

GENETIQUE de L'HEMIPLEGIE ALTERNANTE DE L'ENFANT



Dr Sophie NICOLE



**INSERM – Université Pierre et Marie Curie-CNRS
Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière
Paris**

« Génétique et physiopathologie des maladies de l'excitabilité membranaire »

De novo mutations in *ATP1A3* cause alternating hemiplegia of childhood

nature
genetics

Erin L Heinzen^{1,2,35}, Kathryn J Swoboda^{3,4,35}, Yuki Hitomi^{1,35}, Fiorella Gurrieri⁵, Sophie Nicole^{6–8}, Boukje de Vries⁹, F Danilo Tiziano⁵, Bertrand Fontaine^{6–8,10}, Nicole M Walley¹, Sinéad Heavin¹¹, Eleni Panagiotakaki¹², the European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium¹³, the Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante (I.B.AHC) Consortium¹³, the European Network for Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprise (SMEs) Consortium¹³, Stefania Fiori⁵, Emanuela Abiusi⁵, Lorena Di Pietro⁵, Matthew T Sweney³, Tara M Newcomb³, Louis Viollet⁴, Chad Huff¹⁴, Lynn B Jorde¹⁴, Sandra P Reyna⁴, Kelley J Murphy⁴, Kevin V Shianna^{1,2}, Curtis E Gumbs¹, Latasha Little¹, Kenneth Silver^{15,16}, Louis J Ptáček^{17,18}, Joost Haan^{19,20}, Michel D Ferrari²⁰, Ann M Bye²¹, Geoffrey K Herkes²², Charlotte M Whitelaw²³, David Webb²⁴, Bryan J Lynch²⁵, Peter Uldall²⁶, Mary D King²⁵, Ingrid E Scheffer^{11,27,28}, Giovanni Neri⁵, Alexis Arzimanoglou^{12,29,30}, Arn M J M van den Maagdenberg^{9,20}, Sanjay M Sisodiya^{31,36}, Mohamad A Mikati^{32,33,36} & David B Goldstein^{1,34,36}

VOLUME 44 | NUMBER 9 | SEPTEMBER 2012 NATURE GENETICS

Heterozygous de-novo mutations in *ATP1A3* in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study

Hendrik Rosewich, Holger Thiele, Andreas Ohlenbusch, Ulrike Maschke, Janine Altmüller, Peter Frommolt, Birgit Zirner, Friedrich Ebinger, Hartmut Siemes, Peter Nürnberg, Knut Brockmann*, Jutta Gärtner*

Lancet Neurol 2012; 11: 764–73

Approche expérimentale (généétique)

- Hypothèse :

1 seul gène responsable de la maladie

Hérédité dominante

Survenue *de novo* de la maladie

- Méthode de travail :

Séquençage haut débit de l'ADN chromosomique pr qqes familles

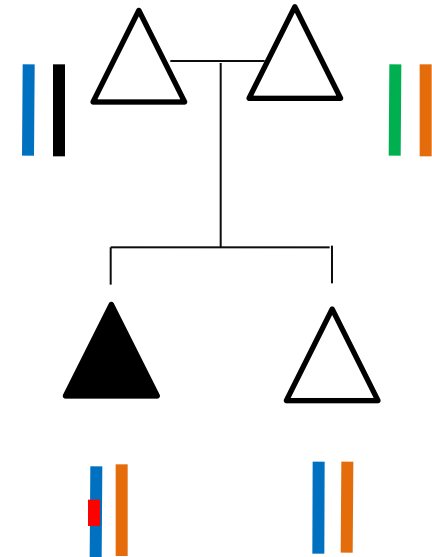
Enfant atteint, 2 parents (7 familles USA, 3 familles Allemagne)

Comparaison entre les séquences des parents et de l'enfant

Identification des variations présentes que chez l'enfant

Comparaison entre familles pour identifier un gène muté commun

Etude de ce gène dans d'autres familles (105 Nat Genet, 21 ds Lancet Neurol)



GENETIQUE

Votre génome séquencé pour le prix d'une voiture

NOUVELOBBS.COM | 11.08.2009 | 10:02

1 réaction

Une nouvelle technique développée par les chercheurs d'une université américaine permet de séquencer un génome pour moins de 35.300 euros. Objectif pour l'individu : connaître les faiblesses de son corps.

Séquencer son génome pour mieux connaître les forces et les faiblesses de son corps ne coûtera désormais plus que le prix d'une voiture, grâce à une nouvelle technique dévoilée lundi 10 août par une équipe de l'université américaine de Stanford. Depuis que le génome humain a été séquencé en 2003 dans le cadre d'un projet qui a coûté près de trois milliards de dollars, son coût n'a cessé de diminuer.



Une molécule d'ADN. Séquencer son génome pour mieux connaître les forces et les faiblesses de son corps ne coûtera désormais plus que le prix d'une voiture, grâce à une nouvelle technique (AFP)

Mutation ATP1A3

- Résultat études génétiques:

Identification de mutations hétérozygotes (1 seul chromosome muté/2)

ATP1A3 « sous-unité alpha 3 de la pompe ATPase échangeuse de sodium-potassium »

Confirmation chez ~75% des patients

D801N, E815K +++

Table 1 *ATP1A3* mutations and protein modifications identified in AHC

ATP1A3 modification ^a	Nucleotide change ^a	Number of AHC probands with the mutation
S137Y	c.410C>A	2
S137F	c.410C>T	1
Q140L	c.419A>T	1
D220N	c.658G>A	1
I274N	c.821T>A	1
C333F	c.998G>T	2
G755S	c.2263G>A	1
N773S	c.2318A>G	1
→ D801N	c.2401G>A	36
M806R	c.2417T>G	1
I810S	c.2429T>G	1
S811P	c.2431T>C	4
→ E815K	c.2443G>A	19
Splice site	c.2542-1:G>A	1
V919del	c.2755_2757delGTC	1
G947R	c.2839G>A	5
G947R	c.2839G>C	2
A955D	c.2864C>A	1
D992Y	c.2974G>T	1

^a*ATP1A3* mutations and encoded protein coordinates are defined on the basis of UniProt ID P13637 (ref. 24) and Consensus CDS ID CCDS12594.1 (ref. 25).

Résultats patients français

- 31 patients testés (+ 1 Turque dont diagnostic AHC exclu)

71% mutation ATP1A3

tous *de novo* quand ADN parents disponibles

- Résultats obtenus par un laboratoire de recherche, non habilité pour étude à but médical

procédures non labellisées

inversion d'échantillons non exclue lors d'échanges entre laboratoires

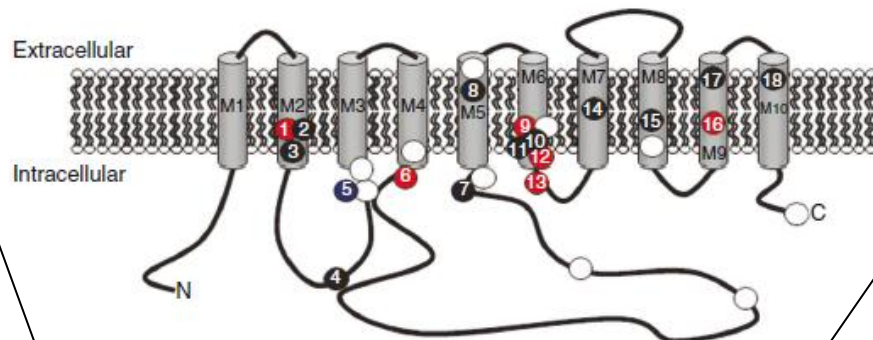
- Confirmation ou étude à faire par un laboratoire hospitalier de génétique médicale

prescription médicale par le neurologue (information « positif ou négatif » envoyée)

envoi sang avec consentements signés au laboratoire hospitalier (identité en cours de discussion) par le médecin

résultats rendus par le médecin lors de la consultation suivante

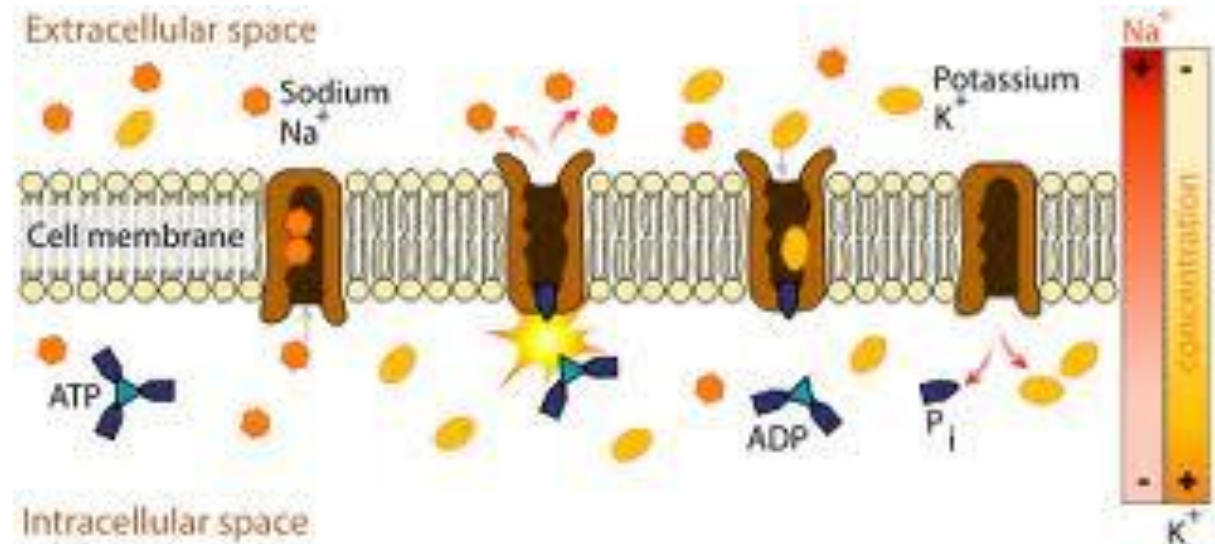
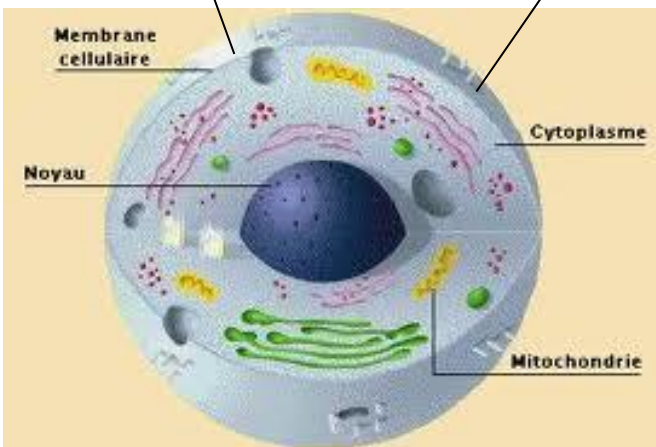
Effet fonctionnel des mutations?



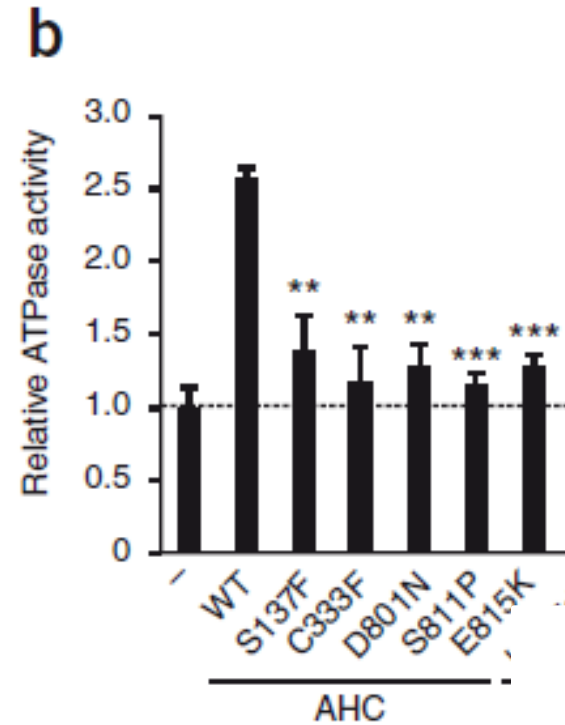
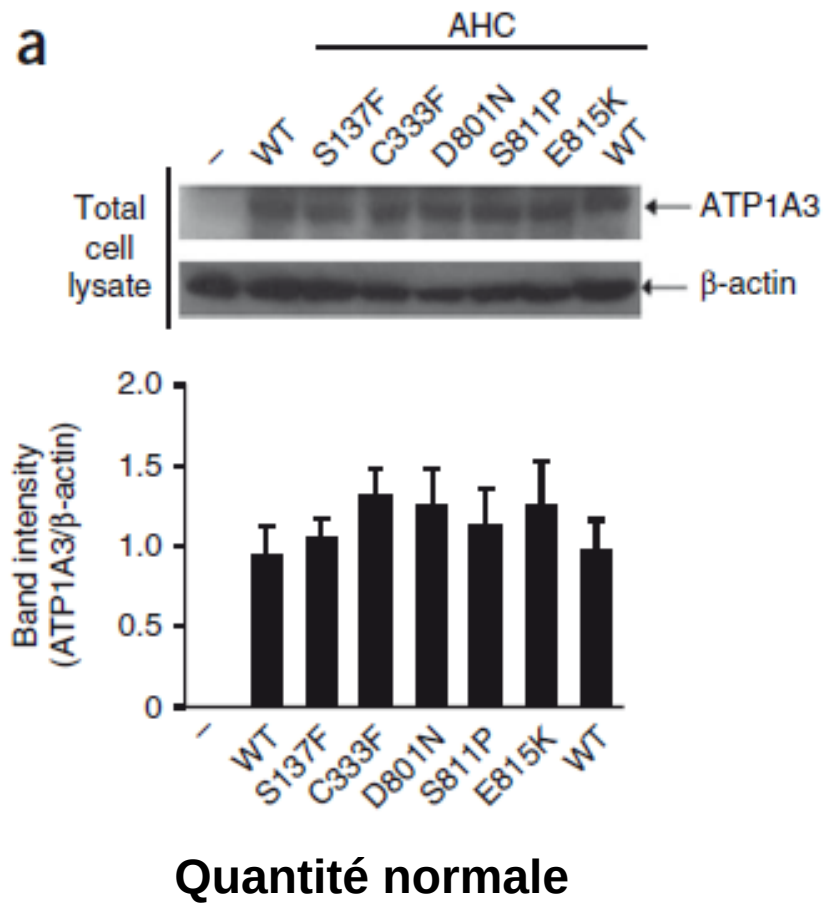
- | | |
|---------------------|--------------------------------|
| 1. S137Y; c.410C>A | 10. M806R; c.2417T>G |
| 2. S137F; c.410C>T | 11. I810S; c.2429T>G |
| 3. Q140L; c.419A>T | 12. S811P; c.2431T>C |
| 4. D220N; c.658G>A | 13. E815K; c.2443G>A |
| 5. I274N; c.821T>A | 14. Splice site; c.2542-1:G>A |
| 6. C333F; c.998G>T | 15. 919delV; c.2755_2757delGTC |
| 7. G755S; c.2263G>A | 16. G947R; c.2839G>A or G>C |
| 8. N773S; c.2318A>G | 17. A955D; c.2864C>A |
| 9. D801N; c.2401G>A | 18. D992Y; c.2974G>T |

Canal ionique

- « tube » à travers la membrane
- utilise de l'énergie pour faire passer les ions

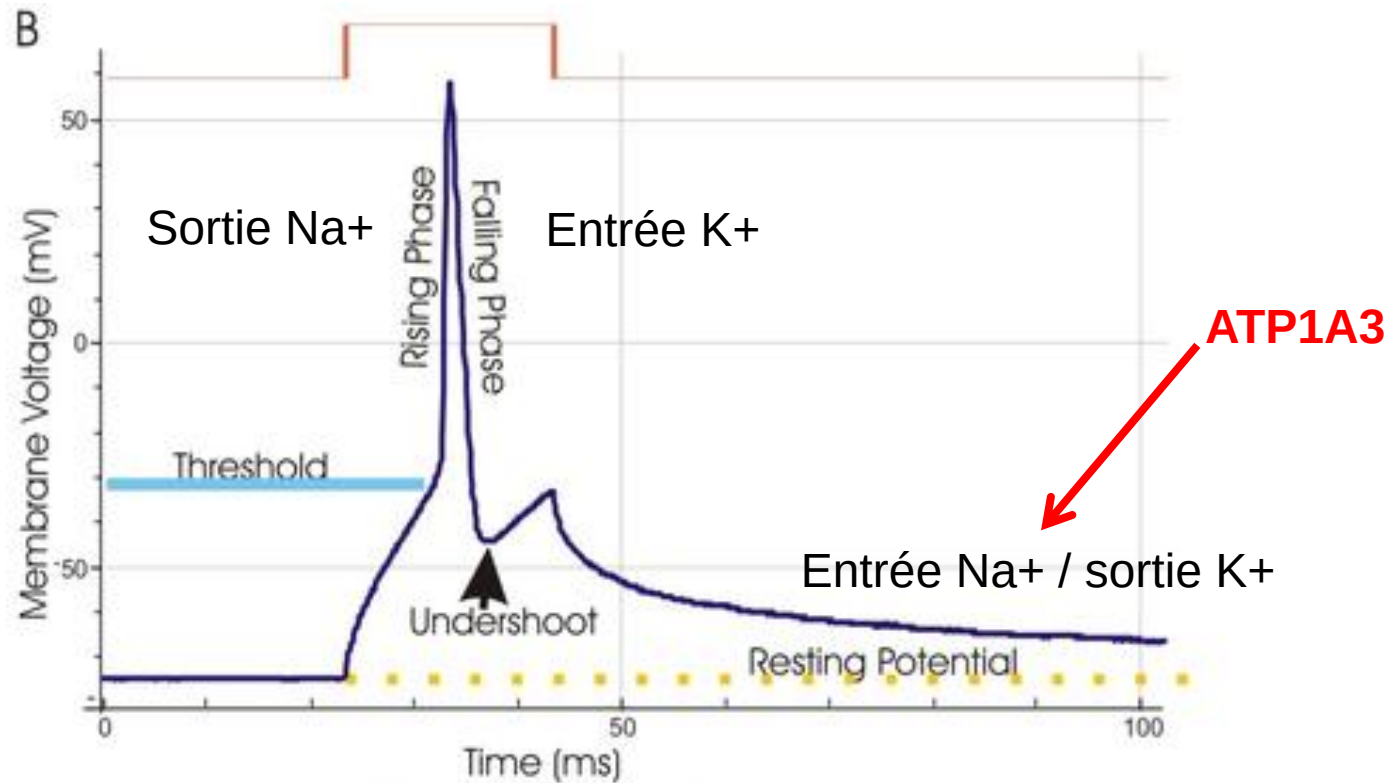


Effet fonctionnel des mutations sur la protéine?



➤ N'est pas autant capable de transporter les ions que la pompe non mutée

Effet fonctionnel des mutations sur le neurone?

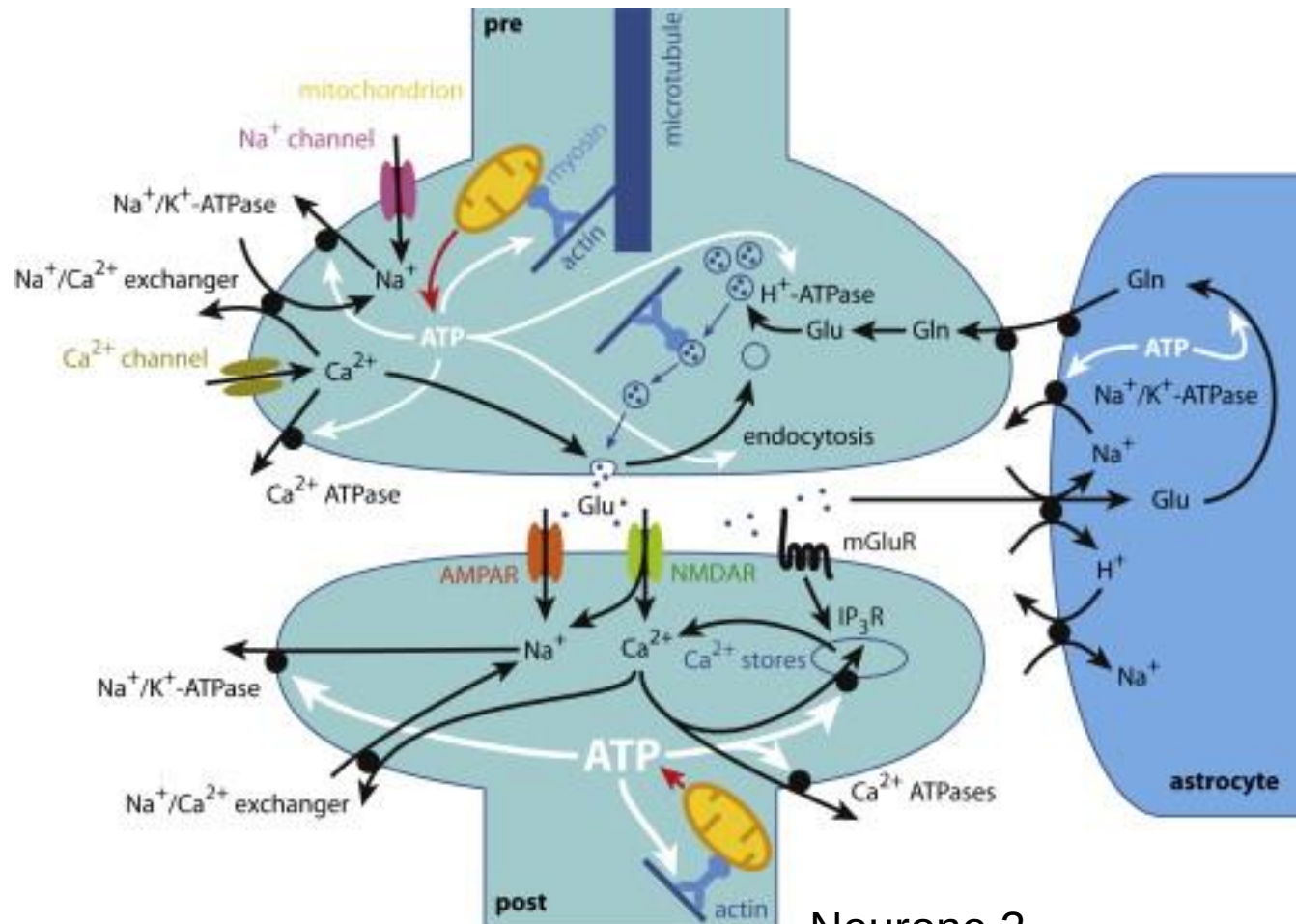


Potentiel d'action

Potentiel de repos

Effet fonctionnel des mutations sur le réseau neuronal?

Neurone 1



Neurone 2

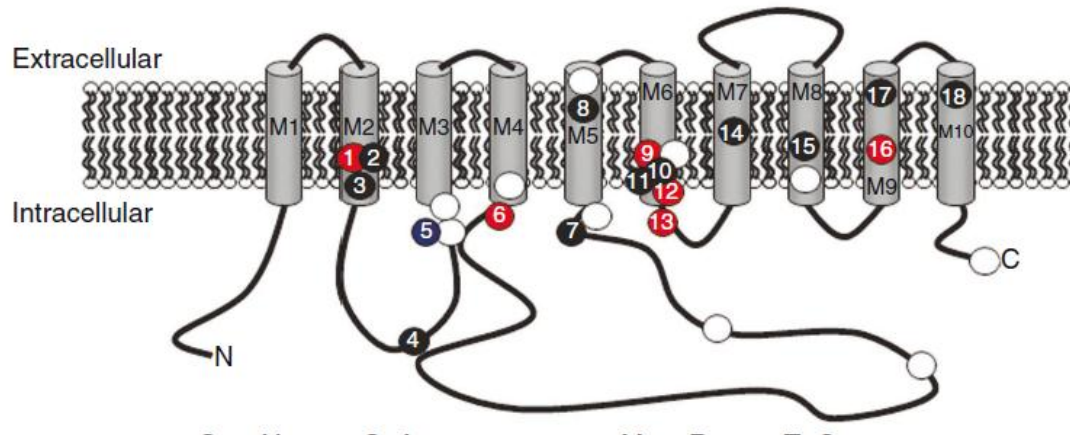
Dystonie début rapide avec parkinsonism (RODP) et AHC?

Dystonie début rapide avec parkinsonism

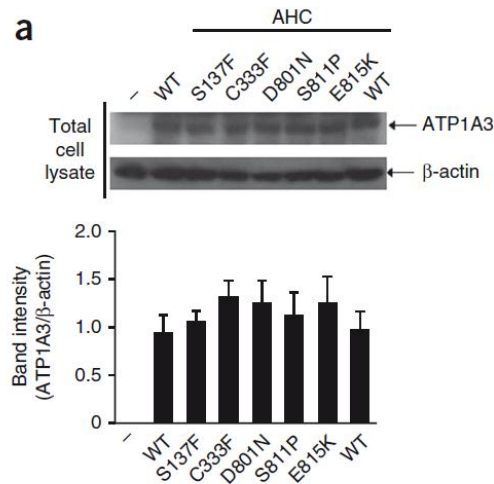
- dominante de novo
- Début abrupte de la maladie: personnes « normales » jusqu'à un choc (fièvre, stress physique)
- Age de début: 4 à 55 ans
- Dyskinésie avec parkinsonism, stable sur des années

Mutations ATP1A3 dominantes comme AHC!

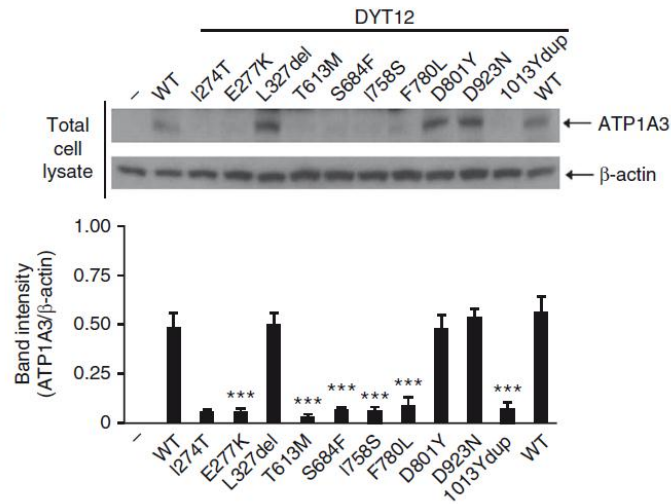
RODP et ATP1A3?



a

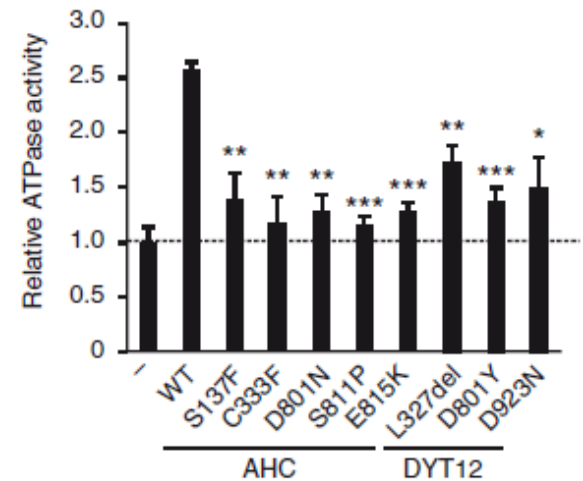


Quantité normale



Quantité réduite

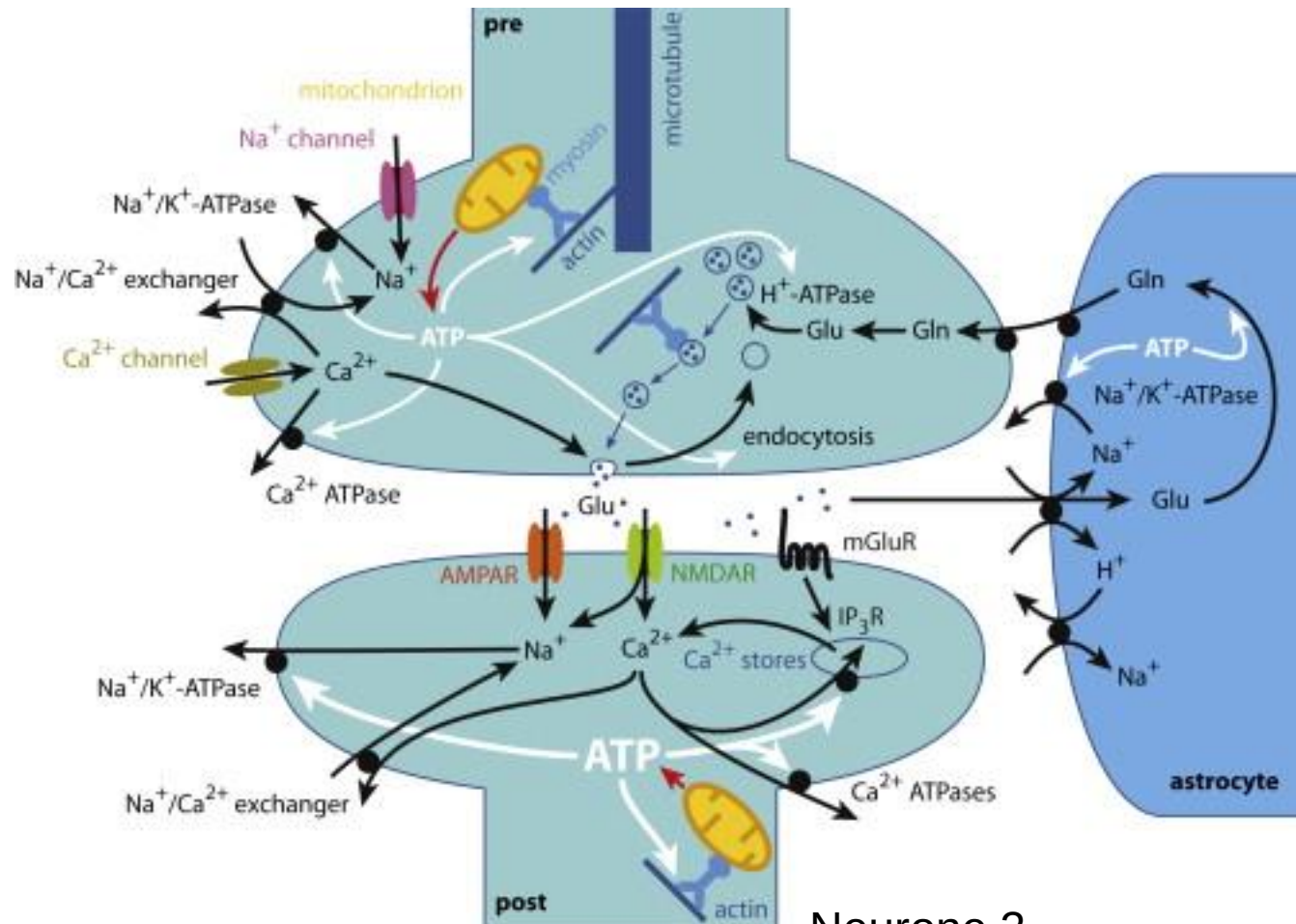
b



Activité réduite

Même effet fonctionnel des mutations sur le réseau neuronal?

Neurone 1



Neurone 2

Réponse en partie donnée par AHC2?

- Hypothèse :

1 seul autre gène responsable de la maladie

Héritabilité dominante, survenue *de novo* de la maladie

- Méthode de travail :

Séquençage haut débit de l'ADN chromosomique pr qqes familles

Enfant atteint, 2 parents

5 familles France (4) – Hollande (2), + projets paralleles (Italie, USA)

Comparaison entre les séquences des parents et de l'enfant

Etude de ce gène dans d'autres familles (9-4 = 5 françaises)

Recherches génétiques AHC

- **Inclusion dans corrélation génotype-phénotype**
- **Recherche AHC2 en fonction statut ATP1A3**
- **Le mieux : prélèvements recherche ou diagnostic indépendants**
- **Sinon: demander à son médecin référent (neuropédiatre, neurologue,...) de me contacter**
 - Je lui donnerai le nom du labo faisant l'étude pour but médical
 - Je lui donnerai la procédure pour la recherche
- **Prélèvements des deux lors de la consultation**
 - Tubes de sang envoyés au laboratoire hospitalier pour études à but médical
 - Tubes de sang envoyés au Généthron pour études à but de recherche