



LOCALISATION ET IDENTIFICATION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS DES MALADIES NEUROLOGIQUES RARES

présentée par Eliane CHOUERY Discipline : GENETIQUE - BIOLOGIE CELLULAIRE
Co-tutelle : Franco-Libanaise avec l'Université Saint Joseph

Résumé :

L'incidence des maladies autosomiques récessives est importante au Liban et en Syrie, où les taux de mariage entre apparentés atteignent 25 et 33%. Trois familles consanguines, atteintes de maladies neurologiques autosomiques récessives ont été étudiées. La première présente une démence présénile, la deuxième une dystonie et la troisième une leucodystrophie associée à une oligodontie ; trois pathologies neurologiques très hétérogènes. Par une stratégie de clonage positionnel, basée sur l'homozygotie par filiation « homozygosity mapping », trois nouveaux locus ont été identifiés pour chacune de ces pathologies, en 6p22.2-p12.1 pour la démence, en 20p11.22-q13.12 pour la dystonie, et en 10q22.1-q22.3 pour la leucodystrophie et l'oligodontie.

L'exploration des séquences codantes des gènes candidats a abouti à l'identification du gène *TREM2*, et de la mutation responsable de la démence présénile. Les gènes impliqués dans la dystonie et la leucodystrophie n'ont pas encore été identifiés.

Abstract : Autosomal recessive diseases incidence is high in Lebanon and Syria, resulting from the high rate of marriages between related, that can reach 33%. Three consanguineous families suffering from neurological diseases were studied. The first one

affected with early-onset dementia, the second with dystonia and the third with leukodystrophy and oligodontia. Genes responsible for these pathologies have been mapped, using identity by descent and DNA pooling strategy, as they are both particularly suited to mapping studies in consanguineous families. Three new loci were identified: at 6p22.2-p12.1 for dementia, at 20p11.22-q13.12 for dystonia, and at 10q22.1-q22.3 for leukodystrophy and oligodontia.

For each locus, candidate genes were screened for mutations in their coding region. The gene TREM2 was identified as the mutated gene responsible for isolated dementia. Identification of the mutated genes responsible for the two other diseases is still in progress.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Gérard LEFRANC, Professeur des Universités à l'Université de Montpellier II -
Rapporteur

Patrice BOUVAGNET, Directeur de recherche à l'Université Claude Bernard Lyon I -
Rapporteur

Jean-Louis SERRE, Professeurs des Universités à l'Université de Versailles
Saint-Quentin-en-Yvelines - Directeur de thèse

André MEGARBANE, Directeur de recherche à l'Université Saint-Joseph au LIBAN -
Co-Directeur de thèse

Philippe de MAZANCOURT, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à
l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Examineur

Stanislas LYONNET, Directeur de Recherche à l'Hôpital Necker - Enfant Malades -
Examineur

Contact : Direction de la recherche des Etudes doctorales et de la
Valorisation : uvsq-theses@admin.uvsq.fr