

Contexte et objectifs

L'espérance de vie des patients atteints du syndrome de Klinefelter est en moyenne diminuée de 2.1 ans par rapport aux sujets 46,XY eux-mêmes vivant moins longtemps que les sujets 46,XX^{1,2}.

L'objectif était de **tester l'hypothèse du rôle du chromosome Y dans la longévité** par son action sur l'expression des gènes.

Matériels et Méthodes

Les **prélèvements sanguins** de **19 patients** répartis en 4 groupes selon leur nombre de gonosomes X et Y (**2 patients de caryotype XYY, 5 XXY, 6 XY et 6 XX**) ont été analysés en **whole transcriptome** par NGS (Illumina technologies).

Les données de séquençage ont été traitées par l'outil Kallisto (alignement et comptage du nombre de reads alignés sur chaque séquence de référence de chaque gène) suivi, dans le logiciel R (v3.6.3), d'une **analyse d'expression différentielle** des gènes (AED-G) à l'aide du package DESeq2 (v1.26.0) et d'une **analyse d'ontologie** à l'aide du package gprofiler2 (v0.1.9).

Résultats

1) Analyse d'expression différentielle

L'AED-G a montré un **nombre plus important de gènes différentiellement exprimés lors de l'ajout d'un chromosome Y** que lors de l'ajout d'un chromosome X, majoritairement dans le sens d'une **surexpression** (**Figure 1**). Cet impact du chromosome Y se retrouvait à la fois pour les **gènes gonosomiques et autosomiques** (**Table 1**).

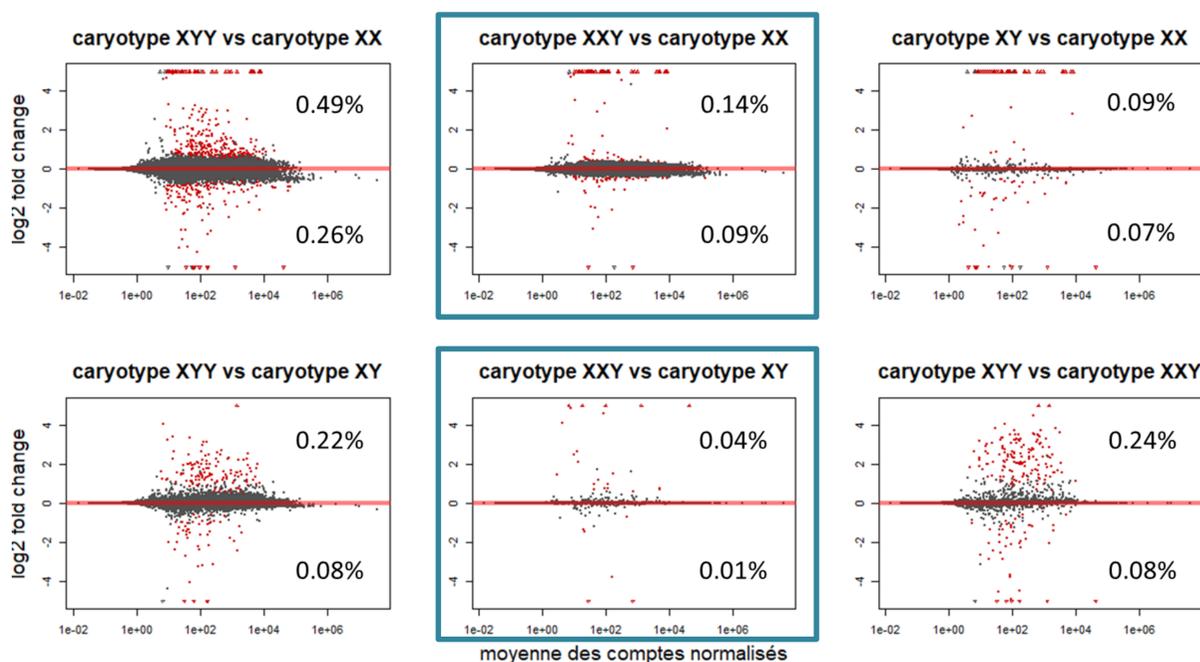


Figure 1. MA plots sur la totalité des gènes du génome (60609 gènes) comparant les caryotypes 2 à 2
Point rouge : gène différentiellement exprimé, % : pourcentage de gènes surexprimés (haut) ou sous-exprimés (bas), log2 fold change : log2 du ratio du nombre de comptes du 1^{er} caryotype vs le 2^e caryotype.

Table 1. Pourcentage de gènes avec une expression différentielle significative dans le sang parmi les 60609 gènes du génome selon leur localisation
↗ : Surexpression, ↘ : Sous-expression

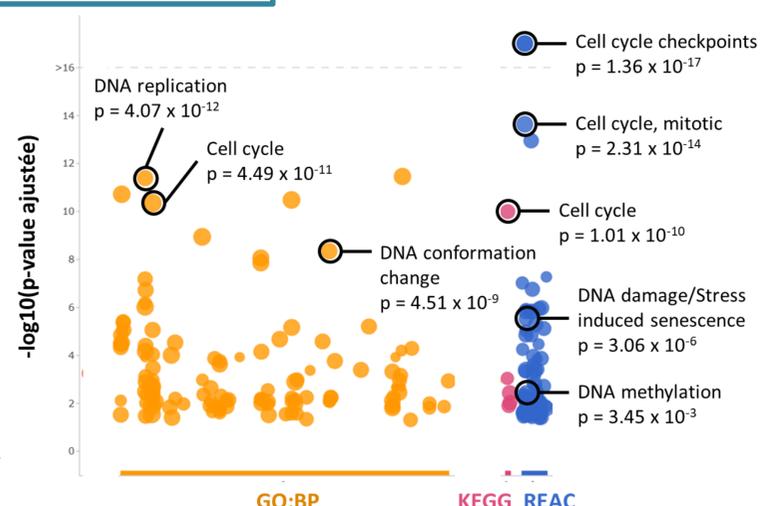
		XYY vs XX	XXY vs XX	XY vs XX	XYY vs XY	XXY vs XY	XYY vs XXY
Autosomes	↗	0.43	0.07	0.01	0.22	0.01	0.24
Autosomes	↘	0.24	0.09	0.04	0.08	0.01	0.06
Chromosome X	↗	0.33	0.08	0.04	0.12	0.62	0.08
Chromosome X	↘	0.74	0	0.87	0.04	0	0.33
Chromosome Y	↗	7.41	7.05	7.58	0.35	0.18	0
Chromosome Y	↘	0	0	0	0	0	0

2) Analyse d'ontologie

Parmi les gènes surexprimés, un enrichissement a été retrouvé uniquement pour les comparaisons XYY vs XY ou XX ou XXY (**Figure 2**) :

- Pour le **processus de cycle cellulaire** dans les bases de données Gene Ontology Biological Process (GO:BP), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Reactome Pathway Database (REAC).
- Pour les **processus de méthylation de l'ADN et de sénescence induite par des dommages sur l'ADN ou les télomères** d'après la base REAC.

Figure 2. Manhattan-like plot (exemple XYY vs XY)
Chaque point = 1 processus significatif
Les p-values indiquées sont des p-values ajustées



Conclusion

Ces résultats préliminaires montrent que le chromosome Y induit une modification d'expression de gènes gonosomiques mais aussi autosomiques et ce, majoritairement dans le sens d'une surexpression. Les gènes surexprimés mis en évidence semblent impliqués dans le processus de sénescence pouvant être mis en lien avec les pathologies cancéreuses et le vieillissement tissulaire en faveur d'un effet potentiellement délétère du chromosome Y sur la longévité.

Références :

- ¹ World Health Organization. Life expectancy [Internet]. [cited 2019 Nov 27]. Available from: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/
² Bojesen A, Juul S, Birkebæk N, Gravholt CH. Increased Mortality in Klinefelter Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3830–4.