική διόγκωση του εγκεφάλου ή μικροεγκεφαλία.

Protein synthesis and degradation

T.Burgeron,2015

- Τα επίπεδα των συναπτικών προτεϊνών μπορούν να επηρεαστούν από την νευρωνική δραστηριότητα διαμέσου τοπικών ή πιο διευρυμένων σημάτων.
- Γλουταμικό και BDNF : επάγουν τον καταρράκτη φωσφωρυλίωσης του mTOR οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών.
- Η απορρύθμιση του m TOR (σχετίζεται με παθήσεις χαρακτηριζόμενες από αυξημένο πολλαπλασιασμό κυττάρων που οδηγεί σε καρκινογένεση) αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ASD.

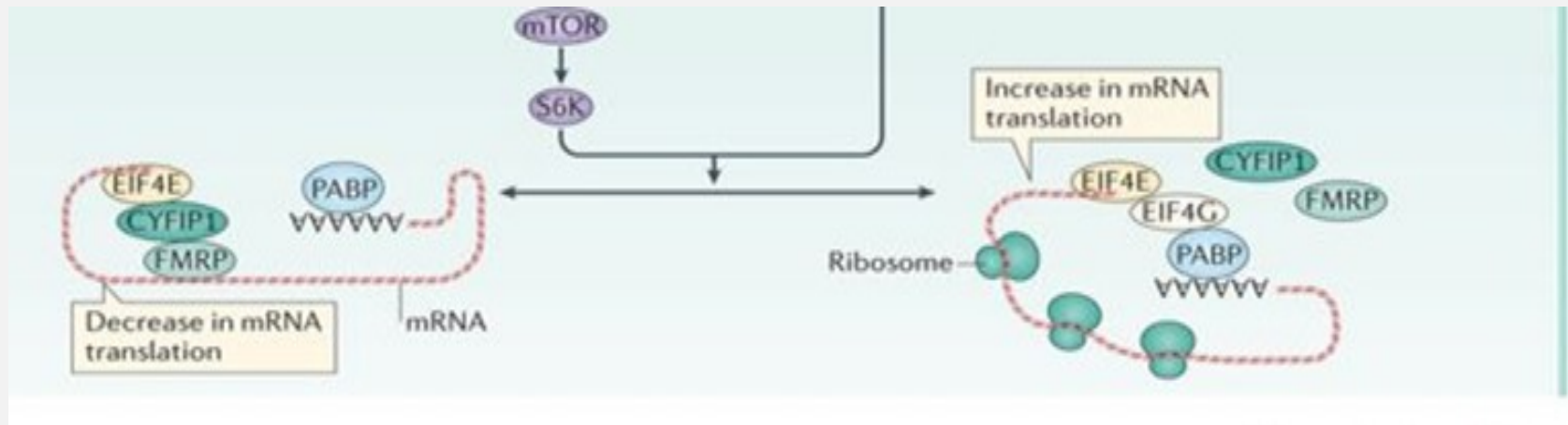


- Γονίδια που καταστέλλουν την m TOR σηματοδότηση (**NF1**, **PSD95**, **SYNGAP1**) εάν μεταλλαχθούν προκαλούν αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης
- Η **υπερενεργοποίηση του m TOR** προκαλεί μείωση της αυτοφαγίας και αύξηση της πυκνότητας των δενδριτών στον κροταφικό λοβό ατόμων με ASD, οδηγώντας σε μακροεγκεφαλία.

Protein synthesis and degradation

T.Burgeron,2015

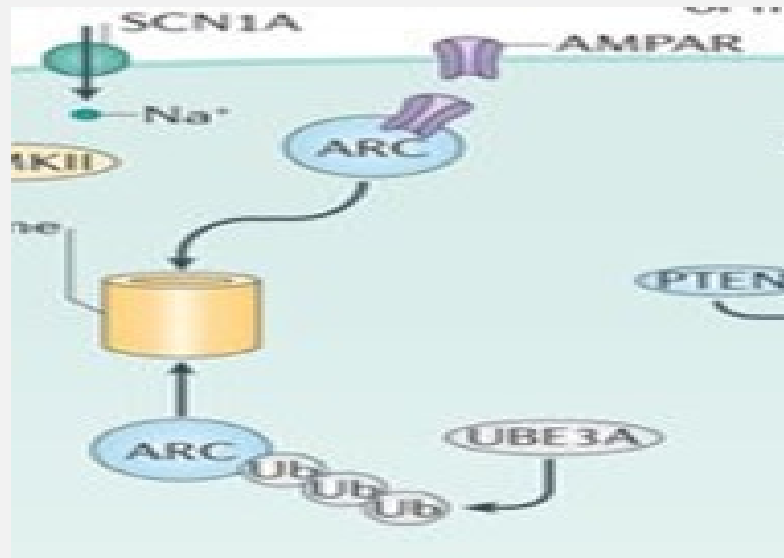
- **FMRP-EIF4E-CYF1P1 complex** : μεταλλαγές σε αυτό έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο ρίσκο για ASD.
- Ελέγχει τοπικά την μετάφραση του συναπτικού m RNA.
- Μεταλλαγές προκαλούν **αύξηση της μετάφρασης**.
- Έχει δειχθεί ότι το συγκεκριμένο σύμπλοκο ρυθμίζει τη μετάφραση 1000 μεταγράφων πολλά από τα οποία σχετίζονται με ASD-risk genes.



Protein synthesis and degradation

T.Burgeron,2015

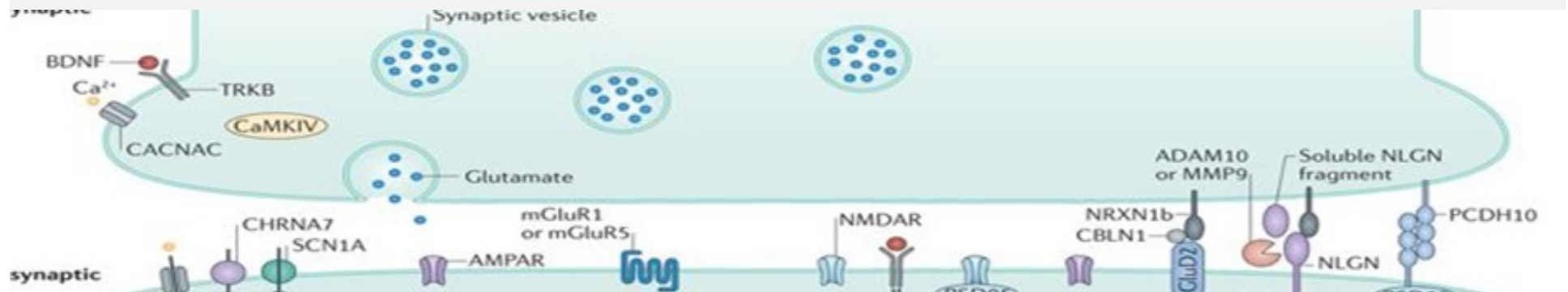
- **Ubiquitin- proteasom system** (UPS): συμμετέχει στην αποδιάταξη πρωτεϊνών.
- **UBE3A gene** : φυσιολογικά διεγείρεται από τη νευρωνική λειτουργία, μειώνοντας τα επίπεδα της ARC (πρωτεΐνη που ελαττώνει την δυνατότητα για LTP προωθώντας την ενδοκυττάρωση των AMPA υποδοχέων).



Synaptic receptors και cell adhesion molecules

T.Burgeron,2015

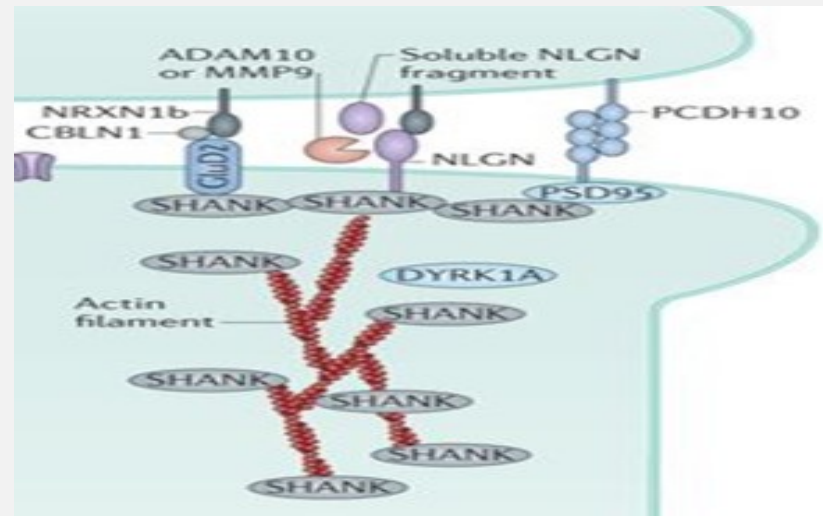
- Πολλές πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από ASD-risk genes συμμετέχουν σε διαφορετικές «οπτικές» της συναπτικής επικοινωνίας :
 - Γλουταμινεργικοί υποδοχείς (GluN2B)
 - GABAεργικοί υποδοχείς (GABAR a3)
 - Γλυκινεργικοί υποδοχείς (glycine receptor subunit a2)
 - Νευροδιαβίβαση (CNTN6)
 - Εγκαθίδρυση συναπτικής ταυτότητας (cadherins)
 - Διαπερατότητα ιοντικών διάυλων (CACNA1, SCN1A)

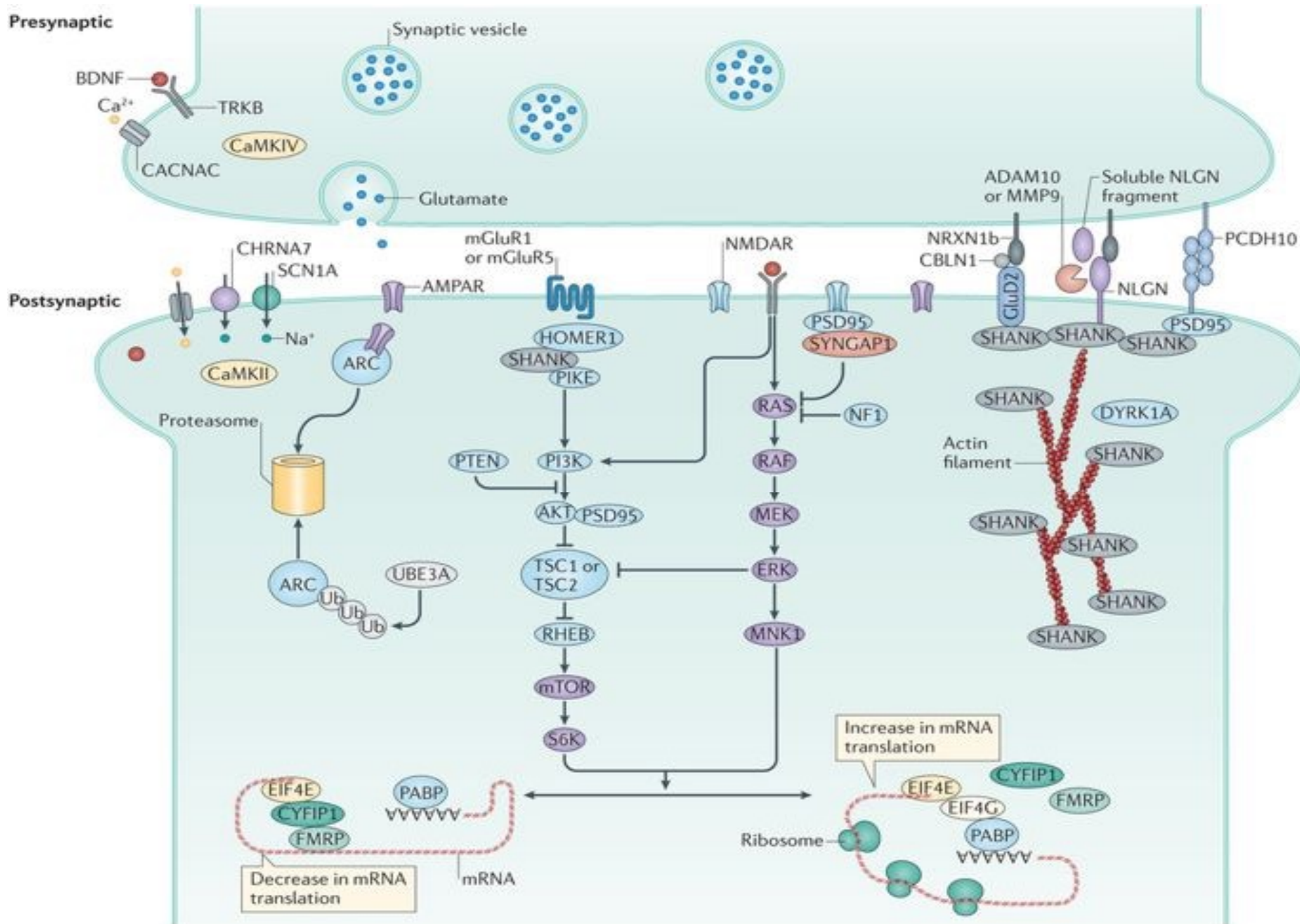


Scaffolding proteins και κυτταροσκελετός

T.Burgeron,2015

- Η θέση των cell-adhesion molecules και των υποδοχών νευροδιαβιβαστών στην σύναψη, υποστηρίζεται από μια πολύπλοκη αρχιτεκτονική δομή αποτελούμενη από scaffolding proteins , μηνυματοφόρα μόρια και κυτταροσκελετό ακτίνης.
- Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες σχετίζονται με την ανάπτυξη αυτιστικών φαινοτύπων.
- **SHANK genes** : κατασκευή μοριακών «πλατφόρμων» που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς του γλουταμικού και πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού.

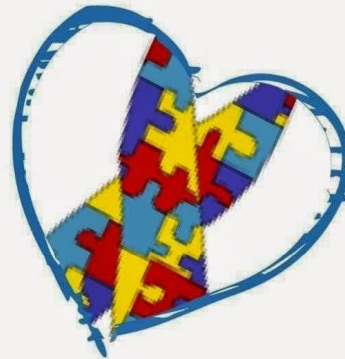




Μέχρι να καταλάβουμε πλήρως το γενετικό υπόβαθρο του ASD ας προσπαθήσουμε να καταλάβουμε καλύτερα αυτούς τους ανθρώπους!



I don't need
Autism awareness,



Autism acceptance
will do just fine.



- Jheishou Daigakusha



www.photovisi.com

Share & Enjoy More @ QuotesDump.com



Ο αυτισμός δεν είναι
μεταδοτικός, αλλά το χαμογέλό τους είναι...

Βιβλιογραφία

- Hameed SS, Hassan R, Muhammad FF. **Selection and classification of gene expression in autism disorder : Use of a combination of statistical filters and a GBPSO- SVM algorithm.** 2017;1–25.
- HHS Public Access. 2015;515(7526):209–15.
- Abbasy S, Shahraki F, Haghighatfard A, Qazvini MG, Tow S, Noshadirad E, et al. **EBioMedicine Neuregulin1 types mRNA level changes in autism spectrum disorder , and is associated with de fi cit in executive functions.** 2018;(xxxx):1–6.
- Shastry BS. **Molecular genetics of autism spectrum disorders.** 2003;495–501.
- Ning LF, Yu YQ, Guoji ET, Kou CG, Wu YH, Shi JP. **Meta-analysis of differentially expressed genes in autism based on gene expression data.** 2015;14(1):2146–55.
- Turner TN, Sharma K, Oh EC, Liu YP, Collins RL. HHS Public Access. 2015;520(7545):51–6.
- Bourgeron T. **From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder.** Nat Publ Gr [Internet]. 2015;16(9):551–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3992>
- Liu S, Zhou L, Yuan H, Vieira XM, Sanz-clemente XA, li JDB, et al. **A Rare Variant Identified Within the GluN2B C-Terminus in a Patient with Autism Affects NMDA Receptor Surface Expression and Spine Density.** 2017;37(15):4093–102.

Σας ευχαριστώ πολύ!!