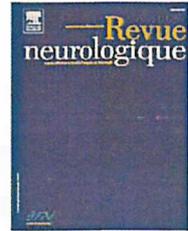


ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue générale

Génétique des maladies du motoneurone

Genetics of motor neuron disorders

P. Corcia^{a,c,*}, J. Praline^{a,c}, P. Vourc'h^{b,c}, C. Andres^{b,c}

^a Service de neurologie et de neurophysiologie clinique, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^b Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^c Inserm U930, université François-Rabelais Tours, CHRU de Tours, faculté de médecine, 10, boulevard Tonnellé, B.P. 3223, 37032 Tours cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article:

Reçu le 28 août 2007

Reçu sous la forme révisée le
25 septembre 2007

Accepté le 21 octobre 2007

Disponible sur Internet le
20 février 2008

Mots clés:

Génétique

Sclérose latérale amyotrophique
(SLA)

Neuropathies motrices distales

Amyotrophies spinales

Paraparésies spastiques

Keywords:

Genetic

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Distal motor neuropathy

Spinal muscular atrophy

Spastic paraparesis

RÉSUMÉ

Les maladies du neurone moteur forment un groupe cliniquement hétérogène : en effet, le trouble moteur peut être lié à une atteinte isolée du neurone moteur périphérique et/ou central ou compliquée d'autres lésions neurologiques. Cette hétérogénéité n'est pas uniquement phénotypique, mais concerne aussi les caractéristiques génétiques puisque les facteurs génétiques intervenant dans les maladies du motoneurone peuvent soit être responsables, soit favoriser la dégénérescence du neurone moteur. Ces perturbations vont entraîner des anomalies métaboliques ou fonctionnelles le plus souvent spécifiques à chacune de ces pathologies. Dans la mesure où la physiopathologie de la plupart de ces affections reste méconnue, voire inconnue, l'apport de la génétique dans notre compréhension des mécanismes qui sous-tendent cette dégénérescence motoneuronale est majeur : l'identification d'un facteur génétique impliqué dans le processus de mort des neurones moteurs permet d'étayer des hypothèses physiopathologiques en tenant compte des propriétés de la protéine codée par le gène muté. Parallèlement, la découverte d'une mutation génétique peut permettre de développer des modèles d'animaux et d'observer les modifications structurelles et fonctionnelles qui en découlent. Nous allons détailler, dans chacune des maladies du neurone moteur, les gènes impliqués ou suspectés et discuter ensuite les mécanismes physiopathologiques qui peuvent être évoqués.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Motor neuron disorders (MND) form a heterogeneous group of neurodegenerative affections: phenotypic description is based on selective injury to the upper motor neuron or lower motor neuron or both. Phenotypic heterogeneity is also present concerning genetic features: genetic factors involved in MND may be causative or susceptibility factors. Consequences of genetic abnormalities lead to metabolic or functional cellular disturbances that are apparently specific for motor neuron disorder. Genetics greatly contribute to our understanding of the pathophysiological mechanisms of motor neuron degeneration. Genetic studies

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : corcia@med.univ-tours.fr (P. Corcia).

0035-3787/\$ – see front matter © 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.neurol.2007.10.002

provide pathological hypotheses considering the function of protein encoded. Moreover, when a gene mutation is identified, animal models can be developed to search for modifications induced by the mutation. We propose to detail causative and susceptibility genetic factors involved in MND and to discuss pathological mechanisms that may explain motor neuron death.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les maladies du neurone moteur forment un groupe d'affections neurodégénératives dont l'une des caractéristiques est leur hétérogénéité phénotypique. La classification de ces pathologies tient compte du neurone moteur atteint : neurone moteur central (NMc), neurone moteur périphérique (NMP), ou les deux. Il est ainsi possible de distinguer la sclérose latérale primitive (SLP) ou la paraparésie spastique lorsque l'atteinte concerne le NMc, les amyotrophies spinales lorsque l'atteinte prédomine sur le NMP et enfin la sclérose latérale amyotrophique (SLA) en présence d'une atteinte conjointe des deux neurones moteurs. À ce jour, la physiopathologie de la plupart de ces affections reste inconnue. Mis à part la SLP, il existe dans toutes ces affections un support génétique représentant un facteur causal ou un facteur de susceptibilité pour la dégénérescence motoneuronale.

Nous proposons ici une mise au point sur les facteurs génétiques liés ou associés à ces différentes affections du motoneurone et sur les liens unissant ces facteurs à des hypothèses physiopathologiques responsables de la dégénérescence des neurones moteurs.

2. Sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique est la plus fréquente des maladies du motoneurone. Elle se caractérise par une atteinte du NMP et du NMc dans les territoires spinal et bulbaire. Bien que le mécanisme exact de la dégénérescence sélective des deux neurones moteurs reste inconnu, il est probable qu'il s'agisse d'une pathologie multifactorielle.

Parmi toutes les hypothèses physiopathologiques avancées, l'intervention des facteurs génétiques a été l'une des plus étudiées. S'il est vrai que la SLA est avant tout sporadique (90 % des cas), l'existence de formes familiales est rapportée depuis la fin du XIX^e siècle. La description princeps rapportait 13 cas sur deux générations présentant des signes d'atrophie musculaire progressive (Osler, 1880). Ce phénotype incomplet de la SLA fut lié récemment à la mutation A4V du gène SOD1 mise en évidence chez les descendants.

Le diagnostic de SLA familiale (SLAF) est porté dès lors que deux membres d'une même famille sont atteints. Ces formes représentent 10 % des cas, parmi lesquels 20 % sont liées à une mutation du gène SOD1 (Rosen, Siddique, & Rouleau, 1993). Avec cette découverte et celle d'autres gènes impliqués dans les SLAF, l'hypothèse d'une étiologie génétique est plus que jamais d'actualité dans la SLA sporadique (SLAS) et différents gènes de susceptibilité ont été mis en évidence.

2.1. Génétique des formes familiales de SLA

Bien que le gène SOD1 soit le plus fréquemment impliqué, les mutations de SOD1 ne concernent que 20 % des SLAF. D'autres gènes ou loci ont été identifiés, parfois dans une seule famille ou donnant un tableau atypique de SLA (Tableau 1).

2.2. Le gène SOD1 (ALS1)

Le lien entre SLAF et le locus 21q22 a été établi dès 1991 (Siddique, Figlewicz, & Pericak-Vance, 1991). Le gène SOD1, situé dans ce locus et composé de cinq exons, code la superoxyde dismutase 1, une métalloenzyme qui comporte un atome de cuivre nécessaire à son activité enzymatique et un atome de zinc qui assure la stabilité de sa structure protéique. Cette protéine SOD1 existe sous la forme d'un homodimère.

À ce jour, près de 130 mutations de gène SOD1 ont été rapportées. Il s'agit de mutations ponctuelles faux-sens (qui remplace un codon spécifiant un acide aminé par un codon en spécifiant un autre) ou silencieuse (sans effet sur la séquence en acide aminé), touchant principalement les exons 4 et 5. Certaines sont particulièrement fréquentes : A4V en Amérique du Nord (Andersen, Sims, & Xin, 2003), D90A pathogène à l'état homozygote et retrouvée dans 15 pays et surtout dans les populations russes et scandinaves, et I113T fréquemment trouvée dans les formes sporadiques (Andersen, Nilsson, & Keranen, 1997 ; Andersen, 2001). Elles ont toutes une transmission autosomique dominante, sauf D90A et D96N, décrites plus récemment dans le cadre d'une hétérozygotie composite (Hand et al., 2001).

Les phénotypes et la pénétrance (probabilité de l'apparition de la maladie si le patient porte l'anomalie génétique) diffèrent selon les mutations. Celles qui concernent la liaison des deux monomères SOD1 sont associées à un début plus soudain des symptômes et une évolution plus rapide. Les cinq plus graves sont C6F, C6G (ces deux mutations ont été identifiées au Japon et la survie n'excède pas six mois), L8Q, G10V et G41S. Pour cette dernière, rapportée aux États-Unis et en Italie, la médiane de survie est de $0,9 \pm 0,5$ an (Rainero, Pinessi, & Tsuda, 1994). Néanmoins, la localisation de la mutation ne joue peut-être pas un rôle si important sur la survie puisque la mutation G41D (sur le même codon que la précédente) est associée à une médiane de survie de $17 \pm 6,3$ ans (Cudkovic, McKenna-Yasek, & Sapp, 1997). La mutation A4V donne habituellement une atteinte isolée du NMP avec une médiane de survie à $1,4 \pm 0,9$ an (Rosen, Bowling, & Patterson, 1994 ; Andersen et al., 1997). Quelques cas présentant des signes d'atteinte pyramidale ont été décrits (Andersen et al., 2003).

Pour la mutation D90A, le phénotype est caractérisé par une installation insidieuse des troubles moteurs qui débutent

**Tableau 1 – Classification des SLAF
Familial ALS classification**

Nom	Gène	Locus	Transmission	Phénotype
ALS1	SOD1	21q22.1	AD	SLAF
ALS2	Alsine	2q33	AR	SLA juvénile
ALS3		18q21	AD	SLAF
ALS4	Senataxine	9q34	AD	Début juvénile, évolution lente, présence de signes sensitifs absence de troubles bulbaire
ALS5		15q15.1-q21.1	AR	SLA juvénile
ALS6		16q12	AD	SLAF
ALS7		20ptel	AD	SLAF
ALS8	VAPB	20q13	AD	SLA avec tremblements
XALS		X	Dominante liée à l'X	SLAF
ALS/FTD		9q21-q22	AD	SLA avec démence frontotemporale
ALS/FTD		17q21.1	AD	SLA avec démence frontotemporale et syndrome parkinsonien

aux membres inférieurs en distalité pour suivre une progression ascendante et qui sont fréquemment associés à une atteinte sphinctérienne et sensitive. L'évolution est lente avec une durée de survie moyenne de 14 ans (Andersen et al., 1997). Cette mutation est la seule décrite actuellement à l'état homozygote et la plus fréquemment identifiée en France.

La survie peut dépasser dix ans pour les autres mutations : G37R, H46R, D76V, A89V, G93C, G93D, I104F, L144F, L144S (Juneja, Pericak-Vance, Laing, Dave, & Siddique, 1997 ; Regal et al., 2006).

Pour toutes ces mutations du gène de la SOD1, la grande variabilité intrafamiliale de la pénétrance et du phénotype fait suspecter l'intervention d'autres facteurs (génétiques ou environnementaux notamment).

La découverte de l'implication de ce gène dans les SLAF a permis le développement et l'étude de modèles animaux transgéniques dont la présentation clinique et anatomopathologique est proche de la SLA humaine. Le lien pathogène entre la mutation du gène SOD1 et l'atteinte des neurones moteurs résulte, non pas d'une perte d'activité, mais en fait de l'acquisition de propriétés nouvelles dont la SOD1 naturelle est dépourvue (« gain de fonction »). En effet, les souris transgéniques invalidées pour le gène SOD1 ne développent pas de SLA (Reaume, Elliott, & Hoffman, 1996). De plus, l'activité de la SOD1 mutée est très variable selon les mutations, et il n'existe pas de corrélation entre le phénotype et les propriétés physicochimiques de la protéine SOD1 mutée, que ce soit chez l'homme (Ratovitski et al., 1999) ou chez l'animal (Wong, Pardo, & Borchelt, 1995).

Le gain de fonction semble lié à plusieurs modifications, touchant à la fois la structure de la protéine SOD1 et ses capacités enzymatiques. Les modifications conformationnelles pourraient accroître l'exposition de l'atome de cuivre aux substrats entraînant la formation de radicaux libres et notamment de peroxy-nitrite. La nitration par la SOD1 mutée des résidus tyrosine de protéines cellulaires à partir du peroxy-nitrite est accrue. Ces modifications ont des conséquences néfastes sur la vie cellulaire par l'intermédiaire d'un stress oxydant (Beckman, Carson, Smith, & Koppenol, 1993 ; Estevez, Crow, & Sampson, 1999).

Une étude récente renforce l'idée de l'implication de SOD1 dans la physiopathologie de la SLA (Liu, Bao, Wen, & Liu, 2007). SOD1 est normalement constituée de deux monomères non covalamment liés. Ces auteurs ont ainsi montré la présence dans le SNC de patients décédés de SLAF et SLAS, une protéine

SOD1 de 32 kDa constituée de deux monomères liés covalamment. Cette structure covalamment liée est absente dans les SNC de patients atteints de maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, ou d'amyotrophie spinale (Liu et al., 2007).

Les inclusions intraneuronales présentes dans des modèles animaux de SLA semblent liées à la capacité de la SOD1 mutée à former des agrégats (Durham, Roy, Dong, & Figlewicz, 1997). Un défaut de conformation, peut-être lui-même en rapport avec une activité insuffisante ou inappropriée de protéines appelées chaperons moléculaires, serait en cause. Ces chaperons servent à assurer la conformation normale de nombreuses protéines en vue de leur permettre d'acquieser ou de préserver leur activité enzymatique ou leurs propriétés physiques, et ciblent par ailleurs, les protéines anormales vers une dégradation (Bruening et al., 1999).

L'atteinte mitochondriale est un autre mécanisme physiopathologique décrit dans la SLA. Les premières anomalies observées dans les motoneurons des souris mutées SOD1 sont des inclusions vacuolaires périnucléaires et axonales proximales contemporaines du début clinique, mais précédant la mort neuronale, et témoignant de modifications et d'une dégénérescence des mitochondries (Wong et al., 1995). Dans les modèles animaux, ces inclusions vacuolaires sont riches en SOD1 (Jaarsma et al., 2001), les composants mitochondriaux sont oxydés et le dysfonctionnement mitochondrial cause un déficit de synthèse d'ATP (Mattiazzi et al., 2002). Tout cela entraîne un déficit énergétique préjudiciable à la vie cellulaire (et notamment au transport axonal, gros consommateur d'énergie étant donné la taille de l'axone) ainsi qu'une libération de calcium par la mitochondrie qui est à l'origine d'une excitotoxicité secondaire. La protéine SOD1 mutée augmente la sensibilité des neurones moteurs à la toxicité du glutamate (Kruman, Pedersen, Springer, & Mattson, 1999) et entraîne à la fois une modification de l'expression de la sous-unité du récepteur AMPA (Spalloni et al., 2004) et une diminution de l'expression du transporteur EAAT2 du glutamate (Howland, Liu, & She, 2002). La SOD1 mutée déclenche aussi l'activation des voies de l'apoptose (Takeuchi, Kobayashi, Ishigaki, Doyu, & Sobue, 2002).

2.3. Le gène de l'alsine (ALS2)

L'épissage alternatif du gène de l'alsine, situé en 2q33, conduit à la production de deux isoformes : un long (non épissé) et un court (épissé).

Trois phénotypes ont été décrits en présence de mutations du gène de l'alsine, la SLAF juvénile de transmission récessive autosomique, la sclérose latérale primitive infantile et la paraparésie spastique. Les premières études ont montré que la perte homozygote des deux transcrits entraînait la SLAF2 (Yang, Hentati, & Deng, 2001) et que la perte homozygote du transcrit long semblait associée à un tableau de sclérose latérale primitive juvénile, alors que les mutations ponctuelles du gène de l'alsine étaient responsables d'une paraparésie spastique infantile (Eymard-Pierre et al., 2002). Néanmoins, les mutations qui ont été rapportées ultérieurement n'ont pas montré de corrélation phénotype-génotype (Gros-Louis, Gaspar, & Rouleau, 2006).

L'alsine semble impliquée dans le transport endosomal et la survie motoneuronale grâce à un rôle d'échangeur de guanine sur la membrane neuronale (Lai, Xie, McCormack, & Chiang, 2006 ; Devon, Orban, & Gerrow, 2006). Les modèles animaux invalidés pour ce gène ont une motricité plus lente, mais ne développent pas d'atteinte motoneuronale clinique. Les analyses anatomopathologiques montrent une dégénérescence distale des axones du faisceau corticospinal et une préservation des NMP (Yamanaka, Miller, McAlonis-Downes, Chun, & Cleveland, 2006).

2.4. Le gène de la senataxine (ALS4)

Les mutations du gène codant la senataxine (locus 9q34) sont associées à une forme de SLA rare, juvénile de transmission autosomique dominante. Le phénotype caractérisé par une amyotrophie distale très lente compliquée d'une atteinte du NMc se différencie de celui d'une SLA typique par l'existence de troubles sensitifs, mais surtout par l'absence de troubles bulbaires et respiratoires et l'extrême lenteur évolutive (Chance, Rabin, & Ryan, 1998 ; Rabin et al., 1999). Les mutations du gène de la senataxine sont également décrites dans une autre affection neurologique, l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2) qui est de transmission récessive autosomique (Asaka, Yokoji, Ito, Yamaguchi, & Matsushima, 2006). L'hypothèse avancée est celle d'un gain de fonction lié aux mutations du gène de la senataxine dans la SLA à la différence de celles en rapport avec l'AOA2 (Gros-Louis et al., 2006). La senataxine est une protéine qui a une fonction d'hélicase ADN/ARN (Chen, Bennett, & Huynh, 2004).

2.5. ALS5

Ces formes ont été décrites dans des familles nord-africaines, mais aussi européennes. Le phénotype correspond au type 1 des SLA juvéniles récessives autosomiques (Hentati, Ouahchi, & Pericak-Vance, 1998). Les premiers symptômes apparaissent entre l'âge de huit et 18 ans. L'évolution est lente. Elles ne sont pas liées à une mutation du gène de l'alsine mais au locus 15q15.1-q21.1 (Hentati et al., 1998).

2.6. Le gène VAPB (ALS8)

Une mutation pathogène sur le gène *vesicle associated membrane protein B* (VAPB) a été découverte dans une famille dont la particularité clinique était l'existence d'un tremblement postural présent dès les stades précoces de la maladie.

L'atteinte prédominait sur le motoneurone périphérique, un seul des 11 patients examinés présentant des signes cliniques en faveur d'une atteinte du motoneurone central (Nishimura et al., 2004). Des mutations du gène VAPB ont été décrites également dans des tableaux d'amyotrophie spinale (Marques, Barreira, & Davis, 2006).

2.7. Autres gènes

En dehors du gène de la SOD1, d'autres loci ont été identifiés dans une ou quelques familles. Trois sont de transmission autosomique dominante et reliés à un phénotype de SLAF classique (atteinte conjointe des motoneurons centraux et périphériques, début à l'âge adulte et évolution progressive) sur les chromosomes 18q21 (Hand, Khoris, & Salachas, 2002), 16q12 (Ruddy, Parton, & Al-Chalabi, 2003 ; Abalkhail, Mitchell, Habgood, Orrell, & de Belleruche, 2003) et 20ptel (Sapp, Hosler, & McKenna-Yasek, 2003). Une forme familiale de transmission dominante liée à l'X a été rapportée et corrélée au locus Xp11-12 (Siddique, Hong, & Brooks, 1998a).

Une mutation sur le gène de la dynactine, une protéine impliquée dans le transport axonal rétrograde, a été trouvée dans une famille présentant une atteinte progressive du neurone moteur périphérique (Puls, Jonnakuty, & LaMonte, 2003). Cette découverte complète des données expérimentales puisque des mutations du complexe dynéine-dynactine sont responsables d'une maladie du motoneurone chez la souris (LaMonte, Wallace, & Holloway, 2002 ; Hafezparast, Klocke, & Ruhrberg, 2003).

Enfin, deux formes autosomiques dominantes associent SLA et démence frontotemporale avec des loci identifiés sur les chromosomes 9 et 17 (Hosler, Siddique, & Sapp, 2000 ; Wilhelmsen, Forman, & Rosen, 2004).

2.8. Génétique des formes sporadiques de SLA

Compte tenu des similitudes phénotypiques et évolutives entre SLAF et SLAS, la découverte de mutations dans la SLAF a étayé l'hypothèse génétique dans les formes sporadiques, renforcée ensuite par les résultats de plusieurs études d'association. Les études d'associations sont basées sur la comparaison des fréquences alléliques de polymorphismes dans une population de patients SLA et dans une population témoin. Malgré des résultats parfois discordants pouvant être expliqués par un biais de population (variabilité génétique liée à l'origine géographique) (Shaw & Al-Chalabi, 2006), plusieurs gènes de susceptibilité ont été suspectés dans la SLAS, avec des polymorphismes pouvant influencer sur le risque de SLA ou seulement des paramètres cliniques comme la durée d'évolution, la forme clinique ou la survie. Une récente étude d'association sur le génome réalisée à l'aide de la technologie des puces à ADN a permis d'identifier une dizaine de nouveaux loci d'intérêt dans la SLA (Dunckley, Huentelman, & Craig, 2007).

2.9. Le gène SOD1

Des mutations du gène du SOD1 sont trouvées chez environ 3 à 5 % des patients présentant une SLA apparemment sporadique (Andersen, 2001). Cela peut s'expliquer par une méconnaissance des antécédents familiaux, un décès précoce

des parents du sujet atteint masquant ainsi le caractère familial de la pathologie, une mutation de novo ou une transmission autosomique récessive (Siddique & Dellefave, 2006).

2.10. Le gène de l'apolipoprotéine E

Le gène de l'apolipoprotéine E a été suspecté dans la SLA en raison de son implication dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Saunders, Strittmatter, & Schmechel, 1993), la sclérose en plaques (Chapman, Korczyn, Karussis, & Michaelson, 2001) et la maladie de Parkinson (Huang, Chen, & Poole, 2004). L'apolipoprotéine E intervient dans la croissance neuronale et l'inhibition de l'apoptose, et les allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 3$ semblent plus efficaces dans ce rôle que l'allèle $\epsilon 4$ (DeKroon, Mihovilovic, & Goodger, 2003).

Dans la SLA, les résultats concernant l'allèle $\epsilon 4$ sont contradictoires. Quatre études sont négatives (Mui, Rebeck, McKenna-Yasek, Hyman, & Brown, 1995 ; Smith, Haverkamp, Case, Appel, & Appel, 1996 ; Bachus, Bader, Gessner, & Ludolph, 1997 ; Drory, Birnbaum, Korczyn, & Chapman, 2001), mais les effectifs sont faibles ($n < 140$). Une seule étude a montré une association significative entre l'allèle $\epsilon 4$ et le risque de SLA, toujours sur un petit échantillon (Al-Chalabi, Enayat, & Bakker, 1996). Une association significative entre la présence d'un allèle $\epsilon 4$ et un début bulbaire a été démontrée à deux reprises (Moulard, Sefiani, Laamri, Malafosse, & Camu, 1996). Ces données n'ont pas été confirmées sur une large série (Siddique, Pericak-Vance, & Caliendo, 1998b). Enfin, une étude a montré un effet protecteur de l'allèle $\epsilon 2$ contre un début précoce (Li, Pericak-Vance, & Haines, 2004).

2.11. Les gènes survie du motoneurone (SMN)

Situés en position 5q13, les gènes SMN1 (télomérique) et SMN2 (centromérique) diffèrent l'un de l'autre par uniquement cinq nucléotides. Une délétion homozygote du gène SMN1 est responsable de l'amyotrophie spinale infantile (ASI) (Lefebvre, Burglen, & Reboullet, 1995). Cette similitude clinique entre ASI et SLA a fait de SMN un des gènes de susceptibilité les plus importants de la SLA sporadique. Un nombre anormal de copies de SMN1 (une ou trois copies) multiplie le risque de SLAS d'un facteur 2,8. Contrairement à l'ASI, le nombre de copies de SMN2 ne module pas le phénotype (Corcia, Mayeux-Portas, & Khoris, 2002 ; Corcia, Camu, & Halimi, 2006).

2.12. Le gène du VEGF

La délétion d'une séquence HRE (élément de réponse à l'hypoxie) dans la partie promotrice du gène du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) chez la souris entraîne une maladie du motoneurone débutant à l'âge adulte et d'évolution progressive (Oosthuysen, Moons, & Storkebaum, 2001). Dans ce modèle, la réponse à l'hypoxie est altérée et le taux sanguin de VEGF est diminué. De plus, la surexpression du récepteur 2 du VEGF (Flh-1) atténue l'atteinte du motoneurone dans un modèle animal SOD1 alors que la surexpression d'un récepteur inhibiteur aggrave la dégénérescence des neurones moteurs (Lambrechts, Storkebaum, & Morimoto, 2003). Le lien entre VEGF et le neurone moteur est soit direct par son effet

sur la vascularisation sur le tissu nerveux, soit indirect par un effet protecteur et trophique (Van Den Bosch, Storkebaum, & Vlemminckx, 2004).

Une étude d'association a montré que les haplotypes associés avec une faible expression du VEGF sont plus fréquemment rencontrés chez les patients SLA que chez des individus contrôles (Lambrechts et al., 2003). Trois études sur de plus grandes séries dans d'autres populations sont négatives (Van Vught, Sutedja, & Veldink, 2005 ; Chen, Saeed, & Mao, 2006 ; Del Bo, Scarlato, & Ghezzi, 2006a).

2.13. Le gène de l'angiogénine

Autre facteur régulé par l'hypoxie, l'angiogénine a aussi un rôle neuroprotecteur (Lambrechts, Lafuste, Carmeliet, & Conway, 2006). Sept mutations différentes ont été identifiées sur le gène de l'angiogénine chez 15 patients dans une population irlandaise et écossaise (Greenway, Andersen, & Russ, 2006). Parmi ces 15 patients, quatre sont des cas familiaux.

2.14. Le gène de la chaîne lourde des neurofilaments intermédiaires

Les neurofilaments sont les protéines les plus abondantes des motoneurones en raison de la longueur de l'axone et contribuent à la croissance radiale des axones et au transport axonal. Les neurofilaments sont formés de trois types de sous-unités suivant leur poids moléculaire : NF-L (65 kDa), NF-M (95 kDa) et NF-H (115 kDa). Dans la SLA, l'accumulation de neurofilaments, notamment dans les inclusions, est un marqueur anatomopathologique de la maladie (Hirano et al., 1984 ; Rouleau et al., 1996). Sept mutations différentes du domaine KSP du gène NF-H ont été identifiées chez dix patients présentant une SLAS et un patient avec une forme familiale (Figlewicz et al., 1994 ; Tomkins et al., 1998 ; Al-Chalabi, Andersen, & Nilsson, 1999). Deux autres études dans la SLAS, comme dans la SLAF, se sont avérées négatives (Rooke, Figlewicz, Han, & Rouleau, 1996 ; Vechio, Bruijn, Xu, Brown, & Cleveland, 1996).

2.15. Le gène HFE

Deux polymorphismes de ce gène (C282Y and H63D) sont impliqués dans l'hémochromatose (Feder, Gnirke, & Thomas, 1996). La fonction exacte de ce gène est inconnue, mais son interaction avec le récepteur de la transferrine fait supposer un rôle dans le métabolisme du fer et le stress oxydatif. Une accumulation de fer dans la moelle épinière de patients SLA a été montrée (Ince et al., 1994), et le stress oxydatif est un des mécanismes physiopathologiques reconnus (Shaw, 2005). Après une étude négative dans la SLAS sur un petit effectif (Yen, Simpson, Henkel, Beers, & Appel, 2004), deux autres études ont montré une association significative avec H63D (Wang et al., 2004 ; Goodall et al., 2005).

2.16. Le gène EAAT2

L'excitotoxicité est un des mécanismes physiopathologiques principaux de la SLA : en effet, l'augmentation du taux de glutamate dans le LCR des patients atteints de SLA plaide pour

une perturbation du métabolisme glutamatergique (Rothstein, Tsai, & Kuncl, 1990). Cette accumulation excessive ou prolongée du glutamate dans l'espace synaptique est attribuée à une diminution de 30 à 95 % de l'expression protéique de EAAT2 (un transporteur du glutamate) objectivée dans le cortex moteur et la moelle épinière des patients atteints de SLA (Rothstein, Van Kammen, Levey, Martin, & Kuncl, 1995), mais aussi dans des modèles animaux (Fray et al., 1998 ; Howland et al., 2002).

Cette diminution d'expression protéique est secondaire à des anomalies de l'épissage du gène EAAT2 (Lin et al., 1998). L'absence de diminution de l'expression de l'ARN messager d'EAAT2 témoigne d'une perturbation posttranscriptionnelle. Cela a conduit à rechercher l'existence de facteurs modulant la traduction et donc l'expression du transporteur EAAT2. Un travail récent a identifié des facteurs de stimulation et d'inhibition de l'expression protéique d'EAAT2 parmi lesquels on note les corticostéroïdes, le rétinol (Tian et al., 2007), montrant l'interaction possible entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans le développement de la SLA.

2.17. Le gène VAPB

Le gène (VAPB) est impliqué dans une famille brésilienne (Nishimura et al., 2004) avec une forme atypique (ALS8) ; mais une étude d'association dans une série italienne de SLAS a rapporté des résultats négatifs (Conforti, Sprovieri, & Mazzei, 2006).

2.18. Autres gènes de susceptibilité

Plusieurs gènes impliqués dans la survenue d'autres affections neurodégénératives ont fait l'objet d'études d'association dans la SLA. Ce fut le cas des gènes codant la préséniline 1 (PS1), la MAO-B, la lysyl oxidase (LOX), la débrisoquine hydroxylase ou la protéine SOD2 (Panas, Karadima, & Kalfakis, 2000 ; Orrù, Mascia, & Casula, 1999 ; Chioza, Ujfalusy, & Csiszar, 2001 ; Siddons, Pickering-Brown, & Mann, 1996 ; Van Landeghem, Tabatabaie, & Beckman, 1999). Ces travaux présentent une méthodologie critiquable, le plus souvent en raison du choix du groupe témoin (nouveau-nés, par exemple, pour l'étude concernant la SOD2) ou du faible effectif des études.

Deux études récentes ont recherché une association entre la SLAS et le gène de la paraoxonase (PNO). Cette enzyme protège les lipoprotéines de faible densité contre une oxydation et joue un rôle détoxifiant face à divers produits comme les médicaments, les organophosphates et les neurotoxines. Au sein de la population polonaise, Slowik, Tomik, et Wolkow (2006) trouvent une association significative en comparant patients et population générale, avec un *odds-ratio* à 3,44 (IC₉₅ % : 1,55-7,62 ; *p* = 0,002). Dans l'étude de Saeed, Siddique, et Hung (2006), seule l'analyse intrafamiliale montre un lien significatif entre SLAS et certains blocs haplotypiques.

Suspectés en raison de données expérimentales, d'autres gènes tels que ceux codant le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), la SOD2 ou le *leukemia inhibiting factor* (LIF), ont été étudiés avec des résultats soit peu probants (petites populations), soit

négatifs (Al-Chalabi, Scheffler, & Smith, 2003 ; Tomkins, Banner, McDermott, & Shaw, 2001 ; Giess et al., 2000).

2.19. Génétique des formes SLA avec démence frontotemporale (DFT)

Les troubles cognitifs, longtemps considérés comme inhabituels, sont décrits de plus en plus dans la SLA et peuvent affecter jusqu'à 50 % des patients atteints. Ces troubles sont responsables d'une perturbation de la personnalité et de troubles du comportement. Le langage devient réduit et stéréotypé, l'évolution se fait alors vers le mutisme (Abrahams, Leigh, & Goldstein, 2005). Parallèlement, il existe dans environ 5 % des cas un tableau démentiel de type démence fronto-temporale (Pradat & Brunetau, 2006).

Les études de liaison ont mis en évidence une relation entre les formes familiales de SLA-DFT et le locus 9q21-q22 (Hosler et al., 2000). Une étude récente a montré une liaison avec un autre locus du chromosome 9, le locus 9p13.2-21.3 (Vance, Al-Chalabi, & Ruddy, 2006). Enfin, à la différence de ce qui est décrit dans les DFT, les mutations du gène de la progranuline (PGRN) sont exceptionnelles dans les SLA-DFT (Schymick, Yang, & Andersen, 2007).

Des mutations du gène CHMP2B chez des membres d'une famille danoise présentant une DFT (Skibinski, Parkinson, & Brown, 2005) ont aussi été rapportées chez des patients associant DFT et SLA ou atteinte du NMP (Parkinson, Ince, & Smith, 2006).

3. Neuropathies motrices distales héréditaires (dNMH)

Ces neuropathies sont également dénommées amyotrophies spinales distales ou formes spinales de CMT. Elles peuvent parfois être confondues avec les formes axonales de maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT 2) (Irobi et al., 2004). En effet, bien que l'absence de troubles sensitifs soit nécessaire pour le diagnostic de dNMH, il existe très souvent de minimes signes d'atteinte sensitive à la fois clinique et électrophysiologique.

La première classification en sept groupes établie par Harding et al. (1993), tenait compte du mode de transmission du trait pathologique, de l'âge de début et de l'existence de signes associés à l'atteinte motrice périphérique (Harding, 1993). Actuellement, plusieurs gènes sont liés à la survenue d'une neuropathie motrice distale (Tableau 2).

3.1. Les gènes des *heat shock proteins* (HSP)

Les protéines de choc thermique (*heat shock protein*) sont impliquées dans de nombreux processus pathologiques qui altèrent la morphologie ou l'activité des protéines. Ces HSP interagissent entre autres avec les protéines immatures ou anormales de manière à inhiber leur agrégation. Il existe six familles principales de HSP définies à partir de leur masse moléculaire. Les gènes HSP, caractérisés par un domaine α -cristallin-conservé, sont faiblement exprimés en situation physiologique ; mais, lors d'un stimulus comme le stress oxydatif par exemple, leur synthèse et leur activation sont fortement accrues. Ainsi, HSPB8 (anciennement nommé

Tableau 2 – Classification des neuropathies motrices distales héréditaires (Harding, 1993)
Classification of distal hereditary motor neuropathy (Harding, 1993)

Type	Mode de transmission	Particularités cliniques	Âge de début (années)
1	DA		2-20
2	DA		20-40
3	RA		2-10
4	RA	Sévère	0,3-20
5	DA ou sporadique	Prédominance aux MS	5-20
6	RA	Forme sévère	Infantile
7	DA	Atteinte des cordes vocales	10-20

DA : dominant autosomique ; RA : récessif autosomique ; MS : membres supérieurs.

HSP-22) et HSPB1 (anciennement nommé HSP-27) obéissent à cette règle, ont une action antiapoptotique.

Il existe dans les neuropathies motrices des mutations sur ces deux gènes. La première mutation décrite concernait une famille originaire de Russie dans laquelle il existait chez la plupart des sujets atteints une atteinte sensitive et motrice conduisant au diagnostic de CMT 2F, alors qu'un des membres de la famille présentait une atteinte motrice pure compatible avec une neuropathie distale motrice (Evgrafov, Mersyanova, & Irobi, 2004). D'autres familles ont été liées à des mutations sur ce gène. L'âge de début était variable, et l'atteinte motrice était distale, bilatérale et symétrique aux membres inférieurs prédominant sur les loges péronières.

3.2. Le gène Glycyl-t RNA synthétase (GARS)

Le gène GARS code une enzyme indispensable à la synthèse protéique. En effet, lors des processus de synthèse protéique, elle fixe l'acide aminé glycine sur son ARN de transfert spécifique. Ce gène, porté par le locus 7p, fut lié pour la première fois à une pathologie du motoneurone dans une famille grecque atteinte d'une neuropathie motrice distale de type V de révélation tardive (Christodoulou, Kyriakides, & Hristova, 1995). Ce gène fut également lié avec la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2D (Ionasescu et al., 1996). Actuellement, les mutations du gène GARS sont trouvées chez des patients présentant une atteinte du neurone moteur périphérique qui prédomine aux mains : l'élément déterminant pour le diagnostic est la prédominance de l'atrophie et du déficit moteur à la loge thénarienne et le premier interosseux dorsal (Sivakumar, Kyriakides, & Puls, 2005 ; Dubourg, Azzedine, & Yaou, 2006). La distinction entre neuropathie motrice distale de type V et CMT 2D repose uniquement sur l'existence ou non de troubles sensitifs. L'affection débute en général entre dix et 30 ans par une amyotrophie touchant initialement les mains, mais pouvant rarement débiter aux pieds ou bien affecter d'emblée les quatre extrémités (Dubourg et al., 2006).

Enfin, il faut souligner la description récente d'une famille italienne dans laquelle coexistaient des patients atteints d'une neuropathie motrice distale de type V et d'autres sujets dont le phénotype était celui d'une neuropathie héréditaire sensitivo-motrice de type 2D. Une mutation D500N sur le gène GARS coségrégait avec les deux phénotypes dans cette famille. Cette observation démontre le chevauchement phénotypique entre certaines neuropathies motrices distales héréditaires et

certaines de formes de maladie de Charcot-Marie-Tooth (Del Bo et al., 2006b).

Le mécanisme précis qui sous-tend l'atteinte motoneuronale reste pour l'instant imprécis. Il est probable que les mutations du gène GARS diminueraient les possibilités de transfert de la glycine et donc la synthèse de protéines contenant des domaines riches en glycine comme les protéines du cytosquelette ou la protéine SMN.

3.3. Le gène Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 (BSCL2)

Ce gène, localisé sur le locus 11q13, code une protéine nommée la seipine dont la fonction reste inconnue. Les mutations du gène BSCL2 ont été décrites initialement dans une affection non neurologique avant d'être rapportées dans des maladies du neurone moteur. Deux phénotypes de neuropathies motrices distales peuvent être liés à une mutation sur le gène BSCL2 :

- la neuropathie motrice distale héréditaire de type 2 débutant aux membres inférieurs et associée parfois à une atteinte du neurone moteur central portant dans ce cas le nom de syndrome de Silver (Windpassinger et al., 2004) ;
- la neuropathie motrice distale de type 5 dans laquelle l'atteinte prédomine aux membres supérieurs respectant parfois les membres inférieurs (van de Warrenburg, Scheffer, & van Ejjik, 2006). Ce phénotype est la plus fréquente présentation clinique liée à des mutations du gène BSCL2 puisqu'elle représente près de 50 % des cas (Auer-Grumbach, Schlotter-Weigel, & Lochmüller, 2005).

3.4. Le gène de la dynactine

Le gène de la dynactine 1 est localisé sur le locus 2p13. Il est composé de 32 exons et code la sous-unité p150 de la dynactine qui, associée à la dynéine, forme un complexe protéique qui joue un rôle majeur dans le transport axonal rétrograde le long des microtubules (Puls et al., 2003). La mutation G59S sur la sous-unité p150 de la dynactine est liée à un tableau d'atteinte du neurone moteur périphérique (Puls, Oh, & Sumner, 2005). Cette mutation altère la liaison de la dynactine avec les microtubules, ce qui ralentit le transport axonal.

Les troubles apparaissent autour de la trentaine et débiter le plus souvent par des troubles laryngés à type de

stridor. Les troubles moteurs surviennent secondairement et prédominent en distal aux quatre membres. L'atteinte est plus marquée sur la loge thénarienne qu'hypothénarienne. À la différence d'autres pathologies motoneuronales, les fonctions respiratoires sont préservées.

3.5. Le gène immunoglobulin MU binding protein 2 (IgHMBP2)

Le gène IgHMBP2 est composé de 15 exons. Les mutations de ce gène ont été rapportées dans une forme particulière de dNMH, le *spinal muscular atrophy with respiratory distress* (SMARD), affection récessive autosomique qui semble prédominer dans le pourtour méditerranéen (Liban, Sicile, Turquie) (Grohmann, Schuelke, & Diers, 2001). Des études chez l'animal ont conduit à considérer ce gène comme le facteur causal du SMARD (amyotrophie spinale avec détresse respiratoire). En effet, les mutations du gène IgHMBP2 s'accompagnent d'une affection motoneuronale de début précoce chez l'animal (Grohmann et al., 2001).

Le gène IgHMBP2, tout comme les gènes SMN, intervient dans les phénomènes d'épissage de l'ARN messager et aussi dans la régulation de la transcription du DNA. Enfin, ce gène présente une l'homologie de séquence avec la senataxine (Van den Bosch & Timmerman 2006).

3.6. Le gène de la senataxine

Ces tableaux sont similaires à ceux des SLAF de type 4 (Rabin et al., 1999). La principale différence entre ces formes et les SLAF 4 est la prédominance de l'atteinte sur le NMP. Cela permet d'étayer l'hypothèse d'un continuum clinique et physiopathologique entre ces affections du motoneurone et la SLA.

Une corrélation phénotype-génotype semble se dessiner au sein des neuropathies motrices distales. Cette corrélation tient compte du caractère pur ou compliqué (d'une atteinte du NMc, d'une atteinte des cordes vocales ou d'une atteinte diaphragmatique) de l'atteinte motrice périphérique et du territoire dans lequel l'atteinte motrice prédomine (membre supérieur ou membre inférieur) (Tableau 3).

Tableau 3 – Corrélation phénotype-génotype des dNMH
Phenotypic-genotypic correlation in dHMN

Phénotype	Gène impliqué
Atteinte prédominante aux membres inférieurs	
Pure	HSP22 HSP27 BSCL2
Compliquée d'une atteinte du NMc	BSCL2 Senataxine
Atteinte prédominante aux membres supérieurs	
Pure	GARS
Atteinte du NMc	BSCL2
Atteinte diaphragmatique	BSCL2
Atteinte des cordes vocales	Dynactine IgHMBP2

4. Amyotrophies spinales

4.1. Amyotrophie spinale infantile

L'amyotrophie spinale infantile (ASI) est une maladie du motoneurone périphérique de l'enfant de transmission autosomique récessive qui atteint un enfant sur 4000 (Melki, Lefebvre, & Burglen, 1994). Cette fréquence en fait la deuxième maladie récessive de l'enfant après la mucoviscidose.

Le tableau clinique des ASI est marqué par une atteinte bilatérale et symétrique du neurone moteur périphérique du tronc et des membres touchant plus les muscles proximaux que distaux et plus les membres inférieurs que supérieurs. Trois phénotypes sont définis à partir de l'âge de début des signes cliniques et de leur évolutivité (Munsat et Davies, 1992). Le type I est la forme la plus sévère : son éponyme est la maladie de Werdnig-Hoffmann. Les signes débute avant l'âge de six mois (avant l'acquisition de la station assise) et le décès survient avant l'âge de deux ans, le plus souvent en raison de troubles respiratoires majeurs. Dans le type II qui représente la forme intermédiaire, les signes cliniques sont plus tardifs. Les symptômes apparaissent avant l'âge de 18 mois, les enfants acquièrent la station debout, mais pas la marche. Ils présentent un déficit moteur et un handicap respiratoire importants. Le type III ou maladie de Kugelberg-Welander est la forme la moins sévère. Elle est également appelée la forme pseudomyopathique de l'ASI. Cliniquement, il existe une hypertrophie des muscles de la loge postérieure de la jambe. Elle débute après l'acquisition de la marche (après l'âge de 18 mois). Il existe enfin une forme de l'adulte dénommée ASI de type IV. Elle est plus rare et plus bénigne que les ASI de l'enfant. L'âge de début s'étale de 15 à 50 ans (médiane 37 ans) avec une progression lente et symétrique du déficit moteur dont la topographie est proximale. La marche reste souvent conservée après 20 ans d'évolution.

L'ASI est liée à une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1 présente dans presque tous les cas d'amyotrophie spinale infantile (Lefebvre et al., 1995).

Les gènes SMN sont localisés sur le locus 5q12.3. Ce locus se caractérise par une duplication en miroir d'une région instable de 500 kb sur laquelle se trouvent quatre gènes principaux : SMN, BIRC (anciennement nommé NAIP), SERF, et GTF2H. Deux copies du gène SMN sont présentes chez l'homme : SMN1 (copie télomérique) et SMN2 (copie centromérique). Bien que ces deux gènes soient composés de neuf exons et codent la même protéine de 294 acides aminés, ils se différencient structurellement par cinq paires de bases situées dans la région d'intérêt de SMN sur le plan de l'analyse biologique moléculaire (Lefebvre et al., 1995). Celle-ci située sur l'exon 7 a un retentissement majeur sur les processus d'épissage de l'ARN messager. En effet, 90 % de la transcription du gène SMN1 conduit à la production d'une protéine SMN totale alors que seulement 10 % de la transcription du gène SMN2 conduit à la production de la protéine SMN totale, la majorité de la traduction de SMN2 conduit à la production d'une protéine tronquée dans laquelle il manque la séquence codée par l'exon 7. SMN2 a un effet modulateur sur le phénotype puisqu'il existe une corrélation entre le nombre de copies de SMN2 et la durée d'évolution (Wirth et al., 2006).

La protéine SMN intervient dans plusieurs réactions cellulaires comme l'assemblage et la régénération de particules protéiques qui participent aux processus d'épissage de l'ARN messager, les *small nuclear ribonucléoproteins* (snRNP), mais aussi dans l'expression des gènes en raison de son association possible avec l'ARN hélicase et l'ARN polymérase II. D'autres fonctions sont plus spécifiques aux neurones moteurs. En effet, SMN intervient dans le transport axonal de certains ARN messagers et, par ce biais, agit sur la croissance axonale par une liaison indirecte avec la β -actine essentielle au fonctionnement de l'axone moteur (Eggert, Chari, Laggerbauer, & Fischer, 2006). Cette propriété promotrice est liée à la séquence particulière QNQQE présente sur l'exon 7 (Carrel, McWhorter, & Workman, 2006).

4.2. Amyotrophies spinales progressives de l'adulte

L'amyotrophie spinale progressive de l'adulte est une affection sporadique qui touche le neurone moteur périphérique. Cette pathologie n'est pas liée à une délétion du gène SMN1. Toutefois, il existe une relation avec le locus SMN dans la mesure où la délétion de l'exon 7 de SMN2 est nettement plus fréquente dans cette population que dans la population générale (36 % contre 5 %). Dans cette affection, la délétion de SMN2 n'est pas un facteur de causalité, mais un facteur génétique de susceptibilité qui augmente significativement le risque de développer une telle pathologie (Moulard, Salachas, & Chassande, 1998 ; Echaniz-Laguna et al., 2002).

4.3. Amyotrophie spinale avec dysautonomie

Récemment, un nouveau phénotype d'amyotrophie a été décrit dans une famille brésilienne en rapport avec une mutation du gène VAPB (Nishimura et al., 2004). Ce tableau de révélation tardive (à l'âge adulte) se caractérise par une atteinte du neurone moteur périphérique proximale bilatérale et symétrique touchant préférentiellement les muscles sous-épineux, deltoïde, fléchisseurs et abducteurs de cuisse et abdominaux, associée à une atteinte dysautonomique (Marques et al., 2006). Ce tableau est lié à une mutation du gène VAPB déjà impliqué dans les formes familiales de SLA de type 8 (Nishimura et al., 2004).

4.4. Amyotrophie spinale avec atteinte bulbaire : maladie de Kennedy

Le gène du récepteur aux androgènes comporte huit exons et se caractérise par une région de haut polymorphisme (triplets CAG) dans l'exon 1. Cette expansion de triplets CAG code pour une expansion de polyglutamine dans le domaine aminoterminal du récepteur aux androgènes (La Spada, Wilson, Lubahn, Harding, & Fischbeck, 1991). Le nombre de répétition CAG dépasse 35 dans l'amyotrophie bulbospinale ou maladie de Kennedy.

Cette maladie fait partie du groupe des maladies par expansion de polyglutamine. Ces maladies sont associées à la répétition du trinucéotide CAG dont la conséquence est une expansion instable de polyglutamine dans la protéine correspondante. Dans la maladie de Kennedy, il existe une perte partielle de la fonction des récepteurs aux androgènes qui

explique la résistance modérée aux androgènes, mais qui ne rend pas compte de la perte neuronale sélective des motoneurones observée dans cette affection.

Une observation récente suggère que la différence se ferait à un triplet près. En effet, les auteurs ont rapporté une famille dans laquelle un homme, âgé de 46 ans, porteur de 37 répétitions CAG, était asymptomatique alors que les sujets atteints portaient 38 répétitions (Kuhlenbaumer, Kress, Ringelstein, & Stogbauer, 2001). Cette répétition excessive de triplets conduit à coder une protéine plus apte à s'agréger en raison de la modification de la conformation. Cette variation de conformation est insuffisante pour induire la mort cellulaire, mais participe à cette mort neuronale en séquestrant différentes protéines (Li, Miwa, & Kobayashi, 1998).

4.5. Cas particulier : la gangliosidose GM2

Il s'agit d'une affection récessive autosomique, affectant plus particulièrement les sujets d'origine ashkénazes, et rattachée à des mutations du gène HEX-A localisé sur le locus 15q23-q24 (Mitsumoto, Sliman, & Schafer, 1985). La forme classique de cette affection est infantile ; elle correspond à la maladie de Tay-Sachs qui se caractérise par un retard du développement psychomoteur compliqué d'une atteinte motrice, d'une démente et d'une cécité symptomatique de lésions rouge cerise rétinienne. Le décès survient vers l'âge de deux à trois ans.

Il existe des formes de l'adulte jeune plus rares révélées dans certains cas par une atteinte du NMP isolée ou compliquée d'une atteinte du NMC ou des voies spinocérébelleuses. L'atteinte du NMP est classiquement bilatérale et symétrique à prédominance proximale au stade initial (Johnson, Wigger, Karp, Glaubiger, & Rowland, 1982). Le diagnostic est porté devant la mise en évidence d'une diminution de l'activité enzymatique sanguine de HEX-A ou bien d'une surcharge en ganglioside GM2 sur la biopsie cutanée.

5. Paraparésies spastiques héréditaires

La paraparésie spastique, autrefois dénommée maladie de Strumpell-Lorrain, est une affection caractérisée par une atteinte du NMC dans le territoire médullaire lombosacré.

La classification des paraparésies spastiques tient du mode de transmission du trait pathologique dans la famille et de l'existence ou non de signes neurologiques associés qui définissent des formes compliquées ou pures de paraparésies spastiques héréditaires (PSH) (Fink, 2004).

Il existe trois modes de transmission du trait pathologique : dominant autosomique dans 80 % des cas (Polo, Calleja, Combarros, & Berciano, 1991), récessif autosomique et récessif lié à l'X.

Les formes pures sont définies par une atteinte du NMC dans le territoire lombaire associée fréquemment à des troubles mictionnels et une atteinte cordonale postérieure. Les formes compliquées associent à cette atteinte du NMC des signes neurologiques (neuropathie, amyotrophie des membres inférieurs ou supérieurs, troubles cognitifs de type retard

mental ou en rapport avec un amincissement du corps calleux) ou des signes systémiques comme une cataracte.

Actuellement, la classification des PSH s'est enrichie des résultats de la biologie moléculaire qui permettent de répertorier 33 loci et 11 gènes liés aux paraparésies spastiques.

5.1. PSH de transmission autosomique dominante

5.1.1. Gène de la spastine

Le gène de la spastine est localisé sur le locus 2p22-p21. Il code une ATPase caractérisée par un domaine *adenosine triphosphate activity* (AAA). Dans la mesure où ce domaine est également présent sur la katanine qui est une protéine impliquée dans la désorganisation des microtubules (McNally et Vale, 1993), l'hypothèse d'une interaction spastine-microtubules a été avancée et confirmée par le résultat de plusieurs travaux (Fink, 2004). Ces résultats orientent ainsi vers une participation de la spastine dans le transport axonal. Un autre rôle possible de la spastine serait de se lier à la protéine *chromatin modifying protein 1b* (CHMP1B) par l'intermédiaire d'un domaine *microtubule interacting and trafficking* (MIT). Cela serait en faveur d'une participation de la spastine dans les mécanismes de transports vésiculaires.

Il est intéressant de noter que ce domaine MIT est également porté par la spastine, une autre protéine impliquée dans les paraparésies spastiques. Il n'est pas impossible que la spastine intervienne par ces deux voies dans la physiopathologie des PSH (Reid et al., 2005).

Les mutations du gène de la spastine intéressent près de 40 % des formes dominantes de PSH (Fink, 2004). Il s'agit le plus souvent de mutations non-sens ou de mutations conduisant à coder une protéine tronquée (McDermott, Burness, & Kirby, 2006). Les mutations sont essentiellement décrites dans les formes pures de PSH. Néanmoins, certaines formes compliquées d'une atteinte du NMP peuvent être liées à des mutations du gène de la spastine (Mc Dermott et al., 2006). Enfin, une mutation de ce gène a été rapportée chez des patients présentant un tableau de SLA de forme juvénile dans un cas (Meyer, Schwan, & Dullinger, 2005) et de début précoce à 34 ans d'évolution rapide dans l'autre (Brugman et al., 2005).

5.1.2. Le gène de l'atlastine

Le gène de l'atlastine est le deuxième gène impliqué en fréquence dans les paraparésies spastiques. Ce gène, localisé sur le locus 14q11-q21 est composé de 14 exons, code une protéine fortement exprimée dans le système nerveux central et plus particulièrement dans les cellules pyramidales (couche V) du cortex (James & Talbot, 2006). Cette protéine se caractérise par un domaine GTPase présent également sur la protéine GBP1 de la famille des dynamines impliquée dans le transport vésiculaire. Dans la mesure où les mutations du gène de l'atlastine sont situées presque exclusivement dans le domaine GTPase, cela conduit à soulever l'hypothèse selon laquelle les mutations du gène de l'atlastine modifieraient le transport vésiculaire.

Cliniquement, les mutations du gène de l'atlastine sont identifiées dans environ 40 % des formes de début précoce (avant l'âge de 20 ans) après exclusion d'une mutation de la spastine (Durr, Camuzat, & Colin, 2004).

5.1.3. Le gène de la kinesin heavy chain

Le gène KIF5a est localisé sur le locus 12q13 et code une protéine impliquée dans le transport axonal antérograde et exprimée uniquement dans les neurones (Fichera, Lo Giudice, & Falco, 2004).

Le phénotype est celui d'une forme de début précoce, de transmission autosomique dominante. Un syndrome cérébelleux peut être noté dans un quart des cas environ. L'évolution est aléatoire.

5.1.4. Le gène du heat shock protein 60 HSPD1

Le gène HSPD1 est localisé sur le locus 2q24-q34. Il code une protéine chaperone dénommée également protéine de choc thermique qui est impliquée dans les réactions de stress.

Le début survient autour de l'âge 40 ans et le tableau est marqué par une atteinte spastique importante responsable d'un déficit sévère dans la moitié des cas.

5.1.5. Le gène NIPA1

Le gène NIPA1, situé sur le locus 15q11.1, code une protéine vraisemblablement impliquée dans le transport du magnésium qui joue un rôle prédominant dans de nombreuses fonctions intracellulaires (Goytain, Hines, El-Husseini, & Quamme, 2007).

NIPA1 est liée aux formes dominantes autosomiques de PSH. Le tableau clinique débute entre l'âge de 15 et 35 ans et est très sévère. L'atteinte du NMC se complique d'une atteinte du NMP prédominant aux membres inférieurs. Il existe également des troubles sensitifs et sphinctériens. L'évolution conduit les patients à recourir au fauteuil roulant vers la cinquième décennie habituellement (Rainier, Chai, Tokarz, Nicholls, & Fink, 2003).

5.2. PSH de transmission autosomique récessive

5.2.1. Le gène de l'alsine

Le gène de l'alsine, situé sur le locus 2q33, est composé de 34 exons et code deux isoformes de la protéine par épissage alternatif de l'exon 4 (Eymard-Pierre et al., 2002). Cette protéine se caractérise par la présence d'un domaine *guanine exchanging factor* (GEF) qui intervient dans le transport vésiculaire (James & Talbot, 2006).

La majorité des mutations décrites concernait l'isoforme long de l'alsine, principalement à hauteur d'un domaine GEF. Actuellement, le rôle précis des mutations du gène de l'alsine dans la survenue d'une affection motoneuronale reste obscur. En effet, les souris invalidées pour le gène de l'alsine ne développent pas de signes neurologiques patents, mais les cellules nerveuses de ces animaux sont plus sensibles au stress oxydatif que celles des animaux sauvages. Cela conduit à considérer les mutations du gène de l'alsine comme un facteur non causal, mais prédisposant au stress oxydatif.

Les mutations du gène de l'alsine ont été rapportées dans trois phénotypes de maladies du motoneurone :

- la paraparésie spastique ascendante de début précoce (IAHSP) qui se définit par une atteinte spastique des membres inférieurs apparaissant vers l'âge de deux ans et compliquée d'une atteinte des membres supérieurs et du territoire bulbaire après une évolution de dix à 20 ans ;

- la sclérose latérale primitive juvénile dans laquelle l'atteinte se limite au NMC ;
- des tableaux étiquetés formes juvéniles de SLA de transmission récessive autosomique (ALS2).

L'hypothèse de mutations différentes entre les tableaux de paraparésies liés à une altération de l'isoforme long alors que dans la SLA les deux isoformes seraient modifiés reste débattue ; en effet, l'absence de corrélation génotype phénotype n'étaye pas cette hypothèse.

5.2.2. Le gène de la paraplégine

Le gène de la paraplégine est localisé sur le locus 16q24. Il est composé de 17 exons et code une protéine de 795 acides aminés exprimée dans toutes les cellules humaines. Cette protéine présente une forte homologie avec des protéines impliquées dans les processus protéolytiques et des chaperones dans la membrane externe mitochondriale (Casari, De Fusco, & Ciarmatori, 1998). Des études menées sur des biopsies musculaires ont confirmé l'existence d'une altération des fonctions mitochondriales, comme en témoigne la présence de fibres rouges déchiquetées (*ragged red fibers*) et l'altération du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (Casari et al., 1998). Ces anomalies conduisent à penser que ces modifications du fonctionnement mitochondrial perturberaient le transport axonal responsable ensuite d'une dégénérescence axonale.

Les formes liées à une mutation du gène de la paraplégine représentent 5 % des formes récessives autosomiques (Elleuch, Depienne, & Benomar, 2006). Le phénotype est habituellement celui d'une forme compliquée d'une atrophie optique (Casari et al., 1998) comme on le rencontre dans nombreuses maladies mitochondriales (Wong, 2007). Il faut également signaler l'association possible à un syndrome cérébelleux ou à une atrophie corticale (Wilkinson, Crosby, & Turner, 2004 ; Elleuch et al., 2006). Enfin l'hypothèse d'une transmission dominante autosomique a été rapportée, mais soulève certaines réserves (McDermott, Dayaratne, & Tomkins, 2001).

5.2.3. Le gène de la spartine

Le gène de la spartine (*spastic paraplegia autosomal recessive* ou syndrome de Troyer) est localisé sur le locus 13q12.3. Ce gène de neuf exons code une protéine de 666 acides aminés, exprimée de façon ubiquiste avec une expression majeure dans les tissus graisseux. Cette protéine présente une homologie de séquence avec la partie N-terminale de la spastine et avec d'autres protéines impliquées dans le transport axonal. Les mutations concernent l'exon 4 et conduisent à la formation d'une protéine tronquée (Patel, Cross, & Proukakis, 2002).

Le syndrome de Troyer débute dans la première enfance et se caractérise par une paraparésie spastique compliquée d'une amyotrophie distale aux quatre membres et d'une dysarthrie.

5.2.4. Le gène de la spatatine SPG11

Ce gène est localisé sur le locus 15q13-q15 et code une protéine comportant quatre domaines transmembranaires qui laissent supposer que cette protéine puisse être un transporteur ou un récepteur dont la cible reste à déterminer.

Des mutations dans ce gène ont été identifiées chez des patients présentant une paraparésie spastique avec un corps calleux aminci. Cette pathologie associe des troubles cognitifs de sévérité variable et une atteinte ophtalmologique secondaire à une cataracte, une atrophie optique ou une rétinopathie pigmentaire (Lossos, Stevanin, & Meiner, 2006 ; Stevanin, Santorelli, & Azzedine, 2007). L'IRM cérébrale met en évidence des plages de démyélinisation.

Il faut également souligner l'importante hétérogénéité génétique de ces formes cliniques compliquées d'une atteinte du corps calleux (Stevanin, Montagna, & Azzedine, 2006).

5.2.5. PSH de transmission récessive liée à l'X

Ces formes sont exceptionnelles ; peu de familles répondent à ce mode de transmission. Toutefois, elles sont d'un grand intérêt car les gènes impliqués dans ces formes sont connus et permettent de mieux comprendre la physiopathologie des PSH. Un locus et deux gènes sont liés à des formes récessives liées à l'X.

Les deux gènes impliqués sont les gènes *L1 cell adhesion molecule* (L1CAM) (SPG1) et le gène *proteolipid protein* (PLP) (SPG2).

L1CAM est une protéine d'adhésion impliquée dans les mécanismes de migration et de croissance neuronale. La forme SPG1 se caractérise par un retard mental et une agénésie du muscle long extenseur du pouce responsable d'une attitude en adduction.

Le gène PLP code deux protéines différentes en raison d'un épissage alternatif de l'exon 3B. La protéine PLP, qui résulte du codage de tous les exons, est une protéine majeure de la myéline du système nerveux central. Les mutations du gène PLP ont été précédemment décrites dans une autre affection neurologique, la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, qui se caractérise par l'installation d'une hypotonie du nourrisson compliquée d'un syndrome pyramidal, d'une dystonie et d'un syndrome cérébelleux.

La forme SPG2 se caractérise par un début précoce, un nystagmus et un syndrome cérébelleux.

5.3. Quelles hypothèses physiopathologiques peuvent être avancées dans les PSH ?

Plusieurs modèles physiopathologiques peuvent être proposés dans les paraparésies spastiques héréditaires.

Parmi toutes ces hypothèses, les perturbations du transport axonal semblent représenter un mécanisme pathologique prédominant en raison, notamment du nombre de gènes mutés : la protéine KIF5a intervient dans le transport antérograde et la spastine et la spartine jouent un rôle dans la dynamique microtubulaire.

La spastine semble être une protéine centrale dans la physiopathologie des paraparésies spastiques, dans la mesure où des mutations sur le gène codant cette protéine ou les gènes codant des protéines qui interagissent avec la spastine comme l'altastine (Evans et al., 2006) et la protéine ZFYVE27 sont responsables de paraparésies spastiques (Mannan, Krawen, & Sauter, 2006).

Les autres voies physiopathologiques sont celles de la reconnaissance cellulaire et du guidage axonal (L1CAM), anomalies de la maturation des cellules gliales (protéine

PLP), des perturbations du fonctionnement mitochondrial (Reid, 2003).

6. Conclusion

Les résultats de ces travaux sur les facteurs génétiques dans les maladies du motoneurone démontrent la diversité des mécanismes impliqués dans les processus de mort du neurone moteur. Ces travaux démontrent également que cette mort pourrait correspondre à la voie finale commune de différents processus physiopathologiques altérant le fonctionnement neuronal.

Les perturbations du transport axonal reviennent de façon récurrente dans toutes les maladies du motoneurone démontrant la vulnérabilité de ce processus vital au fonctionnement cellulaire. Ces perturbations peuvent être directes comme dans le cas de mutations du gène de la dynactine ou KIF5a, ou indirectes comme c'est le cas lors de mutations du gène HSP1 responsables d'agrégats protéiques, des gènes impliqués dans le transport vésiculaire ou des gènes impliqués dans la dynamique des microtubules.

Il faut également souligner la vulnérabilité du neurone moteur aux perturbations des mécanismes d'épissage comme le démontre l'implication des gènes SMN, ALS2, IgHMBP2 et EAAT2.

Plusieurs questions restent inexplicées dont la sélectivité de l'atteinte du neurone moteur par des perturbations de fonctions cellulaires primaires. La taille des axones des neurones moteurs pourrait permettre de répondre à cette sélectivité de l'atteinte motrice, mais il faut aussi admettre que des facteurs environnementaux spécifiques aux neurones moteurs peuvent intervenir.

RÉFÉRENCES

- Abalkhail, H., Mitchell, J., Habgood, J., Orrell, R., & de Belleruche, J. (2003). A new familial amyotrophic lateral sclerosis locus on chromosome 16q12.1-16q12.2. *American journal of human genetics*, 73, 383-389.
- Abrahams, S., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2005). Cognitive change in ALS. A prospective study. *Neurology*, 64, 1222-1226.
- Al-Chalabi, A., Enayat, Z. E., Bakker, M. C., et al. (1996). Association of apolipoprotein E ε4 allele with bulbar-onset motor neuron disease. *Lancet*, 347, 159-160.
- Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Nilsson, P., et al. (1999). Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 8, 157-164.
- Al-Chalabi, A., Scheffler, M. D., Smith, B. N., et al. (2003). Ciliary neurotrophic factor genotype does not influence clinical phenotype in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 54, 130-134.
- Andersen, P. M., Nilsson, P., Keranen, M. L., et al. (1997). Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain*, 120, 1723-1737.
- Andersen, P. M. (2001). Genetics of sporadic ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 2(Suppl 1), S37-S41.
- Andersen, P. M., Sims, K. B., Xin, W. W., et al. (2003). Sixteen novel mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene in amyotrophic lateral sclerosis: a decade of discoveries, defects and disputes. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 4, 62-73.
- Aoki, M., Ogasawara, M., Matsubara, Y., Narisawa, K., Nakamura, S., Itoyama, Y., et al. (1993). Mild ALS in Japan associated with novel SOD mutation. *Nature genetics*, 4, 323-324.
- Asaka, T., Yokoji, H., Ito, J., Yamaguchi, K., & Matsushima, A. (2006). Autosomal recessive ataxia with peripheral neuropathy and elevated AFP: novel mutations in SETX. *Neurology*, 66, 1580-1581.
- Auer-Grumbach, M., Schlotter-Weigel, B., Lochmüller, H., et al. (2005). Phenotypes of the N88S Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 mutation. *Annals of neurology*, 57, 415-424.
- Bachus, R., Bader, S., Gessner, R., & Ludolph, A. C. (1997). Lack of association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with bulbar-onset motor neuron disease. *Annals of neurology*, 41, 417.
- Beckman, J. S., Carson, M., Smith, C. D., & Koppenol, W. H. (1993). ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature*, 364, 584.
- Bruening, W., Roy, J., Giasson, B., Figlewicz, D. A., Mushynski, W. E., & Durham, H. D. (1999). Up-regulation of protein chaperones preserves viability of cells expressing toxic Cu/Zn-superoxide dismutase mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurochemistry*, 72, 693-699.
- Brugman, F., Wokke, J. H., Scheffer, H., Versteeg, M. H., Sistermans, E. A., & van den Berg, L. H. (2005). Spastin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Annals of neurology*, 6, 865-869.
- Carrel, T. L., McWhorter, M. L., Workman, E., et al. (2006). Survival motor neuron function in motor axons is independent of functions required for small nuclear ribonucleoprotein biogenesis. *Journal of neuroscience*, 26, 11014-11022.
- Casari, G., De Fusco, M., Ciarmatori, S., et al. (1998). Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell*, 93, 973-983.
- Chance, P. F., Rabin, B. A., Ryan, S. G., et al. (1998). Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *American journal of human genetics*, 62, 633-640.
- Chapman, J., Korczyn, A. D., Karussis, D. M., & Michaelson, D. M. (2001). The effects of APOE genotype on age at onset and progression of neurodegenerative diseases. *Neurology*, 57, 1482-1485.
- Chen, W., Saeed, M., Mao, H., et al. (2006). Lack of association of VEGF promoter polymorphism with sporadic ALS. *Neurology*, 67, 508-510.
- Chen, Y. Z., Bennett, C. L., Huynh, H. M., et al. (2004). DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *American journal of human genetics*, 74, 1128-1135.
- Chioza, B. A., Ujfalusy, A., Csiszar, K., et al. (2001). Mutations in the lysyl oxidase gene are not associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 2, 93-97.
- Christodoulou, K., Kyriakides, T., Hristova, A. H., et al. (1995). Mapping of a distal form of spinal muscular atrophy with upper limb predominance to chromosome 7p. *Human molecular genetics*, 9, 1629-1632.
- Conforti, F. L., Sprovieri, T., Mazzei, R., et al. (2006). Sporadic ALS is not associated with VAPB gene mutations in Southern Italy. *Journal of negative results biomedicine*, 5, 7.
- Corcia, P., Mayeux-Portas, V., Khoris, J., et al. (2002). Abnormal SMN1 gene copy number is a susceptibility factor for

- amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 51, 243–246.
- Corcia, P., Camu, W., Halimi, J. M., et al. (2006). SMN1 gene, but not SMN2, is a risk factor for sporadic ALS. *Neurology*, 67, 1147–1150.
- Cudkowicz, M. E., McKenna-Yasek, D., Sapp, P. E., et al. (1997). Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 41, 210–221.
- DeKroon, R. M., Mihovilovic, M., Goodger, Z. V., et al. (2003). Apolipoprotein E genotype: specific inhibition of apoptosis. *Journal of lipid research*, 44, 1566–1573.
- Del Bo, R., Scarlato, M., Ghezzi, S., et al. (2006 Nov 16). Absence of angiogenic genes modification in Italian ALS patients. *Neurobiology of aging* [Epub ahead of print].
- Del Bo, R., Locatelli, F., Corti, S., Scarlato, M., Ghezzi, S., Prella, A., et al. (2006b). Coexistence of CMT-2D and distal SMA-V phenotypes I in an Italian family with a GARS gene mutation. *Neurology*, 66, 752–754.
- Devon, R. S., Orban, P. C., Gerrow, K., et al. (2006). Als2-deficient mice exhibit disturbances in endosome trafficking associated with motor behavioral abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 103, 9595–9600.
- Drory, V. E., Birnbaum, M., Korczyn, A. D., & Chapman, J. (2001). Association of APOE epsilon4 allele with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurological sciences*, 190, 17–20.
- Dubourg, O., Azzedine, H., Yaou, R. B., et al. (2006). The G526R glycyI-tRNA synthetase gene mutation in distal hereditary motor neuropathy type. *Journal of neurology*, 66, 1721–1726.
- Dunckley, T., Huentelman, M. J., Craig, D. W., et al. (2007). Whole-Genome Analysis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England journal of medicine* [Epub ahead of print] *Links*.
- Durham, H. D., Roy, J., Dong, L., & Figlewicz, D. A. (1997). Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS. *Journal of neuropathology and experimental pathology*, 56, 523–530.
- Durr, A., Camuzat, A., Colin, E., et al. (2004). Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Archives of neurology*, 61, 1867–1872.
- Echaniz-Laguna, A., Guiraud-Chaumeil, C., Tranchant, C., Reeber, A., Melki, J., & Warter, J. M. (2002). Homozygous exon 7 deletion of the SMN centromeric gene (SMN2): a potential susceptibility factor for adult-onset lower motor neuron disease. *Journal of neurological sciences*, 249, 290–293.
- Eggert, C., Chari, A., Lagerbauer, B., & Fischer, U. (2006). Spinal muscular atrophy: the RNP connection. *Trends in molecular medicine*, 12, 113–121.
- Elleuch, N., Depienne, C., Benomar, A., et al. (2006). Mutation analysis of the paraplegin gene (SPG7) in patients with hereditary spastic paraplegia. *Neurology*, 66, 654–659.
- Estevez, A. G., Crow, J. P., Sampson, J. B., et al. (1999). Induction of nitric oxide-dependent apoptosis in motor neurons by zinc-deficient superoxide dismutase. *Science*, 286, 2498–2500.
- Evans, K., Keller, C., Pavur, K., Glasgow, K., Conn, B., & Luring, B. (2006). Interaction of two hereditary spastic paraplegia gene products, spastin and atlastin, suggests a common pathway for axonal maintenance. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 103, 10666–10671.
- Evgrafov, O. V., Mersiyanova, I., Irobi, J., et al. (2004). Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nature genetics*, 36, 602–606.
- Eymard-Pierre, E., Lesca, G., Dollet, S., Santorelli, F. M., di Capua, M., Bertini, E., et al. (2002). Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *American journal of human genetics*, 71, 518–527.
- Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W., et al. (1996). A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature genetics*, 13, 399–408.
- Fichera, M., Lo Giudice, M., Falco, M., et al. (2004). Evidence of kinesin heavy chain (KIF5A) involvement in pure hereditary spastic paraplegia. *Neurology*, 63, 1108–1110.
- Figlewicz, D. A., Krizus, A., Martinoli, M. G., Meiningner, V., Dib, M., Rouleau, G. A., et al. (1994). Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 3, 1757–1761.
- Fink, J. K. (2004). Hereditary spastic paraplegia. *Archives of neurology*, 61, 830–833.
- Fray, A. E., Ince, P. G., Banner, S. J., Milton, I. D., Usher, P. A., Cookson, M. R., et al. (1998). The expression of the glial glutamate transporter protein EAAT2 in motor neuron disease: an immunohistochemical study. *European journal of neuroscience*, 10, 2481–2489.
- Giess, R., Beck, M., Goetz, R., Nitsch, R. M., Toyka, K. V., & Sendtner, M. (2000). Potential role of LIF as a modifier gene in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 54, 1003–1005.
- Goodall, E. F., Greenway, M. J., van Marion, I., Carroll, C. B., Hardiman, O., & Morrison, K. E. (2005). Association of the H63D polymorphism in the hemochromatosis gene with sporadic ALS. *Neurology*, 65, 934–937.
- Goytain, A., Hines, R. M., El-Husseini, A., & Quamme, G. A. (2007). NIPA1 (SPG6), the Basis for Autosomal Dominant Form of Hereditary Spastic Paraplegia, Encodes a Functional Mg²⁺ Transporter. *Journal of biological chemistry*, 282, 8060–8068.
- Greenway, M. J., Andersen, P. M., Russ, C., et al. (2006). ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 38, 411–413.
- Grohmann, K., Schuelke, M., Diers, A., et al. (2001). Mutations in the gene coding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nature genetics*, 29, 75–77.
- Gros-Louis, F., Gaspar, C., & Rouleau, G. A. (2006). Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et biophysica acta*, 176, 956–972.
- Hafezparast, M., Klocke, R., Ruhrberg, C., et al. (2003). Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science*, 300, 808–812.
- Hand, C. K., Mayeux-Portas, V., Khoris, J., Briollotti, V., Clavelou, P., Camu, W., et al. (2001). Compound heterozygous D90A and D96N SOD1 mutations in a recessive amyotrophic lateral sclerosis family. *Annals of neurology*, 49, 267–271.
- Hand, C. K., Khoris, J., Salachas, F., et al. (2002). A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *American journal of human genetics*, 70, 251–256.
- Harding, A. E. (1993). Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In Dyck, P. J., Thomas, P. K., Griffin, J. W., Low, P. A., & Podulso, J. F. Eds. *Peripheral neuropathy*. 2 (pp.1051–1064). Philadelphia: Saunders.
- Hentati, A., Ouahchi, K., Pericak-Vance, M. A., et al. (1998). Linkage of a commoner form of recessive amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 15q15-q22 markers. *Neurogenetics*, 2, 55–60.
- Hirano, A., Nakano, I., Kurland, L. T., Mulder, D. W., Holley, P. W., & Saccomanno, G. (1984). Fine structural study of neurofibrillary changes in a family with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental pathology*, 43, 471–480.
- Hosler, B. A., Siddique, T., Sapp, P. C., et al. (2000). Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA*, 284, 1664–1669.

- Howland, D. S., Liu, J., She, Y., et al. (2002). Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 99, 1604-1609.
- Huang, X., Chen, P. C., & Poole, C. (2004). APOE-[epsilon]2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 62, 2198-2202.
- Ince, P. G., Shaw, P. J., Candy, J. M., Mantle, D., Tandon, L., Ehmann, W. D., et al. (1994). Iron, selenium and glutathione peroxidase activity are elevated in sporadic motor neuron disease. *Neuroscience letters*, 182, 87-90.
- Ionasescu, V., Searby, C., Sheffield, V. C., Roklina, T., Nishimura, D., & Ionasescu, R. (1996). Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D). *Human molecular genetics*, 9, 1373-1375.
- Irobi, J., De Jonghe, P., & Timmerman, V. (2004). Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Human molecular genetics*, 13, R195-R202 Review Issue 2.
- Jaarsma, D., Rognoni, F., van Duijn, W., Verspaget, H. W., Haasdijk, E. D., & Holstege, J. C. (2001). CuZn superoxide dismutase (SOD1) accumulates in vacuolated mitochondria in transgenic mice expressing amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutations. *Acta neuropathologica*, 102, 293-305.
- James, P. A., & Talbot, K. (2006). The molecular genetics of non-ALS motor neuron diseases. *Biochimica et biophysica acta*, 1762, 986-1000.
- Johnson, W. G., Wigger, H. J., Karp, H. R., Glaubiger, L. M., & Rowland, L. P. (1982). Juvenile spinal muscular atrophy: a new hexosaminidase deficiency phenotype. *Annals of neurology*, 11, 11-16.
- Juneja, T., Pericak-Vance, M. A., Laing, N. G., Dave, S., & Siddique, T. (1997). Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. *Neurology*, 48, 55-57.
- Kruman, I. I., Pedersen, W. A., Springer, J. E., & Mattson, M. P. (1999). ALS-linked Cu/Zn-SOD mutation increases vulnerability of motor neurons to excitotoxicity by a mechanism involving increased oxidative stress and perturbed calcium homeostasis. *Exp Neurol*, 160, 28-39.
- Kuhlenbaumer, G., Kress, W., Ringelstein, E. B., & Stogbauer, F. (2001). Thirty-seven CAG repeats in the androgen receptor gene in two healthy individuals. *Journal of neurological sciences*, 248, 23-26.
- La Spada, A. R., Wilson, E. M., Lubahn, D. B., Harding, A. E., & Fischbeck, K. H. (1991). Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, 352, 77-79.
- Lai, C., Xie, C., McCormack, S. G., Chiang, H. C., et al. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis 2-deficiency leads to neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis through altered AMPA receptor trafficking. *Journal of neuroscience*, 26, 11798-11806.
- Lambrechts, D., Lafuste, P., Carmeliet, P., & Conway, E. M. (2006). Another angiogenic gene linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Trends in molecular medicine*, 12, 345-347.
- Lambrechts, D., Storkebaum, E., Morimoto, M., et al. (2003). VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature genetics*, 34, 383-394.
- LaMonte, B. H., Wallace, K. E., Holloway, B. A., et al. (2002). Disruption of dynein/dynactin inhibits axonal transport in motor neurons causing late-onset progressive degeneration. *Neuron*, 34, 715-727.
- Lefebvre, S., Burglen, L., Reboulet, S., et al. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80, 155-165.
- Li, M., Miwa, S., Kobayashi, Y., et al. (1998). Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. *Annals of neurology*, 44, 249-254.
- Li, Y. J., Pericak-Vance, M. A., Haines, J. L., et al. (2004). Apolipoprotein E is associated with age at onset of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 5, 209-213.
- Lin, C. L., Bristol, L. A., Jin, J., Dykes-Hoberg, M., Crawford, T., Clawson, L., et al. (1998). Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*, 20, 589-602.
- Liu, D., Bao, F., Wen, J., & Liu, J. (2007). Mutation of superoxide dismutase elevates reactive species: comparison of nitration and oxidation of proteins in different brain regions of transgenic mice with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience*, 146, 255-264.
- Lossos, A., Stevanin, G., Meiner, V., et al. (2006). Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Archives of neurology*, 63, 756-760.
- Mannan, A. U., Krawen, P., Sauter, S. M., et al. (2006). ZFYVE27 (SPG33), a novel spastin-binding protein, is mutated in hereditary spastic paraplegia. *American journal of human genetics*, 79, 351-357.
- Marques, V., Barreira, A., Davis, M., et al. (2006). Expanding the phenotypes of the PRO56SER VAPB mutation: proximal SMA with dysautonomia. *Muscle nerve*, 34, 731-739.
- Mattiazzi, M., D'Aurelio, M., Gajewski, C. D., Martushova, K., Kiaei, M., Beal, M. F., et al. (2002). Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *Journal of biological chemistry*, 277, 29626-29633.
- McDermott, C. J., Dayaratne, R. K., Tomkins, J., et al. (2001). Paraplegin gene analysis in hereditary spastic paraparesis (HSP) pedigrees in northeast England. *Neurology*, 56, 467-471.
- McDermott, C. J., Burness, C. E., Kirby, J., et al. (2006). Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology*, 67, 45-51.
- McNally, F. J., & Vale, R. D. (1993). Identification of katinine, an ATPase that severs and disassembles stable microtubules. *Cell*, 75, 419-429.
- Melki, J., Lefebvre, S., Burglen, L., et al. (1994). De novo and inherited deletions of the 5q13 region in the spinal muscular atrophies. *Science*, 264, 1474-1477.
- Meyer, T., Schwan, A., Dullinger, J. S., et al. (2005). Early-onset ALS with long-term survival associated with spastin gene mutation. *Neurology*, 65, 141-143.
- Mitsumoto, H., Sliman, R. J., Schafer, I. A., et al. (1985). Motor neuron disease and adult hexosaminidase A deficiency in two families: evidence for multisystem degeneration. *Annals of neurology*, 17, 378-385.
- Moulard, B., Sefiani, A., Laamri, A., Malafosse, A., & Camu, W. (1996). Apolipoprotein E genotyping in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: evidence for a major influence on the clinical presentation and prognosis. *Journal of neurological sciences*, 139(Suppl), 34-37.
- Moulard, B., Salachas, F., Chassande, B., et al. (1998). Association between centromeric deletions of the SMN gene and sporadic adult-onset lower motor neuron disease. *Annals of neurology*, 43, 640-644.
- Mui, S., Rebeck, G. W., McKenna-Yasek, D., Hyman, B. T., & Brown, R. H., Jr. (1995). Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with earlier age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 38, 460-463.
- Munsat, T. L., & Davies, K. E. (1992). International SMA consortium meeting. *Neuromuscular disorders: NMD*, 2, 423-428.
- Nathan, B. P., Bellosta, S., Sanan, D. A., Weisgraber, K. H., Mahley, R. W., & Pitas, R. E. (1994). Differential effects of

- apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science*, 264, 850-852.
- Nishimura, A. L., Mitne-Neto, M., Silva, H. C., Oliveira, J. R., Vainzof, M., & Zatz, M. (2004). A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *Journal of medical genetics*, 41, 315-320.
- Oosthuyse, B., Moons, L., Storkebaum, E., et al. (2001). Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nature genetics*, 28, 131-138.
- Orrù, S., Mascia, V., Casula, M., et al. (1999). Association of monoamine oxidase B alleles with age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular disorders: NMD*, 9, 593-597.
- Osler, W. (1880). Heredity in progressive muscular atrophy as illustrated in Farr family of Vermont. *Archives of medicinal research*, 4, 316-3207.
- Panas, M., Karadima, G., Kalfakis, N., et al. (2000). Genotyping of presenilin-1 polymorphism in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurological sciences*, 247, 940-942.
- Parkinson, N., Ince, P. G., Smith, M. O., et al. (2006). ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). *Neurology*, 67, 1074-1077.
- Patel, H., Cross, H., Proukakis, C., et al. (2002). SPG20 is mutated in Troyer syndrome, an hereditary spastic paraplegia. *Nature genetics*, 31, 347-348.
- Polo, J. M., Calleja, J., Combarros, O., & Berciano, J. (1991). Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain*, 114, 855-866.
- Pradat, P. F., & Brunetau, G. (2006). Quels sont les signes cliniques classiques et inhabituels devant faire évoquer une sclérose latérale amyotrophique. *Revue neurologique (Paris)*, 162, 4S17-4S24.
- Puls, I., Jonnakuty, C., LaMonte, B. H., et al. (2003). Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nature genetics*, 33, 455-456.
- Puls, I., Oh, S., Sumner, C. J., et al. (2005). Distal Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Caused by Dynactin Mutation. *Annals of neurology*, 57, 687-694.
- Rabin, B. A., Griffin, J. W., Crain, B. J., Scavina, M., Chance, P. F., & Cornblath, D. R. (1999). Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 122, 1539-1550.
- Rainero, I., Pinessi, L., Tsuda, T., et al. (1994). SOD1 missense mutation in an Italian family with ALS. *Neurology*, 44, 347-349.
- Rainier, S., Chai, J. H., Tokarz, D., Nicholls, R. D., & Fink, J. K. (2003). NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6). *American journal of human genetics*, 73, 967-971.
- Ratovitski, T., Corson, L. B., Strain, J., Wong, P., Cleveland, D. W., Culotta, V. C., et al. (1999). Variation in the biochemical/biophysical properties of mutant superoxide dismutase 1 enzymes and the rate of disease progression in familial amyotrophic lateral sclerosis kindreds. *Human molecular genetics*, 8, 1451-1460.
- Reaume, A. G., Elliott, J. L., Hoffman, E. K., et al. (1996). Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nature genetics*, 13, 43-47.
- Regal, L., Vanopdenbosch, L., Tilkin, P., Van den Bosch, L., Thijs, V., Sciot, R. et al. (2006). The G93C mutation in superoxide dismutase 1: clinicopathologic phenotype and prognosis. *Archives of neurological sciences*, 63, 262-267.
- Reid, E. (2003). Science in motion: common molecular pathological themes emerge in the hereditary spastic paraplegias. *Journal of medical genetics*, 40, 81-86.
- Reid, E., Connell, J., Edwards, T. L., Duley, S., Brown, S. E., & Sanderson, C. M. (2005). The hereditary spastic paraplegia protein spastin interacts with the ESCRT-III complex-associated endosomal protein CHMP1B. *Human molecular genetics*, 4, 19-38.
- Rooke, K., Figlewicz, D. A., Han, F. Y., & Rouleau, G. A. (1996). Analysis of the KSP repeat of the neurofilament heavy subunit in familiar amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 46, 789-790.
- Rosen, D. R., Siddique, T., Rouleau, G., et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 364, 362.
- Rosen, D. R., Bowling, A. C., Patterson, D., et al. (1994). A frequent ala 4 to val superoxide dismutase-1 mutation is associated with a rapidly progressive familial amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*, 1994(3), 981-987.
- Rothstein, J. D., Tsai, G., Kuncl, R. W., et al. (1990). Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 28, 18-25.
- Rothstein, J. D., Van Kammen, M., Levey, A. I., Martin, L. J., & Kuncl, R. W. (1995). Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 38, 73-84.
- Rouleau, G. A., Clark, A. W., Rooke, K., Pramatarova, A., Krizus, A., Suchowersky, O., et al. (1996). SOD1 mutation is associated with accumulation of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 39, 128-131.
- Ruddy, D. M., Parton, M. J., Al-Chalabi, A., et al. (2003). Two families with familial amyotrophic lateral sclerosis are linked to a novel locus on chromosome 16q. *American journal of human genetics*, 73, 390-396.
- Saeed, M., Siddique, N., Hung, W. Y., et al. (2006). Paraoxonase cluster polymorphisms are associated with sporadic ALS. *Neurology*, 67, 771-776.
- Sapp, P. C., Hosler, B. A., McKenna-Yasek, D., et al. (2003). Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of human genetics*, 73, 397-403.
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., et al. (1993). Association of apolipoprotein E allele e4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 1467-1472.
- Schymick, J., Yang, Y., Andersen, P., et al. (2007). Progranulin mutations and ALS or ALS-FTD phenotype. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* [Epub ahead of print].
- Shaw, C. E., & Al-Chalabi, A. (2006). Susceptibility genes in sporadic ALS. Separating the wheat from the chaff by international collaboration. *Neurology*, 67, 738-739.
- Shaw, P. J. (2005). Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76, 1046-1057.
- Skibinski, G., Parkinson, N. J., Brown, J. M., et al. (2005). Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nature genetics*, 37, 806-808.
- Siddique, T., Figlewicz, D. A., Pericak-Vance, M. A., et al. (1991). Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *New England journal of medicine*, 324, 1381-1384.
- Siddique, T., Hong, J. S., & Brooks, B. J. (1998a). X-linked dominant locus for late-onset familial amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of human genetics*, 63, A308.
- Siddique, T., Pericak-Vance, M. A., Caliendo, J., et al. (1998b). Lack of association between apolipoprotein E (APOE) genotype and sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurogenetics*, 1, 213-216.
- Siddique, T., & Dellefave, L. (2006). Familial ALS and Genetic Approaches to ALS. In H. Mitsumoto, S. Przedborski, & P. H. Gordon (Eds.), *Amyotrophic lateral sclerosis* (pp. 141-166). New York: Taylor & Francis.
- Siddons, M. A., Pickering-Brown, S. M., Mann, D. M. A., et al. (1996). Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism

- frequencies in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosciences Letters*, 208, 65-68.
- Sivakumar, K., Kyriakides, T., Puls, I., et al. (2005). Phenotypic spectrum of disorders associated with glycyl-tRNA synthetase mutations. *Brain*, 128, 2304-2314.
- Slowik, A., Tomik, B., Wolkow, P. P., et al. (2006). Paraoxonase gene polymorphisms and sporadic ALS. *Neurology*, 67, 766-770.
- Smith, R. G., Haverkamp, L. J., Case, S., Appel, V., & Appel, S. H. (1996). Apolipoprotein E epsilon 4 in bulbar-onset motor neuron disease. *Lancet*, 348, 334-335.
- Spalloni, A., Albo, F., Ferrari, F., Mercuri, N., Bernardi, G., Zona, C., et al. (2004). Cu/Zn-superoxide dismutase (GLY93->ALA) mutation alters AMPA receptor subunit expression and function and potentiates kainate-mediated toxicity in motor neurons in culture. *Neurobiology of disease*, 15, 340-350.
- Stevanin, G., Montagna, G., Azzedine, H., et al. (2006). Spastic paraplegia with thin corpus callosum: description of 20 new families, refinement of the SPG11 locus, candidate gene analysis and evidence of genetic heterogeneity. *Neurogenetics*, 7, 149-156.
- Stevanin, S., Santorelli, F. M., Azzedine, H., et al. (2007). Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nature genetics*, 39, 366-372.
- Takeuchi, H., Kobayashi, Y., Ishigaki, S., Doyu, M., & Sobue, G. (2002). Mitochondrial localization of mutant superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in a cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of biological chemistry*, 277, 50966-50972.
- Tian, G., Lai, L., Guo, H., Lin, Y., Butchbach, M. E., Chang, Y., et al. (2007). Translational control of glial glutamate transporter EAAT2 expression. *Journal of biological chemistry*, 282, 1727-1737.
- Tomkins, J., Usher, P., Slade, J. Y., Ince, P. G., Curtis, A., Bushby, K., et al. (1998). Novel insertion in the KSP region of the neurofilament heavy gene in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuroreport*, 9, 3967-3970.
- Tomkins, J., Banner, S. J., McDermott, C. J., & Shaw, P. J. (2001). Mutation screening of manganese superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*, 12, 2319-2322.
- van de Warrenburg, B. P., Scheffer, H., van Ejjik, J. J., et al. (2006). BSLC2 mutations in two Dutch families with overlapping Silver syndrome-distal hereditary motor neuropath. *Neuromuscular disorders: NMD*, 16, 122-125.
- Van Den Bosch, L., Storkebaum, E., Vlemminckx, V., et al. (2004). Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) on motor neuron degeneration. *Neurobiology of disease*, 17, 21-28.
- Van den Bosch, L., & Timmerman, V. (2006). Genetics of Motor Neuron Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 6, 423-431.
- Van Landeghem, G. F., Tabatabaie, P., Beckman, G., et al. (1999). Manganese-containing superoxide dismutase signal sequence polymorphism associated with sporadic motor neuron disease. *European journal of neurological sciences*, 6, 639-644.
- Van Vught, P. W., Sutedja, N. A., Veldink, J. H., et al. (2005). Lack of association between VEGF polymorphisms and ALS in a Dutch population. *Neurology*, 65, 1643-1645.
- Vance, C., Al-Chalabi, A., Ruddy, D., et al. (2006). Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain*, 129, 868-876.
- Vechio, J. D., Buijn, L. I., Xu, Z., Brown, R. H., Jr., & Cleveland, D. W. (1996). Sequence variants in human neurofilament proteins: absence of linkage to familial amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 40, 603-610.
- Wang, X. S., Lee, S., Simmons, Z., Boyer, P., Scott, K., Liu, W., et al. (2004). Increased incidence of the Hfe mutation in amyotrophic lateral sclerosis and related cellular consequences. *Journal of neurological sciences*, 227, 27-33.
- Wilhelmsen, K. C., Forman, M. S., Rosen, H. J., et al. (2004). 17q-linked frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis without tau mutations with tau and alpha-synuclein inclusions. *Archives of neurology*, 61, 398-406.
- Wilkinson, P. A., Crosby, A. H., Turner, C., et al. (2004). A clinical, genetic and biochemical study of SPG7 mutations in hereditary spastic paraplegia. *Brain*, 127, 973-980.
- Windpassinger, C., Auer-Grumbach, M., Irobi, J., et al. (2004). Heterozygous missense mutations in BSLC2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nature genetics*, 36, 271-276.
- Wirth, B., Brichta, L., Schrank, B., Lochmuller, H., Blick, S., Baasner, A., et al. (2006). Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Human genetics*, 119, 422-428.
- Wong, L. J. (2007 May 14). Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve Epub ahead of print*.
- Wong, P. C., Pardo, C. A., Borchelt, D. R., et al. (1995). An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron*, 14, 1105-1116.
- Yamanaka, K., Miller, T. M., McAlonis-Downes, M., Chun, S. J., & Cleveland, D. W. (2006). Progressive spinal axonal degeneration and slowness in ALS2-deficient mice. *Annals of neurology*, 60, 95-104.
- Yang, Y., Hentati, A., Deng, H. X., et al. (2001). The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nature genetics*, 29, 160-165.
- Yen, A. A., Simpson, E. P., Henkel, J. S., Beers, D. R., & Appel, S. H. (2004). HFE mutations are not strongly associated with sporadic ALS. *Neurology*, 62, 1611-1612.