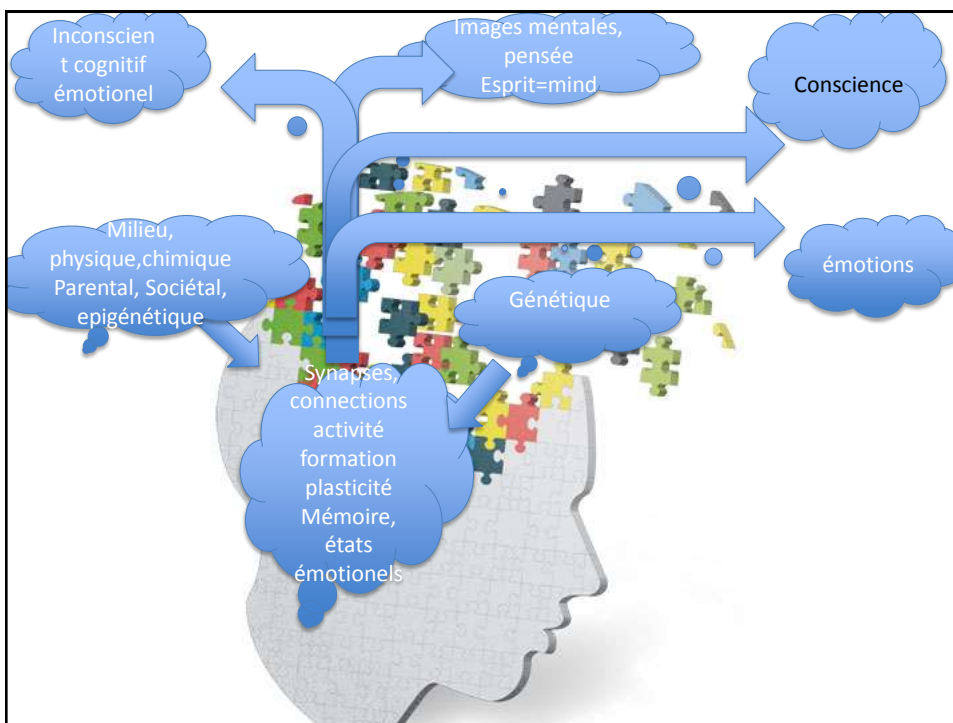




Institut de  
Génomique  
Fonctionnelle

Le cerveau: l'organe de la conscience  
et de la liberté ?

ORLEANS MAI 2012

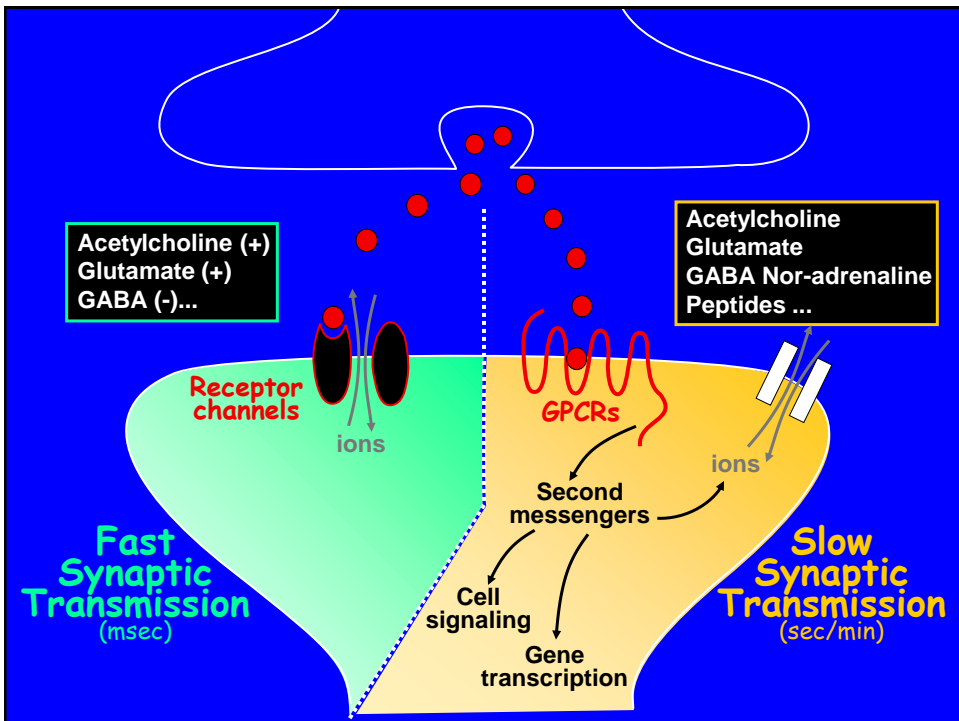
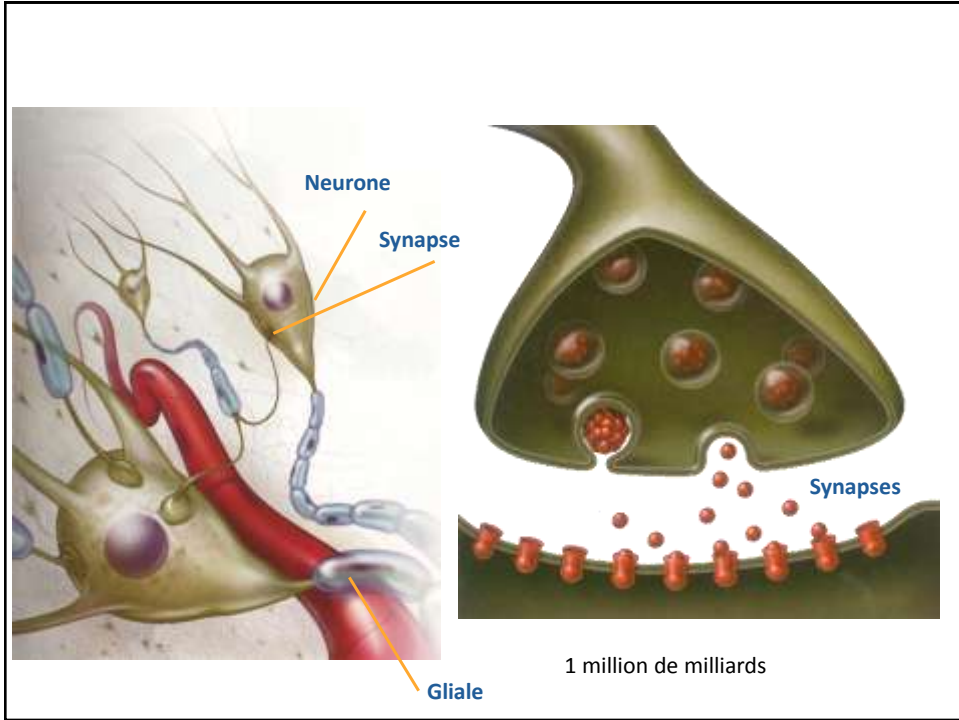


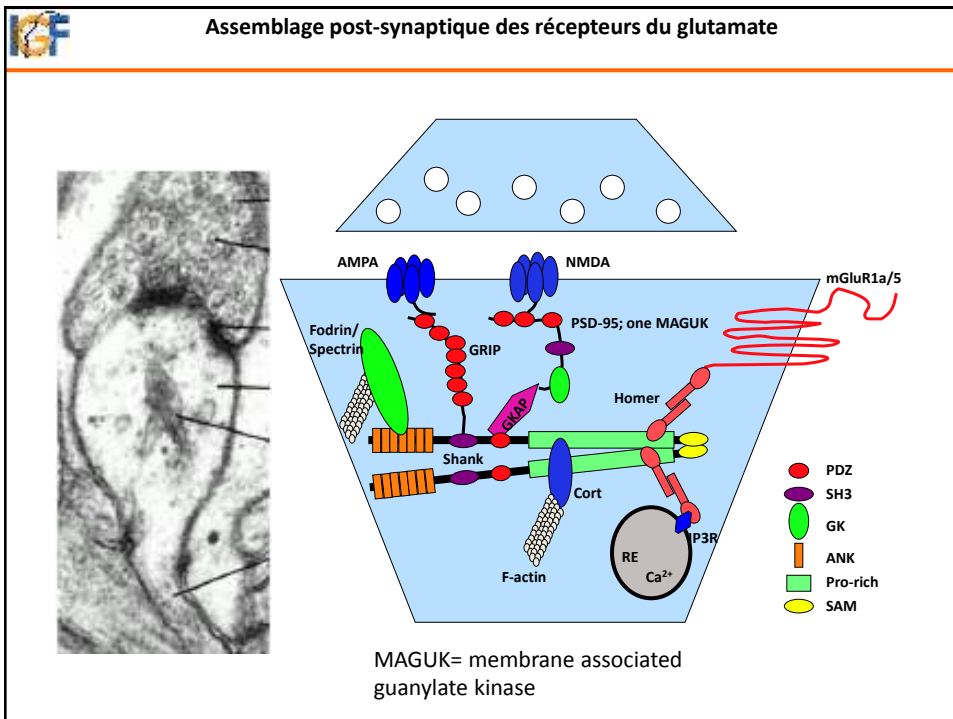
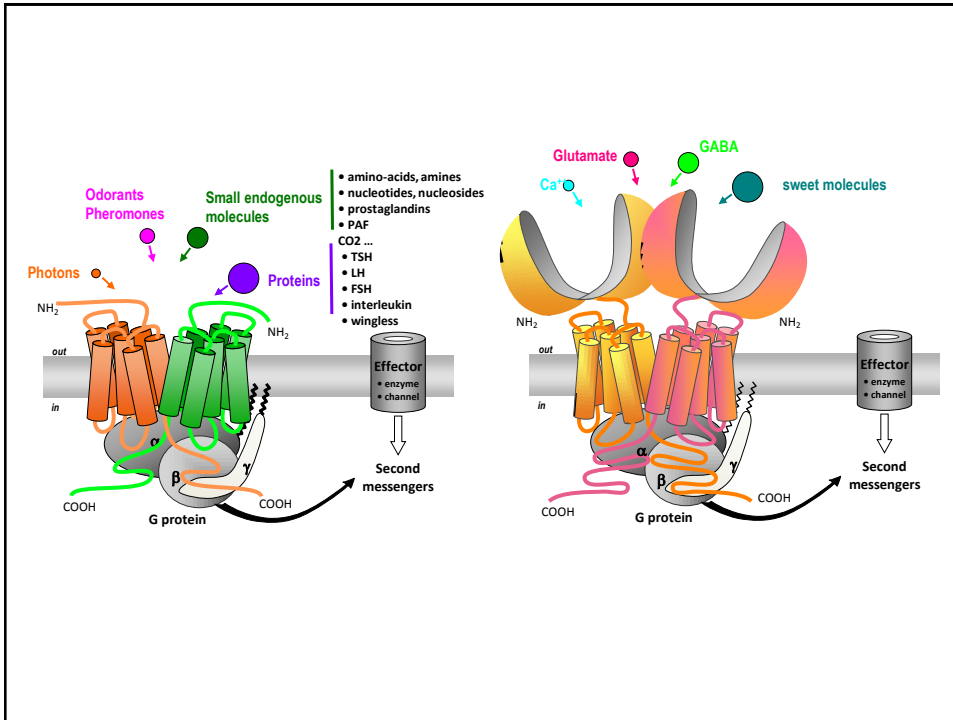
# Les scientifiques peuvent-ils étudier l'esprit ???

Notre cerveau :  
un organe qui dépend de nos gènes et  
de l'environnement de chacun



Foetus de 6 mois  
250 000 neurones / minute





## Génétiques et psychiatrie

Portrait of Auguste D. 51 ans



## Auguste D.

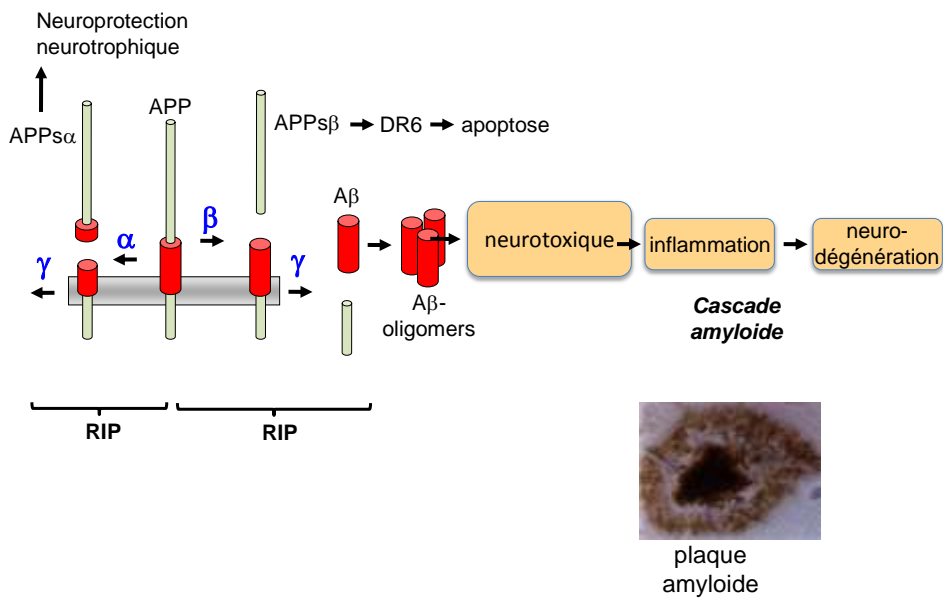
Dégénérescence  
Neurofillaire **Tau**



Plaques amyloïdes  
**Aβ42**



## Protéolyse de l' "amyloid precursor protein" (APP)



## Gènes et Parkinson

LOCUS	Gene	Chromosome	Inheritance	Probable function
PARK1 & PARK4	$\alpha$ -synuclein	4q21	Dominant	Presynaptic protein, Lewy body, lipid and vesicle dynamics
PARK2 parkin	6q25.2-27		Recessive	Ubiquitin E3 ligase, mitophagy
PARK3 Unknown	2p13		Dominant	Unknown
PARK5 UCHL1	4p14		Dominant	Ubiquitin C-terminal hydrolase
PARK6 PINK1	1p35-36		Recessive	Mitochondrial kinase
PARK7 DJ-1	1p36		Recessive	Oxidative stress
PARK8 LRRK2	12p11.2		Dominant	Kinase signaling, cytoskeletal dynamics, protein translation
PARK9 ATP13A2	1p36		Recessive	Unknown
PARK10 Unknown	1p32		Dominant	Unknown
PARK11 GIGYF2	2p37		Dominant	IGF-1 signaling
PARK12 Unknown	Xq21-q25		X-linked	Unknown
PARK13 Omi/HtrA2	2p13		Unknown	Mitochondrial serine protease
PARK14 PLA2G6	22q13		Recessive	Phospholipase enzyme
PARK15 FBXO7	22q11		Recessive	Ubiquitin E3 ligase
PARK16 Unknown	1q32		Unknown	Unknown

ATP13A2, ATPase type 13A2; FBXO7, F-box protein 7; GIGYF2, GRB10 interacting GYF protein 2; HtrA2, HtrA serine peptidase 2 (also known as Omi); IGF-1, insulin-like growth factor 1; LRRK2, leucine-rich repeat kinase 2; PINK1, PTEN-induced putative kinase 1; PLA2G6, phospholipase A2, group VI (cytosolic, calcium-independent); UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1. Adapted from Hum Mol Genet [68], © 2007.

## AUTISME, classé parmi les troubles envahissants du développement

0.2% à 1% des enfants ou adultes

**Léo Kanner**, en 1943, en a individualisé les principaux signes de l'autisme.

**IL pensait qu'il s'agissait d'une "incapacité innée à établir des contacts avec les personnes, biologiquement prévue..."**

**Vers les années 60 la psychanalyse met le « rôle de l'entourage familial et plus particulièrement de la mère en question dans cette pathologie.**

**D'où le danger de nier l'influence de la génétique....**

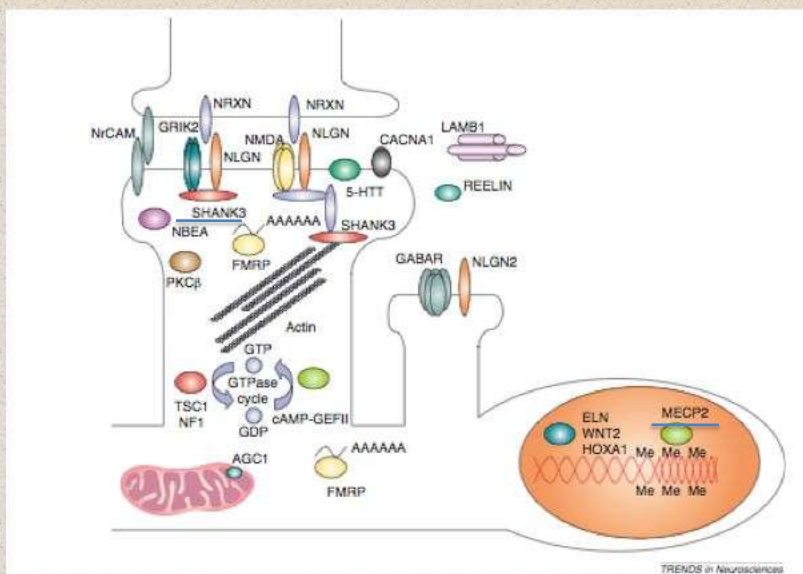
Les facteurs psychologiques parentaux seuls, en particuliers maternels, et les modalités d'interactions précoces n'expliquent pas la survenue de l'autisme

## ASD-related Syndromes

Total génétique: 20%

ASD-related syndrome	Associated gene(s)	Proportion with	
		ASD	Proportion ASD with syndrome
1q21 Duplication	Many	50%	~13%
3p Deletion / duplication	CNTN4	< 50%	~1%
15q Duplication (maternal)	Many (including UBE3A, GA6RB3, SNRPN, and SNURF)	High	~1%
15q13 Deletion	Many (including CHRNA7)	< 50%	Unknown
16p11 Deletion	Many (including SEZ6L2)	High	~1%
22q11 Deletion (aka VCFs / DiGeorge)	Many (including TBK1 and COMT)	15-50%	< 1%
22q13 Deletion	<u>SHANK3</u>	High	~1%
Angelman (15q11-13)	Maternal UBE3A	40-80%	< 1%
Beckwith-Wiedemann (11p15)	IGF2 and CDKN1C	~7%	Unknown
Cortical dysplasia focal	CNTNAP2	70%	Negligible
Cowden/BRRS (10q23)	<u>PTEN</u>	20%	>10% with macrocephaly
Down (trisomy chr.21)	Many	6-15%	Unknown
Fragile X (Xq27)	<u>FMR1</u>	25% of males, 6% of females	1-2%
Potocki-Lupski (17p11)	Many (including RAI1)	~90%	Unknown
Smith-Lemli-Opitz (11q13)	DHCR7	50%	Negligible
Prader-Willi (15q11-13)	Paternal deletions	20-25%	Unknown
Rett (Xq26)	<u>MECP2</u>	N/A	~0.5%
Timothy (12p13)	CACNA1C	60-80%	Negligible
Tuberous sclerosis (9q34 and 16p13)	<u>TSC1, TSC2</u>	20%	~1%

## Autism Spectrum Disorders: Tous suspects



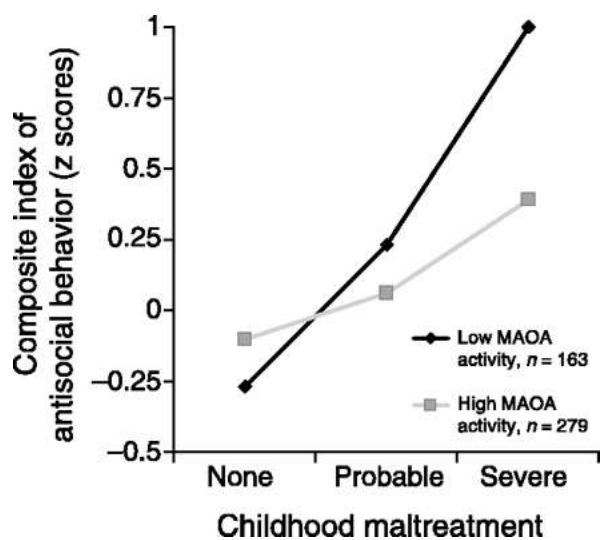


Récepteur de l'ocytocine: accouchement, lactation, sexe , orgasme, empathie, compassion, relations sociales, instinct grégaire

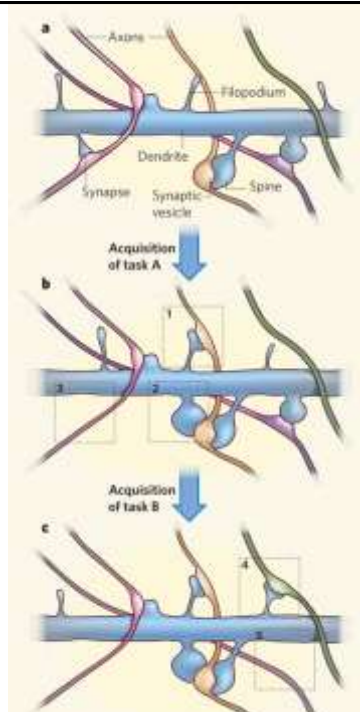
ocytocine du grec « naissance rapide »

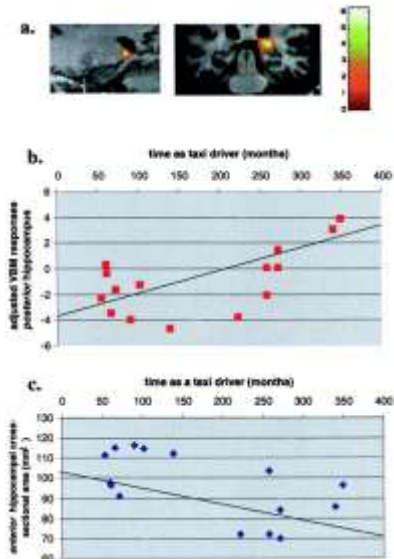


GG : empathie, optimisme, empathie, considéré comme sympathique....par rapport à AA



Comment faire du matériel avec  
de l'immatériel ?

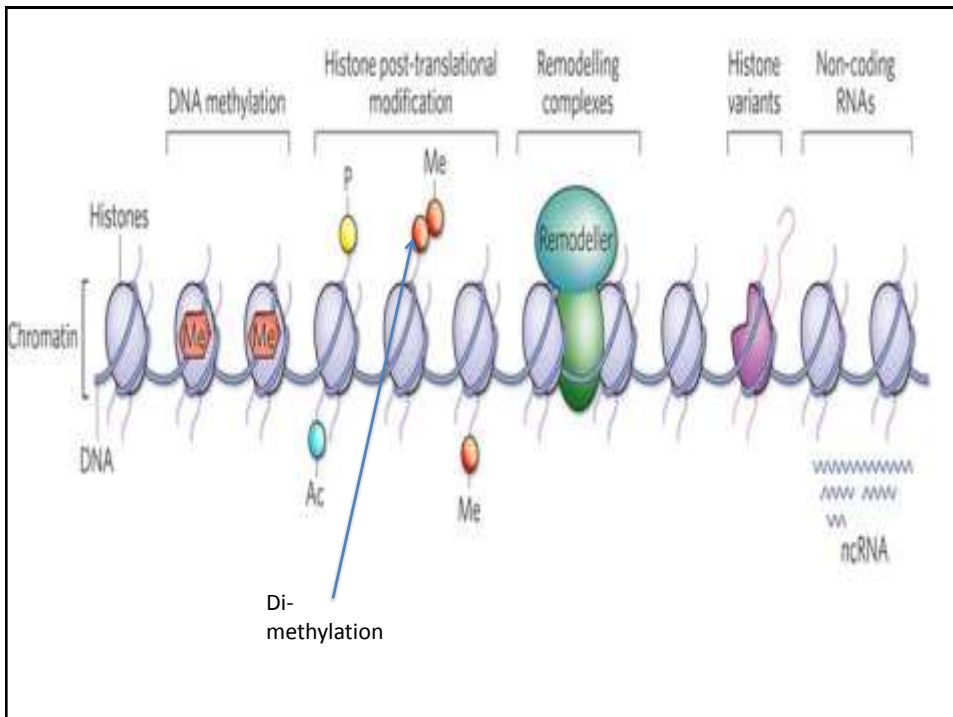
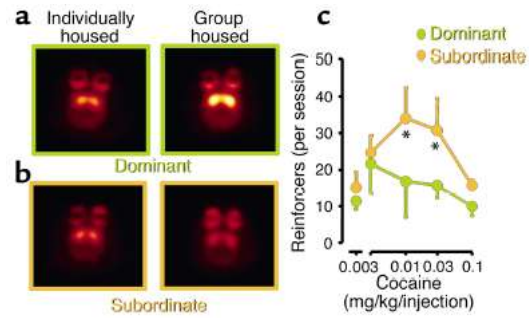




Maguire, Proc Natl Acad Sci U S A. 2000  
 Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers.

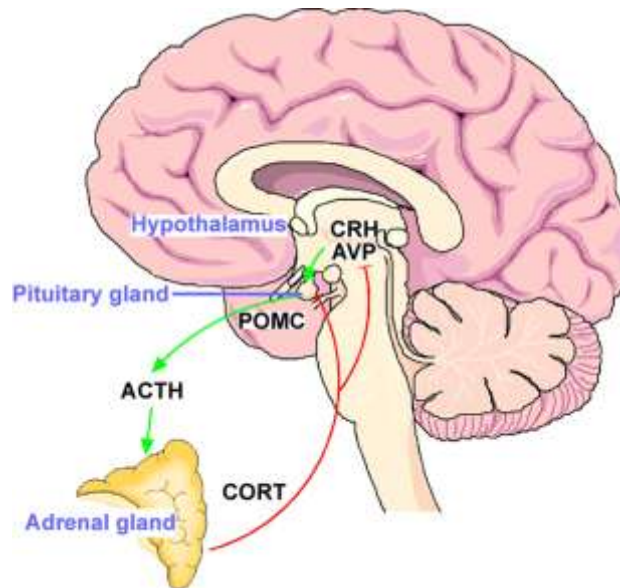


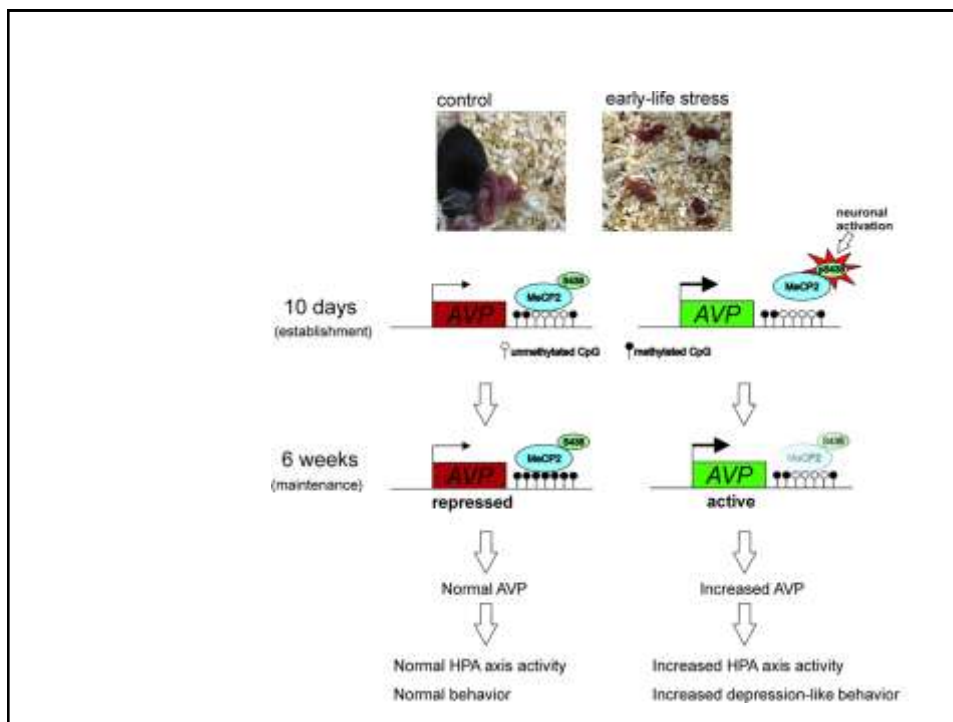
### DA receptors in monkey



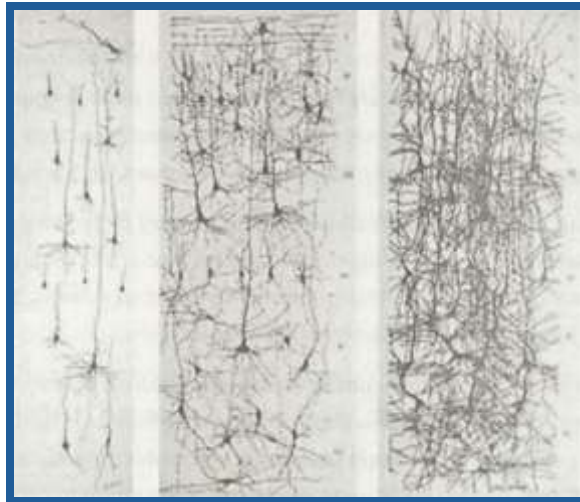
## Epigénétique et cerveau...

Hypomethylation du promoteur du gène codant la vasopressine induit un stress accru  
Et durable après un stress transitoire durant un âge précoce





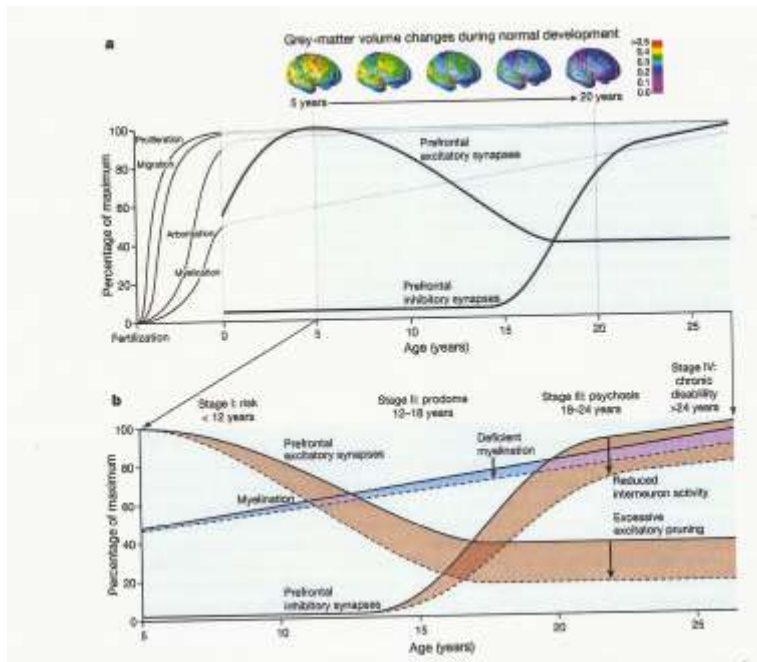
De l'importance du  
développement



Birth

3 months old

2 years



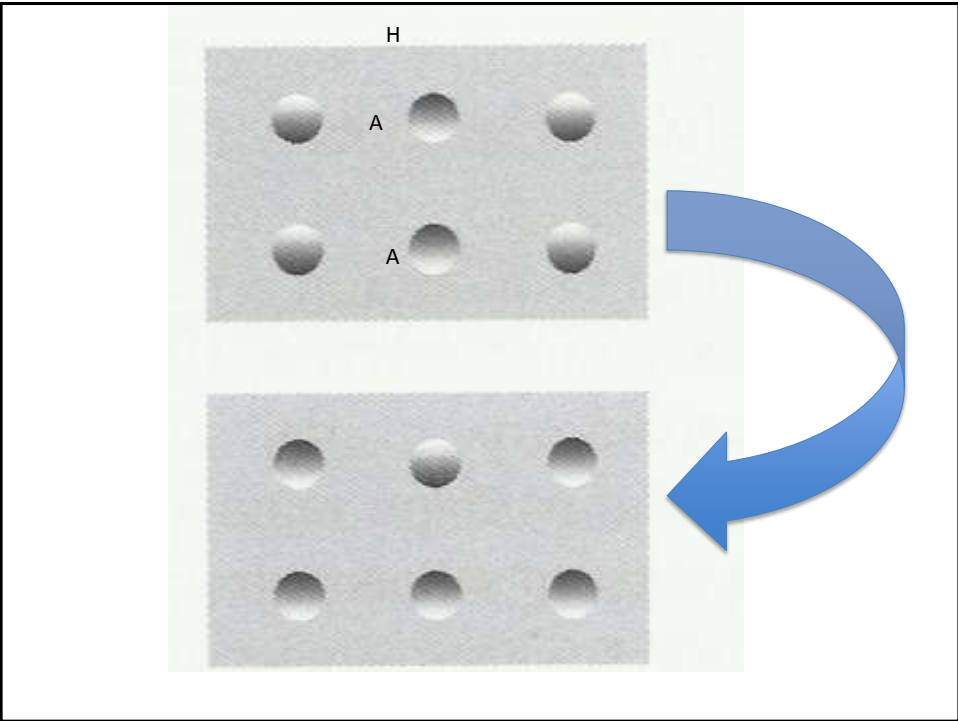
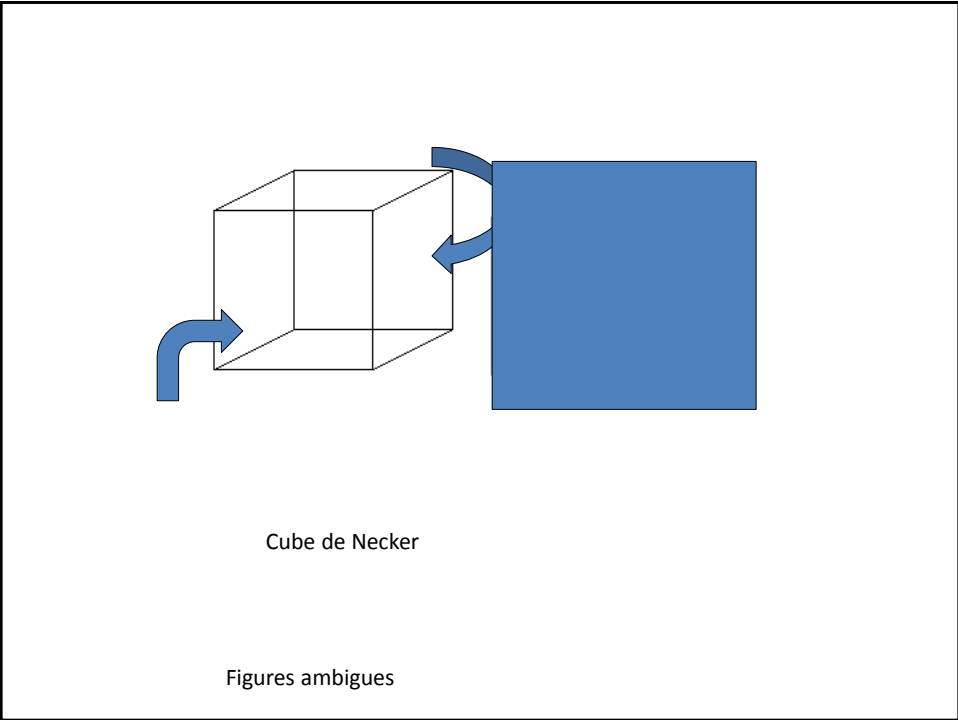
# L'inconscient cognitif

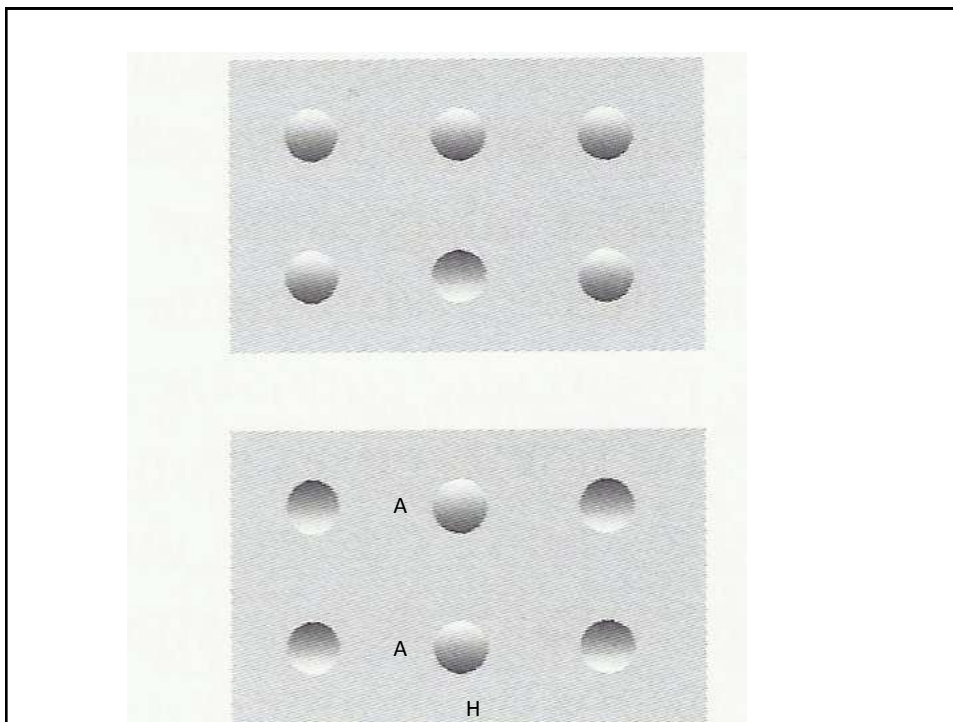
Des... à priori...



Vase aux deux visages





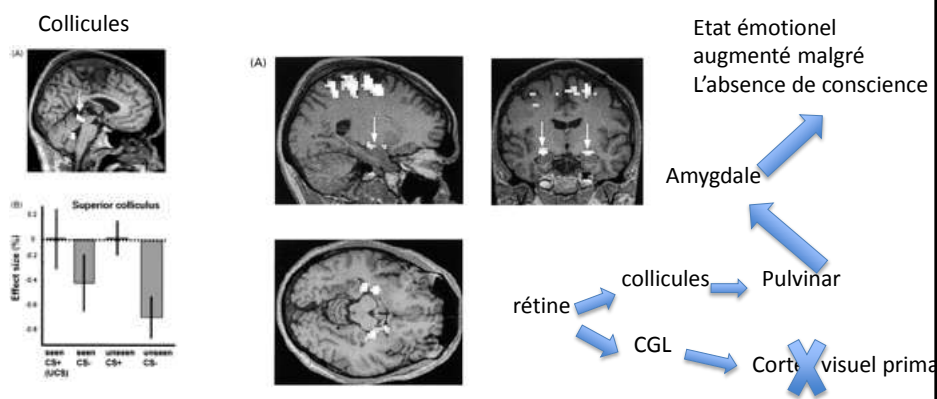


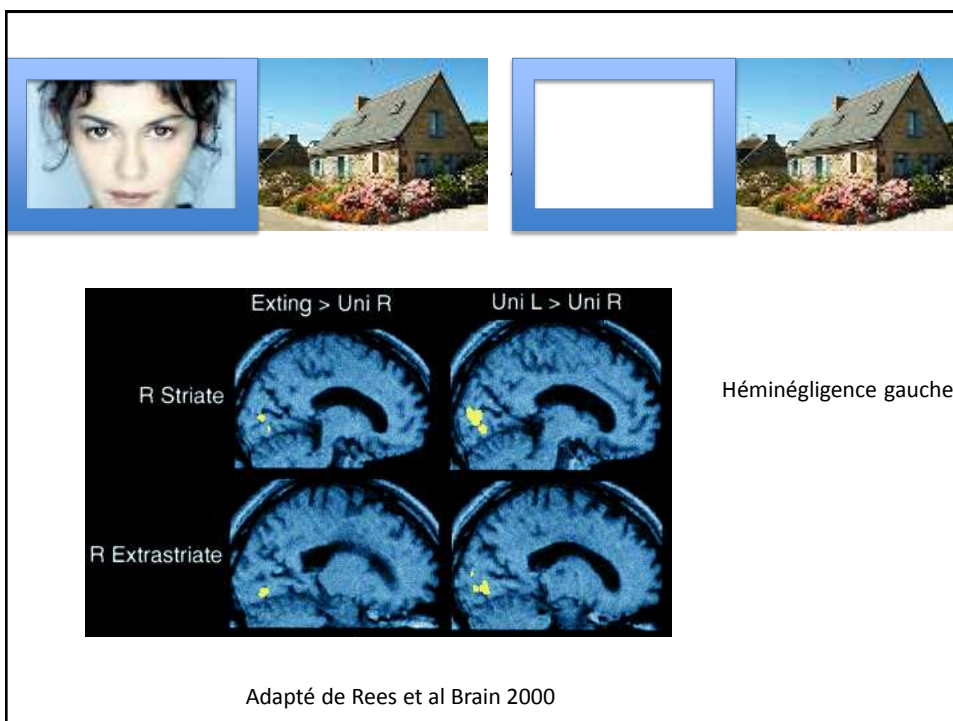
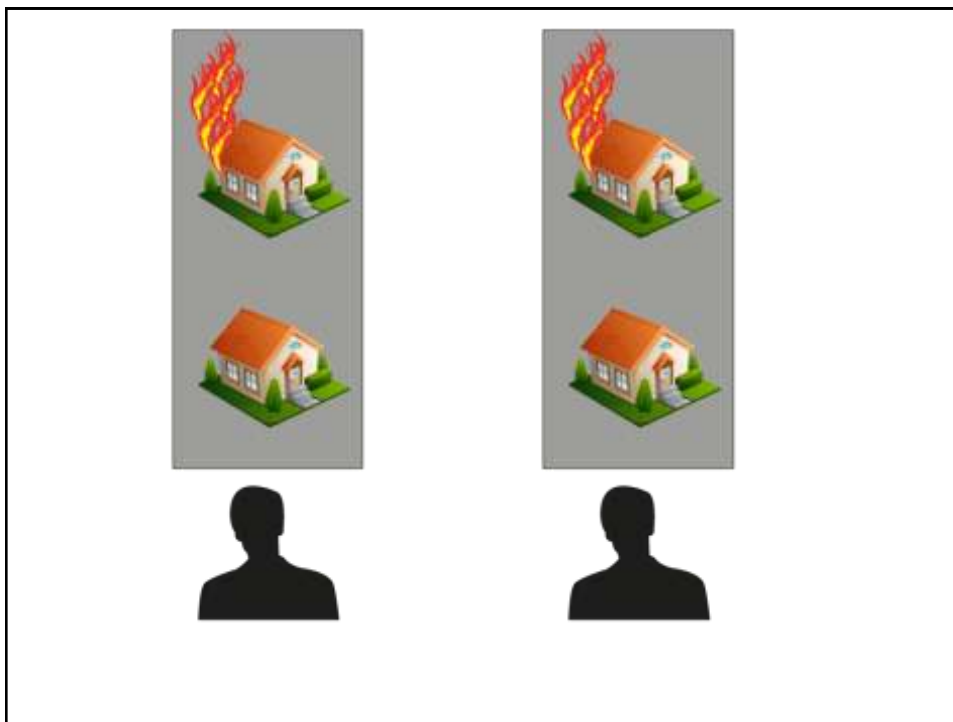
Inconscient émotionnel

Emotions inconscientes de patients « blindsight » preuve de processus cognitifs inconscients

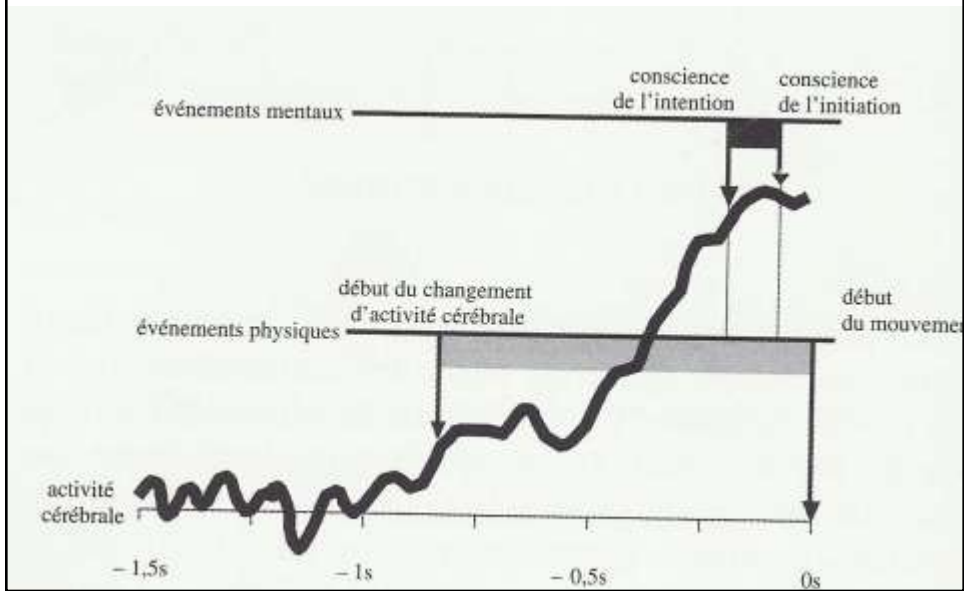
MGY ne voit rien dans la partie droite de son champ visuel (lésion cortex visuel gauche)

Présentation visage neutres ou effrayés dans le scotome droit –différence





Conscience: toute activité cérébrale qui est « rapportable » à soi-même et aux autres; mais si les systèmes de « rapportabilité » ne sont pas altérés. Libet  
 Le reste de l'activité cérébrale est « inconsciente ».



Méfiez vous votre cerveau vous trompe....

## L'illusion de la main en caoutchouc

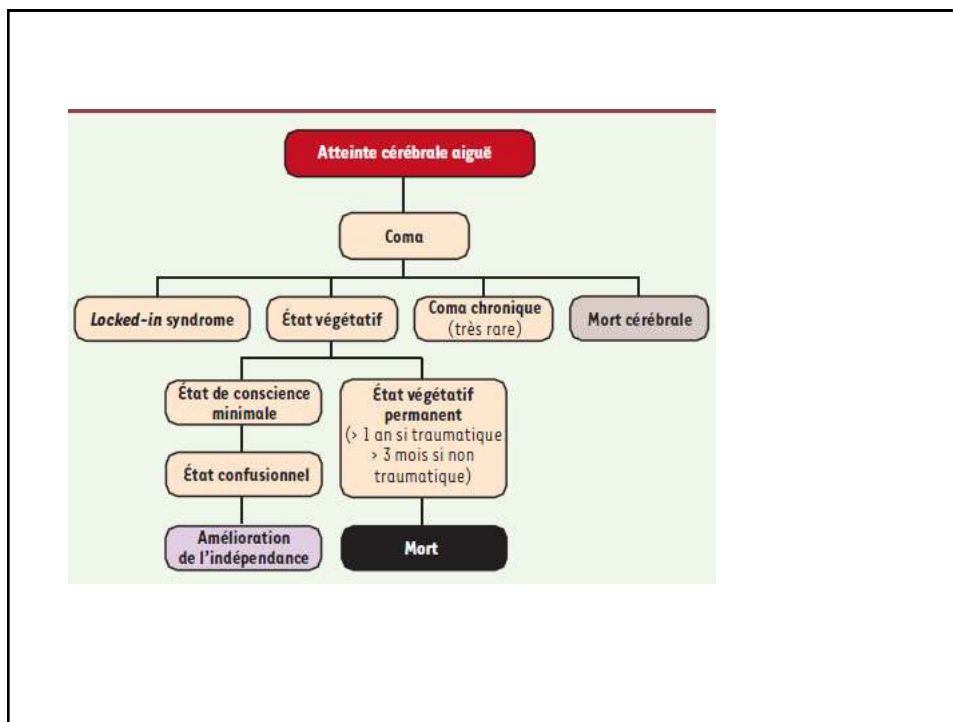
En 1998, Matthew Botvinick et Jonathan Cohen, respectivement de l'université Carnegie Mellon et de l'université de Pittsburgh, ont développé une méthode simple pour faire croire à des sujets qu'une main en caoutchouc leur appartenait [1]. Les sujets devaient observer une main gauche en caoutchouc tandis que leur propre main gauche était dissimulée sous un cache. Ensuite l'expérimentateur touchait simultanément avec deux pinceaux des zones identiques des deux mains. Lorsque les sujets voyaient le pinceau toucher l'index de la fausse main, ils sentaient simultanément le second pinceau effleurer leur véritable index. Ensuite en

répondant au questionnaire du test, les sujets déclarèrent qu'ils avaient senti le pinceau toucher la main en caoutchouc. Ils avaient aussi eu l'impression que cette fausse main leur appartenait. Et lorsqu'on leur a demandé de situer leur main gauche, ils ont eu tendance à la localiser plus près de la main en caoutchouc qu'elle ne l'était en réalité. C'est donc que l'auto-attribution correcte des parties de notre corps dépend de nos perceptions visuelles et tactiles. Et cette expérience suggère que, en cas de conflit sensoriel, nous faisons plus confiance à nos yeux, même s'ils nous trompent.

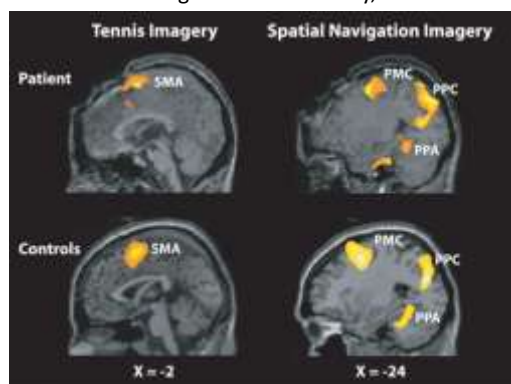


[1] M. Botvinick et J. Cohen, Nature, 391, 756, 1998.





These results confirm that, despite fulfilling the clinical criteria for a diagnosis of vegetative state, this patient retained the ability to understand spoken commands and to respond to them through her brain activity, rather than through speech or movement.



### Detecting Awareness in the Vegetative State

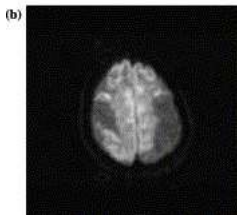
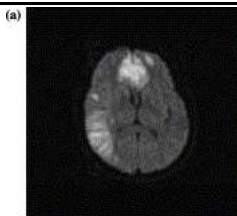
Science September 2006

Supplementary motor area (SMA) activity during tennis imagery in the patient and a group of 12 healthy volunteers (controls).

We detected parahippocampal gyrus (PPA), posterior parietal-lobe (PPC), and lateral premotor cortex (PMC) activity while the patient and the same group of volunteers imagined moving around a house.

Est conscient tout ce qui peut être rapporté...

En neuroscience, la théorie dominante de la conscience est celle proposée par S. Dehaene, J.P. Changeux, L. Naccache (2006). Celle-ci suppose que les traitements opérés par des modules cérébraux isolés restent non conscients. Leur contenu devient accessible à la conscience si les modules se connectent à un espace commun, implémenté dans un large réseau fronto-pariétal, qui rend la représentation disponible pour différentes utilisations.



2 sections,

Lésions neurologiques du réseau fronto-cingulaire  
provoque une atteinte majeure de la conscience  
Etat de vigilance conservé (veille sommeil)  
Il ne parlent pas et ne font aucun mouvement volontaire  
Ils ont perdu toute notion de vie mentale consciente (Naccache et al 2004)

On fait de la science avec des faits comme on fait une maison avec des pierres : mais une accumulation de faits n'est pas plus de la science qu'un tas de pierre n'est une maison  
**Henri Poincaré**

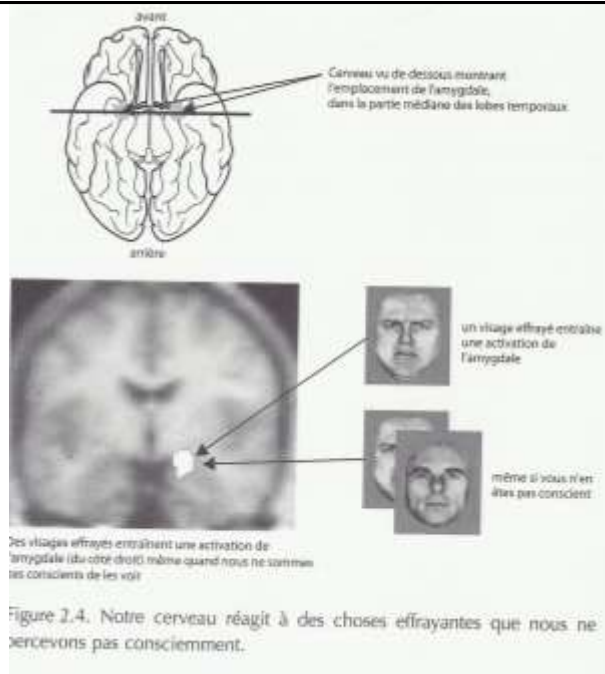
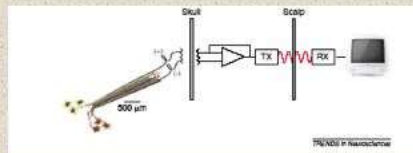
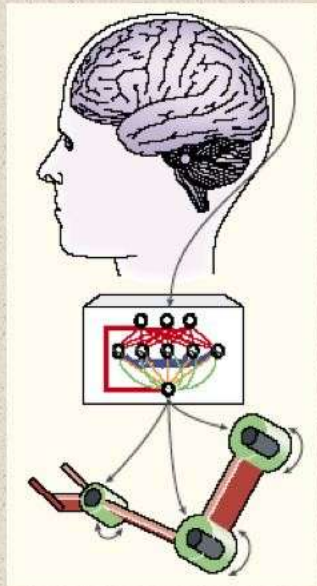
**L'architecte peut faire différentes maisons avec le même tas de pierres, comme on peut faire différents cerveaux avec les mêmes gènes.**

**L'architecte ne fera pas les mêmes maisons selon la nature des pierres à sa disposition comme on ne fait pas le même cerveau selon les gènes dont on hérite.**

- **Mais...une bonne pratique peut permettre à l'architecte de faire des belles maisons avec des pierres de qualité moyenne comme on peut faire un « beau » cerveau avec des gènes moyennement performants...il y faut aussi de la bonne pratique et de l'éducation...**

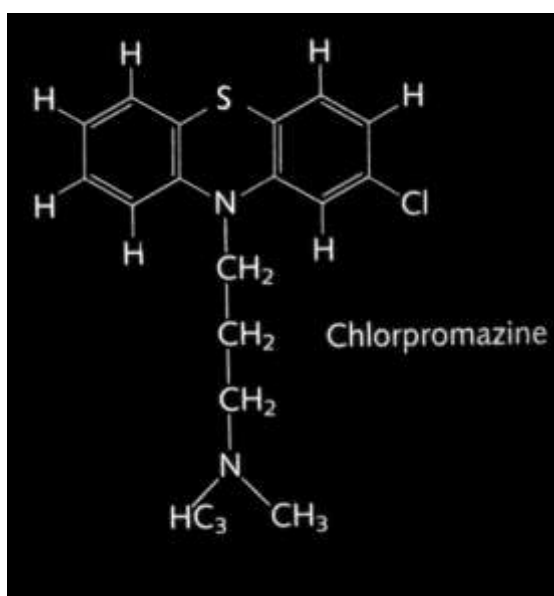


## Cyborgs ?





Jean Delay et Pierre Denicker



AUTISME, classé parmi les troubles envahissants du développement

0.2% à 1% des enfants ou adultes

Léo Kanner qui, en 1943, en a individualisé les principaux signes de l'autisme

**IL pensait qu'il s'agissait d'une "incapacité innée à établir des contacts avec les personnes, biologiquement prévue..."**

**Vers les années 60 la psychanalyse met le « rôle de l'entourage familial et plus particulièrement de la mère » en question dans cette pathologie.**

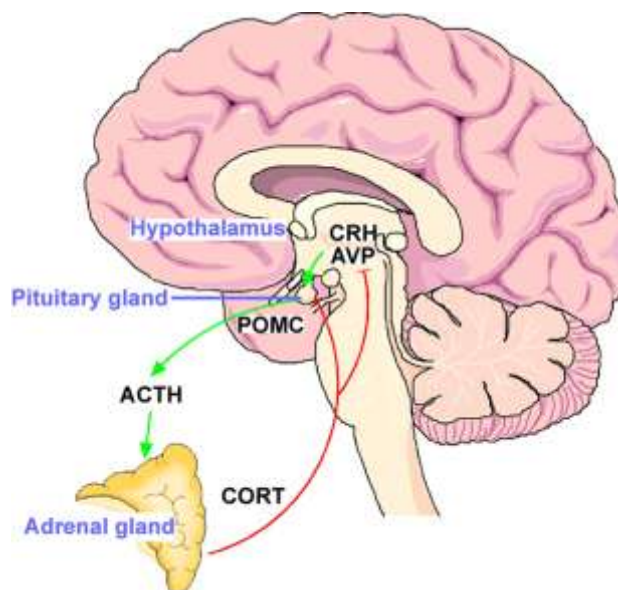
Les facteurs psychologiques parentaux en particuliers maternels  
et les modalités d'interactions précoces n'expliquent pas la survenue de l'autisme

- L'épigénèse:
- modification de l'ADN(méthylation) ou des histones (phosphorylation, méthylation, acétylation..) modifiant l'expression des gènes sans modifier leur séquence.
- Ces modifications sont sous le contrôle de l'environnement, peuvent intervenir au cours du développement mais aussi toute la vie et se maintenir pendant la vie et parfois être transmises aux descendants.
- Deux jumeaux vrais n'ont pas les mêmes marques épigénétiques.

## ASD-related Syndromes

ASD-related syndrome	Associated gene(s)	Proportion with	Proportion ASD with
		ASD	syndrome
1q21 Duplication	Many	50%	~13%
3p Deletion / duplication	CNTN4	< 50%	~1%
15q Duplication (maternal)	Many (including UBE3A, GA6RB3, SNRPN, and SNURF)	High	~1%
15q13 Deletion	Many (including CHRNA7)	< 50%	Unknown
16p11 Deletion	Many (including SEZOL2)	High	~1%
22q11 Deletion (aka VCFs / DiGeorge)	Many (including TBK1 and COMT)	15-50%	< 1%
22q13 Deletion	SHANK3	High	~1%
Angelman (15q11-13)	Maternal UBE3A	40-80%	< 1%
Beckwith Weidemann (11p15)	IGF2 and CDKN1C	~7%	Unknown
Cortical dysplasia focal	CNTNAP2	70%	Negligible
Cowden/BRRS (10q23)	PTEN	20%	>10% with macrocephaly
Down (trisomy chr.21)	Many	6-15%	Unknown
Fragile X (Xq27)	FMR1	25% of males, 6% of females	1-2%
Potocki-Lupski (17p11)	Many (including RAI1)	~90%	Unknown
Smith-Lemli-Opitz (11q13)	DHCR7	50%	Negligible
Prader-Willi (15q11-13)	Paternal deletions	20-25%	Unknown
Rett (Xq26)	MECP2	N/A	~0.5%
Timothy (12p13)	CACNA1C	60-80%	Negligible
Tuberous sclerosis (9q34 and 16p13)	TSC1, TSC2	20%	~1%

Figure 26. Continued. Fig. 26. Continued. Molecular Genetics of Autism Spectrum Disorders. © 2012



## "L'objet le plus complexe de l'univers"

1 million de milliards de connexions

Dans le cortex compter 1 contact /  
sec.      32 millions d'années.



1,5 kg de neurones, cellules gliales et vaisseaux