



ulm university universität
uulm



Communiqué de presse

Paris | 09 février 2012

De nouveaux résultats soulignent l'importance des gènes synaptiques dans l'autisme

L'autisme, nommé grande cause nationale, sera un sujet d'actualité en France pendant toute l'année 2012. Paradoxalement ce syndrome, et surtout ses origines, restent mal connus. Une étude, publiée le 9 février 2012 dans *Public Library of Science - Genetics*, démontre que des mutations génétiques perturbant la communication entre les neurones seraient directement impliquées dans la maladie. Ces nouveaux résultats confirment l'origine neurobiologique des troubles du spectre autistique. Ils sont le fruit d'une collaboration entre des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm, et de l'AP-HP, avec l'université Paris Diderot, l'hôpital Robert Debré (AP-HP), le Centre Gillberg de Neuropsychiatrie (Suède), l'université d'Ulm (Allemagne), le Centre National de Génotypage du CEA, et la Fondation FondaMental.

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont un groupe hétérogène de maladies du développement neurologique dont les origines génétiques sont mal connues. Des mutations dans plus d'une centaine de gènes ont déjà été associées aux TSA, mais il est difficile d'évaluer leurs rôles précis dans les fonctions neurales et de hiérarchiser leur importance relative. Les analyses génétiques menées à l'Institut Pasteur ont permis de mettre en évidence de nouvelles mutations dans le gène *SHANK2*, allant jusqu'à la perte totale d'une copie du gène *SHANK2* chez certains patients. Le gène *SHANK2* code une protéine localisée au niveau des synapses, les points de contact et de communication entre les neurones.

Les chercheurs ont montré dans des cultures de neurones que les mutations du gène *SHANK2* sont associées à une diminution du nombre de synapses et donc à une altération de la communication entre les neurones. D'autre part, des analyses plus fines réalisées sur les 3 patients chez qui une copie de ce gène manquait, ont mis en évidence d'autres anomalies chromosomiques, rares, mais déjà associées à d'autres maladies neuropsychiatriques.

"L'ensemble de ces résultats souligne l'importance cruciale des gènes synaptiques dans les troubles du spectre autistique," explique le Pr Thomas Bourgeron, chef de l'unité Institut

Pasteur-CNRS de génétique humaine et fonctions cognitives. "D'autre part, ils pointent vers l'existence de gènes modificateurs qui pourraient moduler les symptômes que nous regroupons sous le nom de TSA."

Ces résultats représentent une confirmation importante du rôle des mutations génétiques dans le déclenchement et l'évolution de l'autisme. Des analyses plus approfondies seront nécessaires pour décrire plus précisément le rôle de ces altérations ainsi que leurs interactions.

Partenaires

Institut Pasteur, France
CNRS, France
Université Paris Diderot, France
Université de Ulm, Allemagne
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré, France
INSERM, France
Université Pierre et Marie Curie Paris 6, France
Université de Lund, Suède
Université de Gothenburg, Suède
University College de Londres, Royaume-Uni
Centre universitaire médical d'Utrecht, Pays-Bas
Université d'Oxford, Royaume-Uni
Université de Helsinki, Finlande
King's College de Londres, Royaume-Uni
German Cancer Research Center (DKFZ), Allemagne
Université Goethe, Allemagne
Université de Bologne, Italie
Université de Catagne, Italie
Institut de recherche clinique en neuropsychiatrie de l'enfant et de l'adolescent Stella Maris, Italie
Institut national de santé, Portugal
Institut Gulbenkian de science, Portugal
Center for Biodiversity, Functional and Integrative Genomics, Campus da FCUL, Lisboa, Portugal
Unidade Neurodesenvolvimento e Autismo, Centro Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico Coimbra e Faculdade Medicina, Universidade Coimbra, Portugal
The Centre for Applied Genomics and Program in Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
Centre National de Génotypage, Evry, France
INSERM U771 and CNRS 6214, Angers, F-49000, France
Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, F-49000 France
CADIPA - Centre de Ressources Autisme Rhône-Alpes, Saint Egrève, France
Genetics Department, Hôpital Couple-Enfant, Grenoble, France
INSERM, U955, Psychiatrie Génétique, Créteil, 94000, France
Université Paris Est, Faculté de Médecine, Créteil, France
AP-HP, Hôpital H. Mondor - A. Chenevier, Département de Psychiatrie, Créteil, 94000, France
Institute of Child Health, University College London, London, UK
Fondation FondaMental

Genetic and Functional Analyses of *SHANK2* Mutations Suggest a Multiple Hit Model of Autism Spectrum Disorders

Claire S Leblond^{1,2,3}, Jutta Heinrich⁴, Richard Delorme^{1,2,5}, Christian Proepper⁴, Catalina Betancur^{6,7,8}, Guillaume Huguet^{1,2,3}, Marina Konyukh^{1,2,3}, Pauline Chaste^{1,2,3}, Elodie Ey^{1,2,3}, Maria Rastam⁹, Henrik Anckarsäter¹⁰, Gudrun Nygren¹¹, I. Carina Gillberg¹¹, Jonas Melke¹², Roberto Toro^{1,2,3}, Beatrice Regnault¹³, Fabien Fauchereau^{1,2,3}, Oriane Mercati^{1,2,3}, Nathalie Lemièrè^{1,2,3}, David Skuse¹⁴, Martin Poot¹⁵, Richard Holt¹⁶, Anthony P Monaco¹⁶, Irma Järvelä¹⁷, Katri Kantojärvi¹⁷, Raija Vanhala¹⁷, Sarah Curran¹⁸, David A Collier¹⁹, Patrick Bolton^{18,19}, Andreas Chiocchetti²⁰, Sabine M. Klauck²⁰, Fritz Poustka²¹, Christine M. Freitag²¹, Regina Waltes²¹, Marnie Kopp²¹, Effichia Duketis²¹, Elena Bacchelli²², Fiorella Minopoli²², Liliana Ruta²³, Agatino Battaglia²⁴, Luigi Mazzone²⁵, Elena Maestrini²², Ana F. Sequeira^{26,27,28}, Barbara Oliveira^{26,27,28}, Astrid Vicente^{26,27,28}, Guiomar Oliveira²⁹, Dalila Pinto³⁰, Stephen W Scherer³⁰, Diana Zelenika³¹, Marc Delepine³¹, Mark Lathrop³¹, Dominique Bonneau^{32,33}, Vincent Guinchat³⁴, Françoise Devillard³⁵, Brigitte Assouline³⁴, Marie-Christine Mauren⁵, Marion Leboyer^{36,37,38}, Christopher Gillberg^{11,39}, Tobias M Boeckers⁴ and Thomas Bourgeron^{1,2,3*}

¹ Human Genetics and Cognitive Functions, Institut Pasteur, Paris, France

² CNRS URA 2182 'Genes, synapses and cognition', Institut Pasteur, Paris, France

³ University Paris Diderot, Paris, France

⁴ Institute of Anatomy and Cell Biology, Ulm University, 89081 Ulm, Germany

⁵ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Robert Debré Hospital, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Paris, France

⁶ INSERM, U952, Paris, France

⁷ CNRS, UMR 7224, Paris, France

⁸ UPMC Univ Paris 06, Paris, France

⁹ Department of Clinical Sciences in Lund, Lund University, Lund, Sweden

¹⁰ Institute of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

¹¹ Gillberg Neuropsychiatry Centre, University of Gothenburg, Göteborg, Sweden

¹² Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Pharmacology, Gothenburg University, Sweden.

¹³ Eukaryote Genotyping Platform, Genopole, Institut Pasteur, Paris, France

¹⁴ Behavioural and Brain Sciences Unit, Institute of Child Health, University College London, UK

¹⁵ Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, NL

¹⁶ Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

¹⁷ Department of Medical Genetics, University of Helsinki, Helsinki, Finland

¹⁸ Academic Department of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, UK

¹⁹ Social Genetic Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, King's College London, UK

²⁰ Division of Molecular Genome Analysis, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

²¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

²² Department of Biology, University of Bologna, Italy

²³ Division of Child Neurology and Psychiatry, Department of Paediatrics, University of Catania, Catania, Italy

²⁴ Stella Maris Clinical Research Institute for Child and Adolescent Neuropsychiatry, Calambrone (Pisa), Italy

²⁵ Division of Child Neurology and Psychiatry, Department of Pediatrics, University of Catania, Catania, Italy

²⁶ Instituto Nacional de Saude Dr Ricardo Jorge, Lisbon, Portugal

²⁷ Instituto Gulbenkian de Ciencia, Oeiras, Portugal

²⁸ Center for Biodiversity, Functional and Integrative Genomics, Campus da FCUL, Lisboa, Portugal

²⁹ Unidade Neurodesenvolvimento e Autismo, Centro Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico Coimbra e Faculdade Medicina, Universidade Coimbra, Portugal

³⁰ The Centre for Applied Genomics and Program in Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

³¹ Centre National de Génotypage, Evry, France

³²INSERM U771 and CNRS 6214, Angers, F-49000, France

³³Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, F-49000 France

³⁴CADIPA - Centre de Ressources Autisme Rhône-Alpes, Saint Egrève, France

³⁵Genetics Department, Hôpital Couple-Enfant, Grenoble, France

³⁶INSERM, U955, Psychiatrie Génétique, Créteil, 94000, France

³⁷Université Paris Est, Faculté de Médecine, Créteil, France

³⁸AP-HP, Hôpital H. Mondor - A. Chenevier, Département de Psychiatrie, Créteil, 94000, France

³⁹Institute of Child Health, University College London, London, UK

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Isabelle Kling – 01 45 68 89 28 – presse@pasteur.fr

Nadine Peyrolo - 01 45 68 81 46 – presse@pasteur.fr