

Université de Montréal

**Exclusion de liaison génétique au locus SPAX2 de cas
canadiens-français d'ataxie spastique**

Par :

Emmanuelle Poirier St-Georges

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté des Études Supérieures

**Mémoire présenté à la Faculté des Études supérieures
En vue de l'obtention du grade de maîtrise en Sciences Biomédicales**

Août 2011

© Emmanuelle Poirier St-Georges

Université de Montréal

Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :
Exclusion de liaison génétique au locus SPAX2 de cas canadiens-français
d'ataxie spastique

Présenté par :
Emmanuelle Poirier St-Georges

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

^{Dr} Damien Labuda
Président-rapporteur

^{Dr} Bernard Brais
Directeur de recherche

^{Dr} Jacques Michaud
Membre du jury

Résumé

Les ataxies héréditaires sont des désordres neuro-dégénératifs qui causent une ataxie comme symptôme primaire; soit une perte de coordination des mouvements volontaires, un sens de l'équilibre déficient et un trouble à la motricité. Elles forment un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène. De ce fait, de nombreuses classifications existent basées sur différents critères. Cependant, le consensus actuel veut que le mode de transmission soit le critère premier de classement. On estime la prévalence mondiale des ataxies héréditaires à 6/100 000 bien que ce nombre diffère entre régions. C'est le cas du Québec où la structuration historique du bassin génétique canadien-français a mené à des effets fondateurs régionaux, ce qui a eu comme conséquence de hausser la prévalence régionale de certaines maladies. L'Acadie est également une région canadienne-française avec des effets fondateurs où le taux de prévalence de certaines ataxies héréditaires est plus élevé. Nous avons recruté huit familles canadiennes-françaises provenant de diverses régions du Québec, ayant un lien génétique plus ou moins rapproché avec l'Acadie, dans lesquelles nous avons observé dix cas d'une forme d'ataxie spastique autosomique récessive relativement légère qui a résisté à l'analyse des gènes d'ataxies connues. Nous avons émis l'hypothèse d'être en présence d'une nouvelle forme d'ataxie à effet fondateur pour la population canadienne-française. Afin d'identifier le gène muté responsable de cette ataxie, un criblage génomique des marqueurs SNP pour les individus recrutés fut effectué. Puis, par cartographie de l'homozygotie, une région de 2,5 Mb fut identifiée sur le chromosome 17p13 dans une famille. Une revue de la littérature nous a permis de constater, qu'en 2007, quatre familles nord-africaines atteintes d'une ataxie dénommée SPAX2 qui présentaient des manifestations cliniques semblables avaient déjà été liées au même locus sur le chromosome 17. Afin de supporter notre hypothèse que les malades étaient porteurs de deux copies de la même mutation fondatrice et de cartographier plus finement notre région d'intérêt, les haplotypes de tous les atteints de nos huit familles furent étudiés. Nous avons établie qu'un intervalle de 200 kb (70 SNP), soit du marqueur rs9900036 à rs7222052, était partagé par tous nos participants. Les deux gènes les plus prometteurs des 18 se trouvant dans la région furent séquencés. Aucune mutation ne fut trouvée dans les gènes *SLC25A11* et *KIF1C*. Par la suite, une analyse de liaison génétique stricte avec calcul de *LOD score*

nous a permis d'exclure ce locus de 200 kb comme étant celui porteur du gène muté causant l'ataxie dans la majorité de nos familles. Nous avons donc conclu que malgré qu'une famille soit homozygote pour une grande région du chromosome 17, l'absence d'Informativité des marqueurs SNP dans la région de 200 kb fut responsable de l'apparent partage d'haplotype homozygote. Le travail reste donc entier afin d'identifier les mutations géniques responsables de la présentation ataxique chez nos participants de souche acadienne.

Mots clés

Ataxie récessive, génétique, spasticité, dysarthrie, SPAX2, effet fondateur, population acadienne, criblage génomique et cartographie de l'homozygotie

Abstract

Hereditary ataxias are neurodegenerative disorders which share ataxia as common feature is manifested by a decrease in limb coordination, imbalance and an unsteady gait. They consist in a clinically and genetically heterogeneous group. Many ataxia classifications have been proposed, however, the current consensus is to first characterize them according to their mode of transmission. Hereditary ataxias as a whole have a prevalence of 6/100 000, with variable estimation between country and region. In the Province of Quebec where the French Canadian genetic pool can be seen has a mosaic of regional gene pools there is clear differences in local variation in the prevalence of different ataxias. Acadia is also a French Canadian region with a history of many founder effects and a higher prevalence for certain hereditary ataxias. We recruit 8 French Canadian families from Quebec and with genealogical links with Acadia in which 10 cases manifest a presumably relatively mild autosomal recessive spastic ataxia of unknown etiology. The shared phenotype and Acadian background raised the possibility that they suffered from a new form of ataxia with a founder effect. To identify the mutated gene causing this ataxia, the individuals recruited were genotyped. By homozygosity mapping, a region of 2,5 Mb was identified in one family on chromosome 17p13. A literature review established that in 2007 four North Africans families segregating also a mild spastic ataxia were linked to the same locus on chromosome 17. To support our hypothesis that our patients were carrier of the same founder mutation we look closer at their haplotype in the region. We defined an interval of 200kb (70 SNP) between markers rs9900036 and rs7222052 shared by all affected cases. The two most promising gene in the interval were sequenced. No mutation was found in *SLC25A11* and *KIF1C*. Thereafter a linkage analysis by LOD score excluded the candidate interval of 200 kb in the majority of our families. We conclude that even if in one family exists a large homozygous region on chromosome 17, the lack of informative SNP in the 200 kb region was responsible for the apparent sharing rather than they shared a common mutation. Further work will be necessary to identify the mutate gene causing the ataxia presentation in these cases of mild spastic ataxia.

Key words

Recessive ataxia, genetic, spasticity, dysarthria, SPAX2, founder effect, Acadian population, genome-wide scan and homozygosity mapping

Table des matières

Résumé	iii
Mots clés	v
Abstract	vi
Key words	vii
Table des matières	viii
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xi
Liste des sigles et abréviations	xii
Remerciements	vx
CHAPITRE 1 : Introduction	1
1.1. Les ataxies héréditaires	1
1.1.1. Revue des ataxies autosomiques dominantes	1
1.1.2. Revue des ataxies autosomiques récessives	18
1.1.3. Revue des ataxies avec transmission liée au chromosome X	32
1.1.4. Revue des ataxies mitochondriales	33
1.1.5. SPAX2	35
1.2. L'effet fondateur	36
1.2.1 L'effet fondateur et la structure génétique au Québec	36
1.2.2 La structure génétique acadienne	38
1.3. Les stratégies permettant d'identifier les gènes mutés	39
1.3.1 Le clonage positionnel	39
1.3.2 La cartographie par homozygotie (SNP)	39
1.3.3 Programme de détection de l'homozygotie	41
1.3.3.1 Les marqueurs génomiques SNP	41
1.4. Projet de maîtrise	42
1.4.1. Constitution de la cohorte	42
1.4.2. Phénotype clinique de la cohorte	45
1.4.3. Hypothèse	45

1.4.4. But et objectifs	46
1.4.5. Rationalisation	46
CHAPITRE 2 : Analyse de la possible liaison génétique de notre cohorte au locus de SPAX2 sur le chromosome 17	47
2.1. Matériels et méthodes	47
2.1.1. Recrutement des patients	47
2.1.2. Criblage génomique	47
2.1.3. Cartographie	47
2.1.4. Phasage	48
2.1.5. Analyse de liaison	48
2.1.6. Séquençage	48
2.2. Résultats	49
2.2.1. Identification d'une possible liaison au locus lié à SPAX2	49
2.2.2. Sélection de gènes candidats	50
2.2.3. <i>LOD score</i>	50
CHAPITRE 3 : Séquençage de deux gènes candidats	55
3.1. <i>SLC25A11</i>	55
3.1.1. Résultats du séquençage de <i>SLC25A11</i>	57
3.2. <i>KIF1C</i>	58
3.2.1. Résultats du séquençage de <i>KIF1C</i>	59
CHAPITRE 4: Exclusion de la région candidate	61
CHAPITRE 5 : Discussion, conclusion et perspective	64
Annexes	69
Bibliographie	73

Liste des figures

Figure 1	37
Figure 2	38
Figure 3	40
Figure 4	43
Figure 5	49
Figure 6	51
Figure 7	52
Figure 8	53
Figure 9	56
Figure 10	59
Figure 11	63

Liste des tableaux

Table I	16
Table II	17
Table III	31
Table IV	44
Table V	54
Table VI	57
Table VII	60

Liste des sigles et abréviations

A : un nucléotide, l'adénosine

ADN : acide désoxyribo-nucléotidique

ARCA1 : Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia type 1 (Ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 1)

ARSACS : Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (Ataxie autosomique récessive spastique du Charlevoix/Saguenay)

C : un nucléotide, la cytosine

cM : centiMorgan

G : un nucléotide, la guanine

GSH : glutathion cellulaire

IBD : Identical by descent (identique par descendance)

kb : kilobase

Mb : mégabase

LOD : logarithm of odds (logarithme des probabilités)

OGC : 2-oxoglutarate carrier (transporteur du 2-oxoglutarate)

pb : paire de base

SCA : Spino-Cerebellar Ataxia (Ataxie Spino-Cérébelleuse)

SNP : Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme d'un seul nucléotide)

T : un nucléotide, la thymine

UCSC : University of California Santa-Cruz (Université de Californie à Santa Cruz)

Remerciements

Tout d’abord, je voudrais remercier celui sans qui ce projet qui me tenait à cœur eût été impossible : mon directeur de maîtrise, le ^{Dr} Bernard Brais. Il a accordé une chance à la petite ataxique que je suis et a cru en moi. Son soutien, au cours des trois années passées sous sa tutelle, signifie beaucoup; je lui suis à jamais redevable.

Il m’a ouvert les portes de son laboratoire de recherche où j’ai rencontré des filles, des collègues devenues des amies et qui ont été, chacune à leur façon, importantes pour le déroulement de mon projet de recherche et la rédaction de ce mémoire m’accueillant à bras ouvert dans leur environnement! Un gros merci à : Véronique qui a répondu avec une patience d’ange à mes sempiternelles questions, Martine qui a effectué en grande partie les manipulations techniques dont j’étais incapable, Marie-Josée, Catherine, Talita, Samira, Rébecca, Roxanne, Myriam, Geneviève, Isabelle C., Isabelle T., Maria-Lisa et Julie. Il y a également nombres d’étudiants venus en stage dans le laboratoire, trop pour que je puisse tous les nommer de mémoire. Par contre, l’une d’elles, Patricia, m’a bien aidée au commencement de ce travail colossal : un merci à elle en particulier!

Et, finalement, ce mémoire n’aurait pu voir le jour sans ma famille aimante – Carole, Jean-François, Mya et Lasset – et mes amis extraordinaires – que je ne nommerai pas par peur d’en oublier, ils se reconnaîtront – qui m’ont aidée autant psychologiquement que physiquement à traverser ces trois ans de dur labeur; je vous aime beaucoup plus que je ne saurais l’écrire.

Mon parcours de maîtrise a été semé d’embûche : l’apprentissage de mes limitations d’handicapées, la dégénérescence de ma maladie et la perte de trois de mes sources d’amour inconditionnel – ma fidèle chienne, Pichouette, très récemment mon autre chienne, Cali, et mon père, Alain. Mon père qui clamait avec fierté quelques jours avant sa mort que sa fille avait fait six ans d’université... Sept ans papa, ça fait sept ans maintenant.

Ce mémoire lui est dédié.

CHAPITRE 1 : Introduction

1.1 Les ataxies héréditaires

Les ataxies héréditaires sont un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de désordres neuro-dégénératifs dont la principale caractéristique commune est un syndrome cérébelleux qui se manifeste souvent sous forme d'ataxie (Albin 2003; Finsterer 2009). De la contraction du préfixe négatif « a » et du mot grec « τὰξις » (ordre), l'ataxie est un symptôme consistant en une perte de coordination des mouvements volontaires, un sens de l'équilibre déficient et un trouble à la motricité engendrés par une neuro-dégénération et/ou une atteinte cérébelleuse dans la plupart des cas.

Les phénotypes cliniques sont très variés d'une ataxie héréditaire à l'autre et en même temps très convergents, ce qui nuit à leur classification uniquement à partir de critères cliniques (Albin 2003). Les classifications contemporaines reposent sur les manifestations cliniques, les mécanismes pathologiques mais, surtout, sur le mode de transmission (De Michele, Coppola et al. 2004; Finsterer 2009).

La prévalence mondiale reportée de toutes les ataxies héréditaires est de 6/100 000 bien que ce nombre soit très variable entre pays ou régions différents (Finsterer 2009).

1.1.1. Les ataxies autosomiques dominantes

Une ataxie héréditaire est dite autosomique dominante lorsque la mutation causant l'ataxie est située sur un des 22 autosomes humains et sur un allèle dominant, c'est-à-dire l'allèle s'exprimant chez un individu diploïde (Campbell and Mathieu 1995).

Les allèles dominants de maladies sévères sont par ailleurs moins répandus que ceux récessifs, ce qui s'explique par le fait que les allèles récessifs sont masqués chez les hétérozygotes et se transmettent donc souvent sans conséquence (Campbell and Mathieu 1995).

Plusieurs des ataxies héréditaires sont à transmission dominante, en voici une revue qui est résumé à la table I.

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 1 (SCA1)

SCA1 consiste en une ataxie sévère des 4 membres, une dégénération relativement rapide (15-20 ans) menant à une mort prématurée, une dysarthrie, une atteinte cérébelleuse et une atteinte de la moelle épinière (d'où le terme spino-cérébelleux). L'âge d'apparition de la maladie est d'en moyenne 35 ans.

Le gène défectueux, *ATXN1* (601556), est situé sur le chromosome 6p23. Ce gène code pour la protéine ataxin-1 qui contient des répétitions du trinuécléotide CAG, l'acide aminé glutamine, en sa queue N-terminale. Chez les individus sains, cette répétition est présente de 6 à 42 fois, tandis que chez les atteints de SCA1 cela varie de 39 à 82 fois; plus la série de répétition est longue, plus la maladie apparaîtra à un âge juvénile (Albin 2003; De Michele, Coppola et al. 2004; Taroni and DiDonato 2004; Soong and Paulson 2007; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009; Orr 2010).

L'expansion de la série de glutamine induit un changement dans le repliement et la conformation de la protéine ataxin-1; cela joue un rôle dans la formation d'un complexe protéique avec RBM17 menant à la pathologie. Elle est responsable aussi d'un gain de fonction toxique de la part d'ataxin-1 et de l'implication des protéines 14-3-3 (Lim, Crespo-Barreto et al. 2008; Umahara and Uchihara 2010).

SCA2

SCA2 a un phénotype extrêmement variable; une ataxie avec dysarthrie, un nystagmus, une neuropathie périphérique, de l'ophtalmo-parésie, de la spasticité, du parkinson et même de la démence peut être représentative. Elle se développe à un âge moyen de 30 ans. SCA2 est causée par une expansion du trinuécléotide CAG dans le gène *ATXN2* (601517) sur le chromosome 12q24 codant pour la protéine ataxin-2. Un individu sain possède entre 15 et 32 répétitions de CAG dans son allèle et cette répétition survient de 35 à 77 fois chez un atteint; plus le nombre de répétitions est grand, plus l'atteinte est sévère et précoce (Albin 2003; De Michele, Coppola et al. 2004; Taroni and DiDonato 2004; Soong and Paulson 2007; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

SCA2 est une des formes d'ataxies le plus susceptible d'apparaître « spontanément », c'est-à-dire sans histoire familiale (Paulson 2009).

Il a été découvert qu'un grand nombre de répétitions CAG dans le gène *ATXN2* favorise ses interactions avec *TDP43*, ce qui augmente la susceptibilité génétique à la sclérose amyotrophique latérale (ALS) (Elden, Kim et al. 2010).

SCA3 ou syndrome de Machado-Joseph (MJD)

SCA3 est probablement la plus commune des ataxies héréditaires dominantes. Elle est caractérisée par une ataxie progressive, une absence de clignement des yeux, de la difficulté à avaler et une sévère spasticité. L'atteinte cérébelleuse consiste, entre autres, en une dégénération des voies afférentes et efférentes cérébelleuses (Paulson 2009).

SCA3 est causée par une répétition du trinuéotide CAG dans le gène *ATXN3* (607047), aussi nommé *MJD1*, codant pour la protéine ataxin-3 située sur le chromosome 14q24.3-q31. Il y a entre 12 et 42 de ces répétitions chez les individus sains et entre 52 et 84 chez ceux malades. L'expansion CAG est située à l'extrémité C-terminale d'ataxin-3. L'âge d'apparition de SCA3 dépend de la longueur de la série de répétition de glutamine (CAG); plus elle est longue, plus la maladie survient à un jeune âge (Taroni and DiDonato 2004; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

L'extrémité N-terminale d'ataxin-3 est connue pour son activité de déubiquitinylation et l'extrémité C-terminale, la queue de polyglutamine, pour sa déstructuration. Haacke et ses collaborateurs ont démontré que le clivage de cette queue était nécessaire pour éviter un agrégat toxique de la protéine (Haacke, Broadley et al. 2006).

SCA4

Le gène contenant la mutation causant SCA4 n'a pas été découvert à jour, mais il a été cartographié sur le chromosome 16q22.1 entre les marqueurs D16S3019 et D16S512. La maladie a été identifiée chez deux familles : une allemande et une scandinave. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 39 ans et elle est associée à des troubles de motricité fine et de la démarche, ainsi que de pertes sensitives neuro-pathologiques et d'une dysarthrie fréquente (Hellenbroich, Bubel et al. 2003; Soong and Paulson 2007; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Durr 2010).

Onodera et ses collègues ont identifié, en 2006, une ataxie dans un district japonais : 16q-ADCA (Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia). Ils ont lié ce syndrome à la substitution d'un C → T à l'extrémité 5' du gène *PLEKHG4*, purotrophin-1 (609526), dans la région chromosomique 16q.

Pourtant, cette substitution n'est pas reconnue comme cause de SCA4 (Onodera, Aoki et al. 2006). Bien que SCA31 ait été liée à cette région aussi, SCA31 et SCA4 sont 2 désordres distincts (Sato, Amino et al. 2009); ils ne sont pas alléliques (Edener, Bernard et al. 2011).

SCA5

SCA5 est une ataxie au développement tardif (autour de 40 ans) avec une atteinte cérébelleuse presque pure (Matilla-Duenas, Goold et al. 2008). SCA5 est causée par une mutation, une délétion de 39 paires de base (E532_M544del), dans le gène *SPTBN2* (604985) codant pour la protéine beta-spectrin-III située sur le chromosome 11p13. Une deuxième mutation a été découverte dans le même gène mais sur un exon différent : il s'agit d'une délétion de 15 paires de base (1886_1900del; 1.629_R364delinsW) dans l'exon 14 chez une famille française. Puis une troisième mutation a été notée chez une famille allemande sur l'exon 7 de ce même gène, une transition : 758 T → C (Ikeda, Dick et al. 2006; Durr 2010).

Une autre mutation dans ce gène a été récemment découverte (Clarkson, Gillespie et al. 2010).

SCA6

SCA6 consiste en une ataxie à l'atteinte cérébelleuse pure avec une apparition tardive de la maladie (vers 50 ans) doublée d'une évolution très lente.

Elle est causée par une petite répétition du trinuéclotide CAG (glutamine) dans le gène *CACNA1A* (601011) sur le chromosome 19p13. Ces répétitions sont au nombre de 4 à 18 chez les individus sains et de 19 à 33 chez les atteints dans l'exon 47 de ce gène qui code pour le canal calcium $CA_v2.1$ (Albin 2003; Taroni and DiDonato 2004; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

SCA6 est plus souvent considérée comme un désordre ayant pour cause une queue de polyglutamine qu'un défaut du canal calcium (Li, Saegusa et al. 2009).

SCA6 est une forme d'ataxie héréditaire qui peut survenir spontanément, sans histoire familiale (Paulson 2009).

SCA7

SCA7 se distingue des autres ataxies spino-cérébelleuses car elle est cause d'une dégénération rétinienne pouvant aller jusqu'à la cécité. Les autres symptômes sont caractéristiques d'une SCA : une ataxie et une dysarthrie. SCA7 est due à une répétition de CAG, l'acide aminé glutamine, dans le gène *ATXN7* (607640) situé sur le chromosome 3p21.1-p12. Ce gène code pour la protéine ataxin-7 et on trouve 34 à plus de 200 répétitions chez les atteints (Taroni and DiDonato 2004; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

Bien que cette maladie soit autosomique dominante, l'instabilité de la lignée cellulaire germinale est prononcée. De ce fait, l'augmentation de la taille de la répétition CAG serait transmise paternellement (David, Abbas et al. 1997).

L'expansion de glutamine cause un gain de fonction toxique pour ataxin-7 puisqu'il crée des interactions aberrantes avec des partenaires protéiques. Elle cause aussi une neuro-dégénération sélective et son clivage cause une perte au niveau de la différenciation neuronale (Abou-Sleymane, Chalmel et al. 2006).

SCA8

SCA8 est semblable aux autres SCA se développant plus tardivement dans l'âge adulte, soit une ataxie progressive lente avec incoordination à la marche, dysarthrie, difficulté de déglutition, spasticité et perte sensitive. Le gène *ATXN8* (613289.0001) sur le chromosome 13q21 est mis en cause. Il contient une extension du trinuécléotide CAG dans une région non-codante tandis que le gène du brin complémentaire, *ATXN8OS* (603680.0001), contient une expansion CTG (CTG*CAG). Les mutations dans les régions non-codantes ne causent habituellement pas de désordre, mais on en signale quelques-uns telle la dystrophie myotonique de type 1 (Taroni and DiDonato 2004; Ikeda, Daughters et al. 2008; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

SCA8 résulte d'un gain de fonction au niveau de l'ARN (Ikeda, Daughters et al. 2008) et plusieurs hypothèses sont avancées quant à savoir si c'est la transcription, l'épissage, les liens de l'ARNm avec les protéines ou la transduction qui fait défaut dans le gène muté (Todd and Paulson 2010). Bien qu'étant une maladie à transmission autosomique dominante, SCA8 a une pénétrance incomplète. Ikeda et son équipe ont suggéré que l'environnement ou des interactions génétiques inconnues encore jouaient un rôle dans le développement de cette maladie (Ikeda, Daughters et al. 2008).

SCA9

Une large famille américaine, d'origine britannique, a été étudiée en 1997 comme porteuse d'une ataxie autosomique dominante survenant à l'âge adulte. Cliniquement, elle ressemblait aux autres SCA à évolution tardive : incoordination, perte d'équilibre, dysarthrie, ophtalmo-parésie. Aucune mutation/répétition de CAG n'a été découverte dans le gène de SCA1, SCA2 ou SCA3 et les analyses de liaison témoignent du fait que cette famille n'est pas atteinte de SCA4, SCA5 et SCA7. Un nouveau locus nommé SCA9 serait à l'origine de la maladie chez cette famille (Higgins, Pho et al. 1997).

Concrètement, le terme SCA9 n'a été lié à aucun cas (Yuan, Zhou et al. 2010).

SCA10

SCA10 a été décrite en premier lieu chez des familles de descendance mexicaines. Une perte d'équilibre, une incoordination des membres, une dysarthrie, des urgences mictionnelles et des tremblements sont caractéristiques de la maladie. SCA10 est due à une large expansion du pentanucléotide, ATTCT, dans l'intron 9 du gène *ATXN10* (611150) sur le chromosome 22q13. Normalement, 10 à 22 répétitions sont présentes; chez les atteints de SCA10, ce nombre peut atteindre le millier (Taroni and DiDonato 2004; Soong and Paulson 2007; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

Comme pour SCA7, une instabilité germinale se manifeste dans la transmission paternelle chez les atteints de SCA10; il y a une plus grande variation du nombre de répétitions lorsque transmis de père en fils. Une faible corrélation existe : plus ce nombre est grand, plus l'atteinte survient tôt et est sévère (Matsuura, Fang et al. 2004; Matsuura 2008).

SCA11

SCA11 est une ataxie à l'atteinte cérébelleuse presque pure avec signes pyramidaux. D'une forme assez bénigne de SCA, l'apparition est plutôt tardive – en moyenne vers l'âge de 34 ans – et l'évolution est lente. Récemment, on a découvert les mutations responsables dans le gène *TTBK2* (611695) sur le chromosome 15q15.2 codant pour une kinase (Houlden, Johnson et al. 2007; Soong and Paulson 2007; Paulson 2009; Durr 2010).

Deux mutations ont été découvertes, identifiées chez deux familles différentes : l'insertion d'une adénosine sur l'exon 13 (c.1329InsA, codon 444) induisant un codon stop prématuré et

une insertion de deux bases (GA) sur ce même exon 13 (c.1284_1285, codon 428-429) induisant également un codon stop prématuré (Houlden, Johnson et al. 2007; Durr 2010).

SCA12

SCA12 est définie par des tremblements, de l'ataxie à la marche et une atteinte sensitive se développant entre 8 et 60 ans (moyenne d'apparition 40,2 ans). Tardivement, il peut y avoir apparition de démence. SCA12 est l'ataxie héréditaire autosomique dominante la plus commune en Inde (Bahl, Viridi et al. 2005).

Ce désordre est causé par une répétition du trinuécléotide CAG, l'acide aminé glutamine, en 5' et dans une région non-codante du gène *PPP2R2B* (604325) sur le chromosome 5q31-q32. Chez les individus sains, la répétition survient de 5 à 32 fois tandis qu'un atteint aura de 55 à 78 fois cette répétition dans son ADN. Le gène *PPP2R2B* code pour une enzyme phosphatase (Taroni and DiDonato 2004; Bahl, Viridi et al. 2005; Soong and Paulson 2007; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009).

SCA13

SCA13 est reconnue pour son âge d'apparition très variable; elle a déjà été observée au stade juvénile accompagnée de retards de développement moteur et mental ou, au contraire, très tardivement. Les caractéristiques communes de ce désordre sont une ataxie, une dysarthrie et un nystagmus (Paulson 2009).

Les mutations (2 dans le même gène) causant SCA13 ont été identifiées dans le gène *KCNC3* (176264) situé sur le chromosome 19q13.3-q13.4. *KCNC3* code pour un canal transmembranaire du potassium (K⁺) important pour le voltage des potentiels d'action nerveux. Les deux mutations sont les suivantes : situées dans l'exon 2, 1554G → A et 1639C → A (Waters, Minassian et al. 2006; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Durr 2010).

SCA14

SCA14 a un phénotype très variable, mais en majorité elle consiste en une ataxie héréditaire à l'évolution lente avec dysarthrie et polyneuropathie survenant chez les jeunes adultes (Taroni and DiDonato 2004; Paulson 2009).

Cette maladie est causée par des mutations dans le gène *PRKCG* (176980) dans la région chromosomique 19q13.4 qui code pour une kinase sérine-thréonine, PKCγ. Plusieurs mutations

ont été découvertes dans ce gène à ce jour (Chen, Brkanac et al. 2003; van de Warrenburg, Verbeek et al. 2003; Yabe, Sasaki et al. 2003; Klebe, Durr et al. 2005; Verbeek, Warrenburg et al. 2005; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Albertyn 2010).

SCA15/SCA16

SCA15 et SCA16 sont deux maladies, causées par 2 mutations du même gène et elles ont été observées chez des familles australiennes et japonaises. Ces maladies sont caractérisées par une progression lente et une atteinte cérébelleuse pure. Elles sont accompagnées de dysarthrie, de nystagmus et, dans le tiers des cas, de tremblements à la tête.

Le gène responsable des deux maladies est *ITPR1* (147265) situé sur le chromosome 3 (Paulson 2009).

Chez les atteints de SCA15, la mutation P1059L a été identifiée dans l'exon 25 du gène *ITPR1*. Il a aussi été observé une délétion de l'exon 1-10 du gène *ITPR1* et du premier au troisième exon de *SUMF1* chez certains cas (Hara, Shiga et al. 2008).

Chez les cas de SCA16, on note la délétion des exons 1 à 48 (313 318 pb) du gène *ITPR1*, un récepteur phosphatase (Iwaki, Kawano et al. 2008).

SCA15 et SCA16 peuvent maintenant être considéré comme le même désordre (Knight, Hernandez et al. 2008; Durr 2010).

SCA17 ou *huntington-like disease* (HDL4)

SCA17 a été originellement décrite au Japon. Les personnes affectées présentent de l'incoordination des mouvements souvent accompagnée de démence, troubles psychiatriques, épilepsie et tremblements; chez certains atteints, SCA17 ressemble beaucoup à une maladie de Huntington. Elle se développe en moyenne vers 30 ans (De Michele, Coppola et al. 2004; Taroni and DiDonato 2004; Paulson 2009).

SCA17 ou *Huntington-like disease 4* (HDL4) est causée par une expansion du trinuéotide CAG (ou CAA) dans l'exon 3 du gène *TBP* (600075) sur le chromosome 6q27 et qui code pour une protéine de liaison à la boîte TATA (Gao, Matsuura et al. 2008; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008). Comme chez les autres maladies à répétition CAG, le nombre de ces répétitions a tendance à augmenter à travers les générations et la sévérité du désordre aussi, un phénomène nommé l'anticipation. Par contre, ces répétitions ne se transmettent pas de façon identique

dans les cellules germinales et ceux somatiques; il en résulte une instabilité de la transmission (Gao, Matsuura et al. 2008).

SCA18 ou SMNA

SCA18 est surtout nommée l'ataxie avec neuropathie sensitive/moteur (SMNA). Elle a été décrite en 2002, chez une grande famille américaine d'origine irlandaise contenant 26 individus affectés. L'apparition de la maladie survient chez les jeunes adultes (20-30 ans) et elle consiste en une ataxie avec faiblesse musculaire et perte sensitive. Le locus chromosomique de SCA18 a été cartographié sur le chromosome 7q22-q32 entre les marqueurs D7S2418 et D7S1804 (Brkanac, Fernandez et al. 2002).

Le gène *IFRD1* (603502) a été identifié comme un très bon gène candidat pour porter la mutation incriminante (Brkanac, Spencer et al. 2009).

SCA19/SCA22

SCA19 et SCA22 semblent être deux ataxies distinctes liées au chromosome 1 et causées vraisemblablement par une mutation dans le même gène (Schelhaas, Verbeek et al. 2004). Cependant, les chercheurs sont en accord pour dire qu'il est peu probable que deux gènes dans le même intervalle soient en cause (Chung, Lu et al. 2003; Schelhaas, Verbeek et al. 2004).

SCA19 a tout d'abord été observée chez une famille néerlandaise comme étant une ataxie à évolution lente. Elle a été liée au chromosome 1p21-q21 entre les marqueurs D1S1588 et D1S1595 (Verbeek, Schelhaas et al. 2002; Schelhaas, Verbeek et al. 2004).

Puis, SCA22 a été découverte chez une famille chinoise sur le locus chromosomique 1p21-q23 entre les marqueurs D1S206 et D1S2878. Un phénomène d'anticipation est présent chez SCA22 : la maladie apparaît de plus en plus tôt suivant les générations (Chung, Lu et al. 2003; Schelhaas, Verbeek et al. 2004)

SCA20

SCA20 a été reportée dans une famille australienne avec, comme symptôme initial, une dysarthrie accompagnée de tremblements suivis, plus tard, par une ataxie. À l'examen neurologique, on note une calcification du noyau *dentate* dans le cérébellum. L'âge d'apparition du désordre est de 19 à 64 ans (Paulson 2009).

Récemment, une duplication de 260 kb sur le chromosome 11q12, a été découverte et le gène *DAGLA* (NM_006133) est soupçonné de joué un rôle dans la maladie (Knight, Hernandez et al. 2008; Durr 2010). Bien que dans la même région chromosomique, SCA5 et SCA20 sont deux maladies distinctes : le gène *SPTB2* impliqué dans SCA5 n'est pas muté chez les atteints de SCA20 (Lorenzo, Forrest et al. 2006; Knight, Hernandez et al. 2008).

Des mutations sur le gène *PLEK4G* ont été identifiées chez des individus atteints de SCA20. Des analyses supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si ces mutations sont causales (Yuan, Zhou et al. 2010).

SCA21

SCA21 a été décrite pour la première fois en 2002 dans une famille française. L'âge moyen d'apparition de la maladie est 17 ans et elle consiste en une ataxie modérée à progression lente avec rigidité, tremblements, perte de réflexes et léger retard mental (Soong and Paulson 2007; Finsterer 2009).

SCA21 a été liée à un locus de 19 Mégabase (Mb) sur le chromosome 7p21-p15 entre les marqueurs D7S1790 et D7S2515 (Soong and Paulson 2007; Delplanque, Devos et al. 2008).

SCA22

Voir SCA19. Le gène causateur n'est pas trouvé, mais le locus est le même que SCA19 (Schelhaas, Verbeek et al. 2004; Finsterer 2009; Durr 2010).

SCA23

SCA23 a été reportée dans une famille néerlandaise de 5 atteints sur 3 générations et est cliniquement caractérisée par un développement tardif, une évolution lente, de la difficulté à la marche, une dysarthrie, une perte de sensation dans les membres inférieurs et des signes de Babinski. Des analyses de liaison ont situé la mutation dans la région chromosomique 20p13-p12.3 entre les marqueurs D20S1155 et D20S835 (Verbeek, van de Warrenburg et al. 2004).

SCA24

SCA24 n'a été lié à aucun cas (Yuan, Zhou et al. 2010).

Cependant, la base de données OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>, John Hopkins University, Baltimore, MD) l'associe plutôt à SCAR4, l'ataxie spino-cérébelleuse autosomique récessive de type 4 qui est située sur le chromosome 1p36 (Matilla-Duenas, Goold et al. 2008).

SCA25

Le symptôme primaire de SCA25 est une neuropathie sensitive : une perte de sensations (toucher et douleur), surtout dans les membres inférieurs. Une absence de réflexes et une scoliose sont aussi notées. Une ataxie et des douleurs gastro-intestinales sont présentes dans certains cas. L'âge d'apparition de SCA25 varie de 17 mois à 39 ans (Stevanin, Broussolle et al. 2005). La sévérité de l'atteinte est très variable (Finsterer 2009).

Observée chez une grosse famille du sud-est français, SCA25 a été liée à la région chromosomique 2p15-p21 et le locus est délimité par les marqueurs D2S2291 et D2S2736 (Stevanin, Broussolle et al. 2005; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008).

SCA26

SCA26 a été identifiée chez une large famille, profonde de 6 générations, d'origine norvégienne. Elle consiste en une pure dégénération cérébelleuse et se traduit par une ataxie avec dysarthrie survenant en moyenne vers 42 ans (Yu, Howell et al. 2005; Finsterer 2009).

SCA26 a été localisée dans la région chromosomique 19p13.3 (Matilla-Duenas, Goold et al. 2008) entre les marqueurs D19S886 et D19S894, la mutation est adjacente à celle de SCA6 (Yu, Howell et al. 2005).

SCA27

SCA27 a été décrite dans une famille néerlandaise de 3 générations. Elle apparaît tôt dans la vie de l'atteint et se caractérise par une ataxie avec tremblements des membres supérieurs, difficulté cognitive et problèmes psychiatriques (van Swieten, Brusse et al. 2003; Manto 2005; Paulson 2009).

Le gène en cause est *FGF14* (601515) sur le chromosome 13q34 encodant pour un facteur de croissance (Matilla-Duenas, Goold et al. 2008; Paulson 2009; Durr 2010). La mutation F145S (van

Swieten, Brusse et al. 2003), c.487delA (Dalski, Atici et al. 2005) et autres polymorphismes (Dalski, Atici et al. 2005) dans FGF14 seraient à la base de cette maladie.

SCA28

SCA28 a été identifiée chez des familles italiennes et possède un développement à l'adolescence, survenant en moyenne vers 19 ans. Elle est caractérisée par une ataxie avec dégénération lente, dysarthrie, perte progressive de réflexes et mouvements des yeux anormaux (Mariotti, Brusco et al. 2008).

SCA28 est causée par des mutations dans le gène *AFG3L2* (604581) sur le chromosome 18p11 encodant pour une métallo-protéase mitochondriale (Durr 2010). Les substitutions causatrices sont : S674L-A694E-R702Q-G2071A dans l'exon 16 et N432T-H126Q dans l'exon 4. Il a été démontré que ces mutations sont les causes d'une activité altérée du complexe protéique du *cytochrome c* et donc d'une respiration cellulaire déficiente (Di Bella, Lazzaro et al. 2010).

Une nouvelle mutation a été définie dans une famille allemande, soit un échange d'acide aminé : P700K (Edener, Wollner et al. 2010).

SCA29

SCA29 n'est pas réellement attribuée (Yuan, Zhou et al. 2010).

Cependant, des cas d'ataxie dominante non-dégénérative y ont été associés et liés tantôt au chromosome 3p (Dudding, Friend et al. 2004) ou à 1q44, 5q35, 7q36 et 9q31-q32 (Jen, Lee et al. 2006).

Selon Finsterer, SCA29 serait liée au locus 3p26 (Finsterer 2009).

SCA30

Une famille australienne ayant une ataxie évoluant lentement a été reportée et a été associée à SCA30. Elle se caractérise par une apparition très tardive, en moyenne vers 52 ans, et une ataxie modérée avec légère dysarthrie. SCA30 a été liée au locus 4q34.3-q35.1 entre les marqueurs rs1397413 et rs2175476. *ODZ3* a été identifié comme un gène candidat portant la mutation incriminée (Storey, Bahlo et al. 2009).

SCA31

SCA31 est la SCA avec l'apparition la plus tardive, soit vers l'âge de 61 ans, et est une des SCA les plus observées au Japon. Elle consiste en une ataxie à l'atteinte cérébelleuse presque pure; les cellules de Purkinje du cortex étant majoritairement touchées (Sato, Amino et al. 2009).

Cette maladie a été liée au chromosome 16q22 comme SCA4 (Sato, Amino et al. 2009; Durr 2010). SCA31 est causée par une insertion de plusieurs kb du pentanucléotide, TGGAA, dans le gène *BEAN* (612051) sur le chromosome 16q21-q22 (Sato, Amino et al. 2009).

SCA4 et SCA31 ont été confirmées comme n'étant pas alléliques (Edener, Bernard et al. 2011).

DRPLA

DRPLA, ou l'atrophie dentatorubro-pallidolusyenne, est caractérisée par une ataxie progressive, de la démence, de l'épilepsie myoclonique, de la dystonie et de la *choreoathetosis*. L'âge d'apparition de la maladie est extrêmement variable; DRPLA est causée par une expansion du trinuéotide CAG, plus le nombre de répétition est grand, plus la maladie survient tôt. Celle-ci survient tout de même en moyenne vers 30 ans (Koide, Ikeuchi et al. 1994; Paulson 2009).

On note un phénomène d'anticipation : de génération en génération, le nombre de répétition transmis tend à augmenter, de même que la sévérité de l'atteinte (Koide, Ikeuchi et al. 1994; De Michele, Coppola et al. 2004).

L'expansion causant DRPLA est dans le gène *ATN1* (607462) sur le chromosome 12p13.31 codant pour la protéine atrophin-1 qui joue un rôle dans la répression de la transcription (Taroni and DiDonato 2004; Matilla-Duenas, Goold et al. 2008).

ADSA

L'ataxie sensitive autosomique dominante (ADSA) a été décrite en premier lieu chez une famille d'origine anglo-saxonne de l'est du Canada, dans les maritimes, et elle survient entre l'âge de 28 et 55 ans. Le début des symptômes de la maladie ne semble pas affecter l'espérance de vie et ils consistent en une difficulté à la marche, une perte progressive des réflexes et une diminution sensitive (Dupre, Chrestian et al. 2008).

Le locus causateur, *SNAX1*, a été identifié sur le chromosome 8p12-8q12.1 dans une région de 9.1 cM; les gènes candidats constituant cet intervalle sont sous examen à l'heure actuelle (Dupre, Chrestian et al. 2008).

Une mutation découverte récemment dans le gène *RNF170*, interrompant le développement embryonnaire chez le poisson-zèbre, pourrait être causale (Valdmanis, Dupre et al. 2011).

SAX1/SPAX1

SAX1 ou SPAX1 est un désordre autosomique dominant à pénétrance incomplète associée à l'âge et qui débute typiquement dans les 20 premières années de vie. Elle consiste en des difficultés à la marche avec spasticité et plus tardivement avec dysarthrie, dysphagie, dystonie et anomalies oculomotrices (Dupre, Chrestian et al. 2008).

Trois familles canadiennes terre-neuviennes ont, à ce jour, été rapportées et le locus SAX1 a été lié au chromosome 12p13 entre les marqueurs VWF378/379 et GATA151H05 (Grewal, Stefanelli et al. 2004; Dupre, Chrestian et al. 2008).

EA

Les EA sont des ataxies épisodiques durant quelques minutes à quelques heures souvent accompagnées de vertige et d'apparition relativement tardive (Table II). EA1 et EA2 sont les plus fréquentes (Paulson 2009).

- EA1 est associée à une mutation dans le gène *KCNA1* (176260) sur le chromosome 12p13 codant pour une protéine d'un canal potassium (Chen, Brkanac et al. 2003).
- EA2 est causée par une mutation dans *CACNA1A* (601011) codant pour un canal calcium sur le chromosome 19p13. EA2 se distingue des autres ataxies épisodiques par un nystagmus (Imbrici, Eunson et al. 2005) et est un désordre allélique à la migraine hémiplégique (Cader, Steckley et al. 2005) et à SCA6 (voir plus haut). De nouvelles mutations sont toujours découvertes sur ce même gène (Mantuano, Romano et al. 2010).
- EA3 (et EA4 car ce sont le même désordre) a été liée au chromosome 1q42 entre les marqueurs D1S2712 et D1S2678, une région de 4 cM (Steckley, Ebers et al. 2001; Cader, Steckley et al. 2005).
- EA5 a été associée à des variants de *CACNB4* (601949) situé sur le chromosome 2q22-q23 (Escayg, De Waard et al. 2000).
- Quant à elle, EA6 est causée par une mutation dans *SLC1A3* (600111) sur le chromosome 5p13 (Jen, Wan et al. 2005; de Vries, Mamsa et al. 2009).
- EA7 a été observé plus tôt (début de la vingtaine) comparée aux autres EA. Elle a été liée au chromosome 19q13 entre les marqueurs rs1366444 et rs952108 (Kerber, Jen et al. 2007).

Table I : tableau-résumé des ataxies héréditaires autosomiques dominantes

Maladie	Gène	Protéine mutée	Chromosome
SCA1	<i>ATXN1</i>	ataxin-1	6p23
SCA2	<i>ATXN2</i>	ataxin-2	12p24
SCA3/MJD	<i>ATXN3</i>	ataxin-3	14q24.3-q31
SCA4	--	--	16q22.1
SCA5	<i>SPTBN2</i>	beta-spectrin III	11p13
SCA6	<i>CACNA1A</i>	canal calcium A1A	19p13
SCA7	<i>ATXN7</i>	ataxin-7	3p14
SCA8	<i>ATXN8/ATXN805</i>	ataxin-8	13q21
SCA10	<i>ATXN10</i>	ataxin-10	22q13
SCA11	<i>TTBK2</i>	Kinase	15p15.2
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	Phosphatase	5q31
SCA13	<i>KCNC3</i>	canal potassium	19q13.3-q13.4
SCA14	<i>PRKCG</i>	serin/threonin kinase	19q13.4
SCA15/16	<i>ITPR1</i>	récepteur Inositol triphosphate	3p26-p25
SCA17	<i>TBP</i>	protéine liant la TATA-box	6q27
SCA18	--	--	7q22-q32
SCA19	--	--	1p21-q21
SCA20	--	--	11q12
SCA21	--	--	17p21-p15
SCA22	--	--	1p21-q23
SCA23	--	--	20p13-p12.4
SCA25	--	--	2p15-p21
SCA26	--	--	19p13.3
SCA27	<i>FGF14</i>	facteur de croissance des fibroblastes	13q34
SCA28	<i>AFG3L2</i>	mitochondriale metallo-protease	18p11
SCA30	--	--	4q34.3-q35.1
SCA31	<i>BEAN</i>	protéine exprimée dans le cerveau	16q21-q22
DRPLA	<i>ATN1</i>	atrophin-1	12p13.31
ADSA	<i>RNF170?</i>	--	8p12-q12.1
SAX1	--	--	12p13

Table II : Tableau sur les 7 ataxies épisodiques répertoriées jusqu'à présent

Disease	Gene	Locus	Mutation	Gene product	Additional manifestations during attack	Interictal manifestations	Duration of attacks	Age at onset(y)
EA1	KCNA 1	12q13	Pm, del	KCNA 1	None	Myokymia and jerking movements of face and limbs	Seconds, minutes	2-15
EA2	CACNA1A	19p13	Pm, del, TNR	CACNA1A	Down-beat nystagmus, migraine, vertigo, nausea, vomiting, weakness, dysarthria	Ataxia, nystagmus	Hours, days	2-20
EA3	Uk	1q42	Uk	Uk	Myokymia, migraine, tinnitus, vertigo, dysarthria	None	1 minute to 6 hours	1-42
EA4	Uk	Uk	Uk	Uk	Vertigo, diplopia, interictal nystagmus and abnormal smooth pursuit	Nystagmus	Brief	23-60
EA5	CACNB4 β 4	2q22-23	Pm	CACNB4 β 4	Vertigo	Nystagmus, ataxia, epilepsy	Hours	3-19
EA6	SLC1A3	5p13	Pm	EAAT1	Cognitive impairment	Epilepsy, migraine, ataxia, motor delayed milestones	Hours, days	<20
EA7	Uk	19q13	Uk	Uk	Vertigo, weakness, slurring, dysarthria	None	Hours, days	13-19

Uk = Unknown

(Finsterer 2009)

1.1.2 Les ataxies autosomiques récessives

Une ataxie héréditaire est dite autosomique récessive lorsque la mutation causale est située sur un autosome (chromosome humain 1 à 22), l'individu atteint peut être autant homme que femme et 1 enfant sur 4 d'une famille porteuse est atteint en moyenne. Les mutations responsables de la maladie doivent être présentes en 2 copies chez l'individu diploïde; une mutation est reçue du père et l'autre de la mère (Albin 2003; Fogel and Perlman 2007).

Une maladie héréditaire récessive n'apparaît que chez les homozygotes; alors si l'allèle muté est présent en une seule copie, l'individu est considéré comme seulement porteur de la mutation causant la maladie (Campbell and Mathieu 1995).

Un tableau-résumé des principales ataxies autosomiques récessives est présent à la Table III. Certains syndromes ne seront pas décrits ici, juste listés, car seuls des cas isolés ont été rapportés jusqu'à présent : TSD, CTX, AR-CPEO, AHS, MNGIE, LBSL, LS, DIDMOAD, CMT2A (Finsterer 2009). Également, les plus de 15 paraplégies spastiques (HSP) avec gènes connues ne seront pas discutées ici (Bousslam, Bouhouche et al. 2007) ayant choisi de nous concentrer sur les ataxies comme présentation commune et non sur la spasticité pyramidale.

FRDA

FRDA ou l'ataxie de Friedreich est l'ataxie héréditaire la plus commune chez les caucasiens avec une prévalence estimée allant de 1/29000 à 1/50000. Le taux de porteur est, quant à lui, estimé entre 1/60 et 1/120 (Alper and Narayanan 2003; Fogel and Perlman 2007).

Ses principaux symptômes sont une ataxie progressive des membres et de la démarche, une aréflexie, une perte sensitive surtout aux membres inférieurs, de la dysarthrie, des signes pyramidaux, de la faiblesse musculaire et de la spasticité. Certains patients peuvent développer une cardiomyopathie, une scoliose, un diabète et une surdité. Habituellement, l'ataxie de Friedreich survient avant l'âge de 25 ans chez les atteints (Alper and Narayanan 2003; Taroni and DiDonato 2004; Dupre, Chrestian et al. 2008).

FRDA est causée, dans 96% des cas, par une répétition du trinuécléotide GAA dans le gène X25 qui code pour la frataxine (606829) localisé sur le chromosome 9 (Alper and Narayanan 2003; Dupre, Chrestian et al. 2008). Cette répétition est présente de 6 à 27 fois chez les individus sains et de 120 à 1700 fois chez les atteints. Il existe une forte corrélation entre ce nombre et la

sévérité de l'atteinte. L'autre 4% des cas est expliqué par des mutations dans le même gène (Alper and Narayanan 2003; Finsterer 2009).

La frataxine, déficiente chez les atteints de FRDA, est une protéine mitochondriale jouant un rôle dans l'homéostasie du fer (Alper and Narayanan 2003).

Avoir une ataxie de Friedreich se développant plus tardivement n'est pas inhabituel et la sévérité de l'atteinte est moins importante (Koeppen, Morral et al. 2011).

FRDA2

En étudiant des patients cliniquement évalués comme étant atteint d'ataxie de Friedreich, Kostrzewa et ses collègues n'identifièrent aucune mutation dans le gène *X25/frataxine* (Kostrzewa, Klockgether et al. 1997).

Puis, dans une large famille consanguine turque ayant le phénotype FRDA, le locus FRDA2 a été identifié sur le chromosome 9p23-p11 entre les marqueurs D9S285 et D9S1874 (Christodoulou, Deymeer et al. 2001).

ARSACS

L'ataxie récessive spastique du Charlevoix-Saguenay ou ARSACS est l'ataxie héréditaire la plus commune au Québec, avec un taux de porteur estimé à 1/22 pour les 2 mutations communes au Saguenay-Lac Saint-Jean (Dupre, Chrestian et al. 2008). Ce désordre génétique a également été observé en France, en Belgique (Breckpot, Takiyama et al. 2008), au Japon (Ogawa, Takiyama et al. 2004), en Turquie, en Tunisie (Mrissa, Belal et al. 2000), en Espagne et en Italie (Criscuolo, Banfi et al. 2004) avec différentes mutations (Robitaille 2003).

L'ARSACS est, dans la grande majorité des cas, d'apparition juvénile, surtout chez les cas originaires du Québec, chez lesquelles les premiers symptômes peuvent se noter aussi tôt qu'à l'âge de 1 an (Robitaille 2003). Elle se caractérise habituellement par une ataxie, une dysarthrie, de la spasticité, des réflexes plantaires en extension, une neuropathie sensitive et une poursuite oculaire saccadée (Robitaille 2003; Dupre, Chrestian et al. 2008; Finsterer 2009).

L'ARSACS a été associée au gène *SACS/sacsin* (604490) sur le chromosome 13q12. Plusieurs mutations causales ont été rapportées sur ce gène; en 2008, Kamada et ses collègues chiffraient ce nombre à 24 (Robitaille 2003; Anheim, Chaigne et al. 2008; Breckpot, Takiyama et al. 2008; Kamada, Okawa et al. 2008; Bouhlal, El Euch-Fayeche et al. 2009; Anesi, de Gemmis et al. 2011).

On connaît très peu le rôle de la protéine saccin chez l'humain (Dupre, Chrestian et al. 2008) mais, dernièrement, son implication avec les protéines chaperones HSP70 a été démontrée (Parfitt, Michael et al. 2009).

ARSAL ou SPAX3

L'ataxie récessive spastique avec leucodystrophie (ARSAL) ou ataxie récessive de Portneuf ou SPAX3/SAX3 se caractérise principalement par une ataxie spastique progressive accompagnée par une dysarthrie et bien souvent d'une dystonie, une scoliose et des urgences mictionnelles. Elle se développe à l'âge moyen de 15 ans (2 à 59 ans) (Thiffault, Rioux et al. 2006; Dupre, Chrestian et al. 2008).

L'IRM montre une atrophie cérébelleuse chez 100% des atteints et une atteinte de la substance blanche dans 50% des cas (Thiffault, Rioux et al. 2006).

La région suspectée pour contenir le gène responsable de l'ARSAL est sur le chromosome 2q33-q34 entre les marqueurs D2S2321 et D2S2274 (Thiffault, Rioux et al. 2006).

AT

L'ataxie télangiectasie (AT) a une prévalence mondiale allant de 1/40000 à 1/100000. Elle se remarque par une ataxie modérée, mais aussi par l'apparition de vaisseaux sanguins dilatés au niveau de l'œil et du visage. Une déficience dans le système immunitaire des patients peut être la cause d'infections pulmonaires récurrentes. De plus, des symptômes additionnels sont également notés : un retard de croissance, une vieillesse prématurée, une instabilité des chromosomes, une prédisposition au cancer, une sensibilité accrue aux radiations ou un fort taux d' α -ferroprotéine (Savitsky, Bar-Shira et al. 1995; Finsterer 2009).

L'AT a été associée au gène *ATM* (601232), qui code pour une sérine/thréonine kinase, sur le chromosome 11q22.3 (Savitsky, Bar-Shira et al. 1995; Taroni and DiDonato 2004). Cette kinase active par phosphorylation plusieurs acteurs dans la réponse à la réparation d'ADN double brin (Finsterer 2009). ATM forme un complexe protéique avec MRE11/rad50/Nbs1 (DBS) jouant un rôle dans la réparation de l'ADN, mais son rôle le plus notable est sans doute celui avec p53 résultant en une instabilité génomique (Orr 2010).

Selon OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>; John Hopkins University, Baltimore, MD), il existe 32 variants causant l'AT.

ATLD

L'ATLD, ou *Ataxia Telangiectasia Like Disease*, a une description clinique semblable à l'AT (voir section précédente) mais ne présente pas de dilatation des vaisseaux sanguins et a une atteinte neurologique plus modérée (Pitts, Kullar et al. 2001; Taroni and DiDonato 2004). On note également une radiorésistance à la synthèse d'ADN (Palau and Espinos 2006).

ATLD est causée par 2 mutations dans le gène *hMRE11* (600814) sur le chromosome 11q21 (Pitts, Kullar et al. 2001; Taroni and DiDonato 2004; Finsterer 2009).

hMRE11 est une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN double brin; elle fait partie d'un complexe protéique incluant hRad50 et Nbs1 (Pitts, Kullar et al. 2001).

AVED

L'ataxie avec déficience en vitamine E (ou AVED) présente un phénotype clinique similaire à celui de l'ataxie de Friedreich (FRDA) avec des concentrations sanguines en vitamine E très basses, une présence de cardiomyopathie moins fréquente et une absence de diabète (Palau and Espinos 2006; Finsterer 2009).

L'apparition se produit avant l'âge de 20 ans et l'AVED est de progression plus lente que la FRDA (Fogel and Perlman 2007).

L'AVED est causée par des mutations dans le gène *TTPA* (600415) sur le chromosome 8q13 (Taroni and DiDonato 2004; Finsterer 2009). Ce gène code pour la protéine de transfert α -TTP qui aide au maintien de concentrations plasmatiques de RRR- α -tocophérol élevées (Palau and Espinos 2006).

L'administration de vitamine E tôt à l'apparition des symptômes peut diminuer la progression de la maladie (Fogel and Perlman 2007; Finsterer 2009).

Abetalipoproteinemia

L'abetalipoproteinemia ou le syndrome de Bassen-Kornzweig est causé par des erreurs au niveau du métabolisme des lipoprotéines. Ces erreurs sont dues à des anomalies moléculaires dans la protéine de transfert du triglycéride *MTP* (157147) dont le gène est situé sur le chromosome 4q22-q24 (Palau and Espinos 2006).

La présentation clinique ressemble à celle de la FRDA et l'AVED, soit une ataxie progressive avec neuropathies, mais souvent accompagnée par une malabsorption des lipides, une

hypercholestérolémie, une *acanthocytosis* et une dégénération pigmentaire de la rétine (Palau and Espinos 2006; Fogel and Perlman 2007; Finsterer 2009).

Maladie de Refsum

La maladie de Refsum est caractérisée par une ataxie cérébelleuse, une défaillance pigmentaire rétinienne, une surdité, une anosmie, une cardiomyopathie, une insuffisance rénale et des difformités squelettiques (Finsterer 2009).

Chez l'adulte, la maladie peut être due à une mutation sur le gène *PHYH* (602026) situé sur le chromosome 10pter-p11.2 et qui code pour une protéine p roxisomale, ou sur le gène *PEX7* (601757) sur le chromosome 6q22-q24, qui code pour le récepteur peroxin-7 (Palau and Espinos 2006; Finsterer 2009).

La maladie de Refsum est un désordre assez rare causé par une oxydation des chaînes d'acide gras (Poulos, Sharp et al. 1984; Palau and Espinos 2006).

Des restrictions au niveau de la di te peuvent freiner la progression de la maladie (Fogel and Perlman 2007).

AOA1

AOA1 ou l'ataxie par apraxie oculomotrice de type 1 est caractérisée par une ataxie cérébelleuse assez semblable à l'AT accompagnée d'apraxie oculomotrice, de neuropathie sensitive, d'un nystagmus et de *choreoathetosis* (Finsterer 2009). Seulement, l'atteinte d'AOA1 est exclusivement nerveuse comparée à l'AT; par exemple, il n'y a aucune atteinte cancéreuse répertoriée (Orr 2010). La dégénération de ce désordre est lente et survient relativement tôt : entre 2 et 6 ans (Palau and Espinos 2006).

Le gène fautif est *APTX* (606350) dans la région chromosomique 9p13.3. Ce gène code pour la protéine nucléaire aprataxin jouant un rôle dans la réparation de l'ADN simple et double brin (Palau and Espinos 2006; Finsterer 2009; Orr 2010). De ce fait, AOA1 est considérée comme une ataxie d'origine nucléaire (Orr 2010).

AOA2/SCAR1

AOA2 ou l'apraxie oculomotrice de type 2 possède une pénétrance liée à l'âge et débute entre 10 et 25 ans. La dégénération est de progression lente. AOA2 se caractérise par une atrophie cérébelleuse, une neuropathie axonale sensitive et un taux d'alphafoetoprotéine sérique élevé (Taroni and DiDonato 2004). L'apraxie oculomotrice n'est pas un symptôme universel; AOA2 est donc aussi appelée ataxie spino-cérébelleuse récessive de type 1 ou SCAR1 (Dupre, Chrestian et al. 2008).

AOA2 est associée à une dysfonction de la protéine senataxin, codée par le gène *SETX* (608465) du chromosome 9q34 (Finsterer 2009).

La senataxin joue un rôle dans la voie de réparation de l'ADN et pourrait être impliquée dans la machinerie de l'épissage avec un rôle d'hélicase d'ARN nucléaires (Palau and Espinos 2006). Également, elle serait impliquée dans l'instabilité des télomères chromosomiques (De Amicis, Piane et al. 2011).

Des mutations dans le gène *SETX* ont été découvertes également chez des atteints de sclérose amyotrophique latérale dominante, ALS4 (Chen, Bennett et al. 2004).

SCAN1

L'ataxie spino-cérébelleuse avec neuropathie axonale de type 1 (SCAN1) se caractérise par une ataxie avec neuropathie axonale sensitive et motrice, une atrophie musculaire distale et des *pes carvus*. Ce désordre est relativement rare – il a été observé dans une seule famille contenant 9 individus affectés – est à dégénération lente et il survient habituellement chez l'enfant entre 13 et 15 ans (Takashima, Boerkoel et al. 2002; Palau and Espinos 2006; Hirano, Interthal et al. 2007; Finsterer 2009).

Le gène défectueux a été découvert chez une large famille d'Arabie Saoudite, il s'agit de *TDP1* (607198) sur le chromosome 14q31. Ce gène code pour une enzyme impliquée dans le complexe protéique de réparation de l'ADN-topoisomérase 1. SCAN1 est considérée comme une ataxie d'origine nucléaire (Palau and Espinos 2006; Finsterer 2009; Orr 2010).

ARCA1/SCAR8

L'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 1 (ARCA1 ou ataxie de Beauce) se présente sous forme d'ataxie accompagnée de dysarthrie. Il n'y a aucun autre symptôme clinique prédominant. La dégénération causée par cette maladie est plutôt lente et l'âge d'apparition est d'en moyenne 30,4 ans (Dupre, Chrestian et al. 2008). L'espérance de vie ne semble pas diminuée chez les atteints. Par ailleurs, ARCA1 n'a jamais été observée à l'extérieur du Québec. La prévalence est inconnue mais, au Québec, elle est la troisième ataxie récessive la plus fréquente (Dupre, Bouchard et al. 2007).

Des mutations ont été identifiées chez 27 familles canadiennes-françaises dans le gène *SYNE1* sur le chromosome 6q25. La protéine codée par *SYNE1* a une fonction d'ancrage des noyaux dans les fibres au niveau des jonctions neuromusculaires. Comme elle contient de nombreux domaines de liaison à la spectrine, on peut émettre l'hypothèse que les mutations dans cette protéine peuvent empêcher les noyaux de se lier à la spectrine (Dupre, Chrestian et al. 2008).

ARCA2/SCAR9

L'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 2 (ARCA2 ou SCAR9) a été premièrement décrite dans une large famille algérienne consanguine. ARCA2 se développe durant l'enfance et se caractérise par une ataxie cérébelleuse à progression lente. Aucun autre symptôme n'est distinctif. On note chez certains patients un léger retard mental, des signes pyramidaux ou bien des crises d'épilepsie (Lagier-Tourenne, Tazir et al. 2008).

Le désordre est causé par des mutations dans le gène *CABC1* (606980), aussi nommé *ADCK3*, sur le chromosome 1q42.2. Les mutations dans ce gène causent une déficience en coenzyme Q₁₀ menant à une dysfonction mitochondriale (Lagier-Tourenne, Tazir et al. 2008; Gerards, van den Bosch et al. 2010).

SCAR2

Dans une famille consanguine libanaise, une ataxie spino-cérébelleuse récessive (SCAR2) et non-progressive a été répertoriée. Elle peut se caractériser par un retard du développement psychomoteur, une ataxie avec dysarthrie, des réflexes ostéo-tendineux augmentés, une petite stature, un retard mental et/ou une difficulté d'orientation (Delague, Bareil et al. 2001).

SCAR2 a été associée au chromosome 9q34-9qter entre les marqueurs D9S67 et D9S312 (Delague, Bareil et al. 2001).

SCAR3

Dans une famille israélienne, deux individus ont été reportés comme ayant une ataxie de type *Friedreich-like* avec atrophie visuelle bilatérale, surdité et contraction des mains spontanée apparaissant dans l'enfance (Bomont, Watanabe et al. 2000).

SCAR3 a été liée au chromosome 6p21-p23 entre les marqueurs D6S291 et D6S1700 dans une région de 17 cM (Bomont, Watanabe et al. 2000).

SCAR4/SCASI anciennement SCA24

L'ataxie spino-cérébelleuse avec inclusions saccadées a été reportées, en premier lieu, chez une famille d'origine slovène. Elle est caractérisée par une ataxie progressive, une atteinte cortico-spinale, une neuropathie sensitive axonale et des poursuites oculaires saccadées. L'apparition des premiers symptômes se produit au début de la vingtaine (Swartz, Li et al. 2003).

Ce désordre a été cartographié sur le chromosome 1p36 entre les marqueurs D1S468 et D1S507 (Burmeister 2002).

SCAR5/CAMOS

SCAR5 se manifeste comme une ataxie non-progressive accompagnée d'une atrophie optique, d'un sévère retard mental et d'anomalies à la peau. Elle a été tout d'abord observée chez une famille d'origine libanaise. Elle est diagnostiquée, en moyenne, dans la trentaine (Delague, Bareil et al. 2002).

Elle est causée par une mutation homozygote dans le gène *ZNF592* (613624) sur le chromosome 15q25.3 qui code pour un facteur de transcription avec de nombreux domaines en doigt-de-zinc (Nicolas, Poitelon et al. 2010).

SCAR6

Quant à elle, SCAR6 a été reportée dans une large famille norvégienne. Il s'agit d'une ataxie héréditaire non-progressive débutant dans l'enfance. Elle se distingue par des difficultés à la marche, une hypotonie, une maladresse et un débit de langage lent. La plupart des atteints ont une petite stature et des *pes planus* (Kvistad, Dahl et al. 1985).

SCAR6 a été liée au chromosome 20q11-q13 dans une région de 19,5 cM entre les marqueurs D20S471 et D20S119 (Tranebjaerg, Teslovich et al. 2003).

SCAR7

SCAR7 est une ataxie à dégénération lente et à début infantile. Elle est caractérisée par une instabilité à la marche, une perte de motricité fine, des tremblements aux mains, des mouvements oculaires saccadés, une dysarthrie cérébelleuse et un langage mal articulé. Une atteinte de la colonne vertébrale est aussi notée dans la large famille néerlandaise où SCAR7 a été observée (Breedveld, van Wetten et al. 2004).

Ce désordre a été lié au chromosome 11p15 entre les marqueurs D11S4088 et D11S1331, une région de 5,9 cM (Breedveld, van Wetten et al. 2004).

CAMRQ1

CAMRQ1 consiste en une ataxie non-progressive, causée par une hypoplasie du cervelet, avec un sévère retard mental et une difficulté d'élocution. La marche bipède étant très difficile chez les atteints, il y a développement d'une méthode de locomotion quadrupède. Elle a été identifiée surtout dans des familles turques et débutant à l'adolescence (Tan 2008; Turkmen, Hoffmann et al. 2008).

CAMRQ1 est causée par une délétion de 199kb dans le gène *VLDLR* (192977) situé sur le chromosome 9p24 et qui code pour un récepteur des lipoprotéines (Turkmen, Hoffmann et al. 2008; Turkmen, Guo et al. 2009).

Cette maladie est considérée par certains comme un modèle de dévolution : une marche quadrupède, un esprit et un langage primitifs (Tan 2008).

CAMRQ2

CAMRQ2 a été observée chez une famille consanguine turque. Cette ataxie ressemble beaucoup à CAMRQ1, soit un désordre non-progressif marqué surtout par le manque d'équilibre et la tendance à la marche quadrupède pour contrer ce fléau. Les atteints de CAMRQ2 ont généralement une petite stature, une dysarthrie et des tremblements (Turkmen, Demirhan et al. 2006).

CAMRQ2 a été liée à une région sur le chromosome 17p entre les marqueurs D17S1866 et D17S960 (Turkmen, Demirhan et al. 2006).

CAMRQ3

CAMRQ3 a un phénotype semblable à CAMRQ1 et CAMRQ2, mais avec un retard mental moins évident. Elle a été identifiée dans une large famille iraquienne (Turkmen, Guo et al. 2009).

Elle est causée par une mutation dans le gène *CA8* (114815) sur le chromosome 8q11-q12 (Turkmen, Guo et al. 2009).

ATCAY

L'ataxie de Cayman se caractérise par son retard psychomoteur et ses dysfonctions cérébelleuses non-progressives : nystagmus, dysarthrie, tremblements et démarche ataxique. Elle a été observée seulement dans les îles Cayman (Bomar, Benke et al. 2003; Taroni and DiDonato 2004).

Des mutations ont été découvertes dans le gène *ATCAY* (608179) qui code pour la protéine caytaxin sur le chromosome 9p13.3 (Bomar, Benke et al. 2003). Le rôle de cette protéine est encore inconnu (Finsterer 2009).

PCARP

PCARP (locus d'*AXPC1*) est un désordre génétique débutant chez l'enfant. Elle consiste en une ataxie sensitive causée par une dégénération de la colonne vertébrale avec problème de la vision (retinis pigmentosa), une aréflexie et une perte de la proprioception. Éventuellement, les atteints développent une scoliose et deviennent aveugles ou immobiles (Higgins, Morton et al. 1999; Rajadhyaksha, Elemento et al. 2010).

Une mutation homozygote a été identifiée dans le gène *FLVCR1* sur le chromosome 1q31.3 (Rajadhyaksha, Elemento et al. 2010).

Xeroderma pigmentosum

Xeroderma pigmentosum est un désordre récessif caractérisé par une sensibilité accrue aux rayons du soleil et par le développement de carcinomes en bas âge. Certains patients souffrent de symptômes neurologiques tel l'ataxie ou d'un phénotype clinique plus sévère, le syndrome de Sanctis-Cacchione (Cleaver 1990; Satokata, Tanaka et al. 1992).

Ce désordre existe en 8 variants connus (Cleaver, Thompson et al. 1999):

- XPA (xeroderma pigmentosum du groupe A) : maladie causée par des mutations dans le gène *XPA* (611153) sur le chromosome 9q22.3 (Satokata, Tanaka et al. 1992).

- XPB : aussi nommé syndrome de Cockayne, il est causé par des mutations dans le gène *ERCC3* (133510) sur le chromosome 2q21 (Vermeulen, Scott et al. 1994).
- XPC : ce désordre est causé par des mutations dans le gène *XPC* (613208) sur le chromosome 3p25. Il est le plus commun des XP (Li, Bales et al. 1993).
- XPD est causé par des mutations dans le gène *ERCC2* (126340) sur le chromosome 19q13.2-q13.3 (Flejter, McDaniel et al. 1992).
- XPE est causé par des mutations dans le gène *DDB2* (600811) sur le chromosome 11p12-p11 (Keeney, Eker et al. 1994).
- XPF est causé par une défectuosité du gène *ERCC4* (133520) sur le chromosome 16p13.3-p13.13 (Sijbers, de Laat et al. 1996).
- XPG : aussi appelé syndrome de Cockayne, est causé par une dysfonction du gène *ERCC5* (133530) sur le chromosome 13q33 (Lalle, Nospikel et al. 2002).
- XPV est causé par des mutations dans le gène *POLH* (603968) sur le chromosome 6p21.1-p12 (Masutani, Kusumoto et al. 1999).

Ataxie de Salih

Dans une large famille consanguine d'Arabie Saoudite, une nouvelle ataxie récessive débutant chez l'enfant a été identifiée. Elle se caractérise par une ataxie avec dysarthrie, nystagmus et poursuites oculaires saccadées. Dans la majorité des cas, il y a développement d'épilepsie (Assoum, Salih et al. 2010).

Une mutation a été découverte dans l'exon 19 du gène *KIAA0226* sur le chromosome 3q28-qter. Ce gène code pour la protéine rundataxin possiblement impliquée dans le transport vésiculaire (Assoum, Salih et al. 2010).

IOSCA

IOSCA est une ataxie héréditaire sévère débutant tôt, soit vers l'âge de 1 an. Arrivés à l'adolescence, les atteints sont ataxiques, profondément sourds et ont une mobilité réduite, une hypotonie musculaire, une atrophie optique, une ophtalmoplagie, de l'athetosis, une perte sensitive, des crises d'épilepsie et des dysfonctions du système nerveux autonome (Nikali 2009). IOSCA a été liée à des mutations dans le gène *C10orf2* (anciennement nommé *PEO1*; 606075) sur le chromosome 10q24 (Nikali 2009).

JBTS

Le syndrome de Joubert (JBTS) se caractérise par une hypoplasie du vermis cérébelleux, une hypotonie, des délais développementaux, des difficultés respiratoires et des mouvements oculaires anormaux. D'autres symptômes neurologiques secondaires peuvent apparaître, comme une démarche ataxique (Saraiva and Baraitser 1992; Pellegrino, Lensch et al. 1997).

Selon OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>; John Hopkins University, Baltimore, MD), il existe 10 variants de JBTS.

- JBTS1 est dû à une mutation dans le gène *INPP5E* (613037) sur le chromosome 9q34.3 (Bielas, Silhavy et al. 2009).
- JBTS2 (ou CORS2) est causé par une mutation dans le gène *TMEM216* (613277) sur le chromosome 11q13. Une mutation dans ce même gène peut aussi causer le syndrome de Meckel (Valente, Logan et al. 2010).
- JBTS3 est causé par des mutations dans le gène *AHI1* (608894) sur le chromosome 6q23.3 (Ferland, Eyaid et al. 2004).
- JBTS4 est dû à une délétion sur le gène *NPHP1* (607100) sur le chromosome 2q13 (Parisi, Bennett et al. 2004).
- JBTS5 est causé par une mutation dans le gène *CEP290* (610142), codant pour une protéine du centrosome sur le chromosome 12q21.3 (Sayer, Otto et al. 2006).
- JBTS6 est causé par des mutations dans le gène *TMEM67* (609884) sur le chromosome 8q21.13-q22.1. JBTS6 est allélique à une forme du syndrome de Meckel (Baala, Romano et al. 2007).
- JBTS7 est causé par un défaut dans le gène *RPGRIP1L* (610937) sur le chromosome 16q12.2. JBTS7 est allélique à une forme du syndrome de Meckel (Delous, Baala et al. 2007).
- JBTS8 est causé par une mutation dans le gène *ARL13B* (608922) sur le chromosome 3q11.2 (Cantagrel, Silhavy et al. 2008).
- JBTS9 est causé par des défauts dans le gène *CC2D2A* (612013) sur le chromosome 4p15.3. JBTS9 est allélique à une forme du syndrome de Meckel (Noor, Windpassinger et al. 2008).
- JBTS10 est, quant à lui, causé par des mutations dans le gène *OFD1* (300170) sur le chromosome Xp22.3-p22.2. Le mode de transmission est lié au chromosome X (Coene, Roepman et al. 2009).

MSS

Le syndrome de Marinesco-Sjögren (MSS) est une maladie autosomique récessive qui se caractérise par la présence de cataractes, une ataxie cérébelleuse, une faiblesse musculaire progressive, une petite stature, des crises d'épilepsie, une déformation du squelette et un délai du développement psychomoteur (Senderek, Krieger et al. 2005; Finsterer 2009).

Le syndrome est causé par des mutations dans le gène *SIL1* (608005) sur le chromosome 5q31 (Senderek, Krieger et al. 2005). Ce gène code pour la protéine hspa5 un facteur d'échange pour la famille des protéines « heat-shock » 70 (hsp70) (Finsterer 2009).

SANDO ou SCAE

L'ataxie sensitive avec neuropathie, dysarthrie et ophtalmo-parésie (SANDO) et l'ataxie spino-cérébelleuse avec épilepsie (SCAE) sont le même désordre se développant chez l'adulte. L'ataxie, la dysarthrie, l'ophtalmo-parésie, l'épilepsie, des migraines fréquentes, la myopathie et la perte d'ouïe en sont des symptômes (Mancuso, Filosto et al. 2004).

Cette maladie récessive est causée par des mutations hétérozygotes dans le gène *POLG* (174763) sur le chromosome 15q25 (Mancuso, Filosto et al. 2004). Elle peut être causée, plus rarement, par une mutation dans le gène *C10orf2* (Finsterer 2009).

Table III : Tableau-résumé des ataxies héréditaires autosomiques récessives

Maladie	Gène	Protéine mutée	Chromosome
FRDA	<i>FRDA/X25</i>	Frataxin	9q13-q21.1
FRDA2	--	--	9p23-p11
ARSACS	<i>SACS</i>	Senataxin	13q11
ARSAL	--	--	2q33-q34
AT	<i>ATM</i>	Kinase	11q22.3
ATLD	<i>hMRE11</i>	--	11q21
AVED	<i>TTPA</i>	protéine de transfert α -TTP	8q13
Abetalipoproteinemia	<i>MTP</i>	protéine de transfert du triglycéride	4q22-q24
Maladie de Refsum	<i>PHIH ou PEX7</i>	--	10pter-p11.2 et 6q22-q24
AOA1	<i>APTX</i>	Aprataxin	9p13.3
AOA2/SCAR1	<i>SETX</i>	Senataxin	9q34
SCAR2	--	--	9q34-qter
SCAR3	--	--	6p21-p23
SCAR4/SCAS1	--	--	1p36
SCAR5/CAMOS	<i>ZNF592</i>	facteur de transcription	15q25.3
SCAR6	--	--	20q11-q13
SCAR7	--	--	11p15
ARCA1/SCAR8	<i>SYNE1</i>	protéine d'ancrage	6q25
ARCA2/SCAR9	<i>CABC1/ADCK3</i>	--	1q42.2
SCAN1	<i>TDP1</i>	ADN-topoisomérase 1	14q31
SANDO	<i>POLG</i>	polymérase mitochondriale	15q25
CAMRQ1	<i>VLDLR</i>	Récepteur de lipoprotéines	9q24
CAMRQ2	--	--	17p
CAMRQ3	<i>CA8</i>	--	8q11-q12
TSD/Tay-sachs	<i>HEXA</i>	Hexosaminidase	15q24-q23
Ataxie de Cayman/ATCAY	<i>ATCAY</i>	Caytaxin	9p13.3
PCARP	<i>FLVCR1</i>	--	1q31.3
Cerebrotendineux Xanthomatosis	<i>CYP27A1</i>	--	2q33-qter
Xeroderma pigmentosum	*	*	*
Ataxie de Salih	<i>KIAA0226</i>	Rundataxin	3q28-qter
IOSCA	<i>C10orf2</i>	--	10q24
JBTS	**	**	**
MSS	<i>SIL1</i>	hspa5	5q31

*et** sont des maladies ayant plusieurs variants

1.1.3 Les ataxies héréditaires avec transmission liée au chromosome X

Une ataxie héréditaire est dite liée au chromosome X si le gène muté responsable de la maladie se trouve sur le chromosome sexuel X. Le mode de transmission est alors particulier; la femme possédant deux chromosomes X et l'homme un seul, les hommes ne transmettent leur chromosome X qu'à leur fille. Généralement, les maladies de ce type se manifestent plus fréquemment chez les individus de sexe masculin – donc transmis par la mère – où les gènes récessifs du chromosome X peuvent s'exprimer librement (Campbell and Mathieu 1995).

FXTAS

Le syndrome du X fragile avec ataxie et tremblements (FXTAS) est une des causes les plus communes du retard mental génétique. De la démence, de l'irritabilité, une dépression, une perte cognitive, une ataxie à la marche, des tremblements, une neuropathie et des dysfonctions autonomes sont des caractéristiques de la maladie. FXTAS apparaît à plus de 50 ans et possède une pénétrance incomplète; chez les hommes, elle a une pénétrance d'environ 33% seulement et cette pénétrance est inconnue chez les femmes (Jacquemont, Hagerman et al. 2007). De l'insomnie, des problèmes du système nerveux périphérique et du parkinsonisme sont aussi des symptômes fréquents (Juncos, Lazarus et al. 2011).

FXTAS est causée par une répétition de trinuécléotides sur le gène *FMR1* (309550.0004) du chromosome Xq27.3. Les atteints possèdent au minimum 200 de ces répétitions CGG (Jacquemont, Hagerman et al. 2007).

XLSA/A ou ASAT

XLSA/A (ou ASAT) est caractérisée par une anémie modérée et une ataxie spino-cérébelleuse précoce accompagnées de dysmétrie et de *dysdiadochokinesis*. La dysarthrie et les tremblements ne sont pas présents chez tous les atteints et l'ataxie est non-progressive ou à progression lente (Pagon 2006).

Le gène muté est *ABCB7* (300135) et est situé sur Xq13. Il code pour un transporteur mitochondrial (Pagon 2006; Finsterer 2009).

1.1.4 Les ataxies héréditaires liées à l'ADN mitochondrial

Certains désordres héréditaires sont causés par des mutations contenues dans l'ADN mitochondrial. Celui-ci est transmis exclusivement par la mère (Alberts 2004).

Plus de 120 mutations ponctuelles ont été découvertes jusqu'à maintenant dans l'ADN mitochondrial causant une grande variété de maladies s'attaquant à différents tissus et organes (Mancuso, Filosto et al. 2004). Ces mutations/délétions ont surtout pour cible les gènes mitochondriaux codant pour les ARNt, les ARNr ou les sous-unités de la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative (Finsterer 2009; Finsterer 2009).

Chaque cellule possède son propre ADN mitochondrial de sorte que certaines peuvent avoir un ADN mutant et d'autres être parfaitement saines chez le même individu, ce qu'on nomme hétéroplasmie (Testai and Gorelick 2010).

Beaucoup de syndromes résultant de mutations mitochondriales peuvent avoir comme symptôme une ataxie mais chez certains ce phénomène est tellement rare qu'il sera juste mentionné ici, comme MELAS, LHON, PS, MIDD ou MSL (Finsterer 2009).

MERRF

MERRF est une forme d'épilepsie myoclonique dégénérative. Les symptômes du syndrome de MERRF sont assez variés, mais habituellement l'atteinte survient dans l'adolescence et consiste en une épilepsie myoclonique, une surdité, une ataxie et une atrophie musculaire (Mancuso, Filosto et al. 2004). Certains individus peuvent développer une atrophie optique, de la démence, du parkinsonisme et une déformation des pieds à des stades plus avancés de la maladie (Finsterer 2009).

MERRF est dû à des mutations dans plusieurs gènes mitochondriaux : *MTTK* (590060), *MTTL1* (590060), *MTTH* (590040), *MTTS1* (590080), *MTTS2* (590085), *MTTF* (590070) et *MTND5* (516005) selon OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>, John Hopkins University, Baltimore, MD).

NARP

Le syndrome de NARP apparaît tôt dans l'enfance. Il se caractérise essentiellement par une faiblesse musculaire, une ataxie et un défaut pigmentaire de la rétine (*retinis pigmentosa*). D'autres symptômes secondaires sont également notés tels que la perte de l'ouïe, la démence, un délai développemental et de l'épilepsie (Finsterer 2009; Lopez-Gallardo, Solano et al. 2009). NARP est causé par une mutation hétérozygote dans le gène mitochondrial *MT-ATP6* (516060) qui code pour une H⁺-ATPase (Finsterer 2009; Lopez-Gallardo, Solano et al. 2009).

KSS

Le syndrome de Kearns-Sayre (KSS) est caractérisé principalement par une ophtalmoplagie, une dégénération pigmentaire de la rétine et une cardiomyopathie. Parmi les symptômes secondaires, on note entre autres de la faiblesse musculaire, de l'ataxie, de la surdité, une petite stature, du diabète et un taux de lactate plasmatique élevé (Tanji, Vu et al. 1999; Finsterer 2009).

KSS est causé par des délétions dans de multiples gènes mitochondriaux tels *MTTL2* (590055.0001), *TFAM* (600438), *ND3* (516002), *ND4L* (516004), *ND4* (516003), *ND5* (516005) et *MTATP8* (516070) selon OMIM (John Hopkins University, Baltimore, MD).

MILS

MILS (Maternally Inherited Leigh Syndrome) consiste en une ataxie avec retard mental sans *retinis pigmentosa* se développant à l'âge adulte. Le taux d'acide lactique dans le sang et les fluides cérébro-spinaux est élevé (de Coo, Smeets et al. 1996; Finsterer 2009).

Ce désordre est causé par des mutations dans les gènes mitochondriaux *MT-ATP6* (516060), *MTATP8* (516070), *MIT* (516060.0010) et *W55R* (516070.0003) selon OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>; John Hopkins University, Baltimore, MD).

1.1.5 SPAX2/SAX2

SPAX2 (ou SAX2 ou SATX2) est le locus d'une ataxie héréditaire autosomique récessive décrite en 2007. Dans une large famille consanguine marocaine, l'ADN de 4 individus affectés d'une ataxie cérébelleuse a révélé une région génomique propice à contenir une mutation causant cette ataxie entre les marqueurs D17S1845 et D17S1854 – longue de 6,1 centiMorgan (cM), soit environ 3 Mégabase (Mb) – sur le chromosome 17p13. L'étude de liaison dans cette famille a généré un *LOD score* maximal (Z_{\max}) en multipoint de 3.21 (Bousslam, Bouhouche et al. 2007).

Ces individus, 3 hommes et une femme, ont développé une ataxie cérébelleuse progressive avec des signes pyramidaux et de la dysarthrie vers l'âge de 14 ans. Trois d'entre eux montraient de la spasticité dans tous les membres. Par analyse de liaison, 3 autres familles nord-africaines ont été liées au locus SPAX2. Au sein de ces autres familles, la maladie se développait beaucoup plus tardivement (Bousslam, Bouhouche et al. 2007).

Par ailleurs, 3 gènes situés dans la région d'intérêt ont été séquencés pour découvrir la mutation causale : *ANKFY1* (607927), *ARRB2* (107941) et *KIF1C* (603060). Seulement les régions codantes et régulatrices de ces gènes ont été séquencées; aucune mutation n'a été repérée (Bousslam, Bouhouche et al. 2007).

1.2 L'effet fondateur

Par définition, un effet fondateur est lié à l'établissement d'une nouvelle population sur un nouveau territoire à partir d'un échantillon plus limité du bagage génétique provenant d'une population initiale. Il se caractérise par une réduction du pool génétique, et donc à une modification des fréquences alléliques du groupe migrant par rapport à la population d'origine (Moreau, Vezina et al. 2007). L'effet fondateur est une forme de dérive génétique; la constitution d'un patrimoine génétique fondateur dû à une erreur d'échantillonnage aléatoire plus limité d'allèles de la population mère (Loeschcke 1987). Ce phénomène de dérive implique aussi un goulot d'étranglement démographique, ce qui indique une importante réduction de taille de la population fondatrice par rapport à la population mère et une diminution d'hétérozygotie (Nei 1975; Moreau, Vezina et al. 2007). La population canadienne-française est le produit d'un effet fondateur (Laberge, Michaud et al. 2005). Elle a été fondée par un petit groupe de colons français et a vu son nombre d'habitants croître de façon exponentielle dans un relatif isolement (Charbonneau 1987; Laberge, Michaud et al. 2005).

1.2.1 L'effet fondateur et la structure génétique au Québec

La population québécoise compte plus de 7 million d'habitants dont environ 6 millions de Canadiens français. Ceux-ci sont, en grande majorité, des descendants de pionniers français venus s'établir en Nouvelle-France avant la conquête anglaise (Charbonneau 1987). Entre 1608 et 1760, quelques 10 000 colons français ont immigré, desquels seulement 8 500 auraient contribué à l'expansion de la population québécoise (Scriver 2001; Moreau, Vezina et al. 2007) et, de ce nombre, 1 200 étaient des femmes (Laberge, Michaud et al. 2005).

Quand on parle de l'effet fondateur au Québec, on pense surtout aux nombreuses maladies héréditaires y étant présentes, ce qui pourrait laisser entrevoir une certaine homogénéité génétique. Pourtant, la variabilité génétique québécoise n'est pas différente de celles de populations européennes (Gagnon and Heyer 2001; Moreau, Vezina et al. 2007); la consanguinité y est faible, bien que le niveau d'apparentement y soit fort (Vezina 2005). On y trouve cependant une série d'effets fondateurs régionaux; au XVIII^e et XIX^e siècle, il y a eu colonisation de plusieurs régions le long du fleuve Saint-Laurent (Figure 1) par des immigrants de

régions déjà établies (Charbonneau 1987). Chaque région possédant ses caractéristiques de peuplement, cela a permis à certains allèles rares de s'exprimer par homozygotie alors qu'ils étaient silencieux, donc rares ou hétérozygotes, dans la population d'origine (Moreau, Vezina et al. 2007). La mosaïque des effets fondateurs régionaux québécois et des maladies mendéliennes s'y rapportant n'est pas sans rappeler la Finlande (Kere 2001; Scriver 2001).



Figure 1 : Carte géographique des principales zones occupées du territoire québécois. En rouges sont notées certaines des régions qui ont été le berceau d'effets fondateurs (Moreau, Vezina et al. 2007).

L'apparentement est défini comme le partage d'au moins un ancêtre. En termes génétiques, c'est la probabilité non-nulle que deux individus aient hérité de deux copies d'un même gène provenant de ce même ancêtre. L'apparentement éloigné au Québec est alors très fort de par son effet fondateur d'origine qui fut décuplé par ses effets fondateurs régionaux (Laberge, Michaud et al. 2005; Vezina 2005).

Aussi, un individu est homozygote à un locus s'il reçoit deux copies du même allèle ancestral. On parle de régions d'homozygotie si un individu est homozygote pour plusieurs loci consécutifs, suggérant que la région chromosomique est identique en séquence (Broman and Weber 1999; Clark 1999). La région d'homozygotie sera d'autant plus longue que la population ciblée possède un fort taux d'apparentement et un jeune âge générationnel (Gibson, Morton et al. 2006), ce qui est le cas du Québec.

Par ailleurs, la contribution génétique de différentes régions françaises a aussi contribué à la variabilité du génome québécois; les fondateurs provenant des régions d'Île-de-France, de Normandie, d'Aunis et de Perche ont une contribution génétique plus élevée (Vezina 2005). L'immigration étrangère, après 1760, a également joué un rôle dans l'hétérogénéité génétique du Québec d'aujourd'hui (Charbonneau 1987; De Braekeleer 1990). De ces faits, l'augmentation de la prévalence provinciale, mais surtout régionale, de certaines maladies génétiques

récessives au Québec n'est pas dû tant au manque de variabilité allèlique du Québec dans son ensemble mais bien à la dérive génétique initiale amplifiée par le peuplement régional (Scriver 2001).

1.2.2 La structure génétique de l'Acadie

Parmi les premiers pionniers français venus pour coloniser la Nouvelle-France, certains s'établirent sur la rive sud de la Baie de Fundy, aujourd'hui la Nouvelle-Écosse, et une partie du Nouveau-Brunswick, pour y fonder une colonie indépendante au XVII^e siècle: l'Acadie (Scriver 2001; Moreau, Vezina et al. 2007).

La déportation d'un grand nombre d'habitants par les britanniques en 1755 mena à leur dispersion en Louisiane (les Cajuns), à Saint-Domingue (devenue Haïti) et d'autres, environ 4 000, au Québec, et ce surtout en Gaspésie (Duplessis 2001; Scriver 2001; Moreau, Vezina et al. 2007). Malgré tout, les acadiens gardèrent leur culture et une identité très forte; l'acadianité n'est plus seulement une culture diffuse, mais une mémoire collective. La mémoire de cette déportation a créé un fort sentiment d'appartenance pour tous les acadiens (Duplessis 2001). L'histoire a donc placé cette société dans un relatif isolement de sorte que, de nos jours, plusieurs désordres mendéliens québécois sont d'origine acadienne (Barbeau, Roy et al. 1984; Scriver 2001). Cela explique pourquoi cette région nous intéresse pour ce projet.

Même si la structure génétique acadienne et québécoise est différente (Laberge, Michaud et al. 2005), les populations de l'Acadie et de la Gaspésie sont étroitement liées (Moreau, Vezina et al. 2011).

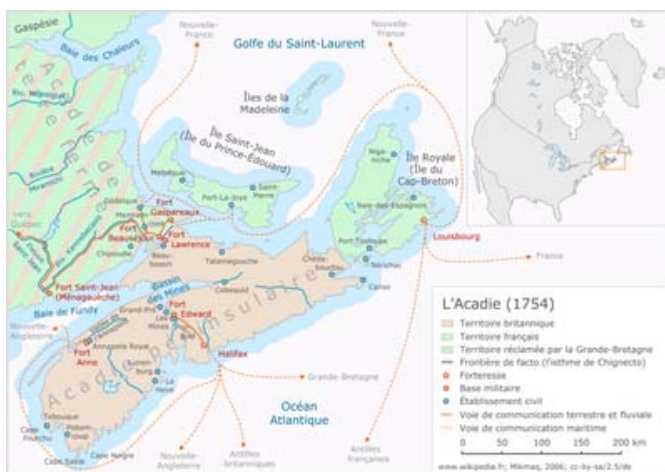


Figure 2 : Territoire acadien avant la déportation de 1755.

1.3 Les stratégies permettant d'identifier les gènes mutés causant une maladie

1.3.1 Le clonage positionnel

Plusieurs stratégies permettent d'identifier les gènes mutés causant une maladie. Elles ont été subdivisées en deux catégories : le clonage fonctionnel et le clonage positionnel (Sheffield, Nishimura et al. 1995).

Le clonage fonctionnel utilise les connaissances sur la pathophysiologie d'une maladie pour identifier les défauts biochimiques impliqués dans son développement. Quant au clonage positionnel, il repose sur l'identification de la position d'un gène dans le génome humain. Il consiste à identifier une région d'ADN, délimitée par des marqueurs génomiques, pouvant contenir le gène responsable d'une maladie et d'identifier tous les gènes dans cette région candidate (Sheffield, Nishimura et al. 1995). À défaut d'identifier directement le gène muté causant une maladie, une région relativement courte est identifiée fournissant un bon point de départ aux recherches (Hildebrandt 2009). La cartographie par homozygotie est une variante du clonage positionnel.

1.3.2 La cartographie par homozygotie (SNP)

La stratégie de cartographie par homozygotie est simple : chez un atteint d'une maladie récessive et issu d'une union consanguine, la région génomique entourant la mutation est presque toujours identique par descendance (IBD) puisque l'apparentement entre parents augmente le risque d'expression d'allèles récessifs délétères (Lander and Botstein 1987; Sheffield, Nishimura et al. 1995; McQuillan, Leutenegger et al. 2008). Des régions d'homozygotie existent chez les non-atteints, mais leur emplacement dans le génome varie; tandis que pour les atteints d'une même mutation ancestrale, la région minimum d'homozygotie partagée se sera transmise de génération en génération, un segment de taille variable selon la distance généalogique entre les atteints (Hildebrandt 2009). Identifier les régions d'homozygotie communes chez des atteints d'une même maladie récessive est une méthode puissante pour découvrir le locus d'une mutation (Lander and Botstein 1987; Sheffield, Nishimura et al. 1995). La figure 3 est une illustration de la transmission d'un segment d'homozygotie porteur d'une mutation récessive.

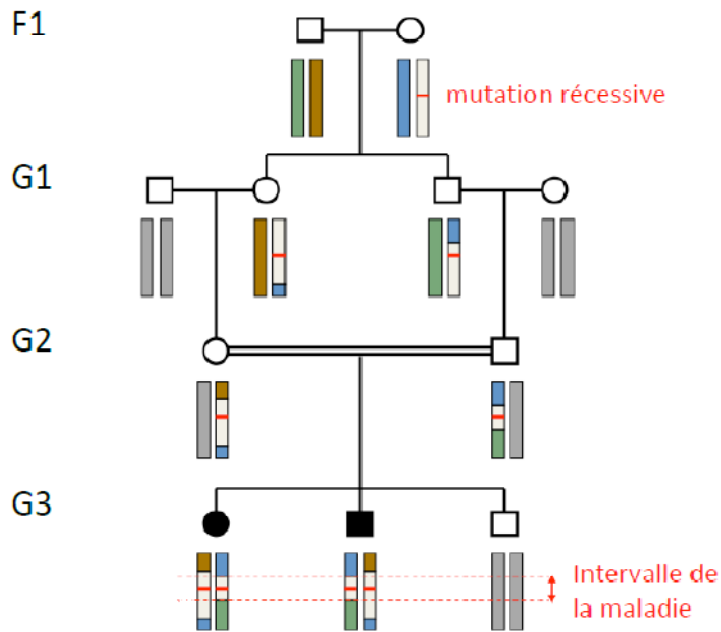


Figure 3 : Dans cet arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des cercles. Pour le couple fondateur en F1, la femme est porteuse d'une mutation récessive qu'elle transmet à ses deux enfants en G1. Eux-mêmes transmettent la mutation à leurs enfants en G2 qui, par une union consanguine, donnent naissance à deux atteints en G3 (formes géométriques noires). Chez les atteints, un segment d'homozygotie identique par descendance est présent dans l'intervalle de la maladie.

1.3.3 Programme de détection de l'homozygotie

Il existe plusieurs programmes permettant de détecter l'homozygotie. Un outil simple et efficace pour visualiser les régions d'homozygotie à partir de milliers de marqueurs génétiques est AutoSNPa, un programme informatique développé par un bio-informaticien de l'Université Leeds au Royaume-Uni (Carr, Flintoff et al. 2006).

En effet, AutoSNPa permet une visualisation rapide des régions d'homozygotie du génome en entier chez plusieurs individus simultanément. Il permet de localiser les régions d'homozygotie, d'en noter la longueur et de les quantifier grâce à des marqueurs SNP, ce qui est très utile lors d'une stratégie de cartographie par homozygotie.

1.3.3.1 Les marqueurs génomiques SNP

Les marqueurs SNP (Single Nucleotide Polymorphism) sont couramment utilisés dans le cadre de criblages génomiques. Ils consistent en une variation d'un nucléotide à un site et ils sont soupçonnés d'être responsable des différences entre individus (Li, Ho et al. 2006). Ils définissent le génome d'un individu car, en fait, les marqueurs SNP se retrouvent à une fréquence moyenne de un sur mille paires de base dans le génome humain et surtout dans les régions non codantes de l'ADN nucléaire (Kim and Misra 2007). Chez beaucoup d'espèces, les SNP sont distants de 200-500 paires de base (Morin 2004). Ces marqueurs fournissent des bornes physiques pour le génome d'un individu qui permettent de localiser efficacement les variants alléliques ou génotypiques qui peuvent, par la suite, être associés à un caractère phénotypique (Schork, Thiel et al. 1998).

1.4 Projet de maîtrise

1.4.1 Constitution de la cohorte

Parmi les patients du Dr. Bernard Brais, neurologue spécialisé dans les maladies neuromusculaires génétiques au Québec, 36 cas atteints d'une ataxie héréditaire récessive inconnue furent recrutés. De ce nombre, 10 individus provenant de 8 familles différentes, ayant un phénotype clinique semblable d'ataxie spastique plus légère constitue la cohorte de recherche pour ce projet (Figure 4, Table IV). Le rapport homme/femme de cette cohorte est de 6/4. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 32 ans (21-50). Ces individus sont originaires de diverses régions au Québec, tous ont un patronyme suggérant une ascendance acadienne mais une majorité provient de région avec une contribution génétique acadienne plus imposante : Nouveau-Brunswick (n=3) et Gaspésie/Île-de-la-Madeleine (n=3). L'Acadie est depuis des années associée comme étant une région avec des maladies à effet fondateur (Barbeau, Roy et al. 1984; Smith, Pelias et al. 1992).

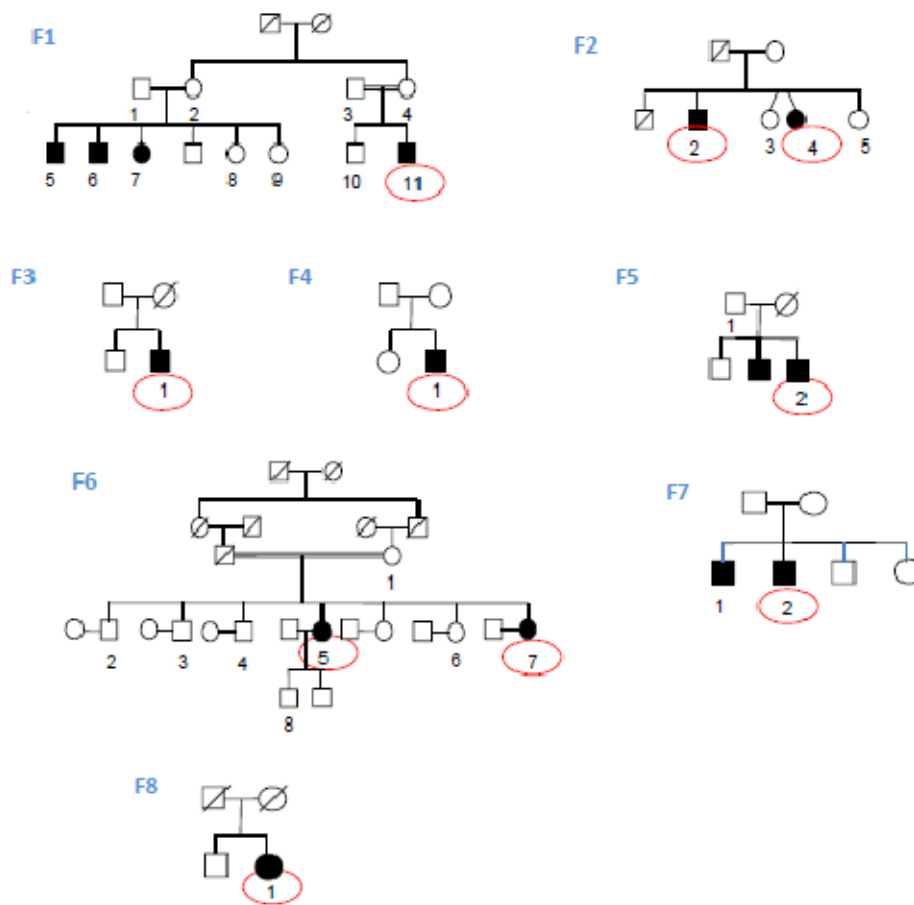


Figure 4 : Pedigrees des 10 individus, appartenant à 8 familles, constituant la cohorte. Les cercles représentent les femmes, les carrés représentent les hommes, les traits obliques signifient que l'individu est décédé et les traits doubles horizontaux symbolisent un lien de consanguinité. Les atteints sont représentés par une forme géométrique au fond noir, et ceux recrutés sont encerclés en rouge. Les individus numérotés représentent ceux dont l'ADN a été prélevé.

Table IV : Présentation clinique des 10 individus atteints de la cohorte

Individus	Âge à l'apparition	Ataxie	Spasticité	Dysarthrie	Parésie extra-oculaire	Nystagmus	Épilepsie	Crampes	Augmentation des réflexes ostéo-tendineux crus	Signe de Babinski	Urgences mictionnelles	Surdité	Origine régionales	Tests négatifs
F1-11	25	+	+	0	0	0	+	0	+	+	+	0	N-B	FRDA, ARCA1
F2-4	25	+	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	Mauricie	FRDA, ARSAL, ARCA1, ARSACS
F2-2	21	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	Mauricie	FRDA, ARSAL, ARCA1, ARSACS
F3-1	30	+	+	0	0	+	0	+	-	+	+	0	N-B	FRDA, ARSACS, ARSAL, ARCA1
F4-1	25	+	+	+	0	0	0	0	-	0	+	0	Île-de-la-Madeleine	SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 17, FRDA, ARCA1, ARSACS
F5-2	22	+	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	N-B	FRDA
F6-5	45	+	+	0	0	0	0	0	+	0	+	+	Gaspésie	ARCA1
F6-7	50	+	+	0	0	0	0	0	-	0	+	0	Gaspésie	ARCA1
F7-2	40	+	+	+	0	0	0	0	-	0	0	0	Montréal	SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 17, FRDA
F8-1	34	+	+	+	0	0	0	0	+	0	+	+	Montréal	SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 17, FRDA

Légende :

+ : positif

0 : négatif

- : réflexes ostéo-tendineux diminués

1.4.2 Phénotype clinique

Les individus de F1, F2, F3, F4 et F5 montrent des signes de développement de la maladie dès le début de l'âge adulte, tandis que chez les individus de F6, F7 et F8 l'apparition est plus tardive. Les 10 individus de la cohorte étudiée sont ataxiques, 10 d'entre eux présentent une spasticité claire et 6 autres sont dysarthriques; un inventaire exhaustif des symptômes et signes pour chaque individu se trouve à la Table IV.

Ces individus semblent tous atteints d'une ataxie récessive dégénérative. Beaucoup ont été testés génétiquement afin d'exclure la possibilité d'atteinte pour FRDA (n=8), pour ARCA1 (n=7) et pour ARSACS (n=4). La liste des maladies testées pour chaque individu est également disponible à la Table IV.

Ces individus semblent atteints d'une nouvelle forme d'ataxie et ont une présentation clinique similaire à ceux atteints de SPAX2 – locus pour une ataxie spastique découvert en 2007 (Bousslam, Bouhouche et al. 2007).

1.4.3 Hypothèse

Plusieurs des familles recrutées présentent plus d'un cas atteint ce qui signifie la présence d'une ataxie héréditaire. De plus, la maladie se retrouve chez les deux sexes également, aucun parent n'est atteint et dans les familles F2-F3, qui ont le même patronyme, il existe un lien entre les familles nous suggérant que cette ataxie est récessive. De plus, les 10 atteints de la cohorte sont canadiens-français avec un patronyme d'origine acadienne. La récessivité combinée à l'origine acadienne au moins partielle de toutes les familles soulève la possibilité qu'ils partagent une même mutation plus commune.

La cohorte présente un phénotype clinique très semblable aux atteints de SPAX2. Par ailleurs, aucun cas de SPAX2 n'a été répertorié, à ce jour, chez les Canadiens français.

L'ensemble de ces informations nous pousse à émettre l'hypothèse suivante : si les individus de notre cohorte sont tous atteints d'une ataxie héréditaire, alors celle-ci pourrait être due à un effet fondateur pour une mutation acadienne dans le gène responsable de SPAX2.

1.4.4 But et objectifs

Le but ultime de cette étude était d'identifier si un gène dans la région candidate de SPAX2 sur le chromosome 17p13 est muté dans notre cohorte.

Objectif 1 : Caractériser cliniquement l'ataxie au sein de la cohorte.

Objectif 2 : Séquencer des gènes candidat dans la région candidate de SPAX2.

Objectif 3 : Établir si certaines de nos familles sont liées à la région de SPAX2.

1.4.5 Rationalisation

En génétique, il est important de découvrir la mutation causant une maladie car c'est la première étape vers sa compréhension. Cette découverte ouvre la voie pour le développement de traitement préventif ou curatif et aide à procurer un meilleur service clinique aux atteints et un conseil génétique efficace aux familles.

D'autre part, découvrir la mutation causale d'une maladie autosomique récessive permet l'identification de porteur du gène muté dans une population cible (White, Leib et al. 2010). Par exemple, un dépistage volontaire pourrait alors être offert comme c'est le cas au Saguenay Lac-St-Jean depuis 2010.

Il ne faut pas non plus négliger le soulagement ressenti par un malade lorsqu'il apprend, finalement, de quelle forme d'ataxie il souffre. Il est d'autant plus facile et motivant pour eux de combattre vaillamment une maladie lorsqu'elle porte un nom. Ainsi, identifier la mutation causant un désordre est une lueur d'espoir pour les atteints et leur famille. Ils peuvent alors établir des liens avec des gens vivant la même situation et se dire que, non, ils ne sont pas seuls.

CHAPITRE 2 : Analyse de la possible liaison génétique de notre cohorte au locus de SPAX2 sur le chromosome 17

2.1. Matériels et méthodes

2.1.1. Recrutement des patients

Au départ, 36 atteints et leur famille, pour un total de 61 individus ont été recrutés parmi les patients du Dr. Brais, neurogénétiicien basé au Québec, et les cas envoyés par des collègues québécois. Les familles ont été choisies si les cas atteints souffraient d'ataxie héréditaire probablement récessive sans diagnostic moléculaire. Ils provenaient de diverses régions au Québec.

Ils ont donné leur consentement écrit pour participer à ce projet de recherche. Le comité d'éthique du CRCHUM a approuvé ce projet réalisé dans le cadre d'une maîtrise à l'Université de Montréal (Montréal, Québec, Canada).

2.1.2. Criblage génomique

Des cellules sanguines de chaque individu ont été prélevées à l'aide du « Gentra PureGene kit » (Quiagen; Düsseldorf, Allemagne). Cet ADN a ensuite subi un crible génomique au Centre d'Innovation Génome Québec de l'Université McGill (Montréal, Québec, Canada). Les génotypes pour 733 202 marqueurs SNP y ont été générés à l'aide de la micropuce « Human OmniExpress » d'Illumina (Illumina Inc.; San Diego, CA, États-Unis).

2.1.3. Cartographie

Le criblage génomique fut analysé au Centre d'Innovation Génome Québec de l'Université McGill (Montréal, Québec, Canada) grâce au logiciel « Bead studio » (Illumina Inc.; San Diego, CA, États-Unis). Ceci permet d'obtenir les génotypes pour chaque marqueur SNP.

Les génotypes furent importés dans le logiciel informatique AutoSNPa (Carr, Flintoff et al. 2006) afin de compléter des analyses d'homozygotie.

2.1.4. Phasage

Les données SNP furent mises en phase, afin de faciliter les analyses de liaison, par le logiciel BEAGLE v3.3.1 pouvant analyser les individus apparentés ou non (Browning and Browning 2009).

2.1.5. Analyse de liaison

Les analyses de liaison génétique en *LOD score* pour savoir si une région d'homozygotie est due à la chance ou non furent effectuées à l'aide du logiciel simwalk2 v2.91 (Sobel, Sengul et al. 2001). Les fichiers utilisables par ce logiciel furent générés par Méga2 v4.0 (Mukhopadhyay, Almasy et al. 2005).

2.1.6. Séquençage

Les réactions PCR (Polymerase Chain Reaction) ont été réalisées avec les réactifs suivants: 2,5 µl d'ADN 40 ng/µl, 0,25 µl de Taq polymerase 5 U/µl (Quiagen, Düsseldorf, Allemagne), 9,25 µl d'H₂O, 2,50 µl de tampon, 5,00 µl de Q-solution, 4,00 µl de dNTPs 1,25 mM et 0,75 µl de chaque amorce « forward » et « reverse » de 20 µM pour un volume total de 25 µl. Puis, les manipulations ont été effectuées sous les conditions suivantes : une dénaturation à 94°C pendant 5 minutes, suivi de 5 cycles 94° pour 30 seconde/65° pour 30s/72° pour 45s, 5 cycles 94° pour 30s/62° pour 30s/72° pour 45s, 25 cycles 94° pour 30s/58° pour 30s/72° pour 45s et une élongation à 72° pendant 5 minutes. Les séquences furent générées au Centre d'Innovation Génome Québec de l'Université McGill (Montréal, Québec, Canada).

Les séquences amplifiées ont été comparées à la séquence référence du gène correspondant prise sur le site de UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis). L'alignement des séquences et la comparaison furent effectuées à l'aide des logiciels Seq Man v 4.03 (DNASTAR, Inc.; Madison, WI, États-Unis) et Mutation surveyor v 3.1 (softgenetics; State College, PA, États-Unis).

2.2. Résultats

2.2.1. Identification d'une possible liaison au locus lié à SPAX2

Afin d'identifier le gène muté causant l'ataxie héréditaire qui affecte les individus atteints recrutés, leur génome entier et celui de leur famille a été criblé par 733 202 marqueurs SNP. Ensuite, le programme informatique AutoSNPa nous a permis de connaître les tailles exactes de régions homozygotes dans le génome (Figure 6). Chez 2 de nos atteints (1 seule famille), une région de 2,5 Mb était homozygote (Figure 5b; Annexe IV). Qui plus est, nous avons pu identifier, à même cette grande région, une région d'homozygotie plus petite de 200kb (70SNPs, rs9900036 à rs7222052) commune à 10 individus atteints (Table IV) sur le chromosome 17p13 (Figure 5c). Ces 10 individus (sur les 61 au total) devinrent donc la cohorte sur laquelle nous avons concentré nos analyses (Table IV). Cette région était d'autant plus intéressante qu'elle chevauchait celle de 6,1 cM identifiée précédemment pour SPAX2 entre les marqueurs D17S1845-D17S1854 (Figure 5a) (Bousslam, Bouhouche et al. 2007).

Nous nous sommes donc attardés à la plus petite région de 200 kb (kilobase) qui contient 18 gènes (Figure 8).

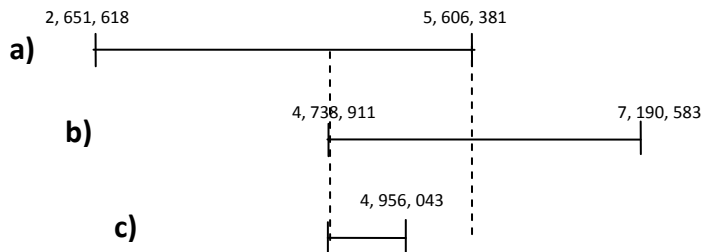


Figure 5 : Sur le chromosome 17, il y a chevauchement entre **a)** la région trouvée par l'équipe franco-marocaine (Bousslam, Bouhouche et al. 2007), **b)** notre région d'intérêt où certains individus atteints canadiens-français sont homozygotes et **c)** notre intervalle candidat après cartographie fine. Dix individus (figure 7) partagent l'haplotype d'homozygotie. Les positions chromosomiques sont en Mb.

2.2.2. Sélection de gènes candidats

Avant même de confirmer formellement la liaison génétique de nos familles au locus de SAPX2 nous avons voulu exclure la présence de mutations dans les gènes les plus prometteurs chez nos malades. Grâce au programme « Suspects candidate gene search » de l'Université d'Edinburgh (<http://www.genetics.med.ed.ac.uk/suspects>; Edinburgh, Royaume-Uni) et aux connaissances sur la fonction des gènes y étant répertoriés, deux gènes candidats ont été sélectionnés pour séquençage : *SLC25A11* (NM_003562) et *KIF1C* (NM_006612.5). Les amorces de chaque exon et des jonctions intron-exon de ces gènes ont été produites par ExonPrimer (<http://genome.ucsc.edu>) et commandées chez Invitrogen (Carlsbad, CA, États-Unis); elles sont présentées en annexe I et II.

2.2.3. LOD score

Dans 3 des 8 familles de la cohorte, il y avait assez d'individus recrutés pour faire une analyse de liaison génétique afin de voir si l'homozygotie partagée est purement aléatoire. En analysant les *LOD score* obtenus (Table V), on s'aperçoit que la région d'homozygotie observée est due au hasard de la ségrégation. On s'attarde plus longuement sur l'exclusion de cette région au chapitre 4 de ce mémoire où nous démontrons que malgré des *LOD score* positifs pour certains des marqueurs tel que présenté dans la Table V, l'analyse globale de valeurs de *LOD* pour la majorité des marqueurs de la région est négative (Figure 11).

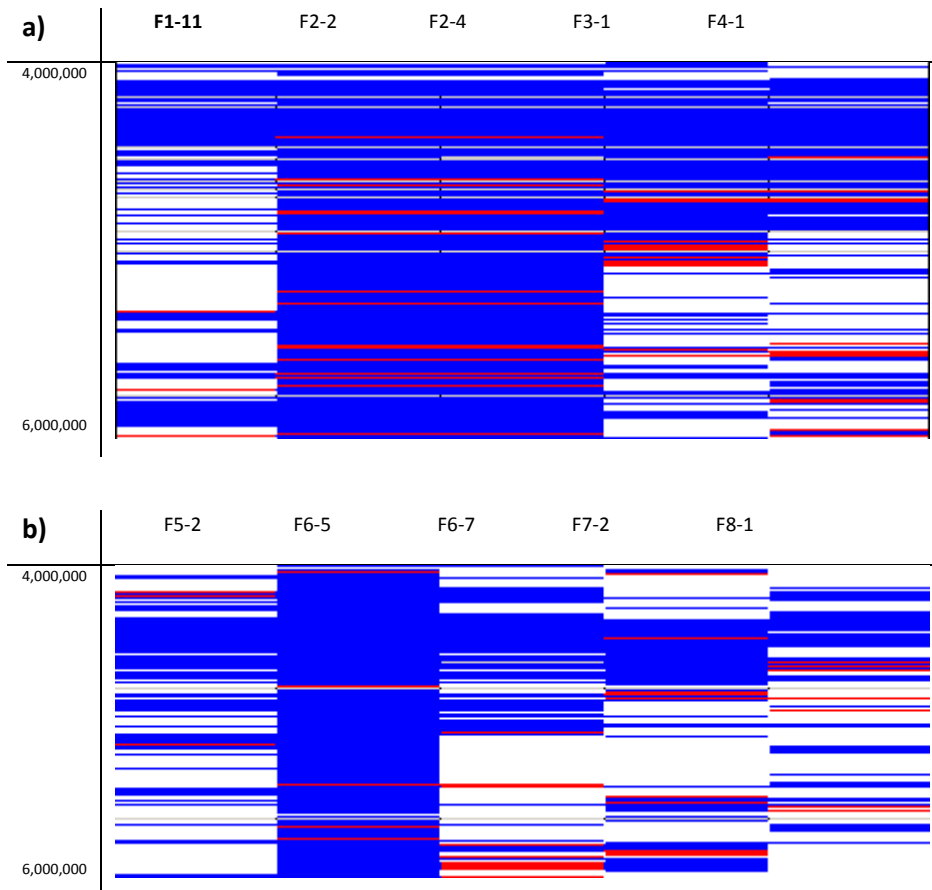


Figure 6 : Images tirées du logiciel d'analyse AutoSNPa (Carr, Flintoff et al. 2006) des 10 individus atteints partageant un haplotype commun. Sur les 2 images (**a**, **b**), la même région du chromosome 17, entre 4 et 6 Mégabase (Mb), est illustrée. Chaque marqueur SNP y est représenté avec un génotype bi-allélique : par un trait blanc si ce marqueur est hétérozygote ou qu'il n'a pas fonctionné lors du criblage, un trait bleu s'il est homozygote de type commun dans la population, un trait rouge s'il est homozygote de type rare.

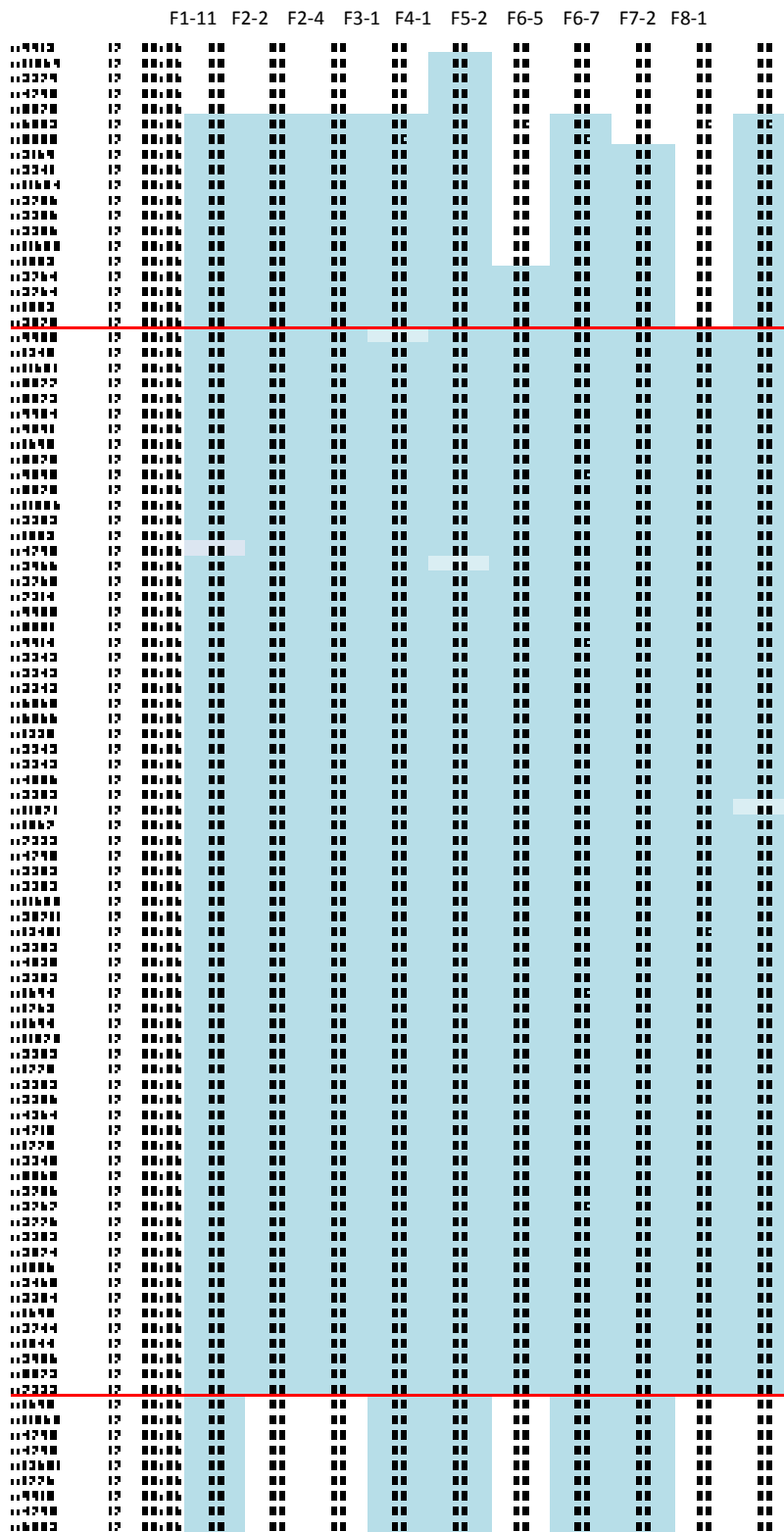


Figure 7 : La région d’homozygotie, un haplotype partagé long de 70 SNP commun à 10 individus atteints, entre les marqueurs rs9900036 et rs7222052 sur le chromosome 17.

Table V : Le $LOD\ score_{max}$ et le nom du marqueur SNP pour lequel il a été enregistré tiré d'une analyse de liaison génétique en multipoint effectuée chez les 3 plus grosses familles de la cohorte (Figure 4). La totalité des $LOD\ score$ sont présents à la figure 11. L'analyse fut faite à l'aide du logiciel simwalk2 v2.91 (Sobel, Sengul et al. 2001). L'ordre des marqueurs et les distances génétiques entre eux ont été fournis par deCODE genetics (Reykjavik, Isl) et UCSC (<http://genome.ucsc.edu>, May 2009 assembly). Les fréquences alléliques ont été considérées égales. Le phénotype SPAX2 a, quant à lui, été analysé comme un trait autosomique récessif avec une pénétrance de 100%.

Famille	Noms du SNP	$LOD\ score_{max}$
F1	rs1058381	0,315
F6	rs16954568	0,232
F2	rs2241933	0,852

Chapitre 3 : Séquençage de deux gènes candidats

Suite à notre première identification d'un partage d'haplotype par plusieurs des cas dans la région candidate de SPAX2, nous avons décidé de séquencer les meilleurs gènes candidats dans la région tout en continuant à mieux caractériser une région candidate avant de faire une évaluation mathématique de la liaison génétique. Ce qui suit est donc une description des fonctions des deux gènes retenus et le résultat de leur séquençage.

3.1 *SLC25A11*

Le gène *SLC2511* a été découvert relativement récemment (en 1992) sur le chromosome 17. Il est composé de 8 exons et 5 introns – 2,5 kilobase (kb) – et code pour une protéine de la membrane mitochondriale (Iacobazzi, Palmieri et al. 1992; Piccininni, Iacobazzi et al. 1998). Cette protéine est le « 2-oxoglutarate carrier » (OGC) et est composée de 314 acides aminés chez l'humain; 3 séquences répétées en tandem d'environ 100 acides aminés chacune (Iacobazzi, Palmieri et al. 1992). Elle régule en partie le transport du glutathion cytoplasmique, 40% selon Lash (2006), vers l'intérieur de la mitochondrie en échange de malate ou autre acide dicarboxylique (Piccininni, Iacobazzi et al. 1998; Lash 2006).

Cette enzyme joue donc un rôle important dans la respiration cellulaire, plus précisément dans la chaîne oxido-réductrice; le glutathion (GSH) qu'elle transporte réduit certains anions toxiques, les radicaux libres, et le peroxyde d'hydrogène ou autres composés d'oxygène et de nitrogène réactif (Valko, Leibfritz et al. 2007).

De plus, le GSH possède un groupement thiol dans sa conformation moléculaire (Figure 9) le rendant susceptible de produire des réactions di-sulfides importantes à la bonne fonction des mitochondries (Lash 2006). Le déséquilibre de charge peut également causer l'accumulation d'ion Fe²⁺ ou de porphyrine produisant des dysfonctions mitochondriales en s'oxydant (Kabe, Ohmori et al. 2006; Lash 2006; Valko, Leibfritz et al. 2007).

Des altérations dans la concentration du GSH ont été notamment associées au stress oxydatif, à l'apoptose, à la croissance cellulaire et à leur différenciation (Lash 2006; Valko, Leibfritz et al.

2007). Le GSH mitochondrial est ainsi considéré comme vital pour la survie cellulaire (Han, Canali et al. 2003).

Sachant le rôle du stress oxydatif dans le développement des maladies neuro-dégénératives – le cerveau y étant particulièrement sensible dû à son haut taux d'utilisation en oxygène et sa capacité limitée à la régénération cellulaire (Andersen 2004; Valko, Leibfritz et al. 2007) – ce gène était un fort candidat pour être porteur de la mutation causant la maladie qui nous intéresse.

De plus, le programme « suspect candidate gene search » de l'Université d'Edinburgh le sélectionne comme un des meilleurs candidats parmi les 18 gènes de notre intervalle d'intérêt (Figure 7).

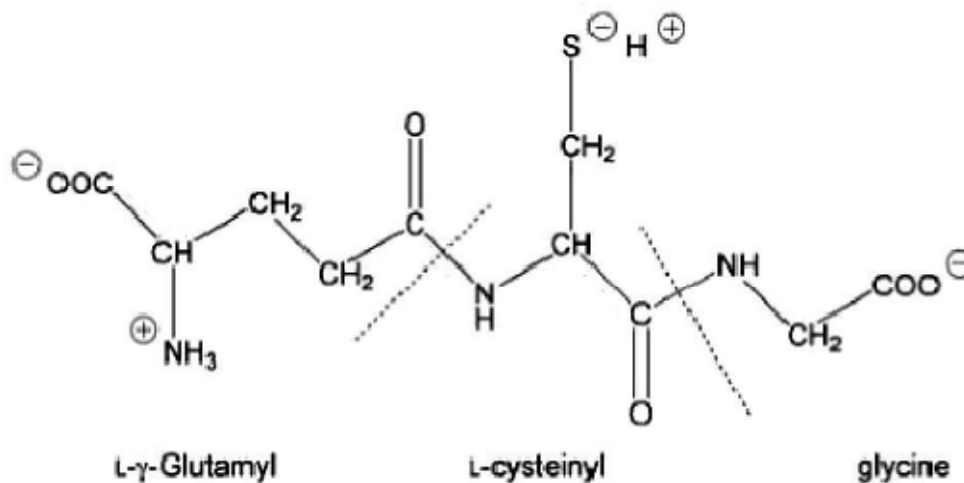


Figure 9 : Structure moléculaire du glutathion. Le groupement thiol (SH) est au haut de l'image (Lash 2006).

3.1.1 Résultats du séquençage de *SLC25A11*

Nous avons séquençé tous les exons et frontières exon/intron du gène *SLC25A11* chez 8 individus sans trouver de mutations, mais seulement deux variants répertoriés : [rs1060431](#) sur l'exon 8a et [rs3842710](#) sur l'exon 8b (Table VI). Le variant rs1060431 – l'échange d'un nucléotide, un C → T (une Cytosine pour une Thymine) – est assez fréquent avec une fréquence allélique de 0,130 dans la population, tandis que le variant rs3842710 – une délétion/insertion d'un nucléotide – a une fréquence inconnue selon UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis).

Table VI : Résultat du séquençage des exons du gène *SLC25A11* chez 6 individus participant au projet et deux ADN contrôles (ctrl1 et ctrl2).

Individus	Exon1	Ex.2-3	Ex.4-6	Ex.7	Ex.8a	Ex.8b
F2-4	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F2-1	✓	✓	✓	✓	rs1060431	NS
F1-11	✓	✓	✓	✓	✓	✓
F1-4	✓	✓	✓	✓	✓	rs3842710
F4-1	✓	✓	✓	✓	✓	✓
LH	✓	✓	✓	✓	✓	rs3842710
Ctrl1	✓	✓	NS	✓	✓	✓
Ctrl2	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Légende : F2-4, F1-11 et F4-1 sont des individus atteints faisant partis de la cohorte (figure 4, table IV); F2-1 et F1-4 leur sont apparentés (figure 4); LH est un individu atteint recruté mais n'ayant pas la région d'homozygotie commune (i.e. ne faisant pas partie de la cohorte); ctrl1 et ctrl2 sont des témoins. Un crochet signifie que la séquence de l'exon chez l'individu est identique à la séquence référence, les « rs » suivis de numéros indiquent un variant déjà identifié par UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis) et les cases NS (non-séquéncé) identifient les exons que nous n'avons pas été capable de séquéncer malgré de nombreux essais.

3.2 *KIF1C*

KIF1C est un nouveau membre de la famille des protéines motrices des kinésines – de la sous-famille des Unc104 – de 23 exons et 5 introns pour 4,2 kilobase (kb), produisant une protéine de 1103 acides aminés, d'un poids moléculaire de 122 kiloDalton (kDa) et capable de se lier aux microtubules avec son domaine moteur (Figure 10).

Elle possède donc un domaine portant la signature des kinésines en sa queue amino-terminale et est homologue au transporteur des vésicules synaptiques des axones, *KIF1B* et *KIF1A*. Elle agit sous forme de monomère et s'exprime dans tous les tissus du corps humain, mais plus abondamment dans les tissus cardiaques et musculaires (Dorner, Ciossek et al. 1998).

KIF1C est fortement associée à l'appareil de Golgi et serait requis pour le transport vésiculaire entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique chez l'humain bien que non-essentiel chez la souris (Dorner, Ciossek et al. 1998; Nakajima, Takei et al. 2002).

Récemment, le rôle de *KIF1C* pour la formation de jeunes neurones chez le poisson-zèbre a été confirmé (Schlager, Kapitein et al. 2010).

Dans les axones, l'orientation des microtubules est pratiquement uniforme et les moteurs moléculaires de la famille des kinésines fonctionnent dans la bonne direction; ils sont en grande partie responsables du transport dans les synapses. Des problèmes dans le transport axonal sont documentés dans plusieurs maladies neuro-dégénératives (De Vos, Grierson et al. 2008). Par exemple, la paraplégie spastique (HSP) de type 10 (SPG10) est une maladie causée, entre autres, par des dérèglements d'un tel transport lié à une mutation dans *KIF5A*, un membre de la famille des kinésines (Reid 2003).

De plus, le programme « suspect candidate gene search » de l'Université d'Edinburgh le sélectionne comme un des meilleurs candidats parmi les 18 gènes de notre intervalle d'intérêt (Figure 8).

Pour ces raisons, *KIF1C* est un candidat de choix pour la recherche de la mutation causant SPAX2 et ce, malgré le fait que ses régions codantes aient déjà été séquencées sans qu'aucune mutation ne fut identifiée dans des cas de SAPX2 (Bousslam, Bouhouche et al. 2007). Toute la

séquence génomique de *KIF1C* fut soumise à un séquençage pour ce projet, même celles des introns.

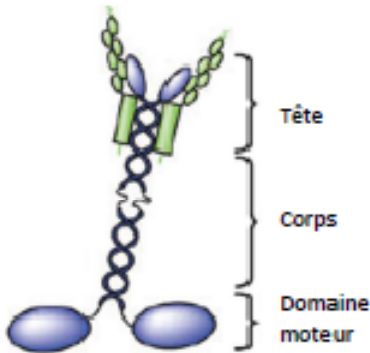


Figure 10 : Représentation d'une molécule de kinésine. Le domaine moteur se lie aux microtubules, tandis que la tête interagit avec les vésicules (De Vos, Grierson et al. 2008)

3.2.1 Résultat du séquençage de *KIF1C*

Nous avons séquençé toute la séquence génomique de *KIF1C* chez 3 atteints sans trouver de mutation. Cependant, à l'intron 1, le variant [rs11658587](#) – l'échange d'un C → T (une Cytosine pour une Thymine), assez rare dans la population avec une fréquence allélique de 0,012 – fut identifié, et à l'exon 23a, [rs346828](#) – un A → G (l'échange d'une Adénosine contre une Guanine) avec une fréquence allélique de 0,332 – et [rs346827](#) – un C → T avec une fréquence allélique de 0,332 – furent identifiés avec l'aide de la base de données de UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis). À l'exon 2, un variant non-répertorié fut identifié – l'échange d'un nucléotide, un G → A – dans une région non-codante. Ce variant est présent chez 15 individus contrôles sur 25, il ne peut donc être considéré comme la mutation causant SPAX2. Quant à lui, l'intron 21 – trop riche en GC – fut impossible à séquencer malgré de nombreuses tentatives (Table VII)

Table VII : Résultat du séquençage de toutes les séquences génomiques du gène *KIF1C* chez 3 individus de la cohorte et un ADN contrôle : B2000.

Individus	Exon1	Ex.2	Ex.3-4	Intron1	Ex.5-12	Int.11	Ex.13-16	Int.16	Ex.17-18	Int.18	Ex.19-21	Int.21	Ex.22a	Ex.22b	Ex.23a	Ex.23b
F2-4	✓	Variant	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NS	✓	✓	rs346828 et rs346827	✓
F2-2	✓	Variant	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NS	✓	✓	rs346828 et rs346827	✓
F8-5	NS	Variant	✓	rs11658587	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NS	✓	✓	rs346828 et rs346827	✓
Ctrl1	✓	Variant	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	NS	✓	✓	rs346827	✓

Légende : F2-4, F2-2 et F8-5 sont des atteints faisant partie de la cohorte (figure 4, table IV); ctrl1 est un témoin. Un crochet signifie que la séquence de l'exon – ou de l'intron – chez l'individu est identique à la séquence référence; les « rs » suivis de numéros indiquent un variant déjà identifié par UCSC (Santa-Cruz, CA, États-Unis) et les cases NS (non-séquencé) identifient les exons que nous n'avons pas été capable de séquencer malgré de nombreux essais. À l'exon 2, la mention de « variant » indique la présence d'un variant non-répertorié dans la base de données de UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis).

Le séquençage de *SLC25A11* et *KIF1C* n'a donc pas permis d'identifier des mutations pathologiques chez un échantillon de nos participants.

Chapitre 4 : Exclusion de la région candidate

Afin de confirmer si la région de partage d'haplotype est bien celle où loge le gène muté dans nos familles, une analyse de liaison génétique fut effectuée auprès des familles les plus informatives.

Pour ce faire, le logiciel simwalk2 v2.91 (Sobel, Sengul et al. 2001) a fourni des *LOD score* en multipoint pour les marqueurs SNP chez 3 des plus grosses familles : F1, F6 et F2 (Figure 4). L'ordre des marqueurs et les distances génétiques entre eux ont été fournis par deCODE genetics (Reykjavik, Isl) et UCSC (<http://genome.ucsc.edu>, May 2009 assembly). Les fréquences alléliques ont été considérées égales. Le phénotype SPAX2 a, quant à lui, été analysé comme un trait autosomique récessif avec une pénétrance de 100%. Les fichiers utilisables par simwalk2 furent générés par Méga2 v4.0 (Mukhopadhyay, Almasy et al. 2005).

À la table V est identifié le *LOD score* maximal ainsi que le nom du marqueur où il fut enregistré, et ce, pour chacune des 3 plus grosses familles de l'étude.

Un *LOD score* est défini comme la probabilité de co-transmission de deux allèles, ou marqueurs SNP, dans une descendance. Il quantifie la liaison génétique; c'est le logarithme du rapport de probabilités d'observation et de transmission de deux loci dans une même famille (Griffiths 1996). Le *LOD score* peut alors être utilisé pour établir ou exclure la co-ségrégation d'un ou de plusieurs marqueurs avec le locus pathologique présumé dans une famille (Kong and Cox 1997). Une liaison génétique est considérée significative lorsque le *LOD score*, ou le cumulatif des *score* obtenus, est supérieur ou égal à 3. À l'opposé, une liaison peut être exclue si le *LOD score* est inférieur à -2 (Griffiths 1996).

Entre les marqueurs rs9900036 et rs7222052, sur le chromosome 17, se trouve un haplotype long de 70 SNP partagé par 10 atteints participant à l'étude (Figure 7; Annexe III), mais ce dernier est aussi présent chez 3 de leurs apparentés non-atteints. Le fait que cette région chevauchait la région candidate de SPAX2 soulevait la possibilité que cette région était bien la bonne et que possiblement, une non-pénétrance expliquait la présence du même haplotype chez des participants qui n'avaient pas formellement été examinés.

Une analyse de liaison génétique fut donc complétée. Les $LOD\ score_{max}$ (Table V) ont des valeurs entre 0 et 1 et la majorité des valeurs de $LOD\ score$ n'est pas de -2 (Figure 11). Par conséquent, on ne peut définitivement exclure ce locus; la liaison est seulement clairement non-significative.

En fait, les valeurs négatives proviennent de F1 et F6 – F6 étant une famille possédant des non-atteints homozygotes – tandis que F2 est la famille avec le plus de $LOD\ score$ positifs. Il est à noter que le frère et la sœur atteints de F2 sont homozygotes pour une région de 2,5 Mb et la région candidate choisie faisait 200 kb. Il est donc possible que cette famille soit la seule liée à ce locus. Si nous acceptions cette conclusion, la définition d'un autre intervalle candidat plus long serait possible.

En définitive, l'intervalle candidat qu'on avait identifié entre les marqueurs rs9900036 et rs7222052 doit être un haplotype plus fréquent dans la population canadienne-française.

Ce fait fut vérifié dans une cohorte indépendante de témoins comptant 82 individus; l'haplotype homozygote qui nous intéresse y est observé 4 fois (soit une fréquence de 4,9%).

Effectivement, ce nombre est relativement élevé et prouve que l'haplotype est présent également chez les Canadiens français non-atteints. D'ailleurs, le partage de plus ou moins longues régions d'homozygotie est chose commune dans les populations où le taux d'apparentement éloigné est élevé (Broman and Weber 1999; Gibson, Morton et al. 2006; Li, Ho et al. 2006; Wang, Haynes et al. 2009), comme c'est le cas au Québec.

Nous concluons donc que le partage de cet haplotype dans la région de SPAX2 dans nos familles est le fruit du hasard, quoi que nous ne pouvons exclure compétemment que la famille F2 soit liée à cette région. Ceci soulève aussi la possibilité que le groupe franco-marocain ait aussi retenu une région où la diversité allélique est diminuée au point de mener à une liaison erronée, et ce, malgré le $LOD\ score$ maximum de 3.21 publié (Bousslam, Bouhouche et al. 2007). Ceci est d'autant plus probable que, quatre ans depuis la publication originale, le gène muté n'a toujours pas été publié.

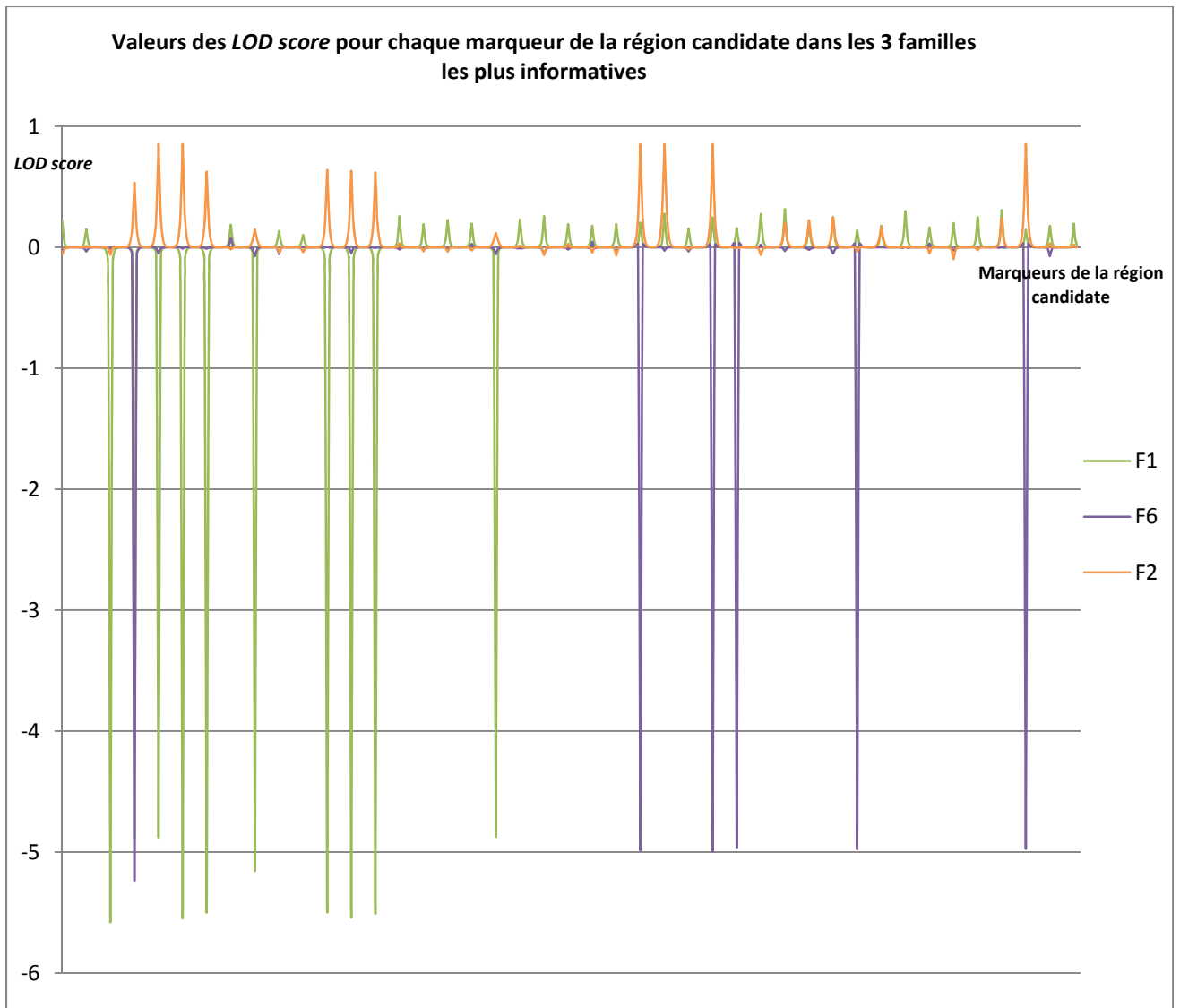


Figure 11 : Graphique des valeurs de *LOD score* pour la région candidate pour F1, F6 et F2. La région candidate est longue de 70 marqueurs SNP entre les marqueurs rs9900036 et rs7222052 – localisation physique de 4,738,911-4,956,043 sur le chromosome 17 (Annexe III). L'analyse fut faite à l'aide du logiciel simwalk2 v2.91 (Sobel, Sengul et al. 2001). L'ordre des marqueurs et les distances génétiques entre eux ont été fournis par deCODE genetics (Reykjavik, Isl) et UCSC (<http://genome.ucsc.edu>, May 2009 assembly). Les fréquences alléliques ont été considérées égales. Le phénotype SPAX2 a, quant à lui, été analysé comme un trait autosomique récessif avec une pénétrance de 100%.

Chapitre 5 : Discussion, conclusion et perspective

Les ataxies héréditaires sont un groupe de désordres très hétérogène aux phénotypes cliniques souvent très convergents. Une ataxie héréditaire consiste en un syndrome causant une perte de coordination des mouvements volontaires, un sens de l'équilibre déficient et une démarche difficile souvent liés à une neuro-dégénération et autres dysfonctions cérébelleuses (Albin 2003). Aucun symptôme n'est donc caractéristique uniquement à une forme d'ataxie. Par contre, chaque ataxie héréditaire possède un registre de symptômes plus ou moins constant dont une revue est présente en page 1 à 34.

Les ataxies héréditaires ont des causes multiples allant des mutations inactivatrices de protéine pouvant causer un stress oxydatif à une mutation causant un gain de fonction toxique pour une protéine et passant par celles causant des dommages à un transporteur transmembranaire entre autres (Taroni and DiDonato 2004). Cependant, un consensus établit les classe selon leur mode de transmission (De Michele, Coppola et al. 2004; Finsterer 2009).

Il n'existe aucun traitement définitif pour les ataxies héréditaires, seulement des traitements symptomatiques de soutien (Finsterer 2009). Pour cette raison, les découvertes sur ces maladies sont importantes pour la compréhension afin de procurer à la population un service clinique approprié et un conseil génétique efficace (White, Leib et al. 2010).

Les recherches sur ces graves maladies neurologiques sont relativement abondantes et la prévalence mondiale reportée de toutes les ataxies héréditaires est de 6/100 000, bien que ce nombre soit très variable entre régions différentes (Finsterer 2009).

L'ARSACS est l'ataxie héréditaire la plus fréquente au Québec, en particulier dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, avec une prévalence de 1/1952 (Laberge, Michaud et al. 2005). Également, la maladie ARCA1 et ses nombreuses mutations dans *SYNE1*, n'a jamais été observée à l'extérieur du Québec et elle est la 3^e ataxie héréditaire la plus fréquente chez les Canadiens français (Dupre, Bouchard et al. 2007; Dupre, Chrestian et al. 2008). Ces deux exemples parmi tant d'autres et leur fréquence chez les Canadiens français démontrent bien la particularité de la structure génétique de cette population (Laberge, Michaud et al. 2005). Les mutations trouvées

dans la population canadienne-française du Québec sont caractéristiques et très souvent uniques (Laberge, Michaud et al. 2005).

Les Canadiens français représentent environ les six septième de la population québécoise. Cette population descend d'un nombre restreint de pionniers français venus coloniser un nouveau territoire, la Nouvelle-France, de 1608 à 1759 (Charbonneau 1987). Son accroissement a été rapide et fait dans un relatif isolement, phénomène connu sous le terme de *La revanche des berceaux* (Charbonneau 1987; Laberge, Michaud et al. 2005). Par conséquent, la structure génétique de la population canadienne-française québécoise a été le siège d'un effet fondateur initiale important pour l'ensemble de la population qui s'est fractionnée et amplifiée au niveau des régions (Boleda 1983; Charbonneau 1987; De Braekeleer 1990; Gagnon and Heyer 2001; Scriver 2001; Laberge, Michaud et al. 2005; Vezina 2005; Moreau, Vezina et al. 2007; Moreau, Vezina et al. 2011).

Quand on parle de l'effet fondateur au Québec, on pense surtout aux nombreuses maladies héréditaires y étant présentes, ce qui pourrait laisser entrevoir une certaine homogénéité génétique. Pourtant, la variabilité génétique québécoise est grande (Gagnon and Heyer 2001; Moreau, Vezina et al. 2007) et la consanguinité y est faible (Vezina 2005). L'apparemment éloigné au Québec est, par contre, très fort dû à son effet fondateur ce qui confère à la population sa structure particulière (De Braekeleer 1990; Vezina 2005).

La population acadienne est également canadienne-française et victime d'un effet fondateur après une colonisation française au 17^e siècle (Scriver 2001). Sa structure génétique est étroitement liée à celle du Québec bien que très différente (Laberge, Michaud et al. 2005). Néanmoins, la population québécoise gaspésienne et celle canadienne-française de l'Acadie ont beaucoup de points en commun (Scriver 2001; Moreau, Vezina et al. 2007) puisque les Acadiens ont été les pionniers de la Gaspésie (Moreau, Vezina et al. 2011).

Une nouvelle forme d'ataxie spastique héréditaire récessive plus légère semble partagée par des cas canadiens-français. En fait, plusieurs cas d'ataxie héréditaire récessive de nature inconnue chez les Canadiens français possédant des symptômes convergents ont été notés chez certains patients. Ils ont donc été recrutés pour cette étude. La plupart des participants avaient d'ailleurs déjà été testés négativement pour le dépistage de diverses ataxies connues.

Les symptômes les plus fréquents, outre l'ataxie, sont la dysarthrie et la spasticité au sein de la cohorte de sujets sélectionnés (voir la Table IV pour une liste plus complète des symptômes secondaires par individus).

Le locus d'une ataxie autosomique récessive, SPAX2, a été découvert en 2007 (Bousslam, Bouhouche et al. 2007). Elle consiste en une ataxie cérébelleuse progressive avec spasticité et dysarthrie se développant à l'adolescence, phénotype très semblable à nos cas canadiens-français.

En outre, certaines maladies récessives mendéliennes sont plus courantes dans la population canadienne-française (Barbeau, Roy et al. 1984; Smith, Pelias et al. 1992; Laberge, Michaud et al. 2005; Dupre, Bouchard et al. 2007; Dupre, Chrestian et al. 2008) puisque, de par le fort taux d'apparement, les régions d'homozygotie sont plus longues – elles sont dites identique par descendance (IBD) – permettant aux allèles récessifs délétères de s'exprimer (Moreau, Vezina et al. 2007). Une stratégie de clonage positionnel (Sheffield, Nishimura et al. 1995) avec cartographie par homozygotie (Lander and Botstein 1987) est efficace dans ce type de population. Elle peut permettre l'identification d'une région d'ADN candidate pour être porteuse d'une mutation ancestrale.

Cette technique de cartographie fut appliquée aux 61 patients canadiens-français recrutés pour ce projet. Ainsi, il fut découvert que 10 des individus atteints (Table IV) possèdent une région d'homozygotie partagée sur le chromosome 17p13. Cette région candidate s'étend sur 200 kb (kilobase), soit du marqueur rs9900036 à rs7222052 (Figure 7). Un locus chevauchant cette région avait déjà été identifié chez 4 familles nord-africaines et nommé SPAX2 (Bousslam, Bouhouche et al. 2007).

L'intervalle d'intérêt identifié précédemment, entre les marqueurs rs9900036 à rs7222052, contient 18 gènes candidats (Figure 8). Deux gènes parmi ceux-ci furent sélectionnés pour être alignés et séquencés : *SLC25A11* ([NM_003562](#)) et *KIF1C* ([NM_006612.5](#)).

Pour le gène sélectionné *SLC25A11*, seules les 8 séquences exoniques furent séquencées. Aucune mutation n'a été découverte, mais deux variants déjà répertoriés chez UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis) furent identifiés, soit [rs1060431](#) et [rs3842710](#) (Table VI).

Quant au gène *KIF1C*, les 23 exons et les 5 introns, soit la totalité de sa séquence génomique fut séquencée. Aucune mutation n'a été découverte, seulement 3 variants génomiques répertoriés chez UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis): [rs11658587](#), [rs346828](#) et [rs346827](#). À l'exon 2, un variant non-répertorié fut identifié dans une région non-codante. Ce variant est présent chez 15 individus contrôles sur 25; il ne peut donc être considéré comme la mutation causant SPAX2 mais tout au plus comme une variation génomique commune chez les Canadiens français (Table VII).

Les arbres généalogiques trop peu profonds qu'on possède sur les familles ne permettent pas d'établir des liaisons d'apparentement entre elles. Par contre, nos analyses démontrent bien que les 10 individus constituant la cohorte canadienne-française partagent le même haplotype, entre les marqueurs SNP rs9900036 à rs7222052 (Figure 7), ce qui laisserait suggérer leurs liens plus ou moins éloignés.

Puis, les familles F2 et F3 (Figure 4) possèdent le même patronyme indiquant une parenté peut-être plus récente. De même, tous les patronymes de la cohorte sont d'origine acadienne en suggérant une ascendance à tout le moins partiellement acadienne.

Ces faits, jumelés aux phénotypes cliniques convergents des individus atteints constituant la cohorte (Table IV), semblent identifier un groupe canadien-français atteint de SPAX2 pour la première fois à notre connaissance.

Cependant, l'analyse de liaison génétique avec des *LOD score* en multipoint pour la région candidate supporte une exclusion de liaison dans 2 de 3 de nos familles les plus informatives (Table V; Figure 11). Tel qu'indiqué au chapitre 4, les valeurs plus souvent négatives de *LOD score* permettent d'exclure qu'elles soient liées à l'intervalle candidat long de 70 marqueurs SNP entre les marqueurs rs9900036 et rs7222052 – localisation physique de 4,738,911-4,956,043 – sur le chromosome 17 (Annexe III). Ceci reflète la présence de 3 non-atteints homozygotes pour cet haplotype dans les familles F1 et F6.

En résumé, l'intervalle candidat long de 70 marqueurs SNP entre les marqueurs rs9900036 et rs7222052 n'est pas porteur de la mutation causant l'ataxie héréditaire dont sont atteints les participants. L'absence d'autres régions de partage d'haplotype important dans le génome entre les cas suggère que les participants ne souffrent pas de la même ataxie (Annexe IV).

Nous concluons donc qu'il reste encore un ou plusieurs gènes mutés responsables d'ataxies spastiques plus légères au Québec à identifier. Cette étude démontre que l'étude du partage de petits haplotypes dans cette population mène plus souvent qu'autrement à l'identification de régions de peu de diversité allélique, et donc communes dans la population. Une stratégie complémentaire qui pourrait permettre d'identifier les mutations chez ces malades serait de combiner les données d'homozygotie d'haplotypes phasés et partagés avec celles de séquençages exomiques (Kuhlenbaumer, Hullmann et al. 2011). Cette analyse croisée entre malades pourrait mener à l'identification des variants partagés par certains malades. Il reste donc encore un travail substantiel d'identification de gènes mutés pour des maladies orphelines au Québec.

Annexes :

Annexe I: Amorces de *SLC25A11* tirées de UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis)

	<i>Amorces forward</i>	<i>Amorces reverse</i>
SLC25A11_Exon1	CTCCTTCAGCTCCGCCTTAC	TCACTGCAACAGACCCAGAG
SLC25A11_Exon2-3	CAGGCCCTGACCTTTGTAAC	GGAAGGCCAGAACAGGTAAAC
SLC25A11_Exon4-6	TTTACCTGTTCTGGCCTTCC	CCGCATGTTCTGGATTCTG
SLC25A11_Exon7	GTGGACATTGCCAAGACCC	ACCCAGCTGCCTTCACAC
SLC25A11_Exon8_1	CCTGGGAAAGGTGTGAAGG	AGCCAAGGACAGAGAAATCAC
SLC25A11_Exon8_2	TGGACCCCTCTATTTATTTC	CCAGTTCCTATTCTCCAGCTTC

Annexe II : Amorces de *KIF1C* tirées de la banque de données d'UCSC (<http://genome.ucsc.edu/>, 2009 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis)

	<i>Amorces forward</i>	<i>Amorces reverse</i>
KIF1C_Exon1	CGTTGCCCTTTAACAAGAG	AAGCTGGCTCAGGAAGAACA
KIF1C_Intron1	CGCCAGTATCCTCCTTGTA	AAGAGACAGGGTGGGAACT
KIF1C_Exon2	GGGGAATTTGAGGACAGTT	TCTTACATCTCCCCAGAG
KIF1C_Exon3-4	CTCTGGGGAGATGTGAAGA	GTCCTTACCACCCAAGGAT
KIF1C_Exon5	GATAGGATCCTTGGGGTGGT	AACCCCTGCTACAGCCTTGA
KIF1C_Exon6-7-8	GGAATAACCCCTCCCTCAAG	CCATGTCAGTGTCCCTGTTG
KIF1C_Exon9	CAACAGGACAGTGACATGG	ATGTGATCCACTCCGCTTC
KIF1C_Exon10-11-12	GTGTTGTGGGCTGTATGTGG	CCTCTGAACTCCTGGCACTC
KIF1C_Exon13	GAGTGCCAGGAGTTCAGAGG	TCTGCCCTCTGGGATAAAAA
KIF1C_Intron13	TTTTTATCCCAGAGGGCAGA	CCTAGGTGGGGCTAGGTGTG
KIF1C_Exon14-15-16	CACACCTAGCCCCACCTAAG	GCCTCTTTTCTAGGCATCCA
KIF1C_Exon17	CGCTCCCTTTCTCCTTTCT	ATGTGGCTAACCCCTCAGCAG
KIF1C_Exon18	AGCCTCTGCTTTTGGGGTAT	AATCCCACTCTGGCTCAC
KIF1C_Exon19-20-21	AATCTTCCCTTCCTCTGC	GAGCACTGCACTCGGACTC
KIF1C_Intron21	CCTGAGTCCGAGTGCAGTG	TGTAGTGAGACCCCACTC
KIF1C_Exon22a	GAGGTGGGGTCTCACTACA	CTTCTCCTCGCTACAGTG
KIF1C_Exon22b	TCGCAGGGTTATCAGATCC	AGTTGCAGTGAGCCGAGATT
KIF1C_Exon23a	AATCTCGGCTCACTGCAACT	GCTGGGGATAAGAGTTGTGC
KIF1C_Exon23b	GCCCCAAAAGCACAACTCTT	GACCTGTGCCATTGCCTTAT
KIF1C_Intron16	CCTGAGCAGCTTCTTGCTTA	CATGCCCTCCCTACTG
KIF1C_Intron18	CTGCTGGGGAGGATAGAGGT	TTAGACCCTGGAGGAAGGTG

**Annexe III : Génotypes et positions des 70 marqueurs SNP formant l'haplotype de l'intervalle
candidat**

Marqueurs	Chr.	Positions	Génotypes	Marqueurs	Chr.	Positions	Génotypes
rs9900036	17	4685828	AA	rs238238	17	4797121	BB
rs12450045	17	4688779	BB	rs238239	17	4797325	BB
rs11651691	17	4691480	BB	rs11650939	17	4801357	BB
rs8077399	17	4696488	AA	rs2871188	17	4802494	BB
rs8072531	17	4698918	AA	rs12451097	17	4803685	BB
rs9904177	17	4702081	AA	rs238224	17	4804132	BB
rs9891959	17	4703962	AA	rs452825	17	4814938	BB
rs16954223	17	4708223	AA	rs238230	17	4816289	BB
rs8078173	17	4709738	AA	rs16942615	17	4816352	AA
rs9895272	17	4713079	AA	rs17633650	17	4817169	BB
rs8078776	17	4724664	AA	rs16942622	17	4818959	AA
rs11556635	17	4737061	BB	rs11078541	17	4824173	AA
rs2302319	17	4738081	BB	rs238234	17	4824541	BB
rs1053754	17	4742066	BB	rs17707070	17	4825055	BB
rs4790235	17	4746831	BB	rs238233	17	4826705	AA
rs3966782	17	4747876	AA	rs2286010	17	4830503	BB
rs3760490	17	4748704	BB	rs426475	17	4832679	AA
rs7214776	17	4752392	AA	rs471064	17	4839256	AA
rs9905341	17	4753246	AA	rs17707385	17	4845287	AA
rs8081611	17	4754140	AA	rs2240289	17	4845850	AA
rs9914087	17	4772571	BB	rs8065871	17	4847434	BB
rs2243086	17	4774988	BB	rs3786044	17	4852041	AA
rs2243087	17	4775088	BB	rs376713	17	4858126	BB
rs2243093	17	4776674	AA	rs377623	17	4859181	BB
rs6065	17	4777160	BB	rs238282	17	4862852	AA
rs6066	17	4777452	BB	rs35748479	17	4866849	BB
rs13306412	17	4778938	BB	rs1056626	17	4872277	BB
rs2243110	17	4779462	BB	rs346820	17	4876556	BB
rs2243102	17	4779892	AA	rs2304445	17	4877621	BB
rs400688	17	4780673	BB	rs16954357	17	4878691	BB
rs238247	17	4786512	AA	rs3744704	17	4878925	BB
rs11871232	17	4786789	AA	rs10445262	17	4883900	AA
rs1567238	17	4788196	BB	rs398635	17	4887048	AA
rs7223795	17	4788593	BB	rs8072032	17	4895930	AA
rs4790714	17	4793207	AA	rs7222052	17	4896517	BB

**Annexe IV : Tailles et positions chromosomiques de régions de plus de 1,5 Mb d'homozygotie
pour les individus participant à l'étude**

chr.	F1-11	F2-2	F2-4	F3-1	F4-1	F5-2	F6-5	F6-7	F7-2	F8-1
1				13,1 à 87,806,260; 9,5 (191,150,000)		1,3 (84,980,680)				
2		1,9 (81,212,500)	6,9 (89,658,950)							1,6 (130,250,800)
3	19,8 (77,781,140)* 17,2 (4,888,550)						5,7 (168,736,300)	7,1 (168,737,900)		
4	17,4 (69,249,300)									
5	5,7 (44,417,460) 17,2 (77,930,530)			1,5 (130,275,000)	1,5 (101,125,100)					
6	10,7 (1,654,290)			12,4 (90,021,200)			10,2 (127,353,300) 6,4 (152,529,600)	15,1 (138,142,800)		
7	3,6 (2,233,648) 8,8 (141,687,400)					5,9 (57,409,700)				2,0 (117,331,400)
8	5,8 (42,587,500)									6,0 à (43,689,350)
9	5,3 (131,700,000)					2,9 (91,667,920)	1,5 (137,513,700)	1,7 (132,261,800)		
10				12,3 (2,514,044)		1,5 (73,515,890)				
11				1,6 (38,250,120)			1,7 (19,920,220) 3,0 (21,728,960) 2,1 (26,004,030) 4,3 (28,146,210) 7,5 (33,348,230) 7,3 (47,398,09)	16,5 (19,920,220) 1,8 (36,489,060) 5,6 (38,353,460)	2,6 (65,317,200)	2,6 (37,640,230)
12	1,6 (85,083,640)						2,8 (34,085,480)	3,1 (34,398,240)		
13										1,5 (54,490,390)
14	6,5 (75,941,650) 3,5 (84,293,610)			3,5 (47,959,940)						
15	2,3 (40,183,580)									
16										1,6 (65,534,940)
17	4,0 (46,801,430) 16,6 (50,909,760)	2,5 (4,638,112)	2,5 (4,638,112)				1,7 (4,335,358)			
18										
19										
20					2,2 (31,979,680)					
21										
22						2,0 (39,157,260)				

* : 19,8 Mb à partir de 77,781,140; la position sur la carte physique est tirée de UCSC
(<http://genome.ucsc.edu/>, 2006 assembly; Santa-Cruz, CA, États-Unis)

Bibliographie :

- Abou-Sleymane, G., F. Chalmel, et al. (2006). "Polyglutamine expansion causes neurodegeneration by altering the neuronal differentiation program." Human molecular genetics **15**(5): 691-703.
- Alberts, B. (2004). Biologie moléculaire de la cellule. Paris, Flammarion Médecine-Sciences.
- Albertyn, C., Murphy, R. P., Rolfs, A. and Lakhani, A. (2010). "POG03 identification of a novel SCA 14 mutation in an Irish family." Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry **81**: e48.
- Albin, R. L. (2003). "Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update." Current opinion in neurology **16**(4): 507-514.
- Alper, G. and V. Narayanan (2003). "Friedreich's ataxia." Pediatric neurology **28**(5): 335-341.
- Andersen, J. K. (2004). "Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?" Nature medicine **10 Suppl**: S18-25.
- Anesi, L., P. de Gemmis, et al. (2011). "Two novel homozygous SACS mutations in unrelated patients including the first reported case of paternal UPD as an etiologic cause of ARSACS." Journal of molecular neuroscience : MN **43**(3): 346-349.
- Anheim, M., D. Chaigne, et al. (2008). "[Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: study of a family and review of the literature]." Revue neurologique **164**(4): 363-368.
- Assoum, M., M. A. Salih, et al. (2010). "Rundataxin, a novel protein with RUN and diacylglycerol binding domains, is mutant in a new recessive ataxia." Brain : a journal of neurology **133**(Pt 8): 2439-2447.
- Baala, L., S. Romano, et al. (2007). "The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome." American journal of human genetics **80**(1): 186-194.
- Bahl, S., K. Viridi, et al. (2005). "Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population." Annals of human genetics **69**(Pt 5): 528-534.
- Barbeau, A., M. Roy, et al. (1984). "Recessive ataxia in Acadians and "Cajuns"." The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques **11**(4 Suppl): 526-533.
- Bielas, S. L., J. L. Silhavy, et al. (2009). "Mutations in INPP5E, encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase E, link phosphatidylinositol signaling to the ciliopathies." Nature genetics **41**(9): 1032-1036.
- Boleda, M. (1983). Les migrations au Canada sous le régime français. Montréal, Université de Montréal.
- Bomar, J. M., P. J. Benke, et al. (2003). "Mutations in a novel gene encoding a CRAL-TRIO domain cause human Cayman ataxia and ataxia/dystonia in the jittery mouse." Nature genetics **35**(3): 264-269.
- Bomont, P., M. Watanabe, et al. (2000). "Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33-34, and with

- hearing impairment and optic atrophy to 6p21-23." European journal of human genetics : **EJHG 8**(12): 986-990.
- Bouhlal, Y., G. El Euch-Fayeche, et al. (2009). "A novel SACS gene mutation in a Tunisian family." Journal of molecular neuroscience : **MN 39**(3): 333-336.
- Bousslam, N., A. Bouhouche, et al. (2007). "A novel locus for autosomal recessive spastic ataxia on chromosome 17p." Human genetics **121**(3-4): 413-420.
- Breckpot, J., Y. Takiyama, et al. (2008). "A novel genomic disorder: a deletion of the SACS gene leading to spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay." European journal of human genetics : **EJHG 16**(9): 1050-1054.
- Breedveld, G. J., B. van Wetten, et al. (2004). "A new locus for a childhood onset, slowly progressive autosomal recessive spinocerebellar ataxia maps to chromosome 11p15." Journal of medical genetics **41**(11): 858-866.
- Brkanac, Z., M. Fernandez, et al. (2002). "Autosomal dominant sensory/motor neuropathy with Ataxia (SMNA): Linkage to chromosome 7q22-q32." American journal of medical genetics **114**(4): 450-457.
- Brkanac, Z., D. Spencer, et al. (2009). "IFRD1 is a candidate gene for SMNA on chromosome 7q22-q23." American journal of human genetics **84**(5): 692-697.
- Broman, K. W. and J. L. Weber (1999). "Long homozygous chromosomal segments in reference families from the centre d'Etude du polymorphisme humain." American journal of human genetics **65**(6): 1493-1500.
- Browning, B. L. and S. R. Browning (2009). "A unified approach to genotype imputation and haplotype-phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals." American journal of human genetics **84**(2): 210-223.
- Burmeister, M., Li, S., Leigh, R. J., Besselova, I., Weber, J. and Swartz, B. E. (2002). "A new recessive syndrome of cerebellar ataxia with saccadic intrusions maps to 1p36." American journal of human genetics **71**: A528.
- Cader, M. Z., J. L. Steckley, et al. (2005). "A genome-wide screen and linkage mapping for a large pedigree with episodic ataxia." Neurology **65**(1): 156-158.
- Campbell, N. A. and R. Mathieu (1995). Biologie. Saint-Laurent, Québec, Éditions du Renouveau pédagogique.
- Cantagrel, V., J. L. Silhavy, et al. (2008). "Mutations in the cilia gene ARL13B lead to the classical form of Joubert syndrome." American journal of human genetics **83**(2): 170-179.
- Carr, I. M., K. J. Flintoff, et al. (2006). "Interactive visual analysis of SNP data for rapid autozygosity mapping in consanguineous families." Human mutation **27**(10): 1041-1046.
- Charbonneau, H. (1987). Naissance d'une population : les Français établis au Canada au XVIIe siècle. Paris Montréal, Institut national d'études démographiques ; Presses de l'Université de Montréal.
- Chen, D. H., Z. Brkanac, et al. (2003). "Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia." American journal of human genetics **72**(4): 839-849.
- Chen, Y. Z., C. L. Bennett, et al. (2004). "DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4)." American journal of human genetics **74**(6): 1128-1135.

- Christodoulou, K., F. Deymeer, et al. (2001). "Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity." Neurogenetics **3**(3): 127-132.
- Chung, M. Y., Y. C. Lu, et al. (2003). "A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA22) linked to chromosome 1p21-q23." Brain : a journal of neurology **126**(Pt 6): 1293-1299.
- Clark, A. G. (1999). "The size distribution of homozygous segments in the human genome." American journal of human genetics **65**(6): 1489-1492.
- Clarkson, Y. L., T. Gillespie, et al. (2010). "Beta-III spectrin mutation L253P associated with spinocerebellar ataxia type 5 interferes with binding to Arp1 and protein trafficking from the Golgi." Human molecular genetics **19**(18): 3634-3641.
- Cleaver, J. E. (1990). "Do we know the cause of xeroderma pigmentosum?" Carcinogenesis **11**(6): 875-882.
- Cleaver, J. E., L. H. Thompson, et al. (1999). "A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy." Human mutation **14**(1): 9-22.
- Coene, K. L., R. Roepman, et al. (2009). "OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin." American journal of human genetics **85**(4): 465-481.
- Crisuolo, C., S. Banfi, et al. (2004). "A novel mutation in SACS gene in a family from southern Italy." Neurology **62**(1): 100-102.
- Dalski, A., J. Atici, et al. (2005). "Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias." European journal of human genetics : EJHG **13**(1): 118-120.
- David, G., N. Abbas, et al. (1997). "Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion." Nature genetics **17**(1): 65-70.
- De Amicis, A., M. Piane, et al. (2011). "Role of senataxin in DNA damage and telomeric stability." DNA repair **10**(2): 199-209.
- De Braekeleer, M. (1990). "Homogénéité génétique des Canadiens-Français du Québec: mythe ou réalité?" Cahier québécois de démographie **19**: 29-48.
- de Coo, I. F., H. J. Smeets, et al. (1996). "Isolated case of mental retardation and ataxia due to a de novo mitochondrial T8993G mutation." American journal of human genetics **58**(3): 636-638.
- De Michele, G., G. Coppola, et al. (2004). "A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe?" Journal of neurology **251**(8): 913-922.
- De Vos, K. J., A. J. Grierson, et al. (2008). "Role of axonal transport in neurodegenerative diseases." Annual review of neuroscience **31**: 151-173.
- de Vries, B., H. Mamsa, et al. (2009). "Episodic ataxia associated with EAAT1 mutation C186S affecting glutamate reuptake." Archives of neurology **66**(1): 97-101.
- Delague, V., C. Bareil, et al. (2001). "Nonprogressive autosomal recessive ataxia maps to chromosome 9q34-9qter in a large consanguineous Lebanese family." Annals of neurology **50**(2): 250-253.
- Delague, V., C. Bareil, et al. (2002). "A new autosomal recessive non-progressive congenital cerebellar ataxia associated with mental retardation, optic atrophy, and skin abnormalities (CAMOS) maps to chromosome 15q24-q26 in a large consanguineous Lebanese Druze Family." Neurogenetics **4**(1): 23-27.

- Delous, M., L. Baala, et al. (2007). "The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome." Nature genetics **39**(7): 875-881.
- Delplanque, J., D. Devos, et al. (2008). "Slowly progressive spinocerebellar ataxia with extrapyramidal signs and mild cognitive impairment (SCA21)." Cerebellum **7**(2): 179-183.
- Di Bella, D., F. Lazzaro, et al. (2010). "Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28." Nature genetics **42**(4): 313-321.
- Dorner, C., T. Ciossek, et al. (1998). "Characterization of KIF1C, a new kinesin-like protein involved in vesicle transport from the Golgi apparatus to the endoplasmic reticulum." The Journal of biological chemistry **273**(32): 20267-20275.
- Dudding, T. E., K. Friend, et al. (2004). "Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus." Neurology **63**(12): 2288-2292.
- Duplessis, C. (2001). Les discours des acadiens sur leur identité collective: une analyse sociologique, Université Laval.
- Dupre, N., J. P. Bouchard, et al. (2007). "[Mutations in SYNE-1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia]." Medecine sciences : M/S **23**(3): 261-262.
- Dupre, N., N. Chrestian, et al. (2008). "Ataxies, paraparésies spastiques et neuropathies héréditaires fréquentes dans l'Est du Canada." Revue Neurologique.
- Durr, A. (2010). "Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond." Lancet neurology **9**(9): 885-894.
- Edener, U., V. Bernard, et al. (2011). "Two dominantly inherited ataxias linked to chromosome 16q22.1: SCA4 and SCA31 are not allelic." Journal of neurology.
- Edener, U., J. Wollner, et al. (2010). "Early onset and slow progression of SCA28, a rare dominant ataxia in a large four-generation family with a novel AFG3L2 mutation." European journal of human genetics : EJHG **18**(8): 965-968.
- Elden, A. C., H. J. Kim, et al. (2010). "Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS." Nature **466**(7310): 1069-1075.
- Escayg, A., M. De Waard, et al. (2000). "Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia." American journal of human genetics **66**(5): 1531-1539.
- Ferland, R. J., W. Eyaid, et al. (2004). "Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AH11 in Joubert syndrome." Nature genetics **36**(9): 1008-1013.
- Finsterer, J. (2009). "Ataxias with autosomal, X-chromosomal or maternal inheritance." The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques **36**(4): 409-428.
- Finsterer, J. (2009). "Mitochondrial ataxias." The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques **36**(5): 543-553.
- Flejter, W. L., L. D. McDaniel, et al. (1992). "Correction of xeroderma pigmentosum complementation group D mutant cell phenotypes by chromosome and gene

- transfer: involvement of the human ERCC2 DNA repair gene." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **89**(1): 261-265.
- Fogel, B. L. and S. Perlman (2007). "Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias." Lancet neurology **6**(3): 245-257.
- Gagnon, A. and E. Heyer (2001). "Fragmentation of the Quebec population genetic pool (Canada): evidence from the genetic contribution of founders per region in the 17th and 18th centuries." American journal of physical anthropology **114**(1): 30-41.
- Gao, R., T. Matsuura, et al. (2008). "Instability of expanded CAG/CAA repeats in spinocerebellar ataxia type 17." European journal of human genetics : EJHG **16**(2): 215-222.
- Gerards, M., B. van den Bosch, et al. (2010). "Nonsense mutations in CABC1/ADCK3 cause progressive cerebellar ataxia and atrophy." Mitochondrion **10**(5): 510-515.
- Gibson, J., N. E. Morton, et al. (2006). "Extended tracts of homozygosity in outbred human populations." Human molecular genetics **15**(5): 789-795.
- Grewal, K. K., M. G. Stefanelli, et al. (2004). "A founder effect in three large Newfoundland families with a novel clinically variable spastic ataxia and supranuclear gaze palsy." American journal of medical genetics. Part A **131**(3): 249-254.
- Griffiths, A. J. F. (1996). An introduction to genetic analysis. New York, W.H. Freeman.
- Haacke, A., S. A. Broadley, et al. (2006). "Proteolytic cleavage of polyglutamine-expanded ataxin-3 is critical for aggregation and sequestration of non-expanded ataxin-3." Human molecular genetics **15**(4): 555-568.
- Han, D., R. Canali, et al. (2003). "Effect of glutathione depletion on sites and topology of superoxide and hydrogen peroxide production in mitochondria." Molecular pharmacology **64**(5): 1136-1144.
- Hara, K., A. Shiga, et al. (2008). "Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families." Neurology **71**(8): 547-551.
- Hellenbroich, Y., S. Bubel, et al. (2003). "Refinement of the spinocerebellar ataxia type 4 locus in a large German family and exclusion of CAG repeat expansions in this region." Journal of neurology **250**(6): 668-671.
- Higgins, J. J., D. H. Morton, et al. (1999). "Posterior column ataxia with retinitis pigmentosa (AXPC1) maps to chromosome 1q31-q32." Neurology **52**(1): 146-150.
- Higgins, J. J., L. T. Pho, et al. (1997). "Evidence for a new spinocerebellar ataxia locus." Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society **12**(3): 412-417.
- Hildebrandt, F., Heeringa, SF., Rüschen-dorf, F., Attanasio M, Nürnberg G, Becker C, Seelow D, Huebner N, Chernin G, Vlangos CN, Zhou W, O'Toole JF, Hoskins BE, Wolf MT, Hinkes BG, Chaib H, Ashraf S, Schoeb DS, Ovunc B, Allen SJ, Vega-Warner V, Wise E, Harville HM, Lyons RH, Washburn J, Macdonald J, Nürnberg P, Otto EA (2009). "A systematic approach to mapping recessive disease genes in individuals from outbred populations." PLoS Genetics **5**.
- Hirano, R., H. Interthal, et al. (2007). "Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy: consequence of a Tdp1 recessive neomorphic mutation?" The EMBO journal **26**(22): 4732-4743.

- Houlden, H., J. Johnson, et al. (2007). "Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11." Nature genetics **39**(12): 1434-1436.
- Iacobazzi, V., F. Palmieri, et al. (1992). "Sequences of the human and bovine genes for the mitochondrial 2-oxoglutarate carrier." DNA sequence : the journal of DNA sequencing and mapping **3**(2): 79-88.
- Ikeda, Y., R. S. Daughters, et al. (2008). "Bidirectional expression of the SCA8 expansion mutation: one mutation, two genes." Cerebellum **7**(2): 150-158.
- Ikeda, Y., K. A. Dick, et al. (2006). "Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5." Nature genetics **38**(2): 184-190.
- Imbrici, P., L. H. Eunson, et al. (2005). "Late-onset episodic ataxia type 2 due to an in-frame insertion in CACNA1A." Neurology **65**(6): 944-946.
- Iwaki, A., Y. Kawano, et al. (2008). "Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16." Journal of medical genetics **45**(1): 32-35.
- Jacquemont, S., R. J. Hagerman, et al. (2007). "Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1." Lancet neurology **6**(1): 45-55.
- Jen, J. C., H. Lee, et al. (2006). "Genetic heterogeneity of autosomal dominant nonprogressive congenital ataxia." Neurology **67**(9): 1704-1706.
- Jen, J. C., J. Wan, et al. (2005). "Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures." Neurology **65**(4): 529-534.
- Juncos, J. L., J. T. Lazarus, et al. (2011). "New clinical findings in the fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS)." Neurogenetics.
- Kabe, Y., M. Ohmori, et al. (2006). "Porphyrin accumulation in mitochondria is mediated by 2-oxoglutarate carrier." The Journal of biological chemistry **281**(42): 31729-31735.
- Kamada, S., S. Okawa, et al. (2008). "Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): novel compound heterozygous mutations in the SACS gene." Journal of neurology **255**(6): 803-806.
- Keeney, S., A. P. Eker, et al. (1994). "Correction of the DNA repair defect in xeroderma pigmentosum group E by injection of a DNA damage-binding protein." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **91**(9): 4053-4056.
- Kerber, K. A., J. C. Jen, et al. (2007). "A new episodic ataxia syndrome with linkage to chromosome 19q13." Archives of neurology **64**(5): 749-752.
- Kere, J. (2001). "Human population genetics: lessons from Finland." Annual review of genomics and human genetics **2**: 103-128.
- Kim, S. and A. Misra (2007). "SNP genotyping: technologies and biomedical applications." Annual review of biomedical engineering **9**: 289-320.
- Klebe, S., A. Durr, et al. (2005). "New mutations in protein kinase Cgamma associated with spinocerebellar ataxia type 14." Annals of neurology **58**(5): 720-729.
- Knight, M. A., D. Hernandez, et al. (2008). "A duplication at chromosome 11q12.2-11q12.3 is associated with spinocerebellar ataxia type 20." Human molecular genetics **17**(24): 3847-3853.
- Koeppen, A. H., J. A. Morral, et al. (2011). "The neuropathology of late-onset Friedreich's ataxia." Cerebellum **10**(1): 96-103.

- Koide, R., T. Ikeuchi, et al. (1994). "Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)." Nature genetics **6**(1): 9-13.
- Kong, A. and N. J. Cox (1997). "Allele-sharing models: LOD scores and accurate linkage tests." American journal of human genetics **61**(5): 1179-1188.
- Kostrzewa, M., T. Klockgether, et al. (1997). "Locus heterogeneity in Friedreich ataxia." Neurogenetics **1**(1): 43-47.
- Kuhlenbaumer, G., J. Hullmann, et al. (2011). "Novel genomic techniques open new avenues in the analysis of monogenic disorders." Human mutation **32**(2): 144-151.
- Kvistad, P. H., A. Dahl, et al. (1985). "Autosomal recessive non-progressive ataxia with an early childhood debut." Acta neurologica Scandinavica **71**(4): 295-302.
- Laberge, A. M., J. Michaud, et al. (2005). "Population history and its impact on medical genetics in Quebec." Clinical genetics **68**(4): 287-301.
- Lagier-Tourenne, C., M. Tazir, et al. (2008). "ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency." American journal of human genetics **82**(3): 661-672.
- Lalle, P., T. Nospikel, et al. (2002). "The founding members of xeroderma pigmentosum group G produce XPG protein with severely impaired endonuclease activity." The Journal of investigative dermatology **118**(2): 344-351.
- Lander, E. S. and D. Botstein (1987). "Homozygosity mapping: a way to map human recessive traits with the DNA of inbred children." Science **236**(4808): 1567-1570.
- Lash, L. H. (2006). "Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications." Chemico-biological interactions **163**(1-2): 54-67.
- Li, L.-H., S.-F. Ho, et al. (2006). "Long contiguous stretches of homozygosity in the human genome." Human mutation **27**(11): 1115-1121.
- Li, L., E. S. Bales, et al. (1993). "Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C." Nature genetics **5**(4): 413-417.
- Li, L., H. Saegusa, et al. (2009). "Deficit of heat shock transcription factor 1-heat shock 70 kDa protein 1A axis determines the cell death vulnerability in a model of spinocerebellar ataxia type 6." Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms **14**(11): 1253-1269.
- Lim, J., J. Crespo-Barreto, et al. (2008). "Opposing effects of polyglutamine expansion on native protein complexes contribute to SCA1." Nature **452**(7188): 713-718.
- Loeschke, V. (1987). Genetic constraints on adaptive evolution. Berlin ; New York, Springer-Verlag.
- Lopez-Gallardo, E., A. Solano, et al. (2009). "NARP syndrome in a patient harbouring an insertion in the MT-ATP6 gene that results in a truncated protein." Journal of medical genetics **46**(1): 64-67.
- Lorenzo, D. N., S. M. Forrest, et al. (2006). "Spinocerebellar ataxia type 20 is genetically distinct from spinocerebellar ataxia type 5." Neurology **67**(11): 2084-2085.
- Mancuso, M., M. Filosto, et al. (2004). "POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness." Neurology **62**(2): 316-318.
- Mancuso, M., M. Filosto, et al. (2004). "A novel mitochondrial tRNAPhe mutation causes MERRF syndrome." Neurology **62**(11): 2119-2121.
- Manto, M. U. (2005). "The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs)." Cerebellum **4**(1): 2-6.

- Mantuano, E., S. Romano, et al. (2010). "Identification of novel and recurrent CACNA1A gene mutations in fifteen patients with episodic ataxia type 2." Journal of the neurological sciences **291**(1-2): 30-36.
- Mariotti, C., A. Brusco, et al. (2008). "Spinocerebellar ataxia type 28: a novel autosomal dominant cerebellar ataxia characterized by slow progression and ophthalmoparesis." Cerebellum **7**(2): 184-188.
- Masutani, C., R. Kusumoto, et al. (1999). "The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase eta." Nature **399**(6737): 700-704.
- Matilla-Duenas, A., R. Goold, et al. (2008). "Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1." Cerebellum **7**(2): 106-114.
- Matsuura, T., P. Fang, et al. (2004). "Somatic and germline instability of the ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10." American journal of human genetics **74**(6): 1216-1224.
- Matsuura, T., Fang, P., Pearson, C. E., Jayakar, P., Ashizawa, T., Roa, B. B. and Nelson, D. L. (2008). "Interruptions in the Expanded ATTCT Repeat of Spinocerebellar Ataxia Type 10: Repeat Purity as a Disease Modifier." The American Journal of Human Genetics **78**(1): 125-129.
- McQuillan, R., A. L. Leutenegger, et al. (2008). "Runs of homozygosity in European populations." American journal of human genetics **83**(3): 359-372.
- Moreau, C., H. Vezina, et al. (2011). "When genetics and genealogies tell different stories-maternal lineages in Gaspesia." Annals of human genetics **75**(2): 247-254.
- Moreau, C., H. Vezina, et al. (2007). "[Founder effects and genetic variability in Quebec]." Medecine sciences : M/S **23**(11): 1008-1013.
- Morin, P. (2004). "SNPs in ecology, evolution and conservation." Trends in Ecology & Evolution **19**(4): 208-216.
- Mrisa, N., S. Belal, et al. (2000). "Linkage to chromosome 13q11-12 of an autosomal recessive cerebellar ataxia in a Tunisian family." Neurology **54**(7): 1408-1414.
- Mukhopadhyay, N., L. Almasry, et al. (2005). "Mega2: data-handling for facilitating genetic linkage and association analyses." Bioinformatics **21**(10): 2556-2557.
- Nakajima, K., Y. Takei, et al. (2002). "Molecular motor KIF1C is not essential for mouse survival and motor-dependent retrograde Golgi apparatus-to-endoplasmic reticulum transport." Molecular and cellular biology **22**(3): 866-873.
- Nei, M. M., T. and Chakraborty, R. (1975). "The bottleneck effect and genetic variability in populations." Evolution **29**: 10.
- Nicolas, E., Y. Poitelon, et al. (2010). "CAMOS, a nonprogressive, autosomal recessive, congenital cerebellar ataxia, is caused by a mutant zinc-finger protein, ZNF592." European journal of human genetics : EJHG **18**(10): 1107-1113.
- Nikali, K. a. L., T.; (2009) "Infantile-Onset Spinocerebellar Ataxia." GeneReviews - NCBI Bookshelf.
- Noor, A., C. Windpassinger, et al. (2008). "CC2D2A, encoding a coiled-coil and C2 domain protein, causes autosomal-recessive mental retardation with retinitis pigmentosa." American journal of human genetics **82**(4): 1011-1018.
- Ogawa, T., Y. Takiyama, et al. (2004). "Identification of a SACS gene missense mutation in ARSACS." Neurology **62**(1): 107-109.

- Onodera, Y., M. Aoki, et al. (2006). "Clinical features of chromosome 16q22.1 linked autosomal dominant cerebellar ataxia in Japanese." Neurology **67**(7): 1300-1302.
- Orr, H. T. (2010). "Nuclear ataxias." Cold Spring Harbor perspectives in biology **2**(5): a000786.
- Pagon, R. A. a. B., T. D.; (2006) "X-linked sideroblastic anemia and ataxia." GeneReviews - NCBI Bookshelf.
- Palau, F. and C. Espinos (2006). "Autosomal recessive cerebellar ataxias." Orphanet journal of rare diseases **1**: 47.
- Parfitt, D. A., G. J. Michael, et al. (2009). "The ataxia protein saccin is a functional co-chaperone that protects against polyglutamine-expanded ataxin-1." Human molecular genetics **18**(9): 1556-1565.
- Parisi, M. A., C. L. Bennett, et al. (2004). "The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome." American journal of human genetics **75**(1): 82-91.
- Paulson, H. L. (2009). "The spinocerebellar ataxias." Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society **29**(3): 227-237.
- Pellegrino, J. E., M. W. Lensch, et al. (1997). "Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome." American journal of medical genetics **72**(1): 59-62.
- Piccininni, S., V. Iacobazzi, et al. (1998). "Assignment of the oxoglutarate carrier gene (SLC20A4) to human chromosome 17p13.3." Cytogenetics and cell genetics **83**(3-4): 256-257.
- Pitts, S. A., H. S. Kullar, et al. (2001). "hMRE11: genomic structure and a null mutation identified in a transcript protected from nonsense-mediated mRNA decay." Human molecular genetics **10**(11): 1155-1162.
- Poulos, A., P. Sharp, et al. (1984). "Infantile Refsum's disease (phytanic acid storage disease): a variant of Zellweger's syndrome?" Clinical genetics **26**(6): 579-586.
- Rajadhyaksha, A. M., O. Elemento, et al. (2010). "Mutations in FLVCR1 cause posterior column ataxia and retinitis pigmentosa." American journal of human genetics **87**(5): 643-654.
- Reid, E. (2003). "Science in motion: common molecular pathological themes emerge in the hereditary spastic paraplegias." Journal of medical genetics **40**(2): 81-86.
- Robitaille, Y., Richter, A., Mathieu, J and Bouchard, J-P (2003) "ARSACS." GeneReviews - NCBI Bookshelf.
- Saraiva, J. M. and M. Baraitser (1992). "Joubert syndrome: a review." American journal of medical genetics **43**(4): 726-731.
- Sato, N., T. Amino, et al. (2009). "Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)_n." American journal of human genetics **85**(5): 544-557.
- Satokata, I., K. Tanaka, et al. (1992). "Three nonsense mutations responsible for group A xeroderma pigmentosum." Mutation research **273**(2): 193-202.
- Savitsky, K., A. Bar-Shira, et al. (1995). "A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase." Science **268**(5218): 1749-1753.
- Sayer, J. A., E. A. Otto, et al. (2006). "The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4." Nature genetics **38**(6): 674-681.

- Schelhaas, H. J., D. S. Verbeek, et al. (2004). "SCA19 and SCA22: evidence for one locus with a worldwide distribution." Brain : a journal of neurology **127**(Pt 1): E6; author reply E7.
- Schlager, M. A., L. C. Kapitein, et al. (2010). "Pericentrosomal targeting of Rab6 secretory vesicles by Bicaudal-D-related protein 1 (BICDR-1) regulates neuritogenesis." The EMBO journal **29**(10): 1637-1651.
- Schork, N. J., B. Thiel, et al. (1998). "Linkage analysis, kinship, and the short-term evolution of chromosomes." The Journal of experimental zoology **282**(1-2): 133-149.
- Scriver, C. R. (2001). "Human genetics: lessons from Quebec populations." Annual review of genomics and human genetics **2**: 69-101.
- Senderek, J., M. Krieger, et al. (2005). "Mutations in SIL1 cause Marinesco-Sjogren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy." Nature genetics **37**(12): 1312-1314.
- Sheffield, V. C., D. Y. Nishimura, et al. (1995). "Novel approaches to linkage mapping." Current opinion in genetics & development **5**(3): 335-341.
- Sijbers, A. M., W. L. de Laat, et al. (1996). "Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease." Cell **86**(5): 811-822.
- Smith, R. J., M. Z. Pelias, et al. (1992). "Clinical variability and genetic heterogeneity within the Acadian Usher population." American journal of medical genetics **43**(6): 964-969.
- Sobel, E., H. Sengul, et al. (2001). "Multipoint estimation of identity-by-descent probabilities at arbitrary positions among marker loci on general pedigrees." Human heredity **52**(3): 121-131.
- Soong, B. W. and H. L. Paulson (2007). "Spinocerebellar ataxias: an update." Current opinion in neurology **20**(4): 438-446.
- Steckley, J. L., G. C. Ebers, et al. (2001). "An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo, and tinnitus." Neurology **57**(8): 1499-1502.
- Stevanin, G., E. Broussolle, et al. (2005). "Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25)." Cerebellum **4**(1): 58-61.
- Storey, E., M. Bahlo, et al. (2009). "A new dominantly inherited pure cerebellar ataxia, SCA 30." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **80**(4): 408-411.
- Swartz, B. E., S. Li, et al. (2003). "Pathogenesis of clinical signs in recessive ataxia with saccadic intrusions." Annals of neurology **54**(6): 824-828.
- Takashima, H., C. F. Boerkoel, et al. (2002). "Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy." Nature genetics **32**(2): 267-272.
- Tan, U. (2008). "Unertan syndrome: review and report of four new cases." The International journal of neuroscience **118**(2): 211-225.
- Tanji, K., T. H. Vu, et al. (1999). "Kearns-Sayre syndrome: unusual pattern of expression of subunits of the respiratory chain in the cerebellar system." Annals of neurology **45**(3): 377-383.
- Taroni, F. and S. DiDonato (2004). "Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias." Nature reviews. Neuroscience **5**(8): 641-655.

- Testai, F. D. and P. B. Gorelick (2010). "Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes." Archives of neurology **67**(1): 19-24.
- Thiffault, I., M. F. Rioux, et al. (2006). "A new autosomal recessive spastic ataxia associated with frequent white matter changes maps to 2q33-34." Brain : a journal of neurology **129**(Pt 9): 2332-2340.
- Todd, P. K. and H. L. Paulson (2010). "RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders." Annals of neurology **67**(3): 291-300.
- Tranebjaerg, L., T. M. Teslovich, et al. (2003). "Genome-wide homozygosity mapping localizes a gene for autosomal recessive non-progressive infantile ataxia to 20q11-q13." Human genetics **113**(3): 293-295.
- Turkmen, S., O. Demirhan, et al. (2006). "Cerebellar hypoplasia and quadrupedal locomotion in humans as a recessive trait mapping to chromosome 17p." Journal of medical genetics **43**(5): 461-464.
- Turkmen, S., G. Guo, et al. (2009). "CA8 mutations cause a novel syndrome characterized by ataxia and mild mental retardation with predisposition to quadrupedal gait." PLoS genetics **5**(5): e1000487.
- Turkmen, S., K. Hoffmann, et al. (2008). "Cerebellar hypoplasia, with quadrupedal locomotion, caused by mutations in the very low-density lipoprotein receptor gene." European journal of human genetics : EJHG **16**(9): 1070-1074.
- Umahara, T. and T. Uchihara (2010). "14-3-3 proteins and spinocerebellar ataxia type 1: from molecular interaction to human neuropathology." Cerebellum **9**(2): 183-189.
- Valdmanis, P. N., N. Dupre, et al. (2011). "A mutation in the RNF170 gene causes autosomal dominant sensory ataxia." Brain : a journal of neurology **134**(Pt 2): 602-607.
- Valente, E. M., C. V. Logan, et al. (2010). "Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes." Nature genetics **42**(7): 619-625.
- Valko, M., D. Leibfritz, et al. (2007). "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease." The international journal of biochemistry & cell biology **39**(1): 44-84.
- van de Warrenburg, B. P., D. S. Verbeek, et al. (2003). "Identification of a novel SCA14 mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family." Neurology **61**(12): 1760-1765.
- van Swieten, J. C., E. Brusse, et al. (2003). "A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia [corrected]." American journal of human genetics **72**(1): 191-199.
- Verbeek, D. S., J. H. Schelhaas, et al. (2002). "Identification of a novel SCA locus (SCA19) in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family on chromosome region 1p21-q21." Human genetics **111**(4-5): 388-393.
- Verbeek, D. S., B. P. van de Warrenburg, et al. (2004). "Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3." Brain : a journal of neurology **127**(Pt 11): 2551-2557.
- Verbeek, D. S., B. P. Warrenburg, et al. (2005). "Gly118Asp is a SCA14 founder mutation in the Dutch ataxia population." Human genetics **117**(1): 88-91.

- Vermeulen, W., R. J. Scott, et al. (1994). "Clinical heterogeneity within xeroderma pigmentosum associated with mutations in the DNA repair and transcription gene ERCC3." American journal of human genetics **54**(2): 191-200.
- Vezina, H., Tremblay, M., Desjardins, B. et Houde, L. (2005). "Origines et contributions génétiques des fondatrices et fondateurs de la population québécoise." Cahier québécois de démographie **34**: 235-258.
- Wang, S., C. Haynes, et al. (2009). "Genome-wide autozygosity mapping in human populations." Genetic Epidemiology **33**(2): 172-180.
- Waters, M. F., N. A. Minassian, et al. (2006). "Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes." Nature genetics **38**(4): 447-451.
- White, V. B., J. R. Leib, et al. (2010). "Exploration of transitional life events in individuals with Friedreich ataxia: implications for genetic counseling." Behavioral and brain functions : BBF **6**: 65.
- Yabe, I., H. Sasaki, et al. (2003). "Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a mutation in protein kinase C gamma." Archives of neurology **60**(12): 1749-1751.
- Yu, G. Y., M. J. Howell, et al. (2005). "Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6." Annals of neurology **57**(3): 349-354.
- Yuan, Y., X. Zhou, et al. (2010). "Molecular genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia in a Chinese Han family." Neuroscience letters **479**(3): 321-326.