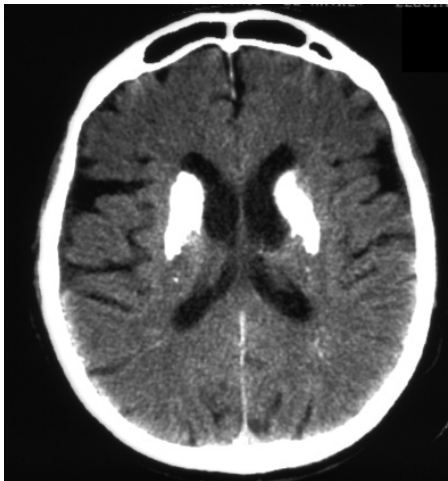
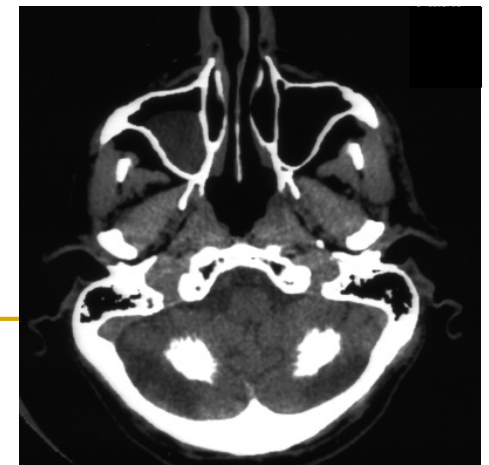


# Détermination de gènes candidats par séquençage d'exome dans une famille présentant des calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux



*G. Nicolas, C. Pottier, S. Coutant, I. Le Ber, A. Rovelet-  
Lecrux, G. Defer, T. Frébourg, D. Hannequin, D. Campion*



---

# Introduction

---

---

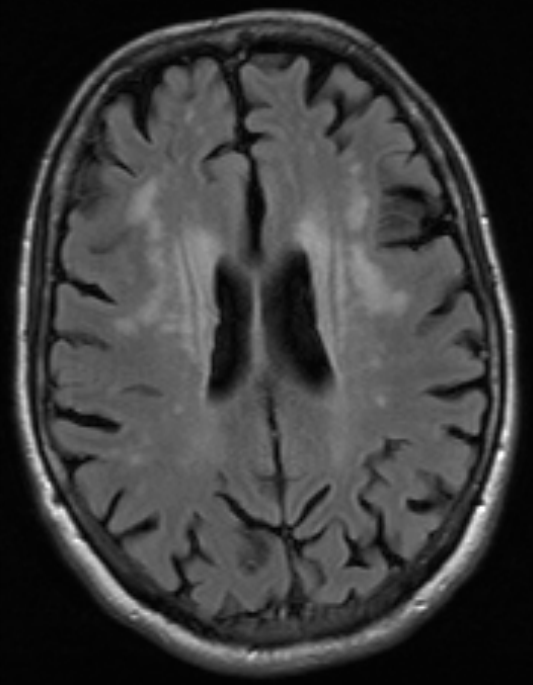
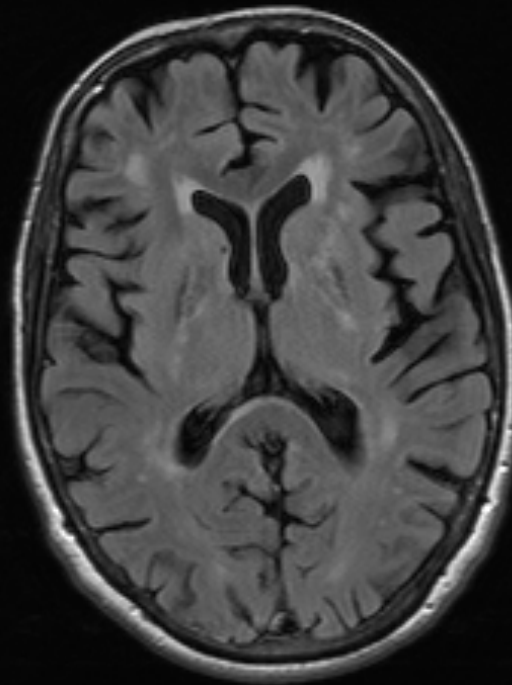
# IBGC – Maladie de « Fahr »

## ■ Calcifications des NGC

- « physiologie » vieillissement cérébral ?
  - 6-7,49‰ : grandes cohortes TDM cérébrale tout âge (*Manyam, 2005*)
  - La plupart du temps : pas de symptômes
  - Sujets 70 ans (*Simoni et al., 2008*) :
    - Calcifications pallidales 38,7%,
      - Bipallidales 22%
- Un syndrome radioclinique
  - nombreuses causes → bilan étiologique
  - IBGC AD [*idiopathic basal ganglia calcifications*]

## ■ IBGC : dépôts principalement calciques

- Parois des petits vaisseaux, espaces périvasculaires
  - TDM : striatopallidodentelés +/- SB +/- cortex
-



---

# IBGC : diversité clinique

- Variations intra- et inter-familiales :
    - Asymptomatique
    - Mouvements anormaux/ sd park
    - Déclin cognitif
    - Dysarthrie
    - Psychose schizophréniforme, tr bipolaire, TOC
    - Déficience intellectuelle
    - Ataxie, sd pyramidal, crises d'épilepsie...
    - Age de début : <10 ans → 50
  - Mais “biomarqueur” = calcifications cérébrales sur TDM crâne
-

# IBGC : génétique

→ études de liaison : 3 *loci*

## 1) 14q11.2-21.3 = IBGC1

- Gène candidat *CTAGE5* : variation faux-sens

- Causale ?

- Polymorphique ?

- Autres familles : pas d'association

## 2) 2q37 = IBGC2

- Mais dysmorphiques, peu de signes neuropsychiatriques

## 3) 8p21.1-q11.23 = IBGC3

### Identification of a Locus on Chromosome 14q for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr Disease)

*Am. J. Hum. Genet.* 65:764–772, 1999

Daniel H. Geschwind,<sup>1,2</sup> Maxim Loginov,<sup>1,2</sup> John M. Stern<sup>2</sup>

### Analysis of Candidate Genes at the IBGC1 Locus Associated with Idiopathic Basal Ganglia Calcification (“Fahr’s Disease”)

J. R. M. Oliveira • M. J. Sobrido • E. Spiteri • S. Hopfer • G. Meroni • E. Petek • M. Baquero • D. H. Geschwind *J Mol Neurosci* (2007) 33:151–154

### Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease)

*NEUROLOGY* 2004;63:2165–2167

J.R.M. Oliveira, MD\*; E. Spiteri, PhD\*; M.J. Sobrido, MD, PhD; S. Hopfer, BS; J. Klepper, MD; T. Voit, MD; J. Gilbert, MD; Z.K. Wszolek, MD; D.B. Calne, MD; A.J. Stoessl, MD; M. Hutton, MD; B.V. Manyam, MD; F. Boller, MD; M. Baquero, MD; and D.H. Geschwind, MD, PhD

### 2q37 as a Susceptibility Locus for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (IBGC) in a Large South Tyrolean Family

Claudia Béu Volpato • Alessandro De Grandi • Ebba Buffone • Maurizio Facheris • Uwe Gebert • Günther Schifferle • Rudolf Schönhuber • Andrew Hicks • Peter P. Pramstaller *J Mol Neurosci* (2009)

### Identification of a Novel Genetic Locus on Chromosome 8p21.1–q11.23 for Idiopathic Basal Ganglia Calcification

Xiaohua Dai,<sup>1</sup> Yong Gao,<sup>1</sup> Zhenping Xu,<sup>1,2</sup> Xiaoniu Cui,<sup>1</sup> Juan Liu,<sup>1</sup> Yulei Li,<sup>2</sup> Haibo Xu,<sup>3</sup> Mugen Liu,<sup>1</sup> Qing K. Wang,<sup>1,4\*</sup> and Jing Yu Liu<sup>4\*</sup>

*Am J Med Genet Part B* 153B:1305–1310.

→ Hétérogénéité génétique

---

# Génétique des maladies mendéliennes

- Gènes candidats
    - Études de liaison
      - larges *loci*, nombreux gènes...
  - Séquençage d'exome :
    - Séquençage haut débit
    - Exome = ensemble des exons du génome :
      - ~ 1% genome
      - 85% maladies monogéniques (exon + épissage)  
(Cooper et al, 1995)
  - Validation / 1<sup>res</sup> applications
    - Ng et al., 2009
    - Nombreuses publications 2010-2011
-

---

# Objectif

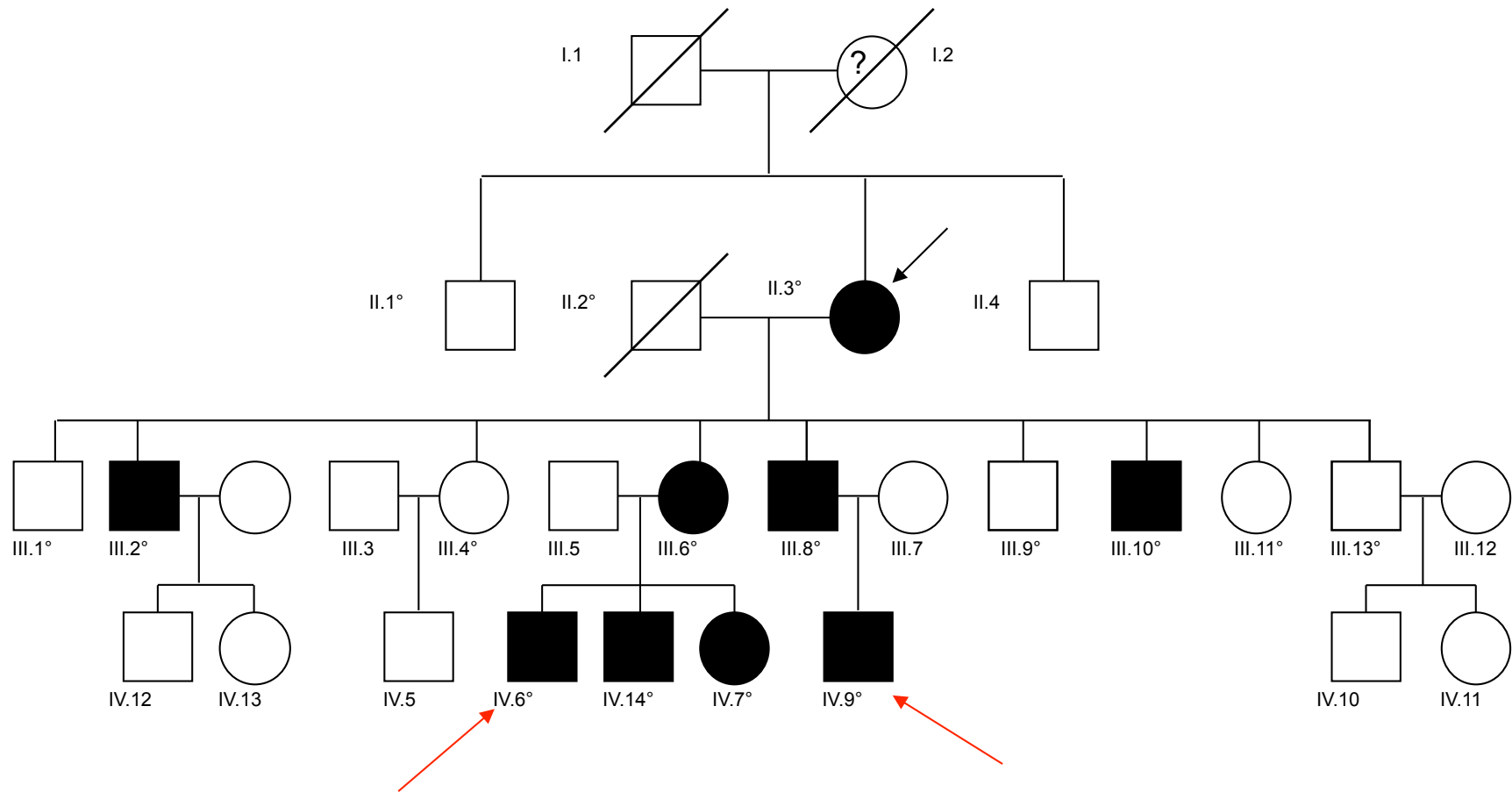
- Déterminer des gènes candidats pour l'IBGC
  - Par séquençage d'exome
  - En stratégie intrafamiliale
    - Parmi les variations rares communes entre 2 individus le plus éloignés génétiquement
-



---

# Patients et méthodes

---

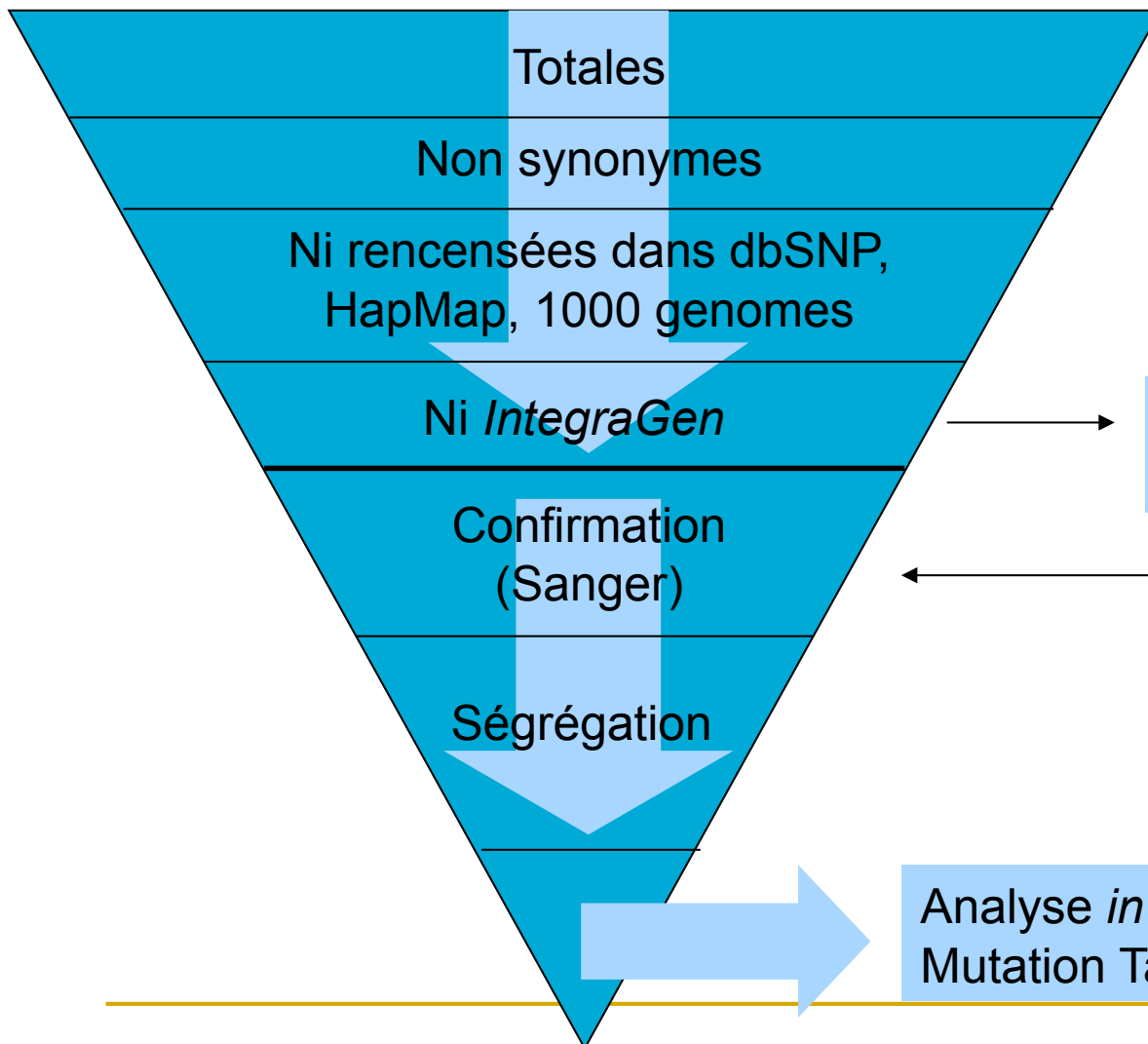


Le Ber *et al.*, 2007

- Séquençage d'exome :
  - Capture *Agilent*, séquençage *Illumina*

# Stratégie d'analyse

Variations non sens, faux sens, d'épissage, indels



EVA  
Exome Variation Analyser

Variations communes aux 2 individus = 1<sup>ers</sup> gènes candidats

Analyse *in silico* :  
Mutation Taster, Polyphen 2

---

# Résultats

---

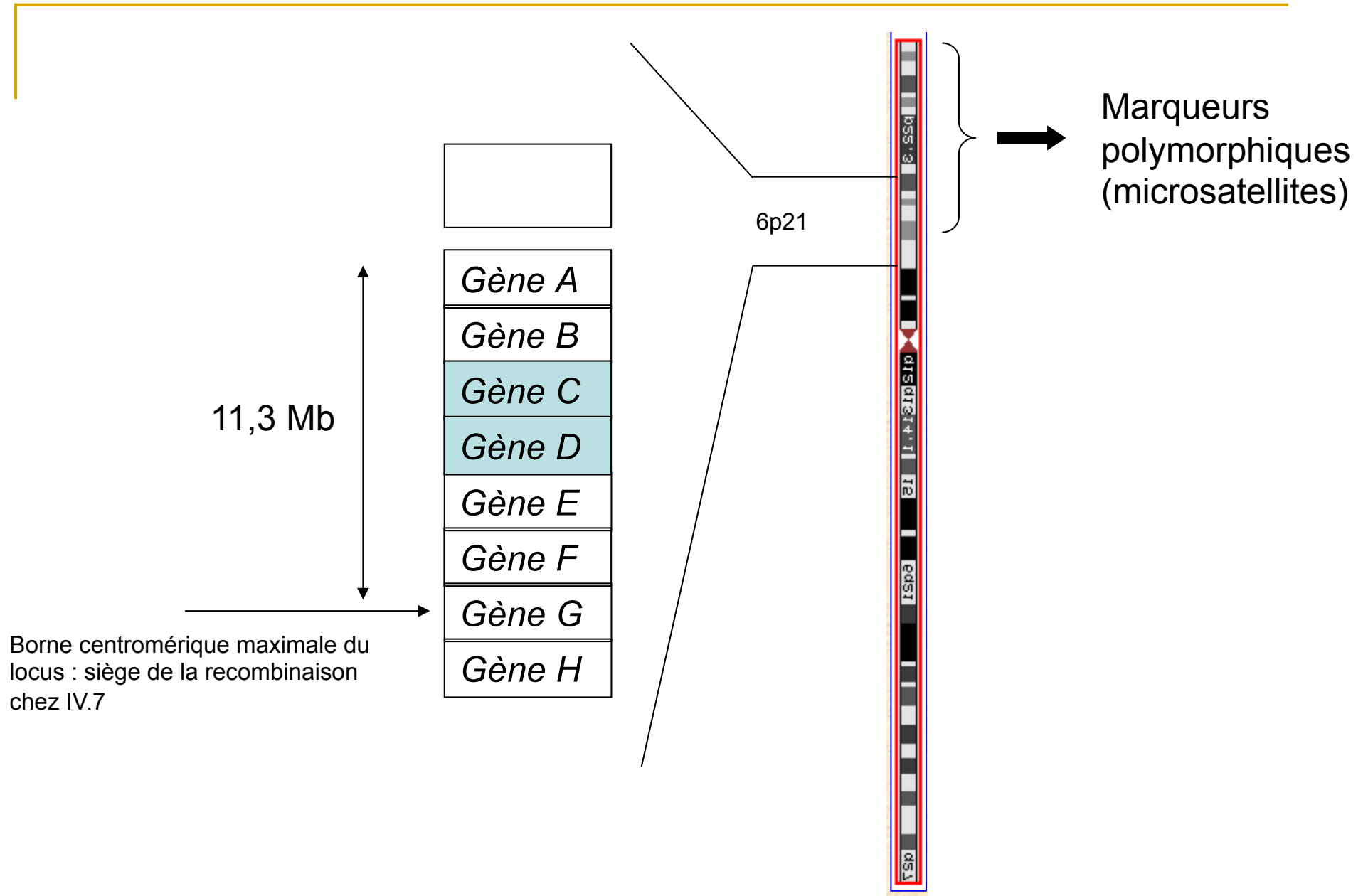
# Résultats

Variations non sens, faux sens, d'épissage, indels	IV.6	IV.9	Gènes avec variations communes
Totales	17056	16837	9363
Non synonymes	8123	8049	5976
Ni recensées dans dbSNP, HapMap, 1000 genomes	630	640	100
Ni dans <i>IntegraGen</i>	429	374	16
Confirmées (Sanger)	<b>9/16 en 6p21</b>		
Présentes chez tous les malades			2

Analyse *in silico* : protéine non altérée ?

Individus sans calcifications : 2 portent ces 2 variations





---

# Discussion

- Deux variations candidates
    - “Gène C” : déjà décrite
      - Maladie récessive, hétérozygote composite
    - “Gène D” : nouvelle
      - Exprimé dans le cerveau, dont NGC
      - Fonction mal connue
      - Pas de mutation chez 5 autres cas index
  
  - Mais variations présentes chez deux individus sains
    - Pénétrance ?
    - Familles rapportées :
      - *Jamais* de saut de génération
      - 3 individus symptomatiques avec scanner normal puis pathologiques (*Geschwind 1999, Larsen 1985*)
        - < 30 ans
  
  - Pas d’argument pour pénétrance radiologique incomplète > 59 ans...
-



---

# Conclusions

- Un gène candidat localisé en 6p21
  - Modèle de pénétrance incomplète

# Perspectives

- Gène candidat
    - Modèles fonctionnels
    - Autres cas index
  - 2<sup>ème</sup> étude exomique en cours
  - Autres familles
-

---

Merci à  
C. Pottier, A. Rovelet-Lecrux, S. Coutant,  
I. Le Ber, G. Defer, T. Frébourg,  
D. Hannequin, D. Champion

Merci aux patients et à leurs médecins

Merci de votre attention

---