

Adversité Environnementale et Santé Mentale: Quel est le rôle des mécanismes épigénétiques

Sylvana Côté (Université de Montréal)

et

Nadine Provençal (Université McGill)

Epigenetics?

Features



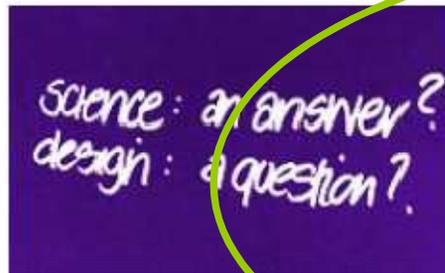
Scopic

From microscopes to Mars



Losing Your Mind

Use it or lose it



Fabrics of Life :: Model organisms

Model organisms for designers



Methylated spirits

Biochemistry and beer

Contexte

- Exposition à des environnements ou substances aversifs au début de la vie (in utéro) augmentent les risques de problèmes de santé
- Bien établie pour maladie cardiaque, obésité et diabète
- Études débutent pour les problèmes de santé mentale comme le TDAH, violence

Mécanismes

- Mécanismes pouvant expliquer ces associations ne sont pas bien compris.
- Directement ou en indirectement (interaction avec facteurs génétiques)
- Hypothèse que les expositions à des environnements ou substances aversifs au début de la vie agissent sur le génome via des changements épigénétiques.

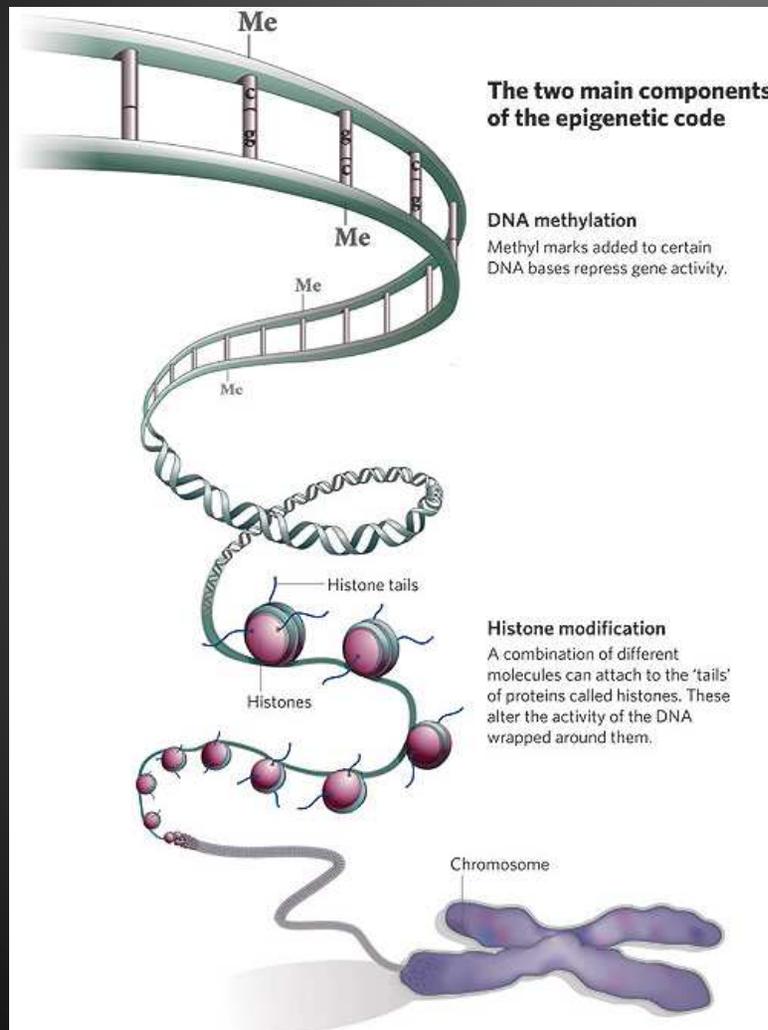
Épi QUOI?

- L'étude des changements dans la fonction du génome qui surviennent sans changements dans la séquence de l'ADN
 - Comment les patrons d'expression des gènes se transmettent d'une cellule à ses descendantes?
 - Comment l'expression des gènes change lors de la différenciation d'un type de cellule à un autre type?
 - Comment les facteurs environnementaux modifient la façon dont les gènes sont exprimés?

Processus épigénétiques

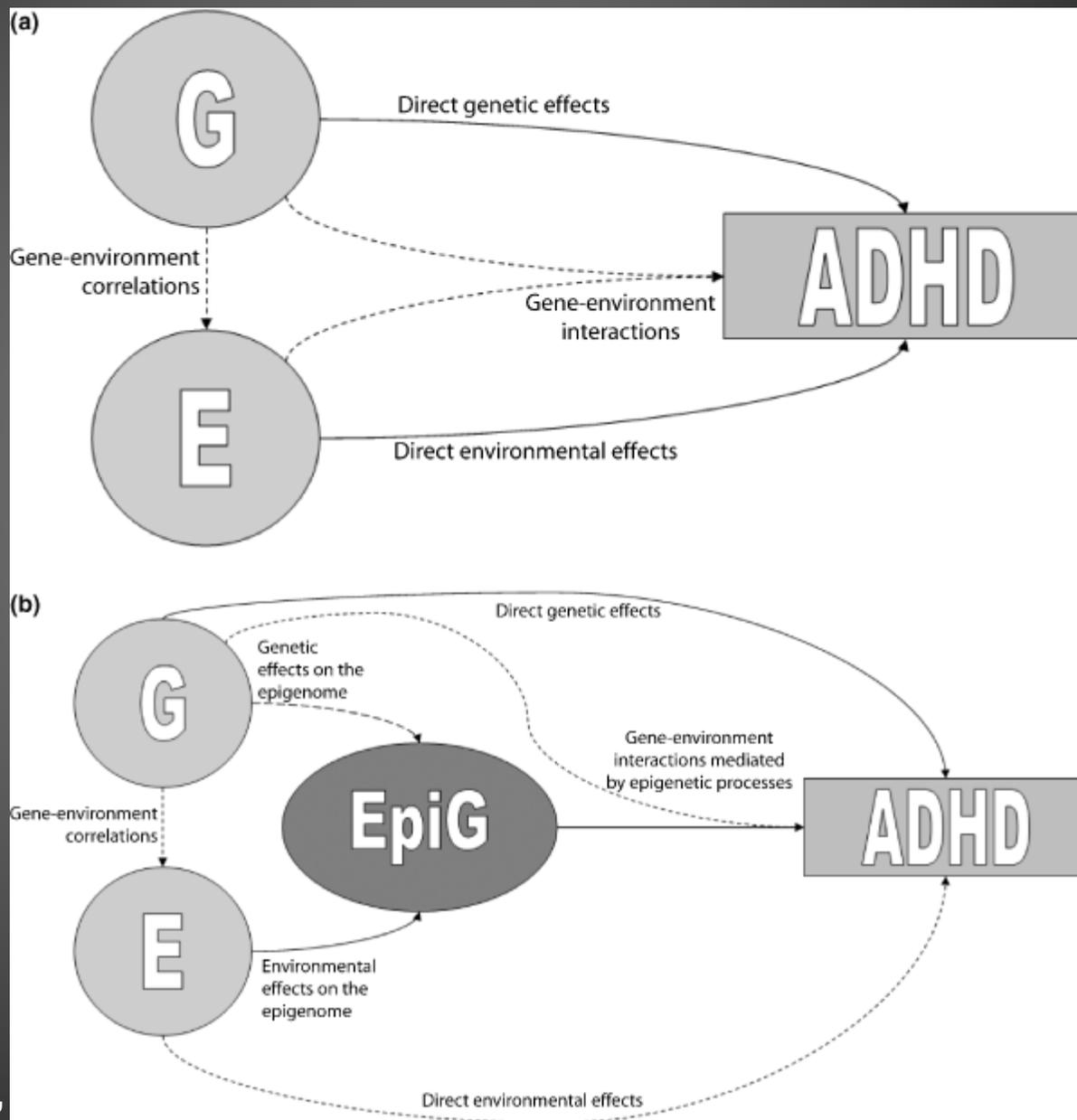
- Sont responsables pour la régulation du génome
- Peuvent faire parler ou peut faire taire des gènes.
- Se fait via des signaux chimique.
- Un des processus = méthylation de ADN

La programmation du génome est contrôlée par l'Épigénome

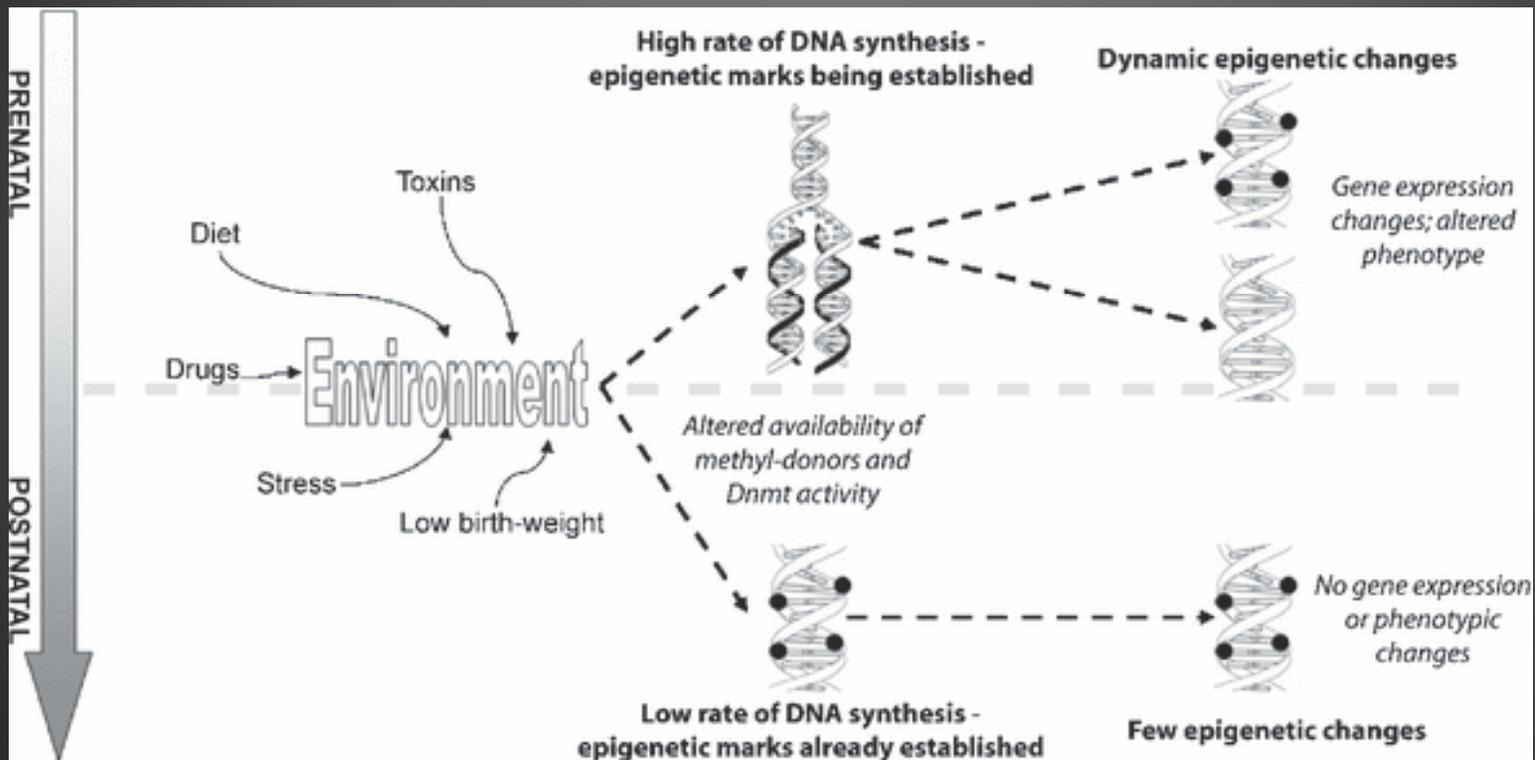


- L'épigénome comprend 2 composants:
 - la *chromatine* qui est associée à l'ADN
 - *La méthylation de l'ADN* fait partie de la structure covalente du génome donc un signal stable à long terme

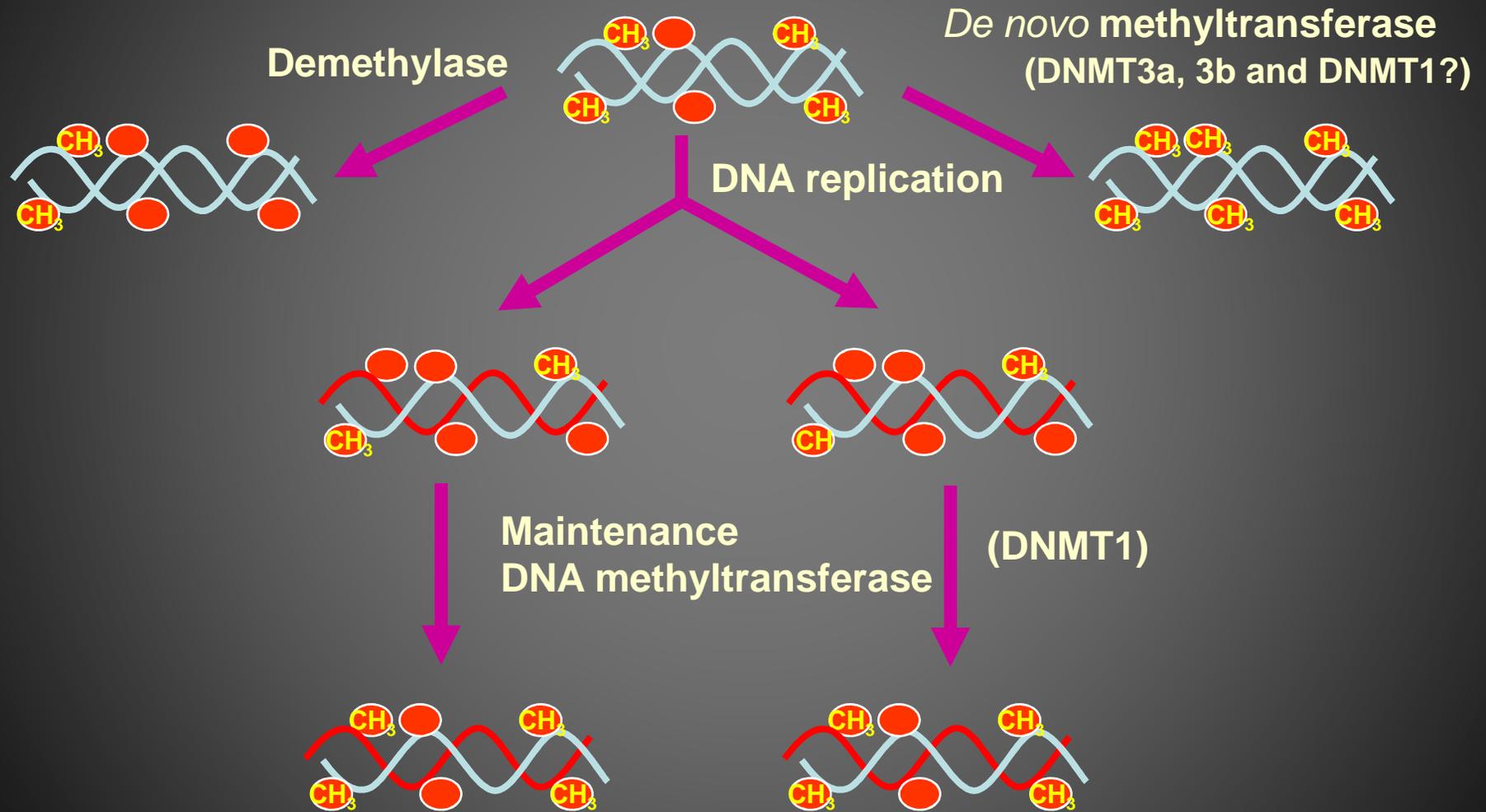
Incorporating epigenetic factors into aetiological models of ADHD/Mental health



Environmental insults during certain key developmental periods may have important long-term pathogenic effects that are mediated by epigenetic processes such as DNA methylation.



Réactions de la méthylation de l'ADN



Objectif Étude de l'ÉLDEQ

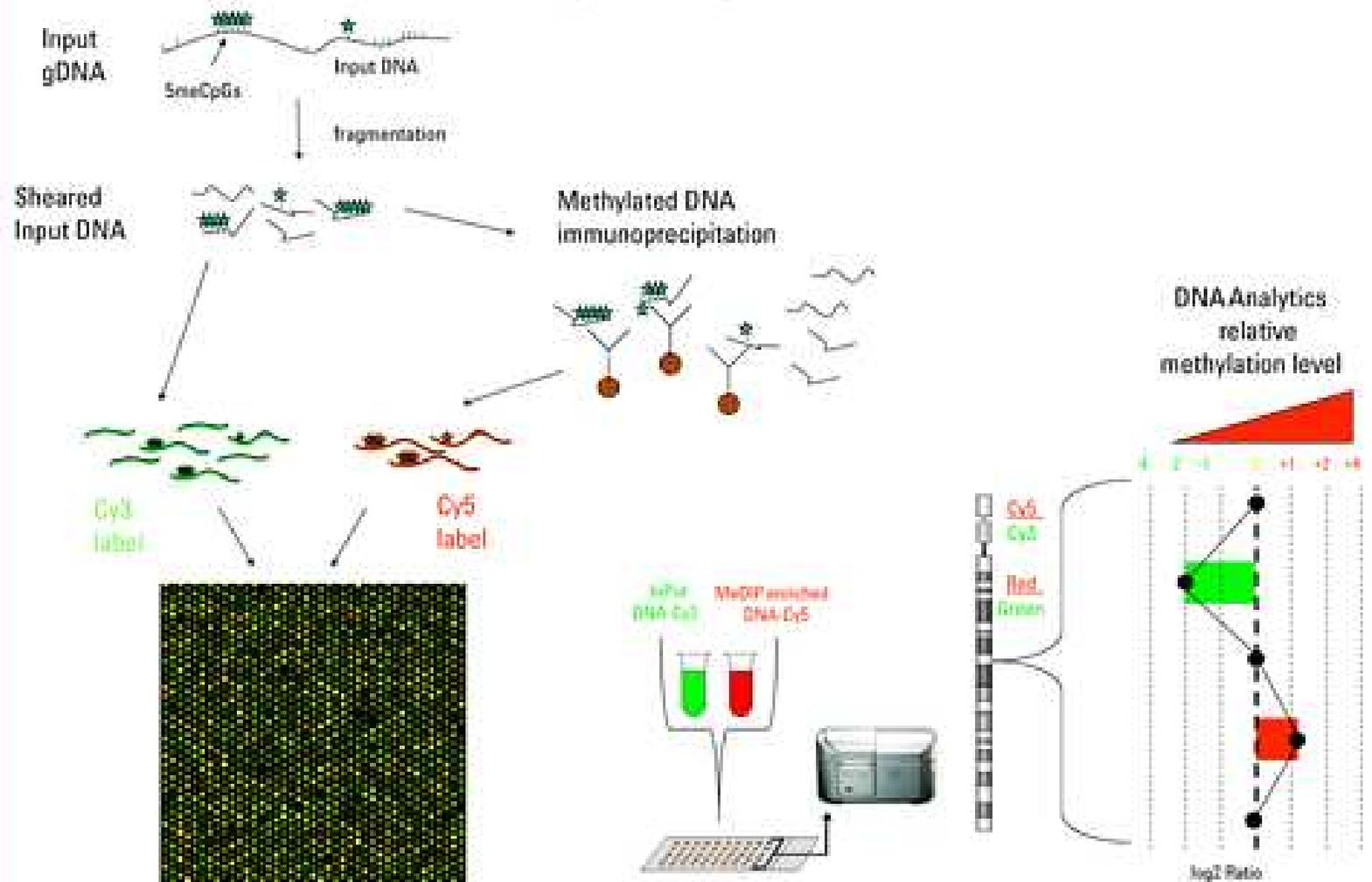
- **Test mediating role of epigenetic mechanisms, in the association between prenatal adversity (PreAd) and Physical Aggression (PhyAg) problems during childhood.**
- Hypotheses:
- Prenatal adversity results in epigenetic changes in both the central nervous system as well as peripheral lymphocytes.
- These changes affect directly and indirectly the expression of critical genes involved in the aggressive phenotype.

Questions de recherche ELDEQ

- Combinaison d'une approche 'génomique complet' et gènes candidats.
- **3 questions spécifiques:**
 1. Est-ce que l'adversité prénatale à un impact sur les profils de méthylation globaux.
 2. Méthylation de la DNA associée avec problèmes d'agression physique?
 3. Est-ce que des gènes associés avec TC ou violence (e.g. 5HTT, DRD4 and MAO-A) sont méthylés chez les enfants agressifs?

MdIP et hybridation sur des microarrays de promoteurs

Workflow



Agilent Technologies

Compare 4 groups

n=120

	Ave PhyAg n	High PhyAg n
Nb risk		
0	Group 1. 237	Group 2. 72
≥ 3	Group 3. 56	Group 4. 40

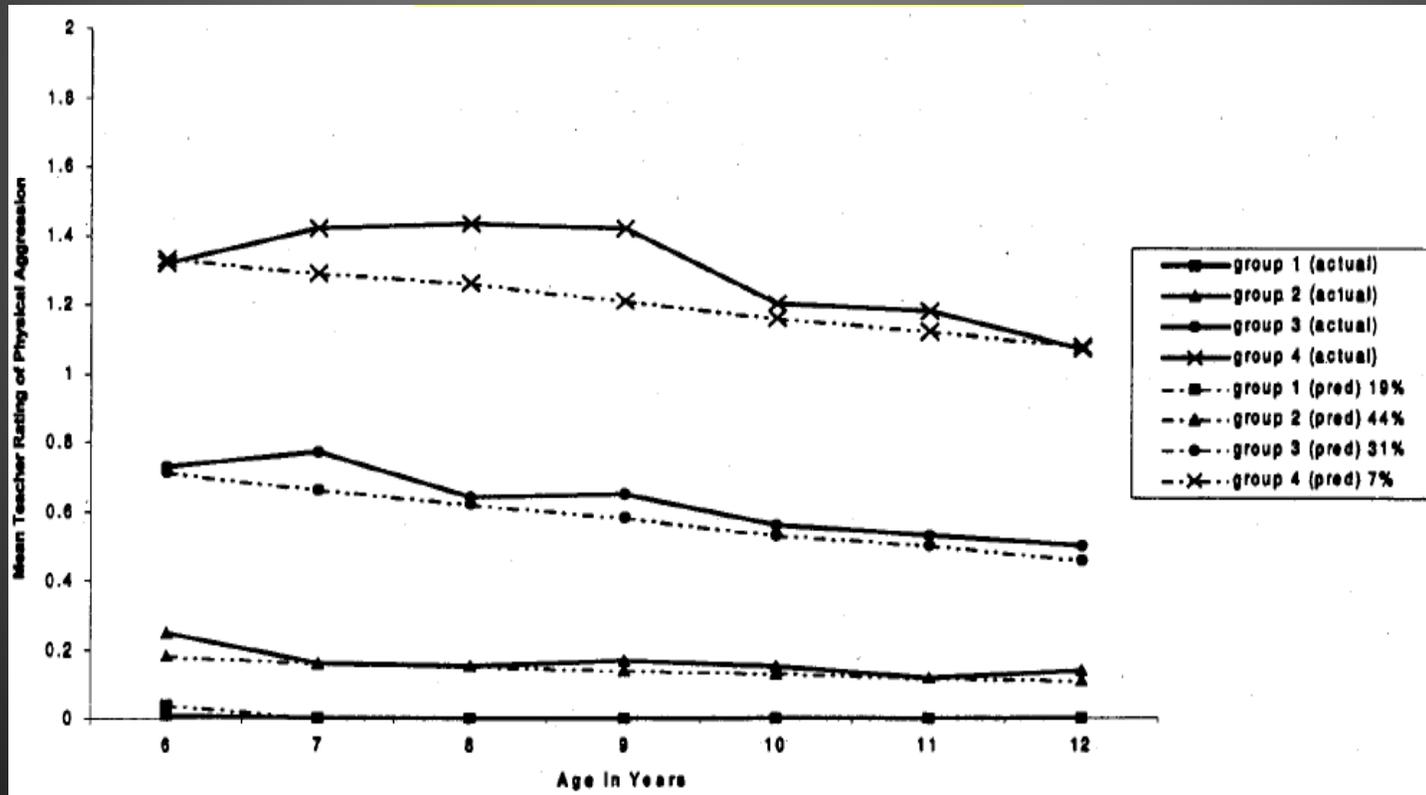
Prenatal Adversity Index

- Low maternal education;
- young mother;
- maternal antisocial behaviour;
- maternal smoking during pregnancy;
- insufficient household income;
- single mother.

Résultats épigénétiques
préliminaires sur ELEMQ et
ELEM

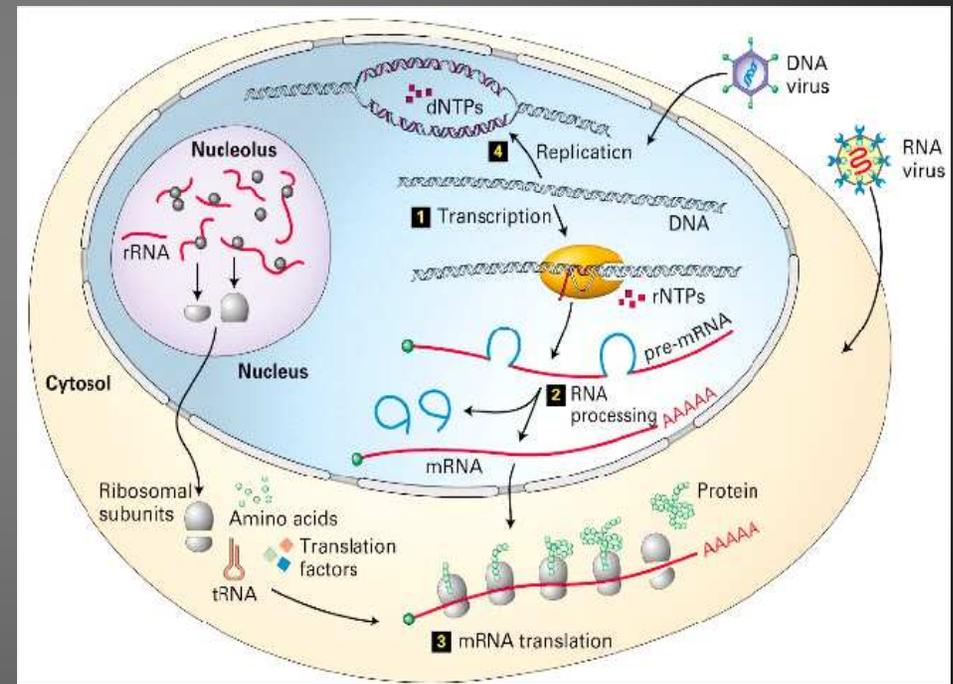
Trajectoires d'aggressivité physique

- Études longitudinales
 - ELEMQ
 - ELEM



Recherche de biomarqueurs épigénétiques: ARN ribosomale (ARNr)

- 400 copies dans le génome
- Contrôle la capacité de synthèse protéique de la cellule
- L'expression est régulé par la méthylation de son promoteur (Brown *et al.*, 2007)
 - Non méthylé = \uparrow transcription
 - méthylé = \downarrow transcription



Analyse de la méthylation par traitement bisulfite



↓ Traitement NaBis



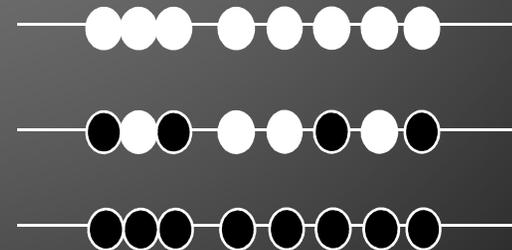
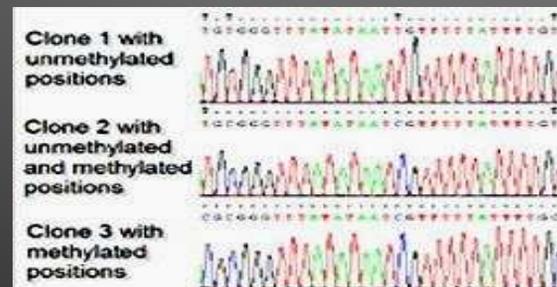
↓ PCR



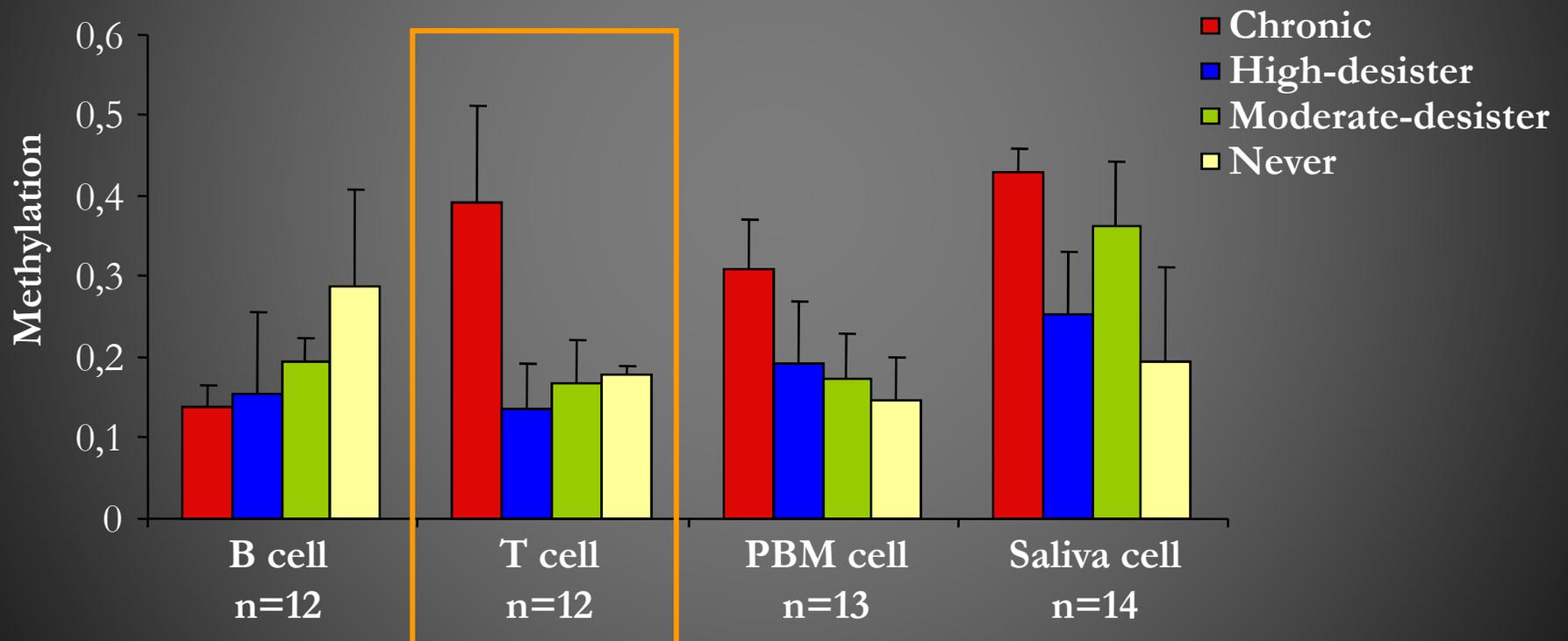
↓ Clonage du fragment (Invitrogen)



← Séquençage du plasmide



Méthylation du promoteur de l'ARNr pour différents types cellulaires



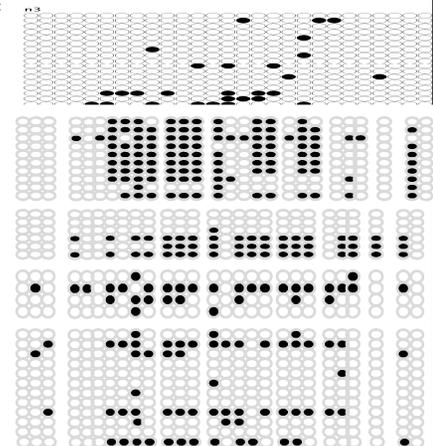
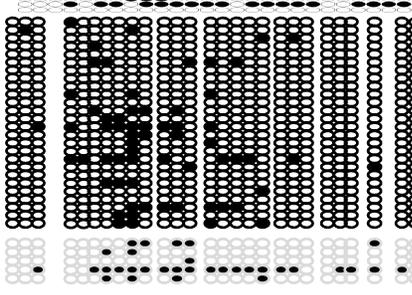
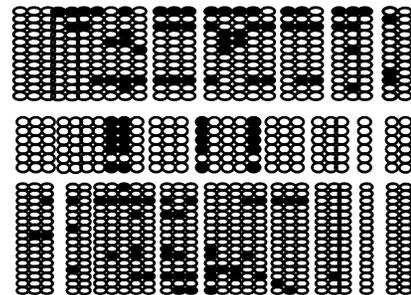
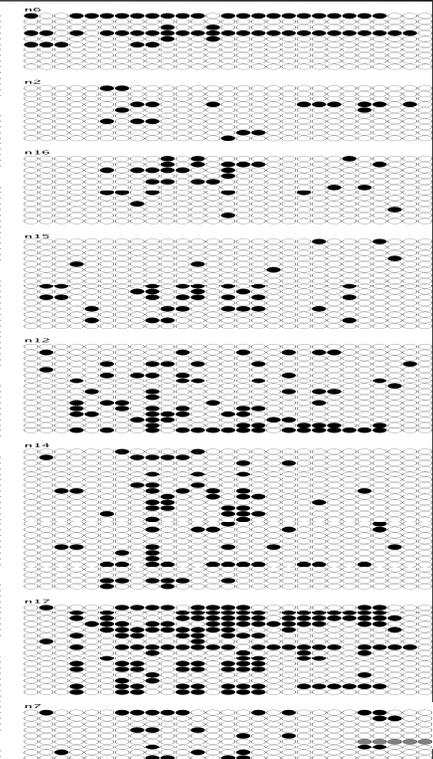
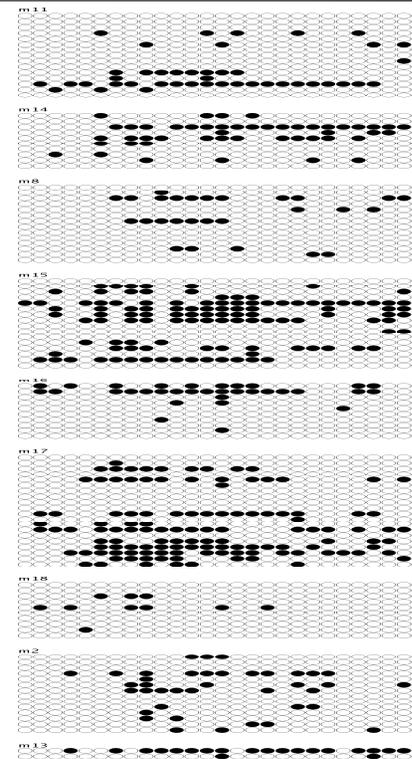
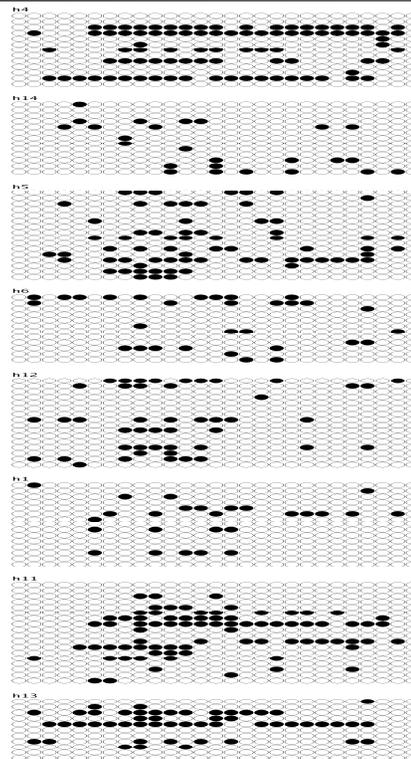
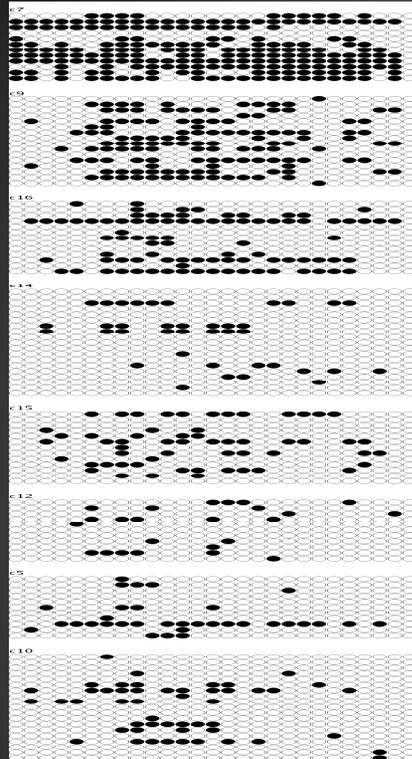
Méthylation du promoteur de ARNr

Chronic

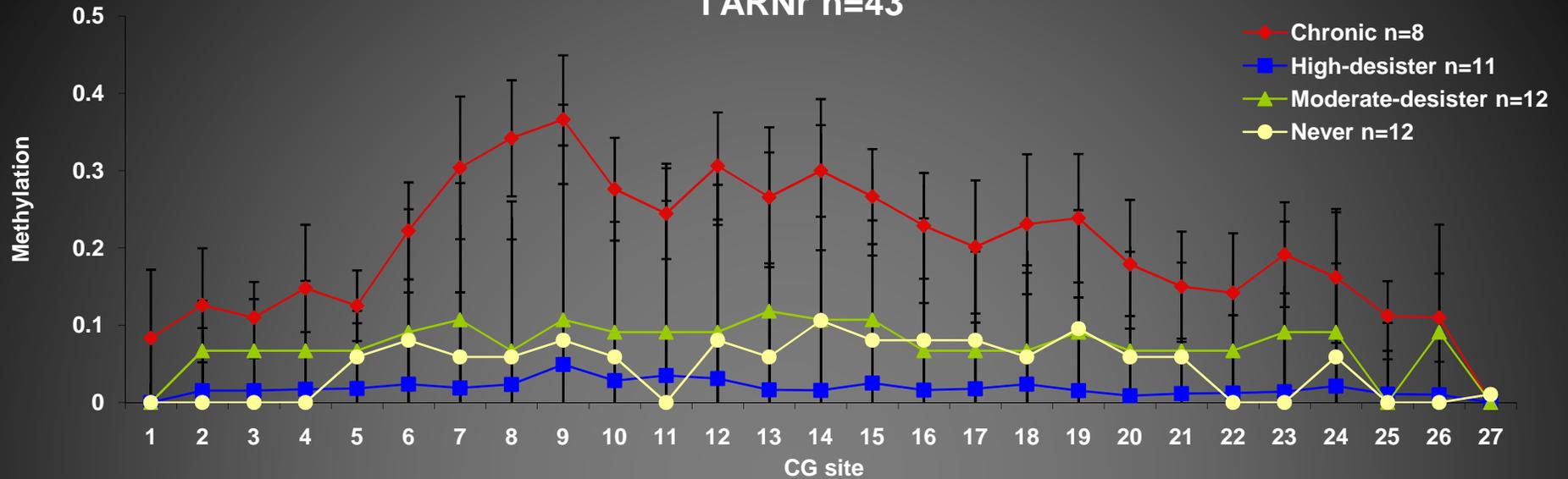
High-desister

Moderate-desister

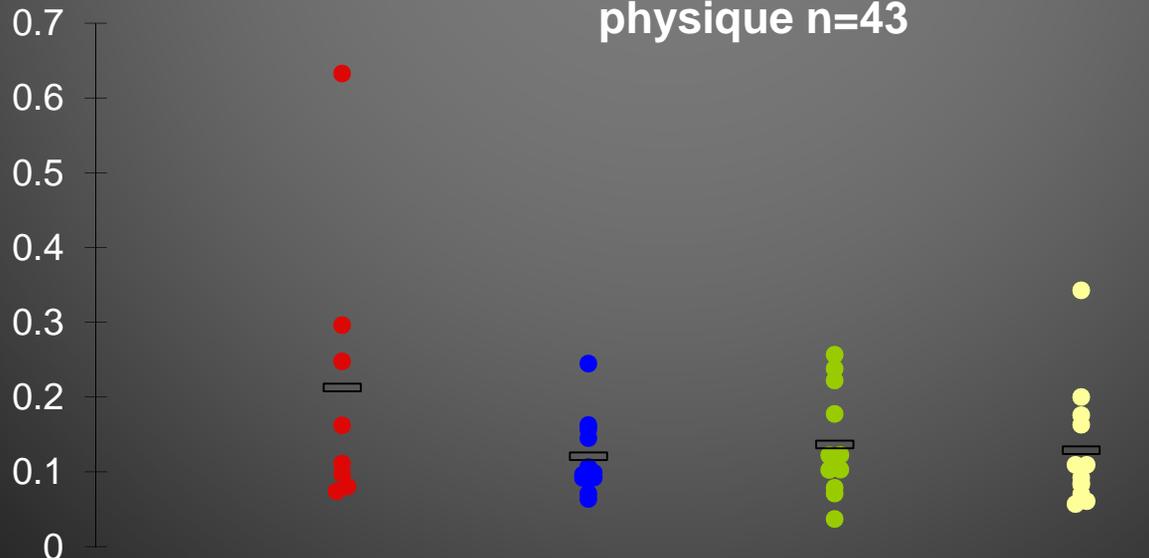
Never



Méthylation moyenne de chacun des des sites CG (27) du promoteur de l'ARNr n=43

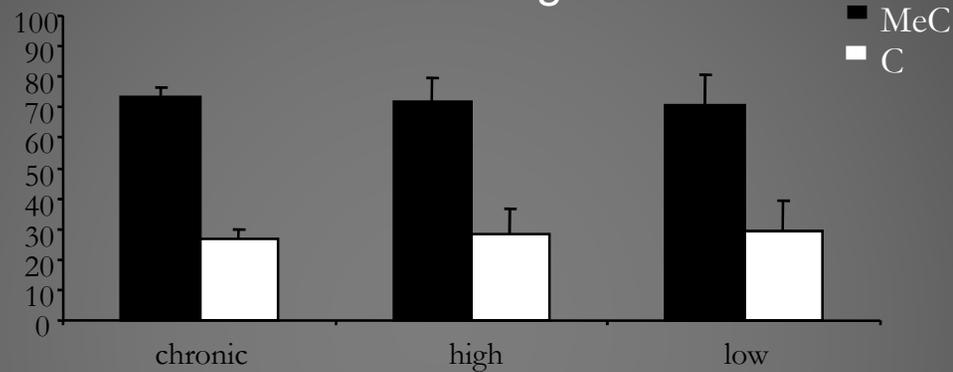


Méthylation moyenne de l'ARNr dans les cellules T des garçons selon leur groupe d'agressivité physique n=43

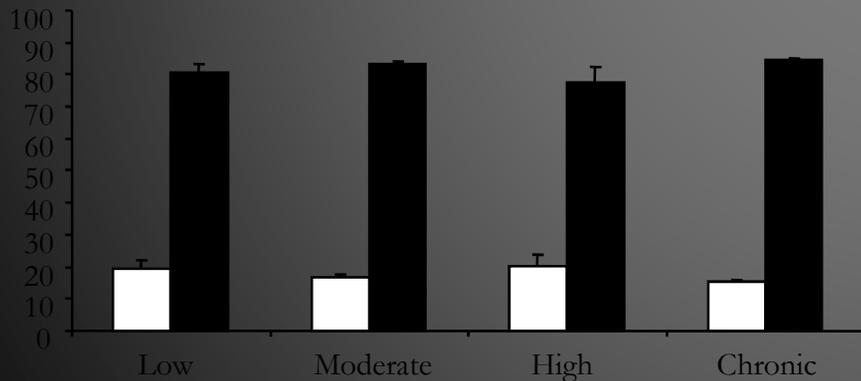


Méthylation globale du génome analysée par "Nearest Neighbor"

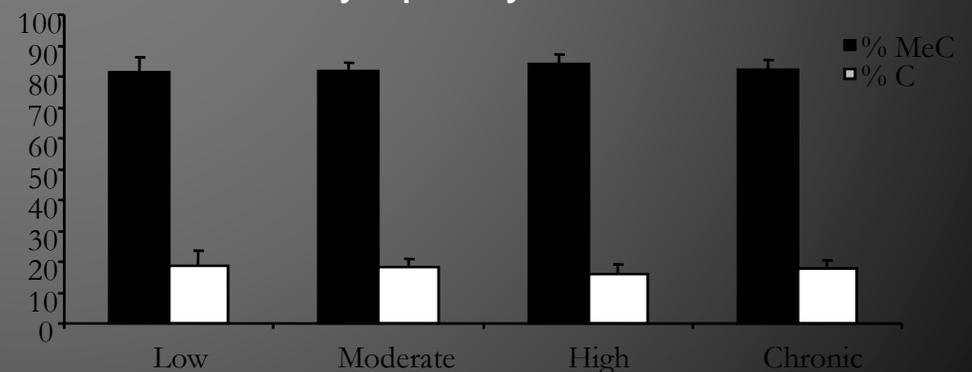
ADN du sang



Cellules T



Lymphocytes



MERCI !