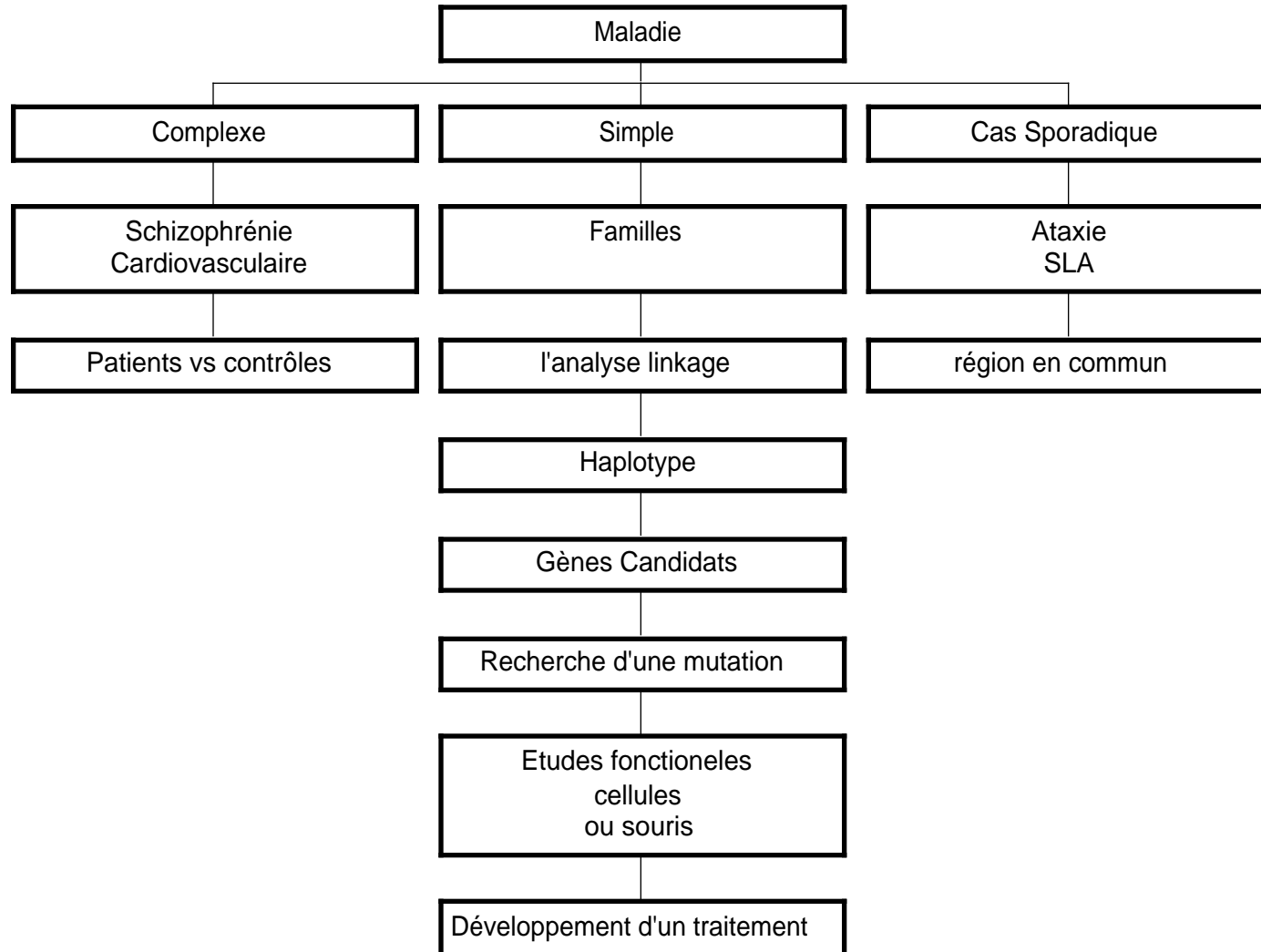


# Recherche du gène défectueux à l'origine d'une ataxie spastique dominante (ASH)

Inge Meijer

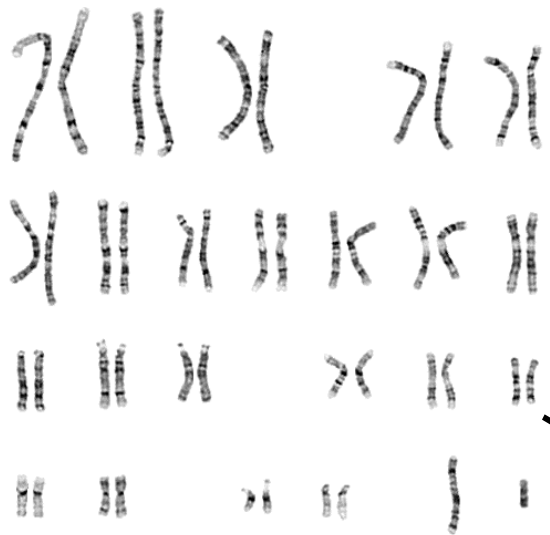
Université McGill

# Comment trouver les gènes impliqués dans des maladies?

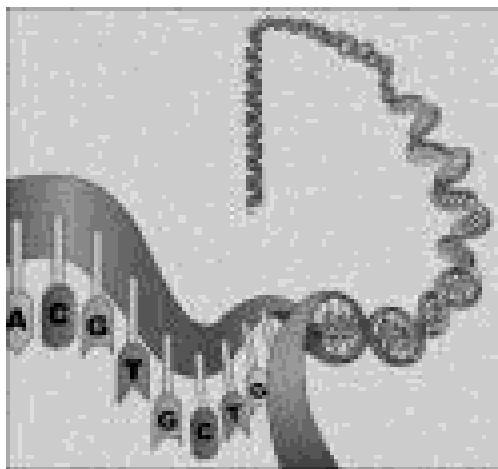


# Terminologie ou Mots-clés

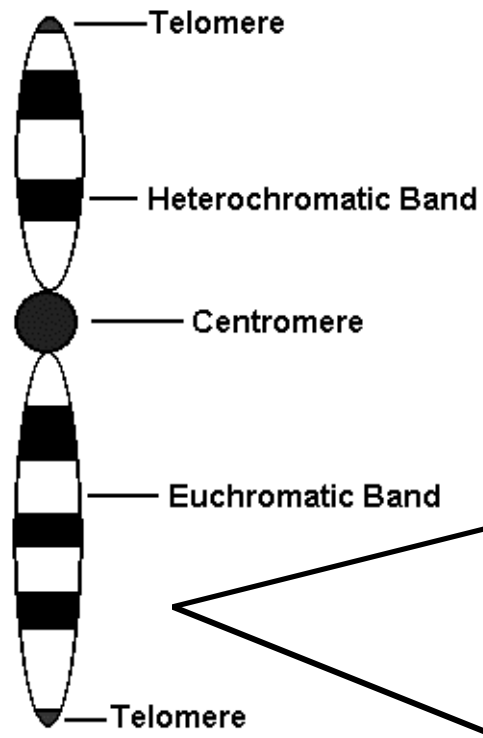
- Génome – réseau d'autoroutes
- Chromosome (ADN) – autoroute
- Base – brique
- Gène – partie de l'autoroute avec travaux routiers
- Mutation – changement de brique/s
- Marqueur – panneau indicateur
- Génotype – message sur un panneau sur chaque autoroute



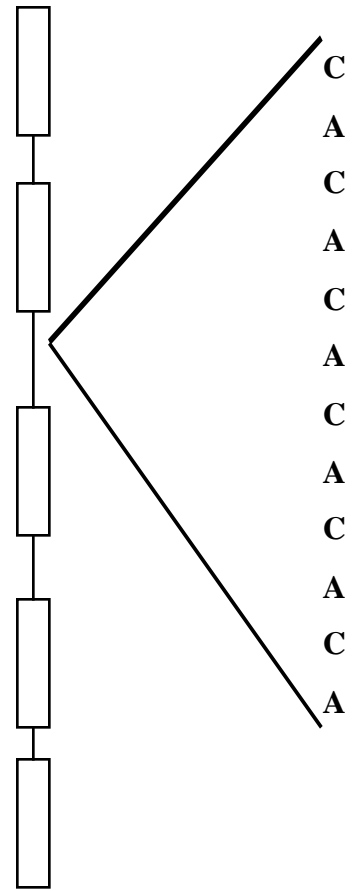
Génome



Base



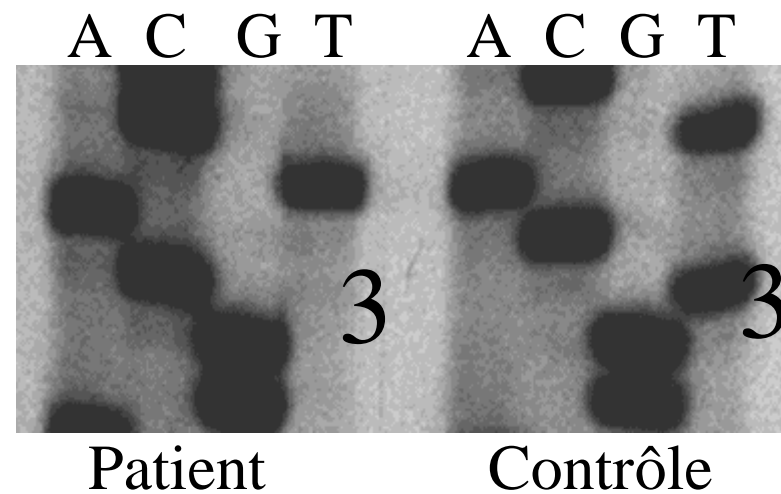
Chromosome



Gène

Marqueur

# Un exemple d'une mutation récessive

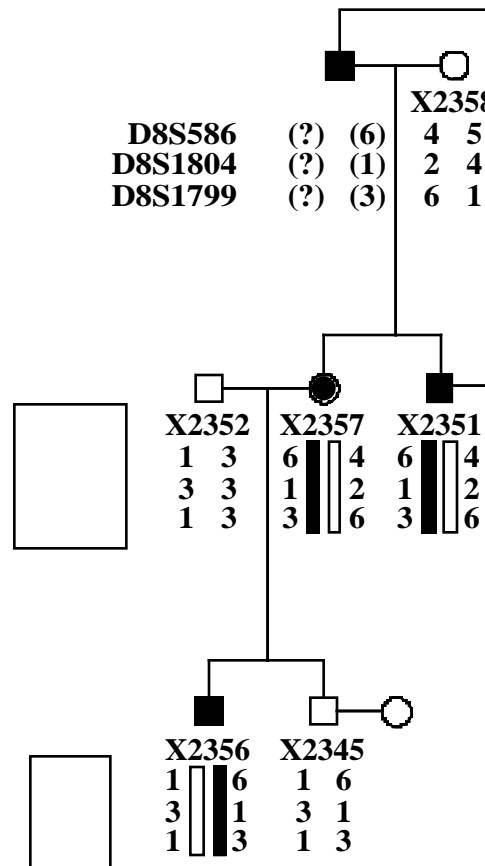


# Linkage

- Ségrégation et transmission de la maladie et d'un marqueur informatif
- Analyse statistique
- LOD score  $>3$  Lié,  $<-2$  exclu
- Ce type de résultat indique (de façon approximative) l'endroit où un gène défectueux est situé.

# Haplotype

- Les résultats de plusieurs marqueurs ordonnés dans une région d'un chromosome
- Délimite la région candidate entre deux marqueurs
- Exemple



# Ataxie Spastique Héréditaire

- Spasticité progressive des membres inférieurs et ataxie généralisée
- Dominante
  - Dégénérescence corticospinale
  - SAX1
  - SPAR (retard mental)
- Récessive
  - ARSACS
  - Atrophie cérébelleuse
  - Sacsin



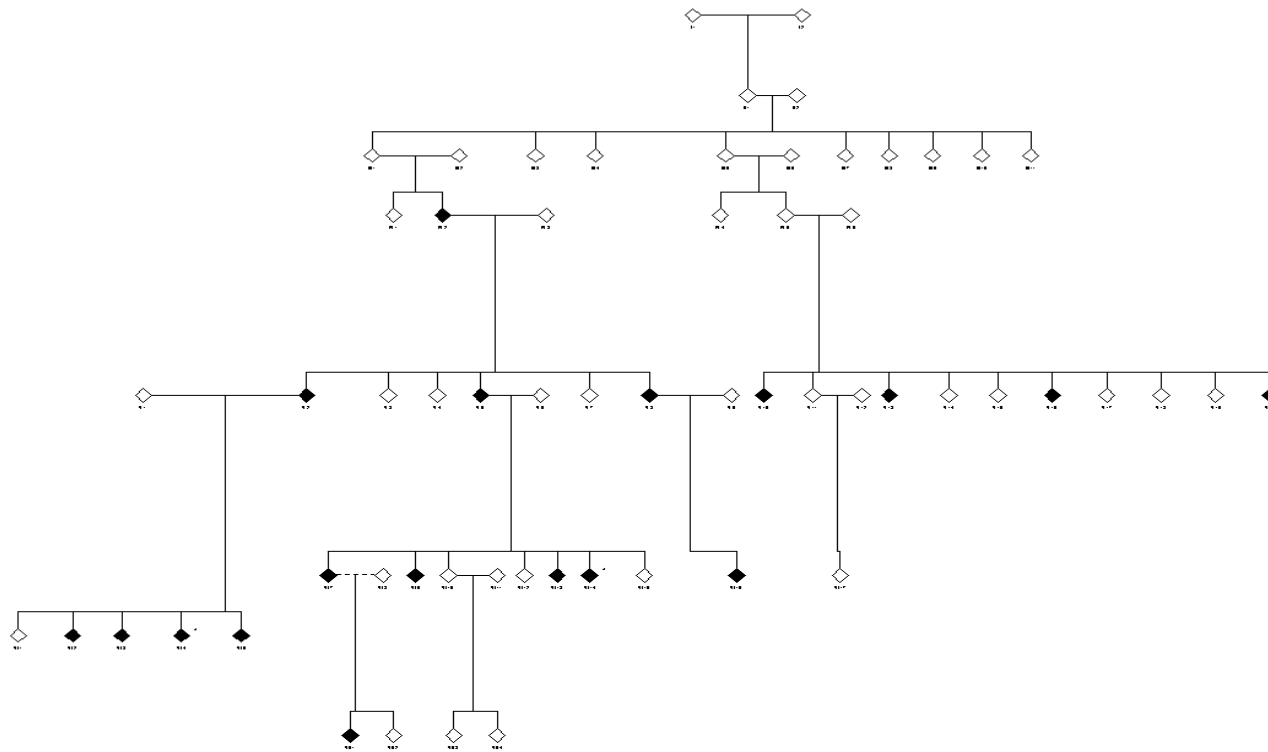
# Collection de familles

- 3 familles de Terre-Neuve
- Région isolée
- Maladie neurodégénérative dominante
- Aucun lien établi entre les familles
- Prélèvement sanguin
- Collection de 60 patients

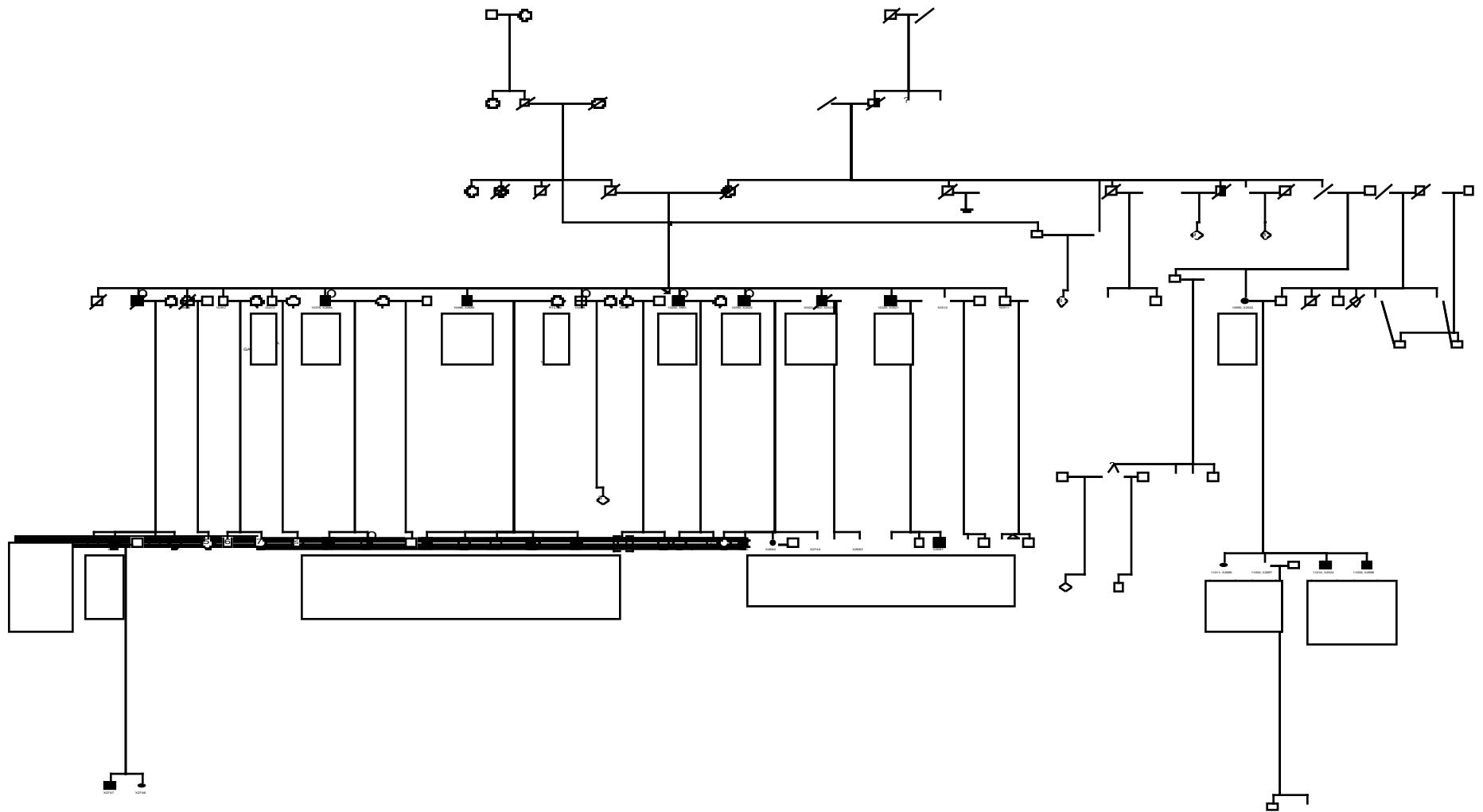
# Information clinique

- Phénotypes de maladie variables
- Age d'apparition <20
- Spasticité des jambes et mouvements brusques de la tête
- Dysarthrie et dysphagie >30
- Démarche spastique ou ataxique
- Mouvements oculaires anormaux
- Espérance de vie normale
- Dégénérescence corticospinale

# Famille R71



# Famille R27



# Résultats de l'analyse "linkage"

**Table 1a: LOD scores for chromosome 12 in Family 71.**

Marker	Position (cM)	Recombination fraction $\theta$						
		0	0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
D12S1725	9.52	0.909	1.007	1.190	1.223	1.031	0.667	0.241
D12S314	11.37	1.439	1.450	1.455	1.401	1.174	0.846	0.420
<b>D12S93</b>	12.60	<b>5.092</b>	5.026	4.729	4.294	3.265	2.057	0.766
<b>D12S374</b>	14.23	<b>4.884</b>	4.819	4.521	4.085	3.057	1.852	0.575
D12S1623	15.69	-1.248	-1.056	-0.676	-0.450	-0.229	-0.118	-0.051
D12S397	17.72	-4.083	0.903	1.834	2.070	1.820	1.178	0.396
D12S1695	19.68	-1.447	1.704	2.429	2.535	2.119	1.322	0.373
D12S77	20.27	-1.773	2.314	2.920	2.907	2.316	1.397	0.371

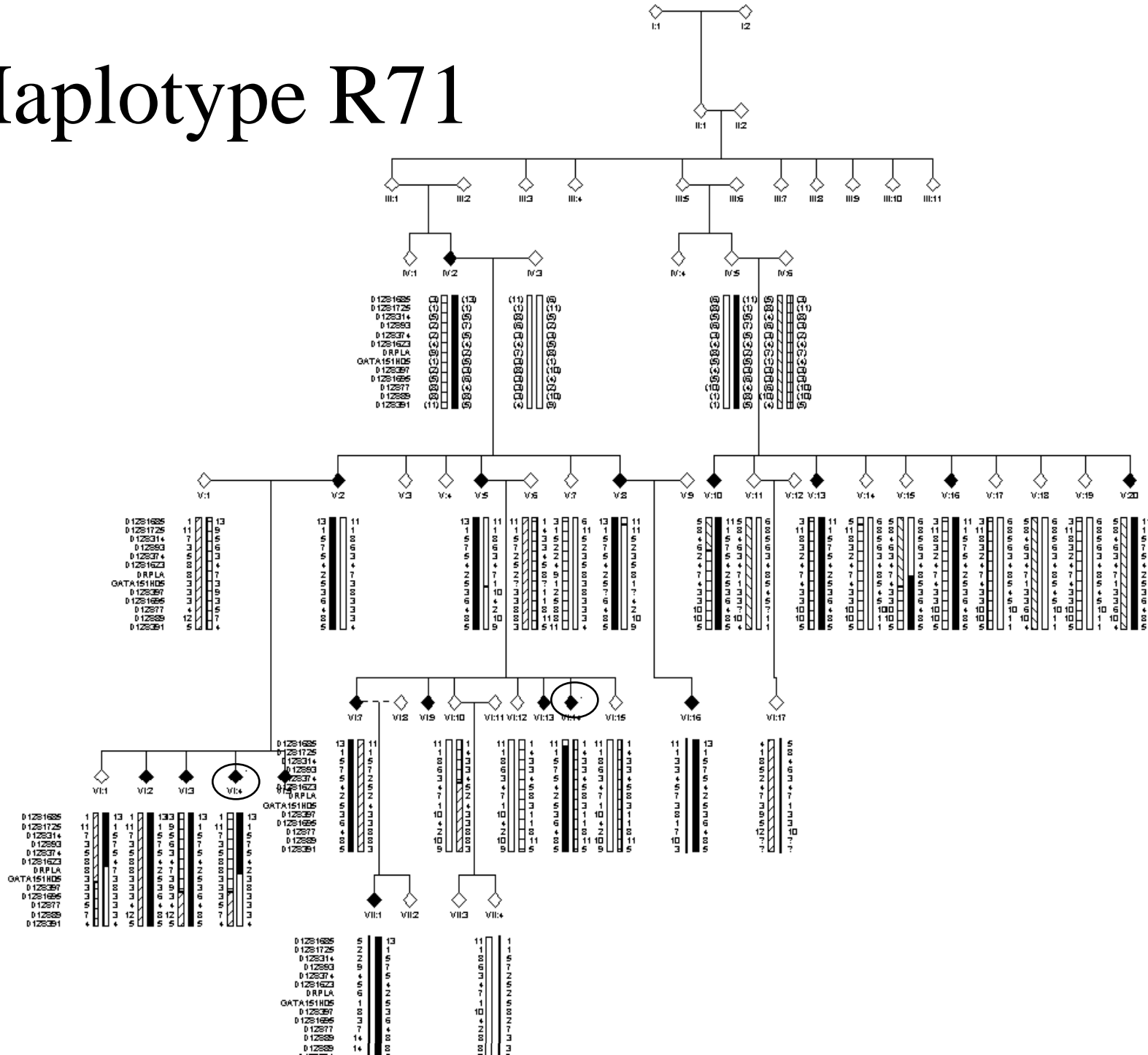
**Table 1b: LOD scores for chromosome 12 in Family 13.**

Marker	Position (cM)	Recombination fraction $\theta$						
		0	0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
D12S1725	9.52	2.904	6.058	6.180	5.691	4.241	2.527	0.882
D12S314	11.37	-2.461	5.086	5.997	5.9142	4.948	3.500	1.776
<b>D12S93</b>	12.60	<b>7.293</b>	<b>7.142</b>	<b>6.526</b>	<b>5.736</b>	<b>4.104</b>	2.447	0.905
<b>D12S374</b>	14.23	<b>7.223</b>	<b>7.324</b>	<b>7.325</b>	<b>6.9685</b>	<b>5.749</b>	4.106	2.135
D12S1623	15.69	1.107	1.265	1.489	1.545	1.374	0.981	0.458
D12S397	17.72	-4.342	1.562	2.398	2.384	2.261	1.553	0.713
D12S1695	19.68	2.487	6.808	7.204	6.932	5.719	4.028	2.017
D12S77	20.27	0.679	5.291	5.948	5.918	5.071	3.678	1.917

**Table 1c: LOD scores for chromosome 12 in Family 27.**

Marker	Position (cM)	Recombination fraction $\theta$						
		0	0.01	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
D12S1725	9.52	0.226	0.241	0.273	0.276	0.217	0.123	0.037
D12S314	11.37	0.355	0.367	0.391	0.380	0.285	0.154	0.042
D12S93	12.60	0.280	0.271	0.238	0.197	0.122	0.059	0.016
D12S374	14.23	0.354	0.367	0.389	0.378	0.281	0.148	0.039
<b>D12S1623</b>	<b>15.69</b>	<b>0.448</b>	0.437	0.391	0.333	0.217	0.110	0.030
D12S397	17.72	0.259	0.273	0.303	0.301	0.230	0.126	0.036
D12S1695	19.68	0.333	0.346	0.370	0.359	0.266	0.137	0.035
D12S77	20.27	0.349	0.362	0.386	0.374	0.279	0.148	0.039

# Haplotype R71



# Haplotype pour les 3 familles

Markers	Position Mb	Family 71	Family 13	Family 27	Overlap
D12S1685	3.7	13	6	6	
D12S1725	4.2	1	6	6	
D12S314	4.7	5	8	8	
D12S93	5.1	7	1	1	
NTF3	5.4	A	A	A	
<b>D12S356</b>	5.6	1	2	2	
D12S374	5.7	5	5	5	5
VWF	6	3	3	3	3
VAMP1	6.5	G	G	G	G
GAPD SNP	6.6	G	G	G	G
USP5 SNP	7	T	T	T	T
D12S1623	7.1	4	4	4	4
DRPLA (CAG)	6.9	2	2	2	2
CLSTN3 SNP	7.4	A	A	A	A
REP736AAT	7.3	4	4	4	4
D12S808	7.4	3	3	3	3
<b>GATA151H05</b>	7.9	5	5	5	
D12S397	8.1	3	3	3	
D12S391	12.2	5	4	x	

Ancêtre commun

# Gènes Candidats

- 2.3Mb
- 50 gènes
- Recherche du gène priorisé selon:
  - expression système nerveux
  - similtudes avec des gènes connus dans les autres ataxies
- Séquençage automatique



# Etapes suivantes

- Poursuivre la recherche de la mutation dans les gènes candidats
- Confirmer l'absence de la mutation dans des individus contrôles
- Etudes fonctionelles de l'effet de la mutation en utilisant des modèles cellulaires et animaux
- Caractérisation de la protéine

# Conclusions

- Possible test diagnostique spécifique aux patients originaires de Terre-Neuve
- Contribution à une meilleure compréhension globale des ataxies par l'étude des mécanismes reliés à cette forme particulière (ASH)
- ...Développement d'un traitement

# Remerciements

## **Montréal**

Dr Guy Rouleau

Dr Collette Hand

Sandra Laurent

Dr Patrick Dion

## **Terre Neuve**

Dr Kanwal Richardson

Dr Mark Stefanelli

Dr Elizabeth Ives

Les Familles

## **ACAF**

Dr Fanny Chagnon