

Clinical and genetic characterisation of a novel form of autosomal recessive complicated HSP in a consanguineous Turkish family

Rebecca Schüle, Tübingen (GER); Nihal DüNDAR, Antalya (TUR); Gökhan Uyanik, Hamburg (GER); Senay Haszpolat, Antalya (TUR); Christian Beetz, Jena (GER)

We present a family of Turkish origin in which seven offspring from three consanguineous marriages complained from a progressively spastic gait. Detailed clinical investigation of three patients aged 6, 30, and 36 years revealed early childhood onset lower limb spasticity and later onset cognitive decline as the major characteristics of the disorder. In the two elder patients there is also evidence for oculomotor disturbances and for a thinning of the corpus callosum. As four additional patients deceased between 40 and 45 years of age, shortened lifespan may be an additional feature. Microsatellite-based linkage analysis excluded six loci for recessive HSP (i.e. SPG5, 7, 11, 15, 20, 20 and 21). Subsequent genome-wide linkage applying SNP-arrays (Affymetrix) revealed a single locus on chromosome 1p which, notably, does not overlap with the recently described, clinically related SPG47 locus on the same chromosome arm. As our locus contains approximately 500 genes, we initially aimed at identifying the disease gene by expression analysis. The underlying hypothesis was that a homozygous truncating mutation, as often found in recessive diseases, should lead to loss of the gene's mRNA. Comparing the blood transcriptomes of two patients and two controls, however, did not reveal any genes showing the predicted distribution of expression. A subsequent next-generation-sequencing approach (Nimblegen-based custom exon capture followed by Roche454 sequencing) revealed the presence of four homozygous missense changes affecting four different genes. *In silico* pathogenicity predictions and functional considerations highlight one of the genes. Screening of further HSP patients from Turkey for which major recessive HSP genes had already been excluded did not result in identification of a second family with mutations in this candidate gene. Analysis of the other three genes and inclusion of more families is currently being implemented. We thank the Tom-Wahlig-Foundation for providing major financial support for the project.

Klinische und genetische Charakterisierung einer autosomal rezessiven, komplizierten HSP in einer konsanguinen türkischen Familie

Rebecca Schüle, Tübingen (DEU); Nihal Dündar, Antalya (TÜR); Gökhan Uyanik, Hamburg (DEU); Senay Haszpolat, Antalya (TÜR); Christian Beetz, Jena (DEU)

Wir stellen eine türkische Familie vor, in welcher sieben Nachkommen dreier konsanguiner Paare unter einer spastischen Gangstörung litten bzw. leiden. Eine detaillierte klinische Untersuchung dreier Patienten (6, 30 und 36 Jahre alt) offenbarte eine progrediente und bereits in der frühen Kindheit einsetzende spastische Spinalparalyse der unteren Extremitäten. In späteren Jahren gesellte sich hierzu eine fortschreitende kognitive Beeinträchtigung. Die beiden älteren Patienten zeigen darüber hinaus ein verschmälertes Corpus callosum sowie Anzeichen einer Okulomotorik-Störung. Da vier weitere Patienten zwischen ihrem 40. und 45. Lebensjahr verstarben, mag auch eine verkürzte Lebensspanne charakteristisch sein. Per Mikrosatelliten-Analyse wurden zunächst sechs Loci für rezessive HSP-Formen ausgeschlossen (SPG5, 7, 11, 15, 20 und 21). Eine daraufhin durchgeführte genomweite Kopplungsanalyse (SNP-Array 6.0, Affymetrix) resultierte in einem Locus auf Chromosom 1p, welcher interessanterweise nicht mit dem klinisch ähnlichen SPG47 Locus auf dem gleichen Chromosomenarm überlappt. Da der hier neu definierte Locus ca. 500 Gene enthält, wurde initial versucht, das Krankheitsgen mittels Expressionsanalyse zu identifizieren. Die zu Grunde liegende Hypothese war, dass eine trunkierende Mutation, wie oft in rezessiven Erkrankungen gefunden, den Verlust der mRNA des Gens nach sich zieht. Der Vergleich der Transkriptomte zweier Patienten mit denen von zwei gesunden Verwandten ergab allerdings keine entsprechend exprimierten Gene. In einem nachfolgend durchgeführten *next-generation-sequencing* Ansatz wurden schlussendlich vier missense Mutationen, die vier verschiedene Gene betreffen, identifiziert. *In silico* Analysen und funktionelle Überlegungen machten eines dieser vier Gene zu einem besonders attraktiven Kandidaten. Die Suche nach weiteren Mutationen in türkischen HSP-Patienten, für welche mehrere der bekannten rezessive Formen bereits ausgeschlossen waren, ergab bis dato keine weitere Familie mit Mutationen in diesem Kandidatengen. Aktuell werden die drei verbleibenden Gene untersucht sowie weitere Familien eingeschlossen. Wir danken der Tom-Wahlig-Stiftung für die Finanzierung eines Großteils des bisherigen Projektverlaufs.