

FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur



Association pour la Recherche sur
la Sclérose Latérale Amyotrophique
et autres Maladies du Motoneurone

2^{èmes} Journées de la recherche sur la SLA et les maladies du neurone moteur



PROGRAMME



PARIS, 18 et 19 Octobre 2016

Auditorium ICM - *Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière*
Hôpital Pitié - Salpêtrière Paris XIII

En partenariat

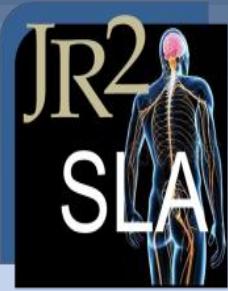


Participation



Soutien institutionnel





La Filière de Santé maladies rares SLA (FILSLAN) et l'Association ARSLA organisent les deuxièmes Journées de la Recherche sur la SLA et autres maladies du neurone moteur. L'objectif de ces Journées est de réunir les acteurs de la recherche institutionnelle thématisée sur le neurone moteur et les acteurs cliniciens/chercheurs des Centres de Compétence et de Recours SLA, en vue d'inciter et d'identifier des thèmes et des projets de recherche translationnelle collaboratifs et interactifs.

Ces journées se veulent un moment d'échange et de rencontre, et tentent de jouer un rôle de catalyseur dans l'initiation de nouvelles collaborations et de nouveaux projets.

Les organisateurs souhaitent dans cette optique, contribuer à améliorer la reconnaissance de ce thème de recherche au niveau national et une meilleure identification des communautés de chercheurs et de cliniciens - chercheurs qui s'y consacrent.

Nous remercions les orateurs qui ont accepté de coopérer au succès de ces Journées. Nous remercions les modérateurs et tous les participants dont nous attendons qu'ils contribuent largement par des discussions dynamiques et interactives à faire émerger de nouvelles pistes de travail porteuses d'espoir pour les malades.

Bonnes JR2SLA à tous.

Pr. Claude Desnuelle

Animateur de la filière FILSLAN

Marie Léon

Présidente de l'ARSLA



FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur

**Filière Nationale de Santé SLA
et Maladies du Neurone Moteur**

Animateur national de la Filière: C Desnuelle (Nice)

Chef de Projet FILSLAN : F Tripault (Nice)

Bureau FILSLAN : JP Camdessanché (Saint Etienne), W Camu (Montpellier), P Cintas (Toulouse), P Corcia (Tours), P Couratier (Limoges), M Dib (Paris), L Dupuis (Strasbourg), J Pouget (Marseille), F Salachas (Paris), C Tabuenca (Paris), C Vial (Lyon).

COMITE SCIENTIFIQUE D'ORGANISATION : M Barkats (Paris), S Boillée (Paris), P Corcia (Tours), P Couratier (Limoges), C Desnuelle (Nice), L Dupuis (Strasbourg), PF Pradat (Paris), C Tabuenca (Paris).

Informations pratiques :

Réservation sur : www.airfranceklm-globalmeetings.com

Code identifiant : 28762AF

Contact Organisation :

Stéphane JACQUET

Tél : 09 81 39 08 15

Mobile : 06 50 46 46 53

Site Internet Inscription : <http://portail-sla.fr/>



AIRFRANCE KLM
TRANSPORTEURS OFFICIELS OFFICIAL CARRIERS



ODPC habilité
à dispenser des
programmes de DPC

9h30 Accueil des participants/Affichage des posters pour les deux jours

10h00 Introduction : Claude Desnuelle (animateur FILSLAN), Alexis Brice (Directeur Général ICM et HU-A-ICM)
Marie Léon (Présidente ARSLA), Anne Chevrier (Chef de projet Maladies Rares, DGOS)

10h30 Session 1 : Génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur.
Modérateurs : Séverine Boillée (Paris), Claude Desnuelle (Nice)

Présentations invitées : 20 min + 10 min de discussion en français

- La génétique de la SLA : une approche translationnelle pour mieux comprendre la maladie
Stéphanie Millecamp (ICM Paris)

- Defining the functional relevance of C9orf72 through genetic interactions in zebrafish
Edor Kabashi (INSERM U1127 - ICM Paris)

Présentations sélectionnées : 10 minutes + 5 minutes de discussion en français

- 1/ Role of C9-orf72 in the regulation of autophagy and synergic toxicity with ataxin-2.
C Sellier (1), ML Campanari (2), S Ciura (2), E Kabashi (2), N Charlet-Berquerand (1)
(1) IGBMC, Strasbourg. (2) ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

- 2/ Caractérisation des souris CHMP2B^{intron5}, un modèle d'étude du continuum SLA-DFT.
Waegelaert R (1), Dirrig-Grosch S(1), Vernay A (1), Blot B (2), Risson V (3), Lequeu T (1), Sellal F (1), Schaeffer L (3), Sadoul R (2), Loeffler JP (1), René F (1).
(1) INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg ; (2) INSERM U836, GIN/UJF Grenoble ; (3) UMR 5239 CNRS/ENS Lyon/UCBL/HCL, Lyon.

- 3/ Role of FUS in post synaptic neuromuscular junction differentiation.
Picchiarelli G (1), Mersmann S(2), Scekic-Zahirovic J(1), Lagier-Tourenne C(3), Storkebaum E(2), Dupuis L(1).
(1) INSERM U118, Faculté de Médecine, Strasbourg ; (2) Molecular neurogenetics laboratory, Max-Plank Institute, Muenster, Germany ; (3) Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

- 4/ Modélisation de la Sclérose Latérale Amyotrophique avec des cellules souches pluripotentes induites humaines.
C Lefebvre (1), C Dalle (2), B Lamotte d'incamps (3), S Blanchard (4), G Tournaire (4), D Toli (4), C Nicaise (5), F Salachas (6), L Lacomblez (6), C Lobsiger (1), S Millecamp (1), S Boillée (1), D Bohl (1).
(1) ICM- INSERM U1127 - CNRS UMR-7225 - UPMC, Paris ; (2) CELIS-E-Phys, ICM- INSERM U1127 - CNRS UMR-7225 - UPMC- Paris ; (3) Université Paris Descartes, Paris ; (4) Institut Pasteur, Paris ; (5) URPhyMNARILIS, Univ. of Namur, Namur, Belgium ; (6) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

- 5/ Partial cytoplasmic mislocalization of truncated FUS leads to cell autonomous late onset motor neuron degeneration.
Scekic-Zahirovic J(1), El Oussini H(1), Dieterlé S(1), Dirrig-Grosch S(1), Rene F(1), Storkebaum E(2), Lagier-Tourenne C(3) & Dupuis L(1)
(1)INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg ; (2) Max Planck Institute, Muenster, Germany ; (3) Department of Neurosciences, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, USA.

- 6/ Le rôle de PFN1 dans la pathogénèse de la Sclérose Latérale Amyotrophique.
Teyssou E. (1), Chartier L. (1), Roussel D. (1), Albert M. (1), Salachas F. (1,2), Ravassard P. (1), Lobsiger C. (1), Bohl D. (1), Boillée S. (1), Seilhean D. (1,3) et Millecamp S. (1)
(1) ICM-CNRS UMR 7225-Inserm U1127-UPMC, Paris, France ; (2) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Département de Neuropathologie-APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

13h00 Buffet / visite posters

14h00 Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur.

Modérateurs : Georg Haase (Marseille), William Camu (Montpellier)

Présentations invitées : 20 min + 10 min de discussion en français

- Identification des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence des Neurones Moteurs cortico spinaux au cours de la SLA

Caroline Rouaux (INSERM U1118 - Faculté de Médecine de Strasbourg)

- Extrinsic and intrinsic features of motoneuron vulnerability in ALS and other motoneuron diseases

Cédric Raoul (INSERM UMR 1051 - Institut des Neurosciences de Montpellier)

Présentations sélectionnées : 10 minutes + 5 minutes de discussion en français

- 1/ Contribution des cellules T CD8 dans la physiopathologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Coque, E.(1); Salsac, C.(1); Carrasco, G.E. (2); Varga, B.(4); Gergely, C.(4); Vincent, T.(1,3); Hernandez, J. (2); Raoul, C.(1)

(1) INSERM U1051, Montpellier ; (2) INSERM U1183, Montpellier ; (3) Hôpital Saint Eloi, Département d'immunologie, Montpellier ; (4) UMR 5221, Montpellier.

- 2/ Implication des macrophages périphériques dans la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Chiot A. (1), Zaïdi S. (1), Iltis C. (1), Calippe B. (1), Bernard L. (1), Bohl D. (1), Millecamp S. (1), Lobsiger C. (1), Boillée S. (1)

(1) Inserm U1127, CNRS UMR 7225, UPMC, UMR S1127, ICM, Paris.

- 3/ Excitability of adult spinal motor neurons in mouse models of ALS.

Martinez-Silva ML, Bączyk M, Martinot C, Zytnicki D, Manuel M (1)

(1) CNRS UMR 8119, Université Paris Descartes, Paris.

- 4/ Influence du métabolisme des acides gras polyinsaturés dans un modèle murin de dénervation.

Robelin L (1), Sahler Y (1), Salachas F (2), Loeffler JP (1), Pradat PF (2), Gonzalez De Aguilar JL (1), et le consortium TRANE

(1) INSERM, UMR S1118, Faculté de Médecine de Strasbourg ; (2) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

- 5/ Sécrétion de vésicules musculaires toxiques : rôle dans la pathogénèse de la SLA.

Le Gall L (1), Duddy W, Roquevière S (2), Martinat C (2), Madjihounoum B (3), Blascot H (3), Mariot V, Lainé J, Joubert R, Dumonceaux J, Ouandaogo G Robelin L (4), Ratti F (5), Mejat A (5), Mouly V, Butler Browne G, Loeffler JP (4), Gonzales De Aguilar JL (4), Pradat PF (6), Duguez S**

(1) INSERM UMR S974, CNRS FRE3617, UPMC, Paris ; (2) INSERM/UEVE UMR 861, I-STEM, AFM, Evry ; (3) INSERM U930, Université François Rabelais, CHRU de Tours ; (4) INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg ; (5) ENS Lyon, Lyon ; (6) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris. *co-last authors

- 6/ Metabolic influence of glutamate exposure and SOD1 mutation in astrocytes using a metabolomics approach.

Madji Hounoum B (1), Raoul C (4), Coque E (4), Patin F (1,2), Vourc'h P (1,2), Marouillat V(1), Cherpi-Antar C (1), Nadal-Desbarats L (1), Emond P (1), Andres CR (1,2), Corcia P (1,3), Mavel S (1), Blasco H (1,2)

(1) INSERM U930, Université François Rabelais, CHRU de Tours ; (2) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours ; (3) Centre de recours et de compétence SLA, CHRU de Tours, Tours ; (4) INSERM U1051, Hôpital Saint Eloi, Montpellier.

16h30 Session POSTERS.

Les présentateurs sont tenus d'être présents sur place. Les posters restent affichés sur les 2 jours. Ils seront enlevés par leurs auteurs le 19 octobre entre 14h00 et 17h00.

Poster n°1 : La zone sous-ventriculaire en qualité de source potentielle de régénération neuronale dans un modèle murin de SLA.

Burg T.(1), Marques C (1), Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg.

Poster n°2 : Stathmin 1/2-Triggered microtubule loss mediates Golgi fragmentation in mutant SOD1 motor neurons.

Bellouze, S. (1), Baillat, G. (1), Buttigieg, D. (1), de la Grange, P. (2), Rabouille, C. (3) and Haase, G. (1)

(1) Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS UMR7289, Université Aix-Marseille, Marseille ; (2) GenoSplice technology, iPEPS - ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Utrecht Institute of the KNAW & UMC Utrecht and the Dept of Cell Biology, UMC Utrecht, The Netherlands.

Poster n°3 : Mise en évidence des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence des neurones moteurs cortico-spinaux au cours de la SLA.

Marques C (1) et Rouaux C (1).

(1) Inserm U 1118, Faculté de Médecine, Strasbourg.

Poster n°4 : Rôle protecteur des cellules de Renshaw dans la SLA ?

Sangari S (1), Peyre I (1), Pradat PF (1,2), Marchand-Pauvert V (1)

(1) LIB Inserm U 1146 /UMR 7371 CNRS/UPMC, Paris ; (2) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

Poster n°5 : Analyse de la dégénérescence motoneuronale et des fonctions microgliales dans la SLA causée par les mutations dans le gène TBK1.

Lobsiger CS. (1), Haddad A. (1), Bohl D. (1), Millecamp S. (1), Weishaupt J. (2), Boillée S.

(1) Inserm U1127, CNRS UMR 7225, UPMC, UMR S 1127 ICM, Paris ; (2) Ulm University, Neurology Department, Ulm, Germany.

Poster n°6 : The protective effect of human platelet lysate in models of neurodegenerative disease : involvement of the AKT and MEK pathways.

Gouel F (1), Do Van B (1)[§], Chou M (2)[§], Jonneaux A (1), Moreau C (3), Bordet R (1), Burnouf T (4), Devedjian JC (1,5) and Devos D (1,3).

(1) INSERM U 1171, Faculté de Médecine, Lille ; (2) Medical University, Taipei, Taiwan ; 3) Dpt Neurologie et Pathologie du Mouvement, Faculté de Médecine, Lille ; 4) Medical University, Taipei, Taiwan (5) Université du Littoral Côte d'Opale, Calais ; [§] These authors contributed equally.

Poster n°7 : SMN joue un rôle dans la localisation axonale de l'ARNm de l'Annexine A2 dans les motoneurones, via un nouvel élément situé en CIS de la séquence de l'ARNm.

Khalil R (1), Antoine E (1), Maurin T (2), Bardoni B (2), Soret J (1), Bordonné R (1) et Rage F (1).

(1) IGMM, Montpellier. (2) IPMC, Nice.

Poster n°8 : Profil stéroïdien chez la souris Wobbler, un modèle expérimental de la SLA.

Liere P(1)*, Gonzalez Deniselle MC (2)*, Pianos A (1), Meyer M (2), Aprahamian F(1), Cambourg A (1), Di Giorgio NP (2), Schumacher M (1), De Nicola AF (2), Guennoun R (1).

(1) Inserm U 1195 – Université Paris-Sud et Université Paris Saclay, Kremlin-Bicêtre ; (2) Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET, Buenos Aires, Argentina ; * co-premiers auteurs

Poster n°9 : Rôle de l'activité électrique du motoneurone dans le syndrome d'Andermann.

Bowerman M (1), Salsac C (1), Coque E (1), Benlefki S (1), Delpire E (2), Camu W (3), Raoul C (1), Scamps F (1).

(1) Inserm UMR 1051, Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier ; (2) Vanderbilt University, Nashville, USA ; (3) Centre de recours et de compétence SLA, Hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier.

Poster n°10 : Analyse génétique d'une population de patients sporadiques présentant une SLA précoce.

Lam R (1), Teyssou E (1), Chartier L (1), Moigneu C (1), Da Barroca S (1), Bouteiller D (2), Marie Y (2), Guégan J (3), Boillée S (1), Bohl D (1), Lobsiger C (1), Seilhean D (1,4), Couratier P (5), Bernard E (6), Soriani M.H. (7), Fleury M.C. (8), Amador M.D.M. (9), Lenglet T (9), Salachas F (1,9), Millecamp S (1)

(1) ICM-CNRS UMR 7225-Inserm U 1127-UPMC, Paris ; 2) iGenSeq, ICM, Paris ; (3) iCONICS, ICM, Paris ; (4) Dpt de Neuropathologie, APHP, Paris (5) Centre de recours et de compétence, CHU Dupuytren, Université de Limoges, Limoges ; (6) Centre de recours et de compétence HCL, Bron ; (7) Centre de référence SLA, CHU de Nice, Nice ; (8) Centre de recours et de compétence SLA, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (9) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

Poster n°11 : Exploitation des bases de données évènementielles (du Réseau SLA Ile de France) afin de caractériser les parcours de santé des patients SLA et identifier les indicateurs de ruptures.

Cardoso S. (1), Charlet J. (2,3) Aimé X. (2), Melo F. (2), Jaulent M-C. (2), Cordesse V. (4), Henry D. (4), Sidorock F. (5), Arnaud D. (5), Grabli D. (6), Meininger V. (7)

(1) IHU-A-ICM, Paris ; (2) INSERM UMR S 1142, LIMICS, Villetaneuse ; (3) DRCD,APHP, Paris ; (4) Réseau SLA Ile de France, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; (6) Dpt des maladies du Système Nerveux, APHP, Paris ; (7) Ramsay générale de santé. Hôpital des Peupliers, Paris.

Poster n°12 : Le ressenti émotionnel, les stratégies de coping et l'apathie chez des patients atteints d'une SLA.

Unglik J (1), Bungener C (1), Delgadillo D (2), Salachas F (2), Pradat PF (2,6), Bruneteau G (2,7), Lenglet T (3), Le Forestier N (2), Couratier P (4), Vacher Y (5), Lacomblez L (2,8).

(1) EA 4057, Université Sorbonne, Paris ; (2) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Dpt de Neurophysiologie Clinique AP-HP, Paris ; (4) Dpt de Neurologie, CHU de Limoges, Limoges ; (5) DRCD, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; (6) CNRS, INSERM, LIB UPMC, Paris ; (7) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, UPMC, UMR S 1127 ICM, Paris ; (8) CNRS, INSERM, LIB, UPMC, Paris.

Poster n°13 : Etude multimodale de l'instabilité posturale dans la SLA.

Feron M* (1), Couillardre A* (1), Termoz A (1), Mseddi E (1), Welter ML (2,3), Bardinet E (4), Delgadillo D (5), de Marco G* (1), Pradat PF *(3,6)

(1) Laboratoire CeRSM – EA 2931 Paris Ouest, Nanterre la Défense ; (2) CNRS UMR 7225 UPMC, ICM, Paris ; (3) CNRS, Inserm, LIB, UPMC, Paris ; (4) Laboratoire CIC / INSERM CIC 1422, Paris ; (5) Service de Neuro-Oncologie, APHP, Paris ; (6) Dpt des maladies du système nerveux, AP-HP, Paris ; * contribution égale des auteurs

17h30 Session ARSLA : Apports des patients dans la recherche sur la SLA.

Organisateur/modérateur : Christine Tabuena (ARSLA)

Comment tous ensemble, patients, chercheurs, pouvons nous faire avancer la recherche?

Face à la recherche, les associations de patients ont développé des modèles d'action diversifiés : soutien financier, la participation à l'organisation des recherches, et la protection des malades sur les sujets de recherche. En quoi cela fait avancer la recherche ? quel impact auprès de la communauté scientifique ? Quel impact sur le patient lui-même ?

19h00 Conclusions 1ère journée

20H00 Cocktail sur place

MERCREDI 19 OCTOBRE 2016

8h30 Session 3 : Biomarqueurs et thérapies dans les maladies du neurone moteur.

Modérateurs : Hélène Blasco (Tours), Philippe Couratier (Limoges)

Présentations invitées : 20 min + 10 min de discussion en français

- Existe-t-il des biomarqueurs pour mesurer la propagation des lésions dans la SLA

Pierre François Pradat (INSERM U1146 - UPMC, centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris).

- Une nouvelle approche de thérapie génique utilisant l'AAV10 pour la SLA liée aux mutations SOD1

Maria Grazia Biferi (Institut de Myologie Paris - UMRS 974 UPMC – INSERM - FRE 3617 CNRS - AIM)

Présentations sélectionnées : 10 minutes + 5 minutes de discussion en français

- 1/ Spinal cord multi-modal MRI for survival prediction in ALS.

Querin G (1), El Mendili M (1), Lenglet T (2), Marchand V (1), Benali H (1), Pradat PF (1,3).

(1) CNRS, INSERM, UPMC, Paris ; (2) Dpt de Neurophysiologie, GHPs, Paris ; (3) Centre de référence SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

- 2/ Regional and structural changes of the spinal cord tissue encountered in Amyotrophic Lateral Sclerosis : a preliminary and promising characterization using DTI and ihMT.

Verschueren A (1) ; Rasoanadianina H (2,3,4) ; Grapperon AM (1) ; Taso M (2,3,4) ; Girard OM (2,3) ; Duhamel G (2,3) ; Soulier E (2,3) ; Pini L (2,3) ; Rico A (5) ; Audoin B (5) ; Guye M (2,3) ; Ranjeva JP (2,3) ; Attarian S (1) ; Callot V (2,3).

(1) Centre de référence pour les maladies neuro-musculaires et la SLA, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille ; (2) CNRS UMR 7339, Université Aix Marseille, CRMBM, Marseille ; (3) CEMEREM Hôpital de la Timone, APHM, Marseille ; (4) IFSTTAR, LBA UMR T 24, Université Aix-Marseille, Marseille ; (5) Service de neurologie et unité neuro-vasculaire, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille.

- 3/ Utilisation de l'IRM du sodium dans la SLA pour évaluer l'atteinte des neurones moteurs centraux.

Grapperon AM (1, 2), Verschueren A (1), Maarouf A (2), Soulier E (2), Confort-Gouny S (2), Ranjeva JP (2), Guye M (2), Attarian S (1), Zaaraoui W (2).

(1) Centre de référence pour les maladies neuro-musculaires et la SLA, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille ; (2) CEMEREM CRMBM CNRS UMR 7339, Université Aix-Marseille Université, APHM, Marseille.

- 4/ High speed FACS identifies novel neurotrophic factor combinations for ALS-relevant motor neurons.

S. Schaller (1), D. Buttigieg (1), A. Jacquier (1), M. Barad (2), M. Merchant (3), D. Gentien (4), P. de la Grange (5), G. Haase (1).

(1) UMR CNRS 7289 CNRS, Université Aix-Marseille, Institut de neurosciences de la Timone, Marseille ; (2) Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille ; (3) Genentech Inc, South San Francisco, USA ; (4) Institut Curie, Genomic platform, Paris ; (5) GenoSplice technology, iPEPS – ICM, Paris.

- 5/ Combined metabolomics and transcriptomics approaches to assess the IL-6 blockade as a therapeutic of ALS: deleterious alteration of lipid metabolism.

Patin F (1, 2), Baranek T (3), Vourc'h P (1, 2, 4), Nadal-Desbarats L (1, 4), Goossens JF (5), Marouillat S (1), Dessein AF (6), Descat A (5), Madji Hounoum B (1), Bruno C (1, 2), Watier H (7), Si-Tahar M (3), Leman S (1), Lecron JC (8,9), Andres CR (1, 2), Corcia P (1, 10), Blasco H (1, 2)

(1) INSERM, UMR U930, Université François Rabelais, Tours ; (2) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHRU de Tours, Tours ; (3) INSERM, UMR 1100, Tours ; (4) Université François Rabelais, Tours ; (5) CUMA, Université de Lille II, Lille ; (6) Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille, Lille ; (7) Laboratoire d'Immunologie, CHRU de Tours, Tours ; (8) UPRES EA4331, Université de Poitiers, Poitiers ; (9) Laboratoire d'Immunologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; (10) Fédération des CRCSLA Tours-Limoges (LITORALS), Tours.

- 6/ Immuno-modulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis - a phase II study of safety and activity of low dose Interleukin-2 (IMODALS)

The IMODALS Study Group: Juntas-Morales R (1), Pageot N (1), Veyrun JL (2), Tree T (3), Malaspina A (4), Payan C (5), Saker S (6), Garlanda C (7), Locati M (7), Kirby J (8), Al-Chalabi A (9), Leigh PN (10), De Vos J (2), Camu W (1), Bensimon G (11)

(1) Clinique du Motoneurone, CHU Gui de Chauliac, Montpellier ; (2) Department for Cell and Tissue Engineering, CHU Saint Eloi, Montpellier ; (3) King's College London, Guy's Hospital, London, UK ; (4) Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London, UK ; (5) BESPIM, Nîmes University Hospital, Nîmes and Dept of Clinical Pharmacology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris ; (6) Genethon, Evry ; (7) Humanitas Clinical Research Center, Rozzano, Italy ; (8) Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, UK ; (9) King's College London, London, UK ; (10) Trafford Centre for Medical Research, University of Sussex, Brighton, UK ; (11) BESPIM, Nîmes University Hospital, Nîmes and Dept of Clinical Pharmacology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris .

11h00 Pause / visite posters

11h30 Conférence : Propagation de type prion dans les maladies neurodégénératives : l'exemple de tau.
Luc Buée : INSERM UMR-S 1172 - JPArc – Faculté de Médecine, Lille

12h15 Discussion avec la salle : identification d'un groupe de recherche francophone maladies du neurone moteur

13h00 Buffet / Visite posters

14h00 Table ronde : C9-orf72 et maladies neurodégénératives : état des lieux , forces et faiblesses nationales dans le thème.
Animateurs : Luc Dupuis (Strasbourg), Philippe Corcia (Tours)

- Aspects fondamentaux (15-20 minutes)

Luc Dupuis (INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg)

- Aspects cliniques et biologie moléculaire (15-20 minutes)

Philippe Corcia (INSERM U930, Fédération des centres SLA Tours – Limoges)

Modération: Nicolas Charlet-Berguerand (Strasbourg), Edor Kabashi (Paris), Patrick Vourc'h (Tours)

Interaction avec l'ensemble des participants aux Journées.

L'expansion d'un hexanucléotide G4C2 dans une séquence intronique du gène *C9ORF72* est la cause monogénique principale de SLA, et pourrait représenter jusqu'à 40% des formes familiales et jusqu'à 6% des formes sporadiques. De telles expansions sont aussi associées à des cas de démences fronto-temporales et pourraient aussi être associées à d'autres maladies neurologiques. De plus, il est possible que le gène *C9ORF72* subisse des expansions somatiques difficiles à détecter. Les patients SLA porteurs d'une expansion *C9ORF72* présentent des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques qui les distinguent des autres patients SLA. La pertinence des expansions intermédiaires d'hexaplets reste sujette à caution.

Les mécanismes qui amènent à la SLA ou à la DFT sont encore hautement controversés. Il est largement démontré que l'expansion dans *C9ORF72* amène à la fois à une baisse de l'expression de ce gène chez les patients, et des perturbations liées à une toxicité due à des accumulations d'ARN de *C9ORF72*, et de la production de dipeptides répétés à partir de l'ARN anormal. Si ces mécanismes sont de mieux en mieux compris, l'espoir de mettre en place des nouvelles thérapeutiques reste pondéré par cette dualité entre haplo-insuffisance et gain de fonction toxique. Les contributions relatives de ces différents mécanismes, ainsi que les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des mutations *C9ORF72*, seront discutées au cours de cette table ronde.

16h30 Fin des Journées / Conclusion Générale

Session 1 : Génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur

LA GÉNÉTIQUE DE LA SLA : UNE APPROCHE TRANSLATIONNELLE POUR MIEUX COMPRENDRE LA MALADIE

Millecamp S (1)

(1) ICM-CNRS UMR7225-Inserm U1127-UPMC Sorbonne Universités, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Depuis 20 ans, grâce aux progrès en génétique, le nombre de gènes dont les mutations sont responsables de SLA a considérablement augmenté et la découverte de ces gènes a ouvert de nouvelles voies de recherche pour cette maladie. En effet, même si la SLA est un syndrome hétérogène pour lequel il est difficile de trouver des causes communes, l'identification de mutations dans certains gènes a d'ores et déjà permis de souligner le rôle majeur joué par certaines protéines dans les mécanismes de dégénérescence des motoneurones.

Depuis 2009, grâce au dynamisme et au travail collaboratif des centres de références SLA français, nous avons pu réunir une large cohorte d'ADN de patients français atteints de forme familiale (FALS) ou sporadique de la maladie, identifier la cause génétique de 70% des FALS que nous avons étudiées et établir des corrélations génotype-phénotype pour certains gènes mutés.

Afin d'identifier de nouvelles causes génétiques participant à la maladie, nous avons également collecté des données d'exomes (analyse de toutes les régions codantes du génome) pour 50 FALS non liées à une mutation dans l'un des gènes connus, ce qui nous a permis de contribuer à la découverte de *TBK1*, impliqué dans les mécanismes de protéolyse, processus essentiels à la survie des motoneurones. Nous avons récemment montré que les mutations que nous avons identifiées dans *SQSTM1*, *PFN1* et *UBQLN2* altéraient également certaines de ces voies de dégradation protéique ce qui pourrait contribuer à leur rôle pathogène. Les nouveaux variants que nous avons identifiés dans de nouveaux gènes candidats impliqués dans les mêmes voies cellulaires pourraient donc contribuer à la maladie et nous espérons avoir la possibilité de prouver leur toxicité. Ces résultats permettraient de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, de développer de nouveaux modèles animaux de la maladie et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots clés : corrélations génotype-phénotype, mutations, exomes

Financements : ARSLA, AFM, FRC, ARMC

DEFINING THE FUNCTIONAL RELEVANCE OF C9ORF72 THROUGH GENETIC INTERACTIONS IN ZEBRAFISH

De Calbiac H(1), Ciura S(1), Kabashi E(1)

(1) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Salpêtrière Hospital, Paris

ALS has a major genetic contribution with the most common genetic abnormality being the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion (HRE) in the first intron of the C9ORF72 gene (20-50% cases). However, the precise function of C9ORF72 has not yet been determined. One of the hypotheses is a role in autophagy. Interestingly, autophagy is also linked with other ALS causative genes such as VCP, UBQLN2, OPTN and TBK1.

SQSTM1 is another gene mutated in ALS patients (within 1 to 3.5%) with a well-known cellular function. SQSTM1/p62, is an essential actor and regulator of the initiation of the autophagy pathway. Inclusions p62+ have been detected in patients carrying the C9ORF72 HRE leading to the hypothesis of a functional common purpose between these genes.

To investigate the pathogenic mechanisms induced by SQSTM1 and C9orf72 mutations in ALS, we developed zebrafish models for either of these genes. Loss of function of the Sqstm1 and/or C9orf72 zebrafish orthologues leads to a specific motor phenotype associated with shorter motor neuronal axons and reduced swimming capacity. These deficits can be rescued by the overexpression of wild-type human genes. In the Sqstm1 model, there was no rescue by constructs carrying ALS-related mutations and treatment of zebrafish phenotypic embryos with rapamycin, a known activator of autophagy, ameliorates the locomotor behavior.

To elucidate the common cellular mechanisms underlying autophagy deregulation in motor neuron degeneration, C9orf72 and Sqstm1 zebrafish models were utilized to analyze their epistatic interactions. We found that C9orf72 and Sqstm1 partial inhibitions have an additive effect and that C9orf72 can rescue the phenotype obtained with Sqstm1 knockdown. These results indicate that both proteins belong to the same pathway and that C9orf72 is downstream of Sqstm1, which is consistent with a probable role of C9orf72 in the autophagy degradation pathway, thus opening novel avenues for potential treatment of ALS.

Keywords: Zebrafish, C9orf72, autophagy

Acknowledgements : H.C. is supported by a doctoral fellowship from Fondation pour la Recherche Médicale (FRM, PLP20141031462). S.C. is supported by a post-doctoral fellowship from EMBO and AFM Foundations. This research has received funding from the Inserm Atip/Avenir, Career Integration Grant, ERC, Robert Packard Foundation, AFM, IRME, ANR through the Era-Net Rare program and ARSLA grants and infrastructure support from the program 'Investissements d'avenir' IHU-ICM.

Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur

IDENTIFICATION DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES QUI SOUS-TENDENT LA DÉGÉNÉRANCE DES NEURONES MOTEURS CORTICO-SPINAUX AU COURS DE LA SLA

Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France

Bien que la dégénérescence avérée des neurones moteurs cortico-spinaux (NMCS) soit nécessaire au diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la contribution de cette perte neuronale à la pathophysiologie de la SLA, et les mécanismes qui la sous-tendent, restent largement inconnus. La nature et le microenvironnement des NMCS, fondamentalement différents de ceux des motoneurones bulbaires et spinaux (MN), suggèrent que les mécanismes qui régissent la perte des NMCS pourraient différer de ceux, bien décrits, des MN. Si très peu d'études précliniques se sont intéressées aux NMCS, il est cependant établi que les souris surexprimant une forme mutée du gène humain *SOD1* récapitulent la perte des NMCS. De manière similaire, nos résultats récents montrent une perte progressive des NMCS dans le modèle murin *Sod1^{G86R}*, qui surexprime un mutant du gène murin *Sod1* [1]. C'est dans ce modèle que nous avons entrepris de mettre en évidence les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence selective des NMCS. Pour ce faire, nous avons adapté les techniques de purification de populations individuelles de neurones corticaux embryonnaires [2] aux NMCS de souris *Sod1^{G86R}* adultes, à des stades présymptomatiques et symptomatiques, pour les soumettre à une analyse transcriptomique par RNAseq, actuellement en cours. Parallèlement, l'analyse plus globale de ces animaux met en évidence des différences majeures entre les pathologies corticale et spinale, suggérant là-encore que les dégénérescences respectives des NMCS et MN mettent en jeu des voies de signalisation distinctes. A l'heure du développement de nouveaux modèles murins de SLA, basés sur l'identification récente de nouvelles mutations chez les patients, nous espérons que les approches moléculaires que nous développons permettront, à terme, de vérifier la dégénérescence des NMCS dans ces nouveaux modèles, et potentiellement de développer et tester de nouvelles stratégies thérapeutiques, basées sur le maintien de NMCS sains, ou sur leur remplacement.

Références :

[1] Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, PNAS, 1995; 92 (689–693).

[2] Arlotta P, Molyneaux BJ, Chen J, et al. Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo. Neuron 2005; 45 (207-21).

Mots clés: Neurones Moteurs Cortico-Spinaux, RNAseq, Cortex Cérébral

Remerciements: Ces travaux sont financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon, Neurex et une ERC Starting Grant.

MOTONEURON PATHOLOGY : EXTRINSIC AND INTRINSIC FEATURES OF MOTONEURON VULNERABILITY

Areas J(1), Ayrygnac, X(1), Benlefki S(1), Camu W(1,2), Coque E(1), Hilaire C(1), Juntas-Morales R(1,2), Kantar J(1,3), Lumbroso S(1,3), Mouzat K(1,3), Pageot N(1,2), Roussel J(1), Salsac C(1), Scamps F(1), Soulard C(1), Vincent T(1,4) et Raoul C(1)

(1) Inserm UMR1051, Institut des neurosciences de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, Montpellier, France ; (2) Clinique du motoneurone, service de neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France ; (3) Laboratoire de Biochimie, CHRU de Nîmes, Nîmes, France ; (4) Département d'immunologie, CHRU de Montpellier- Hôpital Saint-Eloi, Montpellier, France

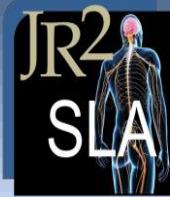
De nombreuses études mettent en évidence qu'une réponse inflammatoire persistante contribue à la pathogénèse de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et autres maladies du motoneurone. Des astrocytes réactifs à la proximité immédiate des motoneurones jouent un rôle fondamental en déterminant l'ampleur de la réponse inflammatoire des cellules microgliales ou encore en délivrant des facteurs sélectivement toxiques pour les motoneurones. Une réponse neuroimmunitaire, autre trait caractéristique de la SLA, est caractérisée par une infiltration de cellules immunitaires dans le système nerveux central. Cependant, le dialogue inflammatoire s'établissant entre les motoneurones et leur environnement cellulaire peut avoir une issue protectrice ou délétère. Parallèlement, nous avons montré que les motoneurones étaient répondants sélectivement à des voies de mort ou de régénérescence. La compréhension des différents signaux de communication émanant de ce contexte inflammatoire ainsi que leur intégration au niveau du motoneurone représente une étape cruciale dans l'identification de nouvelles voies thérapeutiques. Notre projet propose : 1. Identifier les acteurs moléculaires de ce dialogue entre motoneurones, cellules gliales, muscles et cellules immunitaires, 2. Comprendre les propriétés intrinsèques des motoneurones sous-jacentes à leur vulnérabilité sélective, 2. Développer de nouvelles approches thérapeutiques et ainsi promouvoir une recherche translationnelle évaluant la relevance clinique et génétique de notre recherche. Notre équipe articule donc une recherche fondamentale, clinique et génétique des pathologies du motoneurone.

Références :

- Bowerman, M., Salsac, C., Coque, E., Eiselt, E., Deschaumes, R.G., Brodovitch, A., Burkly, L.C., Scamps, F. and Raoul, C. (2015). Tweak regulates astrogliosis, microgliosis and skeletal muscle atrophy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 15, 3440-3456.
- Camu, W., Tremblier, B., Plassot, C., Alphandery, S., Salsac, C., Pageot, N., Juntas-Morales, R., Scamps, F., Daures, J.P., and Raoul, C. (2014). Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging* 35, 1198-1205.
- Otsmane, B., Moumen, A., Aebischer, J., Coque, E., Sar, C., Sunyach, C., Salsac, C., Valmier, J., Salinas, S., Bowerman, M. and Raoul, C. (2014). Somatic and axonal LIGHT signaling elicit degenerative and regenerative responses in motoneurons, respectively. *EMBO Rep* 15, 540-547.
- Bowerman, M., Vincent, T., Scamps, F., Perrin, F.E., Camu, W., and Raoul, C. (2013). Neuroimmunity dynamics and the development of therapeutic strategies for amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci*, 7, 1-10.
- Aebischer, J., Cassina, P., Otsmane, B., Moumen, A., Seilhean, D., Meininger, V., Barbeito, L, Pettmann, B. and Raoul, C. (2011) IFN γ triggers a LIGHT-dependent selective death of motoneurons contributing to the non-cell-autonomous effects of mutant SOD1. *Cell Death Diff.* 18, 754-768.
- Raoul, C., Estevez, A. G., Nishimune, H., Cleveland, D. W., deLapeyriere, O., Henderson, C. E., Haase, G. and Pettmann, B. (2002). Motoneuron death triggered by a specific pathway downstream of Fas. Potentiation by ALS-linked SOD1 mutations. *Neuron* 35, 1063-87.

Mots clés : Neuroinflammation, électrophysiologie, recherche translationnelle

Session 3 : Biomarqueurs et thérapies dans les maladies du neurone moteur



EXISTE T'IL DES BIOMARQUEURS POUR MESURER LA PROPAGATION DES LÉSIONS DANS LA SLA ?

Pradat PF (1)

(1) Sorbonne Université, Paris VI, UPMC CNRS INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB), Paris, France

Si la SLA est phénotypiquement hétérogène, une caractéristique générale est un siège de début des symptômes le plus souvent focal suivi d'une extension progressive vers d'autres régions anatomiques. L'hypothèse de mécanismes propres de propagation, distincts de ceux de déclenchement de la maladie, s'inscrit notamment dans l'émergence du concept de propagation de type prion [1]. L'objectif de la présentation sera d'apporter un éclairage sur les données analysant la propagation des lésions *in vivo* chez l'homme et sur les outils susceptibles dans l'avenir de la quantifier (biomarqueurs). Une étude en électromyographie a suggéré qu'un modèle de début multifocal et de progression locale ("multifocal hits and local propagation") était plus adapté que le modèle de simple dissémination d'origine focale ("single seed and simple propagation") [2]. C'est surtout l'imagerie cérébrale et médullaire qui s'est affirmée comme un outil privilégié pour étudier *in vivo* l'extension des lésions dans la SLA. Une étude basée sur l'analyse des faisceaux de substance blanche en imagerie du tenseur de diffusion a récemment proposé un modèle d'extension séquentielle des lésions et proposé cette approche pour disposer de biomarqueurs du stade évolutif de la maladie [3]. Un enjeu majeur pour développer et valider de tels modèles et extraire des biomarqueurs applicables en clinique sera de disposer d'étude avec des effectifs importants et un suivi longitudinal, comme c'est le cas dans l'étude de cohorte française PULSE.

Références :

- [1] Pradat PF, Kabashi E, Desnuelles C. Deciphering spreading mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: clinical evidence and potential molecular processes. *Curr Opin Neurol.* 2015;28:455-61.
- [2] Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, et al. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions--multifocal hits and local propagation?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:85-91.
- [3] Kassubek J, Müller HP, Del Tredici K, et al. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain* 2014;137:1733-40.

Mots clés : propagation, IRM, biomarqueurs

UNE NOUVELLE APPROCHE DE THÉRAPIE GÉNIQUE UTILISANT L'AAV10 POUR LA SLA LIÉE AUX MUTATIONS SOD1

Biferi MG (1), Cohen-Tannoudji M (1), Cappelletto A (1), Giroux B (1), Roda M (1), Astord S (1), Marais T (1), Ferry A (1,2), Barkats M (1)

(1) Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, Inserm UMRS974, CNRS FRE3617, Centre of Research in Myology (CRM), Institut de Myologie, GH Pitié Salpêtrière, Paris 75013, France ; (2) Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Paris 75006, France

Environ 20% des cas de SLA familiale sont associés à des mutations du gène de la Superoxide Dismutase 1 (SOD1) (Rosen, 1993), lui conférant des propriétés neurotoxiques responsables de la pathogénèse. En effet, les souris SOD1^{G93A} transgéniques surexprimant le gène SOD1 humain muté (hSOD1) présentent les symptômes typiques de la pathologie humaine (Gurney, 1995). La suppression de la protéine hSOD1 mutante représente une des approches thérapeutiques les plus prometteuses de ces dernières années. Plusieurs preuves de concept ont été développées dans les modèles murins de SLA utilisant des oligonucléotides anti-sens (1) ou plus récemment le vecteur viral associé à l'adénovirus (AAV) synthétisant de petits ARN interférents. Cependant l'efficacité de ces traitements n'a été que partielle (2, 3). Nous avons élaboré une stratégie pour réduire la hSOD1 par modulation de l'épissage (saut d'exon) de son pré ARN messager (ARNm) grâce à des séquences antisens (AS-hSOD1). Celles-ci génèrent l'apparition d'un codon stop prématûr dans le transcript de la hSOD1, entraînant alors sa dégradation par le mécanisme d'élimination des ARNm non-sens (Non-sense Mediated Decay - NMD). Pour tester l'efficacité de cette stratégie, nous avons injecté des souris nouveau-nés (à jour 1) ou adultes (à jour 50) avec un AAV de sérotype 10 exprimant les AS-hSOD1 (AAV10-AS-hSOD1). L'injection par voie intraveineuse et intra-cérébro-ventriculaire de l'AAV10-AS-hSOD1 a permis le saut d'exon de l'hSOD1 dans la moelle épinière, entraînant une réduction de 75% de son ARNm et de 70% de sa protéine, comparée aux souris non traitées. Le phénotype des souris SOD1^{G93A}, injectées à la naissance ou à 50 jours, a considérablement été amélioré avec une augmentation moyenne de l'espérance de vie de 92% et 58% respectivement, comparée aux souris contrôles. Chez les souris injectées, l'apparition de la maladie a également été retardée avec une préservation de leurs fonctions motrices et de leur force musculaire. Les résultats obtenus dans le modèle murin, représentent un réel espoir vers le développement clinique de cette stratégie thérapeutique.

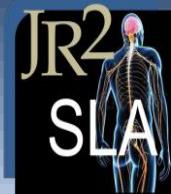
Références :

- 1. R. A. Smith et al., Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 116, 2290-2296 (2006).
- 2. K. D. Foust et al., Therapeutic AAV9-mediated suppression of mutant SOD1 slows disease progression and extends survival in models of inherited ALS. *Mol Ther* 21, 2148-2159 (2013).
- 3. H. Wang et al., Widespread spinal cord transduction by intrathecal injection of rAAV delivers efficacious RNAi therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 23, 668-681 (2014).

Mots clés : Thérapie génique, SOD1, saut d'exon.

Financement : AFM, UPMC, INSERM, CNRS, AIM, ARSLA.

Résumés des Présentations Sélectionnées



Session 1 : Génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur

N°1. ROLE OF C9ORF72 IN THE REGULATION OF AUTOPHAGY AND SYNERGIC TOXICITY WITH ATAXIN-2

C Sellier (1), ML Campanari (2), S Ciura (2), E Kabashi (2), N Charlet-Berguerand (1)

(1) IGBMC, 67400 Strasbourg. (2) ICM, Hospital Salpetriere, 75013 Paris

An expansion of GGGGCC repeats in the first intron of the *C9ORF72* gene is the most common genetic cause of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia (ALS/FTD). Three mechanisms have been proposed to explain how these expanded repeats may cause neurodegeneration, including decreased expression of *C9ORF72*. However, very little is known on the molecular function of *C9ORF72*. Using proteomic analysis, we identified that *C9ORF72* interacts with *SMCR8* and *WDR41*. Of interest, *SMCR8* is phosphorylated by *TBK1*, a kinase recently identified as muted in ALS. Next, we uncovered that the complex formed by *C9ORF72*, *SMCR8* and *WDR41* promotes GDP/GTP exchange for *RAB8* and *RAB39*, which are two RAB GTPase proteins involved in autophagy. Consequently, depletion of *C9orf72* in neurons impairs autophagy and leads to accumulation of aggregates of TDP-43 and P62 proteins, which are histopathological hallmarks of ALS-FTD. However, depletion of *C9ORF72* was not overly toxic, suggesting that other stress may be necessary to induce neuronal cell dysfunction. Ataxin-2 with intermediate length of polyglutamine expansions (Ataxin-2 Q30x) is a genetic modifier of the disease. We found that loss of *C9ORF72* it synergizes with Ataxin-2 Q30x toxicity to induce motoneuron dysfunction and neuronal cell death. We are currently testing whether loss of *C9ORF72* synergize toxicity of other cellular stress. Overall, these results suggest a two hits mechanism in ALS-FTD.

Keywords : *C9ORF72*, autophagy, Ataxin-2

N°2 : CARACTÉRISATION DES SOURIS CHMP2B^{INTRON5}, UN MODÈLE D'ÉTUDE DU CONTINUUM SLA-DFT

Waegaert R (1), Dirrig-Grosch S(1), Vernay A (1), Blot B (2), Risson V (3), Lequeu T (1), Sellal F (1), Schaeffer L (3), Sadoul R (2), Loeffler JP (1), René F (1)

(1) INSERM Unité 1118, mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Strasbourg, France ; (2) INSERM U836, Institut des Neurosciences, Université Joseph Fourier, Grenoble ; (3) Ecole Normale Supérieure de Lyon, UMR5239CNRS/ENS Lyon/UCBL/HCL

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est la maladie du motoneurone la plus répandue chez l'adulte. Elle se caractérise par une perte des motoneurones supérieurs situés dans le cortex et des motoneurones inférieurs situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Les patients atteints de SLA meurent de 2 à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Parallèlement, la Démence FrontoTemporale (DFT) est la démence la plus répandue après la maladie d'Alzheimer. Dite présénile, les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de 55 ans. Les patients présentent une atrophie des lobes frontaux et temporaux, entraînant des modifications du comportement et de la personnalité. Depuis l'identification du premier gène (*Chmp2B*) impliqué à la fois dans la DFT et dans la SLA, de nombreuses études se sont penchées sur la notion de continuum entre ces deux pathologies. Afin d'étudier ce continuum nous avons développé une lignée murine portant une mutation dans le gène *CHMP2B*, la mutation *CHMP2B^{intron5}*, caractérisée chez l'homme comme inductrice de la DFT. Cette forme mutée, sous le contrôle du promoteur *Thy1.2* s'exprime uniquement dans les neurones. La caractérisation de ces souris transgéniques nous a permis de mettre en évidence des troubles phénotypiques caractéristiques de la DFT (diminution de l'anxiété, modification du comportement alimentaire) et de la SLA (paralysie progressive, troubles métaboliques). De plus, des analyses biochimiques et histologiques ont mis en évidence la formation d'agrégats protéiques dans les neurones corticaux et spinaux de ces souris transgéniques, accompagnée d'une astrogliose dans les mêmes régions [1]. Ce modèle est particulièrement pertinent, puisque les souris transgéniques présentent en grande partie les symptômes observés chez les patients atteints de SLA et de DFT. A terme, notre objectif sera, par comparaison avec des résultats obtenus dans des lignées SLA ou DFT pures, de mettre en évidence des mécanismes communs ou spécifiques à ces deux pathologies.

Référence :

[1] Vernay, A, et al. A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia, Human Molecular Genetics (in press, DOI: 10.1093/hmg/ddw182).

Mots clés : Sclérose latérale Amyotrophique, Démence FrontoTemporale, Chmp2B.

Financements : Ces travaux sont soutenus par la région Alsace et l'association AREMANE (RW), et l'INSERM (AV).

N° 3 : ROLE OF FUS IN POST SYNAPTIC NEUROMUSCULAR JUNCTION DIFFERENTIATION

Picchiarelli G(1), Mersmann S(2), Scekic-Zahirovic J(1), Lagier-Tourenne C(3), Storkebaum E(2), Dupuis L(1)

(1)INSERM U118: Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de médecine, Strasbourg, France ; (2) Molecular neurogenetics laboratory, Max-Plank Institute, Muenster, Germany ; (3) Massachusetts General Hospital, Boston USA

A subset of ALS cases is caused by dominantly inherited mutations in the gene encoding *FUS*, a RNA-binding protein involved in multiple steps of RNA metabolism. ALS-linked *FUS* mutations cause typical ALS, with young onset and rapid disease progression.

Most of the known FUS mutations alter the import of FUS in the nucleus, and the mutations leading to the most severe clinical pictures are truncating mutations deleting the C-terminal nuclear localization signal (NLS). Our laboratory previously developed a conditional Fus Knock-In model of ALS [1]. These mice display a constitutive deletion of NLS that can be rescued to the wild type situation upon CRE-mediated recombination. We observed that the complete cytoplasmic mislocalization of FUS in homozygous Knock In mice leads to perinatal death, accompanied by motor neuron degeneration. Interestingly, rescuing FUS localization in motor neurons rescued motor neuron degeneration, yet perinatal death was not rescued. Here we hypothesized that cytoplasmic mislocalization of FUS leads to defects in neuromuscular junction (NMJ) development. Indeed, mice with complete Fus mislocalization showed ultrastructural presynaptic defects at the NMJ. Besides presynaptic defects, muscles of these mice showed abnormal post-synaptic acetylcholine receptor clusters, and this was associated with defects in expression of a number of NMJ-related genes in muscles. Furthermore, adult heterozygous Fus knock-in mice, showing partial cytoplasmic mislocalization of FUS, display smaller endplates and decreased expression of NMJ related genes. These results suggest that FUS plays a key role in the development and maintenance of the post-synaptic part of the neuromuscular junction.

Reference :

[1] Scekic-Zahirovic J, Sendscheid O, El Oussini H et al., Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss, *EMBO J*, 2016, 35, (1077-1097)

Keywords: ALS, FUS, neuromuscular junction

Acknowledgements: I would like to thanks Max Plank institute, Ulm university, UCSD and IGMC for their help and all intituts that provide funds for research: ALSRLA, Fondation Thierry Latran, Frick foundation for ALS research, AFM telethon, ALS association and Strasbourg university (MENESR).

N°4 : MODÉLISATION DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE AVEC DES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES HUMAINES

C. Lefebvre (1), C. Dalle (2), B. Lamotte d'incamps (3), S. Blanchard (4), G. Tournaire (4), D. Toli (4), C. Nicaise (5), F. Salachas (6), L. Lacomblez (6), C. Lobsiger (1), S. Millecamp (1), S. Boillié (1), D. Bohl (1)

(1) *ALS causes and mechanisms of motor neuron degeneration, ICM- INSERM U 1127 - CNRS UMR-7225 – UPMC, Paris, France* ; (2) *CELIS-E-Phys, ICM- INSERM U 1127 - CNRS UMR-7225 - UPMC- Paris, France* ; (3) *Ctr. Neurophysics, Physiol. and Pathology, Université Paris Descartes, Paris, France* ; (4) *Unité Biothérapies pour les Maladies Neurodégénératives - Institut Pasteur, Paris, France* ; (5) *Lab. Neurodegeneration and Regeneration, URPhyMNARILIS, Univ. of Namur, Namur, Belgium* ; (6) *Maladies du Système Nerveux, Ctr. de référence maladies rares SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est un syndrome hétérogène qui est caractérisée par la dégénérescence et la mort des motoneurones. Il n'existe à l'heure actuelle qu'un seul modèle murin capable de reproduire la maladie humaine, et malgré plusieurs hypothèses pouvant expliquer les mécanismes à l'origine de la mort sélective des motoneurones, l'hétérogénéité génétique de la SLA rend difficile la compréhension des causes exactes de la dégénérescence. Dans ce contexte, les cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC) offrent la possibilité unique de générer des modèles humains des différentes formes de la SLA et ainsi de comparer les motoneurones humains sains et de patients pour mieux comprendre les mécanismes de la pathologie. Nous avons généré des iPSC à partir de fibroblastes de patients SLA porteurs de mutations dans les gènes *C9ORF72^{(G4C2)n}*, *SOD1^{N139D}*, *TARDBP^{G348C}* et de sujets sains. Nous avons ensuite mis au point un protocole de différenciation nous permettant de générer des cultures contenant entre 70 et 90% de motoneurones spinaux. Bien que la survie des motoneurones sains et SLA semble comparable en l'absence de stress, nos analyses suggèrent des défauts de croissance neuritique ainsi que la présence d'inclusions de neurofilaments dans les motoneurones mutés dans les gènes *SOD1^{N139D}* et *C9ORF72^{(G4C2)n}*. D'autre part des analyses électrophysiologiques suggèrent que l'excitabilité des motoneurones SLA est différente entre les motoneurones mutés dans *SOD1^{N139D}* et *C9ORF72^{(G4C2)n}* par rapport aux motoneurones mutés dans le gène *TARDBP^{G348C}*. Ces analyses sont à présent poursuivies afin de confirmer nos premiers résultats avec pour objectif de pouvoir identifier des voies communes ou divergentes impliquées dans la dégénérescence des motoneurones porteurs de différentes mutations.

Mots clés : SLA, iPSC, motoneurones

Financements : IHU-A-ICM, Inserm, CNRS, ANR, Investissements d'Avenir, LaBex Revive, AFM.

N°5 : PARTIAL CYTOPLASMIC MISLOCATION OF TRUNCATED FUS LEADS TO CELL AUTONOMOUS LATE ONSET MOTOR NEURON DEGENERATION

Scekic-Zahirovic J(1), El Oussini H(1), Dieterlé S(1), Dirrig-Grosch S(1), Rene F(1), Storkebaum E(2), Lagier-Tourenne C(3) & Dupuis L(1)

(1) *INSERM U1118, Université de Strasbourg, Faculté de médecine, Strasbourg, France* ; (2) *Molecular Neurogenetics laboratory, Max Planck Institute, Muenster, Germany* ; (3) *Department of Neurosciences, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, USA*.

Fused in sarcoma (FUS) is a nuclear protein regulating RNA processing, associated with familial cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

The FUS mutations are clustered in or near the C-terminal nuclear localization signals (NLS) and interfere with its nuclear import. Mutated FUS redistributes to the cytoplasm and forms aggregates, suggesting that FUS cellular localization is essential for maintenance of motoneurons. How do FUS mutations lead to motoneuron degeneration in ALS remains unclear, in particular whether loss of FUS nuclear function and/or gain of a toxic cytoplasmic function are critical pathogenic events? To mimic as closely as possible the disease, we have recently generated a conditional knock-in mouse model (*Fus^{ΔNLS}* mice) allowing the deletion of the NLS. We have shown that FUS toxic gain of function triggered motoneuron loss upon complete FUS cytoplasmic mislocalization when both NLS were deleted [1]. However, homozygous deletion was lethal at birth. As ALS-FUS patients usually carry a heterozygous Fus mutation, here we examined the phenotype of *Fus^{ΔNLS/+}* mice. These mice expressed a truncated FUS protein that partially localized to the cytoplasm as detected by a robust FUS signal from cytoplasmic protein fractions of *Fus^{ΔNLS/+}* spinal cord, and by increased cytoplasmic FUS staining in *Fus^{ΔNLS/+}* motor neurons. We did not observe paralysis, nor important weight loss related to genotype. However, *Fus^{ΔNLS/+}* mice developed mild, late onset (after 10 months) ALS like motor symptoms during lifespan. Consistently, partial cytoplasmic mislocalization of FUS triggered moderate age-dependant motoneuron degeneration presenting ubiquitin positive aggregates. Importantly, the selective reversal of FUS truncation in motoneurons using ChAT-CRE mediated recombination rescued motoneuron loss. In all our current results suggest that the partial cytoplasmic mislocalization of FUS is sufficient to trigger, possibly through toxic gain of function, a mild and progressive motor deficit associated with motoneuron degeneration, reminiscent of FUS-ALS.

Reference :

[1] Scekic-Zahirovic J, et al. Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss

Key words: Fused in sarcoma, cytoplasmic mislocalization, motoneuron degeneration

Acknowledgment: Supported by the ALS association, the Frick foundation to ALS research, the AFM-Telethon

N° 6 : LE ROLE DE PFN1 DANS LA PATHOGENÈSE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Teyssou E. (1), Chartier L. (1), Roussel D. (1), Albert M. (1), Salachas F. (1,2), Ravassard P. (1), Lobsiger C. (1), Bohl D. (1), Boillée S. (1), Seilhean D. (1,3) et Millecamp S. (1)

(1) ICM-CNRS UMR7225-Inserm U1127-UPMC Sorbonne Universités, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (2) Département des Maladies du Système Nerveux-APHP-Centre de référence maladies rares SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (3) Département de Neuropathologie-APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est le plus souvent sporadique (SALS, 90% des cas), tandis que les formes familiales (FALS) représentent 10% des patients. Environ 20 gènes liés à la SLA ont été identifiés et sont responsables de 70% des FALS et 10% des SALS. Des mutations dans le gène *PFN1* ont été décrites mais peu d'études ont confirmé que ces mutations pouvaient causer la SLA. *PFN1* code pour la profiline 1 intervenant notamment dans l'export nucléaire des monomères d'actine, la polymérisation des microfilaments, la dynamique des granules de stress, le trafic vésiculaire et la régulation de l'autophagie. Afin de confirmer son rôle dans la pathogénèse de la SLA nous avons séquencé *PFN1* dans une population de 720 patients français (120 FALS et 600 SALS) et identifié la mutation M114T chez 2 membres de la même famille (0,8%) et le variant E117G chez 2 SALS (0,3%) et 1/500 contrôle (0,2%). Pour étudier l'impact fonctionnel de ces mutations *in vitro* et *in vivo*, trois vecteurs lentiviraux ont été produits et utilisés pour transduire des cellules HEK293T. Ces analyses ont confirmé que l'expression de la forme *PFN1^{M114T}* induisait la formation d'agrégats cytoplasmiques de TDP-43. Ces vecteurs ont également permis d'établir de nouveaux modèles murins en utilisant la technologie de transgénèse lentivirale. Le phénotype moteur de ces animaux a été évalué à l'aide de différents tests comportementaux et d'enregistrements électromyographiques. Les souris M114T présentaient une altération de performances motrices au test de traction durant 3 mois et plus d'activités spontanées que les autres souris à 17 mois. Les analyses histologiques qui sont en cours permettront de corrélérer la survie des motoneurones, la formation d'agrégats et de gliose, le diamètre des axones moteurs et la morphologie des jonctions neuromusculaires au niveau d'expression du transgène dans les tissus de chaque animal.

Mots clés : profiline 1, vecteurs lentiviraux, modèle murin.

Financements : ARSlA, AFM, ARMC

Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur

N°1 : CONTRIBUTION DES CELLULES T CD8 DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Coque, E.(1); Salsac, C.(1); Carrasco, G.E. (2); Varga, B.(4); Gergely, C.(4); Vincent, T.(1,3); Hernandez, J. (2); Raoul, C.(1)

(1)INSERM U1051 - Déficits sensoriels et moteurs, Montpellier, France ; (2) INSERM U1183, Cellules Souches, Plasticité Cellulaire, Médecine Régénératrice Et Immunothérapies Montpellier, France ; (3) Hopital Saint Eloï, Département d'immunologie, Montpellier, France (4) UMR 5221- Laboratoire Charles Coulomb, Montpellier, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie paralytique fatale et incurable, due à la mort des motoneurones. Cette neurodégénérescence est accompagnée d'une réponse inflammatoire chronique, associée à l'accumulation de cellules immunitaire dans le système nerveux central (SNC). Les lymphocytes T CD4+ envahissent le SNC avant l'apparition des symptômes et régulent négativement la neuroinflammation (1). Cependant, la phase symptomatique est caractérisée par une infiltration de lymphocytes T CD8+. Ces cellules CD8 sont des effecteurs de l'immunité acquise, et ont des fonctions cytotoxiques (2). Leur contribution dans la neurodégénérescence de la SLA est très peu étudiée. Ce projet propose donc d'explorer la fonction et le potentiel thérapeutique des lymphocytes CD8+ dans la SLA. Nos analyses en cytométrie en flux montrent une infiltration progressive de cellules CD8+ dans le SNC de souris SOD1G93A au cours de l'évolution de la maladie. L'étude de différents marqueurs d'activation (CD44, CD62L, CD25, KLRG1) montre que les lymphocytes qui infiltrent le SNC ont un phénotype activé, alors que les CD8+ circulant dans le sang ne le sont pas. Nos études de co-culture montrent que les CD8+ reconnaissent et contactent spécifiquement les motoneurones, via le récepteur CMH-1, et produisent différents facteurs (granzyme B, IFN γ et Fas Ligand) qui induisent la mort du motoneurone par apoptose. Nous proposons maintenant une approche génétique de déplétion des cellules T CD8+ chez les souris SOD1G93A afin d'en étudier l'impact sur la maladie. Cette étude pourra nous renseigner sur le potentiel des lymphocytes T CD8+ comme cible thérapeutique, mais surtout permettre de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques mis en place au cours de la SLA.

Références :

- I. M. Chiu et al., T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 17913-17918 (2008).
2. N. Zhang, M. J. Bevan, CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. Immunity 35, 161168 (2011).

Mots clés : SLA, CD8, neuroinflammation

Remerciements : Nous remercions tous les membres de l'équipe pour leur aide sur ce projet. Ces travaux sont supportés par des financements de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), l'association Française contre les Myopathies (AFM), l'Association Française pour la Recherche sur la SLA (ARSLA) et la région Languedoc-Roussillon.

N°2 : IMPLICATION DES MACROPHAGES PÉRIPHÉRIQUES DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)

Chiot A. (1), Zaïdi S. (1), Iltis C. (1), Calippe B. (1), Bernard L. (1), Bohl D. (1), Millecamp S. (1), Lobsiger C. (1), Boillée S. (1)

(1)Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013, Paris, France

La dégénérescence des motoneurones dans la SLA est un mécanisme « cellulaire non-autonome » résultant d'interactions entre les motoneurones et les cellules environnantes, en particulier les cellules microgliales (macrophages du SNC), dont nous avons montré qu'elles participent à la maladie. La particularité du motoneurone réside dans le fait que son axone se situe en périphérie et est donc entouré de macrophages alors que son corps cellulaire dans le SNC est en contact avec la microglie. L'atteinte axonale étant un événement précoce dans la maladie, trouver les facteurs provenant des macrophages périphériques et donc plus facilement accessibles qu'en central pourrait révéler de nouvelles cibles thérapeutiques. A ce jour, les différentes études menées n'ont pas permis de discriminer la participation des cellules microgliales et des macrophages en périphérie, or, ces deux populations cellulaires ont une origine développementale différente et expriment des facteurs potentiellement distincts. Nos résultats montrent une activation progressive des macrophages dans le nerf sciatique des souris SOD1G93A concomitant à la dégénérescence motoneuronale, suggérant un effet dans la maladie. Afin de déterminer l'effet spécifique des macrophages périphériques dans la SLA, nous avons mis au point un protocole nous permettant de remplacer les macrophages à la périphérie (sans toucher la microglie) à l'aide de greffes de moelle osseuse, montrant une infiltration limitée des cellules périphériques et transitoire. Remplacer les macrophages mutés (SOD1^{G93A}) par des macrophages plus trophiques (contrôle-GFP et SOD1^{WT}-GFP) ou moins toxiques (NOX2-KO) a mis en évidence une réduction de l'activation microgliale chez les souris greffées SOD1WT-GFP et NOX2-KO et a significativement retardé la phase symptomatique de la maladie. Ces résultats indiquent donc une implication importante des macrophages périphériques dans la SLA, qui agissent à la périphérie et dont le profil d'expression sera étudié plus en détail afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour ralentir l'évolution de la SLA.

Mots-clés : nerf, macrophages, cellules microgliales

Financements : Thierry Latran Foundation, ALSA, ERANET-Neuron, ARSLA

N°3 : EXCITABILITY OF ADULT SPINAL MOTOR NEURONS IN MOUSE MODELS OF ALS

Martinez-Silva ML, Bączyk M, Martinot C, Zytnicki D, Manuel M (1)

(1) Centre de Neurophysique, Physiologie et Pathologie, CNRS UMR 8119, Université Paris Descartes, Paris, France

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the degeneration of motor units in the specific order FF>FR>S. However, until now, it was impossible to distinguish the physiological type of a motoneuron in mouse spinal cords. We have used our new *in vivo* mouse preparation, which allows the simultaneous recording of a motoneuron's electrophysiological properties and the contractile properties of its motor unit, to identify the type of a recorded motoneuron. For the first time, we were thereby able to compare the electrophysiological properties of motoneurons and the contractile properties of their motor unit, type by type in two different mouse models of familial ALS (SOD1-G93A and FUS-P525L).

We demonstrated that, at the time just preceding muscle fiber denervations, adult SOD1-G93A motoneurons become hypoexcitable, in the sense that a large proportion of them become incapable of repetitive firing in response to a stationary input. Moreover, we show that this loss of rhythmic firing affect specifically FF and FR motoneurons, that are, the most vulnerable motor units, while S motor units (the most resistant) retain their normal firing profile.

If motoneurons are not intrinsically hyperexcitable, they could still be subjected to an excitotoxic stress if the balance between inhibitory and excitatory synaptic inputs they receive is shifted toward an excess excitation. We are now using our *in vivo* preparation to measure the excitability of various spinal pathways converging onto motoneurons to determine whether these inputs could be a source of excitotoxicity in ALS.

Financial support:

Target ALS

NIH 1R01NS077863-01

Fondation Thierry Latran

N°4 : INFLUENCE DU MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS DANS UN MODÈLE MURIN DE DÉNERVATION

Robelin L (1), Sahler Y (1), Salachas F (2), Loeffler JP (1), Pradat PF (2), Gonzalez De Aguilar JL (1), et le consortium TRANE

(1) Université de Strasbourg, INSERM, UMR_S 1118, Strasbourg ; (2) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, Paris

La SLA se caractérise par la perte des neurones moteurs corticaux et des motoneurones spinaux et bulbaires, entraînant une dégénérescence neuromusculaire et une paralysie progressives. Elle se manifeste aussi par des altérations de l'homéostasie énergétique, telles qu'un hypermétabolisme ou une dyslipidémie. Ainsi, certaines modifications de la composition en acides gras monoinsaturés permettent de pronostiquer l'évolution de la SLA [1]. Notre analyse de la composition en acides gras polyinsaturés dans les fractions membranaires issus d'échantillons sanguins de patients SLA montre une diminution significative des proportions des acides gras oméga-3, par rapport aux sujets sains. Parmi ces changements, on observe une diminution des proportions en acide docosapentaénoïque (DPA, 22:5n-3) corrélée à la sévérité de la maladie. De plus, cette diminution permet de distinguer les patients atteints de SLA de ceux atteints de la maladie de Kennedy, aussi caractérisée par une paralysie progressive. Au vu des effets bénéfiques potentiels du DPA, nous avons émis l'hypothèse qu'une supplémentation en DPA aurait des effets favorables chez des souris ayant subi une lésion nerveuse périphérique par compression. Le traitement a cependant provoqué une diminution de la force musculaire et une altération des réflexes d'extension des membres et de la locomotion plus marquées dans le groupe traité que dans le groupe contrôle. Ces résultats sont confirmés par l'état de dénervation des jonctions neuromusculaires et l'expression de gènes impliqués dans la dénervation. Ces données préliminaires montrent que, contrairement à nos attentes, le DPA a eu des effets négatifs sur la récupération de la lésion nerveuse. Bien que plusieurs acides gras oméga-3 possèdent un potentiel thérapeutique dans différents contextes pathologiques, ils doivent être utilisés avec précaution car, comme le rappellent nos résultats, ils peuvent induire l'effet inverse. Notre étude s'est révélée importante pour l'identification de nouveaux biomarqueurs de la SLA et pour une meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques.

Référence :

[1] Henriques A, et al. Blood cell palmitoleate-palmitate ratio is an independent prognostic factor for amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2015;10:e0131512.

Mots clés: acide docosapentaénoïque, dénervation, métabolisme

Remerciements: ARSLA, Euro-MOTOR (grant No. 259867), AREMANE, Association André combat la SLA

N°5 : SÉCRÉTION DE VÉSICULES MUSCULAIRES TOXIQUES : RÔLE DANS LA PATHOGENÈSE DE LA SLA

Le Gall L(1), Duddy W, Roquevière S (2), Martinat C (2), Madjihounoum B (3), Blascot H (3), Mariot V, Lainé J, Joubert R, Dumonceaux J, Ouandaogo G, Robelin L (4), Ratti F (5), Mejat A (5), Mouly V, Butler Browne G, Loeffler JP (4), Gonzales De Aguilar JL (4), Pradat PF (6)*, Duguez S*

*co-last authors

(1) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM UMRS974, CNRS FRE3617, Center for research in Myology, France ; (2) INSERM/UEVE UMR 861, I-STEM, AFM, France ; (3) INSERM, U930, Imagerie et cerveau, neurogénétique et neurométabolique, Université de Tours, France (4) Université de Strasbourg / INSERM U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, France ; (5) Ecole Normale Supérieure de Lyon, Laboratory of Molecular Biology of the Cell, France ; (6) Département des Maladies du Système Nerveux, AP-HP Pitié Salpêtrière, France

Au jour d'aujourd'hui, les causes de la SLA sont mal connues. Néanmoins, plusieurs données de la littérature suggèrent que les voies impliquées dans la biogénèse et la sécrétion de vésicules appelées exosomes sont altérées aussi bien au niveau des formes sporadiques que familiales. Ces vésicules jouent un rôle majeur dans la communication intercellulaire. L'analyse du sécrétome *in silico* de deux études transcriptomiques indépendantes 1,2, confirme une altération des voies lysosomale et endosomale au niveau des muscles de patients SLA. Dans ce contexte, nous nous sommes demandés si ce trafic vésiculaire pouvait être altéré chez les patients SLA, notamment au niveau des cellules musculaires, impactant ainsi la communication muscle-neurone moteur. Pour répondre à cette question, notre étude a été réalisée à partir de biopsies et cellules musculaires de patients SLA sporadiques (n=18), SMA (n=12), SBMA (n=12), et de sujets sains (n= 21). Notre analyse transcriptomique réalisée à partir de cellules souches musculaires de patients SLA, SMA, SBMA et de sujets sains a permis d'identifier un profil d'expression génique spécifique à la SLA et mis en évidence la sécrétion d'exosomes par les cellules musculaires. Les analyses par RTqPCR, immunomarquage et microscopie électronique confirment une accumulation significative d'exosomes *in vitro* dans le cytosol de cellules musculaires de patients SLA et *in vivo* au niveau des coupes musculaires – accumulation absente au niveau des cellules de patients SMA ou atteints de polyneuropathie. Ces exosomes sécrétés en abondance par les cellules musculaires SLA (facteur 2) sont toxiques. En effet, lorsque les exosomes de patients SLA sont ajoutés au milieu de culture de cellules musculaires saines ou de neurones moteurs sains (primaires ou iPSC), ils induisent (1) une atrophie des myotubes, (2) un stress cellulaire en stimulant le blebbing et (3) la mort cellulaire. Ces données suggèrent un rôle des exosomes dans la propagation de la maladie.

Références :

- [1] Pradat et al. Neurodegenerative Dis (2012) 9 : 38-52
- [2] Bakay et al. Brain (2006) 129 : 996-1013

Mots clés : Exosomes toxiques SLA, sécrétome musculaire, communication intercellulaire

Remerciements/financement : Ces travaux ont été financés par l'INSERM et la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS), par l'Association Française contre les myopathies (AFM), par l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du Mononeurone (ARsLA). Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

N°6 : METABOLIC INFLUENCE OF GLUTAMATE EXPOSURE AND SOD1 MUTATION IN ASTROCYTES USING A METABOLOMICS APPROACH

Madji Hounoum B (1), Raoul C (4), Coque E (4), Patin F (1,2), Vourc'h P (1,2), Marouillat V (1), Cherpi-Antar C (1), Nadal-Desbarats L (1), Emond P (1), Andres CR (1,2), Corcia P (1,3), Mavel S (1), Blasco H (1,2)

(1) Université François-Rabelais, INSERM U930 "Imagerie et Cerveau", CHRU de Tours ; (2) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, France ; (3) Centre SLA, Service de Neurologie, CHRU de Tours, France ; (4) The Neuroscience Institute Montpellier, INSERM U1051, Saint Eloi Hospital, Montpellier, France

Selective MN death during ALS may be a non-cell autonomous process in which astrocytes induce and/or contribute to MN injury [1, 2]. Even if astrocytes play a crucial role in ALS [3], the mechanisms of toxicity are partially unknown. We suggest that metabolism alteration largely described in ALS, may play a key role in pathogenesis of MN death, in particular through metabolism disturbance in ALS. We aimed to elucidate for the first time the mechanisms of astrocytes metabolism change in the presence of MN in ALS conditions using metabolomics approach and an *in vitro* model system of SOD1-related ALS. We assessed the impact of MN on astrocytes metabolism, in particular SOD1^{G93A} mutant astrocytes. Then we evaluated the metabolic alterations linked to the human SOD1^{G93A} mutant expression and glutamate exposition in astrocytes co-cultured with MN.

First we provided evidence of metabolic dysregulation in SOD1^{G93A} astrocytes after interaction with MN ($p < 0.05$). Dysfunction of the purine metabolism, phenylalanine, tryptophan and tyrosine metabolism pathways were particularly observed. Second, we showed that SOD1^{G93A} mutant expression and glutamate exposition significantly modified metabolic fingerprinting of astrocytes (scores on PC1: 40.2% and PC2: 22.2%) such as arginine and proline metabolism, lysine degradation, Acetyl CoA transfer and pyrimidine metabolism pathways. We also noted a prominent impact of SOD1 mutation and glutamate on the cellular shuttling of lactate between astrocytes and MN.

The involvement of most of these pathways have been confirmed in mice model ALS and in previous human ALS data. This work is the first metabolomics study performed on primary astrocytes and MN cells that enabled to best understand the metabolic role of astrocytes in ALS conditions. We highlighted some metabolic ways linked with pathophysiology ways of ALS including excitotoxicity, mitochondrial dysfunction and oxidative stress and importantly we characterized the role of astrocytes in these dysfunctions. This work opens perspective of therapeutics targets though focus on these metabolic ways.

References :

[1].Clement AM et al. Wild-Type Nonneuronal Cells Extend Survival of SOD1 Mutant Motor Neurons in ALS Mice. *Science*. 2003;302(5642):113-7.

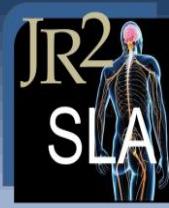
[2].Ferraiuolo L et al. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(11):616-30. Epub 2011/11/05.

[3].Staats KA, Van Den Bosch L. Astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis: direct effects on motor neuron survival. *Journal of Biological Physics*. 2009;35(4):337-46.

Key words: *In vitro* model, astrocytes, metabolomics

Acknowledgment : INSERM, ARSLA and “Région centre”

Session 3 : Biomarqueurs et thérapies dans les maladies du neurone moteur



N°1: SPINAL CORD MULTI-MODAL MRI FOR SURVIVAL PREDICTION IN ALS

Querin G (1), El Mendili M(1), Lenglet T(2), Marchand V(1), Benali H(1), Pradat PF (1,3)

(1) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, France ; (2) Département de Neurophysiologie, GHPS, Paris ; (3) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, Centre référent SLA, Paris, France

Background: The need for useful, biomarkers predictive of survival is still unmet in ALS but new developments of spinal cord (SC) imaging seem very promising. Moreover, our previous findings suggest strong relationship between SC atrophy and disease progression (1). Aim of this study was to determine if multimodal MRI of the SC could be predictive of survival in ALS patients.

Methods: 49 ALS patients were enrolled in the study and followed longitudinally to assess survival. For each patient clinical data including ALSFRS and manual muscle testing (MMT) were collected. Patients underwent cervical 3T MRI scans. Cervical SC volume and cross-segmental areas (CSA) at the different vertebral levels were measured. DTI metrics (fractional anisotropy, axial/radial/mean diffusivities and magnetization transfer ratio; MTR) were measured within the lateral corticospinal tract. Imaging metrics and clinical variables were used to fit a Cox regression survival model.

Results: Within the clinical variables, total MMT and ALSFRS, time to diagnosis and rate of disease progression influenced survival in a univariate Cox regression model. We built than a multivariate model using significant clinical variables together with MRI metrics. The model retained MTR, CSA at all vertebral levels and cervical SC volume together with total MMT and disease progression rate as factors influencing survival. Within them, CSA at C5/C4 level had the higher risk ratio (RR 1,98; CI 1,33-3,09), followed by SC volume (RR 1,76; CI 1,08-3,05), CSA at C3/C2 (RR 1,50; CI 1,08-2,20) and CSA at C7/C6 (RR 1,46; CI 1,17-1,89). Such risk ratios resulted to be higher than those obtained for clinical variables.

Conclusion : SC atrophy and MTR predicted survival in our cohort. More importantly, MRI metrics taken together seem to be more predictive than clinical variables. Our study suggests that multimodal MRI could be a predictive marker in ALS that may help in the prognosis evaluation.

References :

[1] El Mendili MM, Cohen-Adad J, Pelegrini-Issac M, et al. Plos One 2014; 9(4):e95516. doi: 10.1371/journal.pone.0095516. Multi-parametric spinal cord MRI as potential progression marker in amyotrophic lateral sclerosis.

N°2 : REGIONAL AND STRUCTURAL CHANGES OF THE SPINAL CORD TISSUE ENCOUNTERED IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS : A PRELIMINARY AND PROMISING CHARACTERIZATION USING DTI AND IHMT

Verschueren A (1) ; Rasoanadianina H (2,3,4) ; Grapperon AM (1) ; Taso M (2,3,4) ; Girard OM (2,3) ; Duhamel G (2,3) ; Soulier E (2,3) ; Pini L (2,3) ; Rico A (5) ; Audoin B (5) ; Guye M (2,3) ; Ranjeva JP (2,3) ; Attarian S (1) ; Callot V (2,3)

(1) AP-HM, Centre de référence pour les maladies neuro-musculaires et la SLA, Hôpital de la Timone, Marseille ; (2) Aix-Marseille Université, CNRS, CRMBM UMR 7339, Marseille ; (3) AP-HM, Pôle d'imagerie médicale, Hôpital de la Timone, CEMEREM, Marseille ; (4) Aix-Marseille Université, IFSTTAR, LBA UMR T 24, Marseille ; (5) AP-HM, service de neurologie et unité neuro-vasculaire, Hôpital de la Timone, Marseille

Introduction

Spinal cord (SC) imaging is an emerging area of ALS biomarker research. Taking advantages of recent MR technique and post-processing tool developments, we focused on a Region-specific investigation of morphological and structural SC impairment occurring in ALS.

Methods

Ten patients with a definite or probable spinal form of ALS, compared to 21 age matched healthy controls, were scanned at 3T with a multiparametric MR protocol consisting in anatomical, diffusion, and inhomogeneous MT acquisitions. Post-processing relied on the SC Toolbox, probabilistic atlases and a customized MATLAB pipeline allowing specific processing for ihMT SC data and automatic metrics extraction within bilateral corticospinal tracts (CST), posterior sensitive tracts (SP), and anterior Gray matter horns (aGM). Statistical analysis was conducted to compare the metrics obtained in ALS and HC groups.

Results

Significant GM atrophy (C4 to C6) and WM atrophy (C1 to C6) observed in ALS patients compared to controls. Significant differences found in DTI and MT/ihMT metrics in CST, PS and aGM in ALS patients compared to controls. Significant decrease of ihMTR with moderate decrease of MTR was found in ALS patients compared to controls. Along with DTI metrics alteration (decrease of FA and $\lambda_{//}$ in the CST, but also in PS and aGM horns; tendency of λ_{\perp} and ADC increase in the CST and the aGM horns), these MT/ihMT changes suggest an oligodendroglial dysfunction. Significant correlations between DTI and ihMT MRI metrics and clinical scores, GM atrophy significantly correlated with Disease Progression Rate and vital capacity.

Conclusions

Based on automatic segmentation processing, our study provides preliminary but promising results, consistent with ALS pathophysiology and previous studies. MRI metrics alteration seem to increase as the disease progresses and functional deficits get worse. Along with DTI metrics alteration, the MT/ihMT changes suggesting an oligodendroglial dysfunction is very interesting and yet not described in spinal cord ALS.

References :

[1] El Mendili MM. et al. Multi-parametric spinal cord MRI as potential progression marker in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One, 2014; 9(4).

[2] Martin AR. et al. Translating state-of-the-art spinal cord MRI techniques to clinical use: A systematic review of clinical studies utilizing DTI, MT, MWF, MRS, and fMRI. Neuroimage Clin, 2016; 10.

[3] Girard OM. et al. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Experimental optimization of saturation parameters for human brain imaging at 1.5 Tesla. Magn Reson Med, 2015; 73(6).

Key words : Spinal cord; multi-parametric MRI ; oligodendroglial dysfunction

N°3 : UTILISATION DE L'IRM DU SODIUM DANS LA SLA POUR ÉVALUER L'ATTEINTE DES NEURONES MOTEURS CENTRAUX

Grapperon AM (1, 2), Verschueren A (1), Maarouf A (2), Soulier E (2), Confort-Gouny S (2), Ranjeva JP (2), Guye M (2), Attarian S (1), Zaaraoui W (2)

(1) Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, APHM, CHU Timone, Marseille ; (2) CEMEREM CRMBM UMR 7339, Aix-Marseille Université, CNRS, APHM, Marseille

Introduction

L'IRM du sodium permet de détecter l'accumulation de sodium qui survient dans les neurones en dégénérescence, du fait du dysfonctionnement des mitochondries et des pompes Na/K. L'IRM cérébrale du sodium a ainsi montré une accumulation anormale de sodium dans la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer. Nous avons étudié ici si l'IRM cérébrale du sodium pourrait être un marqueur de la dégénérescence des neurones moteurs centraux dans la SLA.

Méthodes

Huit patients SLA et 31 contrôles sains ont été inclus. L'acquisition de l'IRM a été faite sur un système 3T, avec des séquences sodium et proton conventionnelles. La durée de l'acquisition de l'IRM sodium est de 30 min. On obtient des images quantitatives de la concentration cérébrale de sodium en utilisant des références externes. A partir de Voxel-based analyses (VBA), on obtient des cartes quantitatives de sodium permettant de localiser les régions d'accumulation de sodium chez les patients par rapport aux témoins.

Résultats

Une accumulation anormale de sodium a été mise en évidence dans l'aire motrice primaire des patients comparés aux contrôles sains. Afin de vérifier que cette accumulation de sodium n'était pas liée à une atrophie corticale à ce niveau, nous avons comparé la distribution de l'accumulation de sodium avec celle de la perte de substance grise des patients en VBA, et il n'y avait pas d'atrophie dans les zones où était décelée une accumulation de sodium.

Conclusion

Cette première étude d'IRM cérébrale du sodium dans la SLA a permis de détecter une accumulation de sodium chez les patients située au niveau de l'aire motrice primaire (Aire 4 de Brodmann). L'IRM sodium pourrait donc être un marqueur de la dégénérescence des neurones moteurs centraux dans la SLA. Les résultats de cette étude préliminaire doivent être confirmés sur une plus grande cohorte, et être étudiés en longitudinal.

Mots clés : imagerie, IRM sodium, biomarqueur

Financement : APHM

Pas de conflit d'intérêt.

N°4 : HIGH SPEED FACS IDENTIFIES NOVEL NEUROTROPHIC FACTOR COMBINATIONS FOR ALS-RELEVANT MOTOR NEURONS

Schaller S(1), Buttigieg D(1), Jacquier A (1), Barad M(2), Merchant M(3), Gentien D (4), De la Grange P (5), Haase G (1)

(1) Institut de Neurosciences de la Timone, UMR 7289 CNRS & Aix-Marseille University, Marseille, France ; (2) Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Parc Scientifique & Technologique de Luminy, Marseille, France ; (3) Genentech Inc, 1 DNA Way, M/S 245c, South San Francisco, CA 94080, USA ; (4) Institut Curie, PSL Research University, Translational Research Department, Genomic platform, Paris, France ; (5) GenoSplice technology, iPEPS - ICM, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

Abstract

Neurotrophic factors hold considerable therapeutic potential in degenerative motor neuron diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) but their optimal combinations remain to be identified. We here screened 66 combinations of 12 neurotrophic factors on pure mouse motor neurons isolated by a novel high speed FACS (fluorescence-activated cell sorting) technique. We demonstrate potent strictly additive survival effects of hepatocyte growth factor (HGF), ciliary neurotrophic factor (CNTF) and Arntmin through specific activation of their receptors in distinct subsets of lumbar motor neurons: HGF supports hindlimb motor neurons through c-Met, CNTF supports subsets of axial motor neurons through CNTFR α , and Arntmin acts as a new survival factor for parasympathetic preganglionic motor neurons through GFRalph β 3/Syndecan-3 activation. This study outlines a pipeline for optimizing neurotrophic factor combinations and therapy development in ALS, spinal muscular atrophy (SMA) and other neurodegenerative diseases.

N°5 : COMBINED METABOLOMICS AND TRANSCRIPTOMICS APPROACHES TO ASSESS THE IL-6 BLOCKADE AS A THERAPEUTIC OF ALS: DELETERIOUS ALTERATION OF LIPID METABOLISM

Patin F (1, 2), Baranek T (3), Vourc'h P (1, 2, 4), Nadal-Desbarats L (1, 4), Goossens JF (5), Marouillat S (1), Dessein AF (6), Descat A (5), Madji Hounoum B (1), Bruno C (1, 2), Watier H (7), Si-Tahar M (3), Leman S (1), Lecron JC (8,9), Andres CR (1, 2), Corcia P (1, 10), Blasco H (1, 2)

(1) INSERM, UMR U930 « Imagerie et Cerveau », Tours, France ; (2) CHRU de Tours, Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Tours, France ; (3) INSERM, UMR 1100 « Centre d'étude des Pathologies Respiratoires », Tours, France ; (4) Université François Rabelais, PPF « Analyse des systèmes biologiques », Tours, France ; (5) Université de Lille II, Centre universitaire de Mesure et d'Analyse (CUMA), Lille, France ; (6) CHRU de Lille, Centre de Biologie, Pathologie, Génétique, Lille, France ; (7) CHRU de Tours, Laboratoire d'Immunologie, Tours, France ; (8) Université de Poitiers, UPRES EA4331, Pôle Biologie Santé, POITIERS, France ; (9) CHU de Poitiers, Laboratoire d'Immunologie, Poitiers, France ; (10) Fédération des CRCSLA Tours-Limoges (LITORALS), Tours, France

Playing an important role in the regulation of systemic metabolic regulation and neuroinflammation, interleukin-6, a major cytokine of the inflammatory response, has been proposed as a target for management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Although one pilot clinical trial provided promising results in humans [1], another one recent preclinical study showed that knocking-out interleukin-6 gene in mice carrying amyotrophic lateral sclerosis did not improve clinical outcome [2]. We aimed to determine the relevance of the IL-6 pathway blockade in a mouse model of ALS, by using a pharmacological antagonist of interleukin 6, a murine surrogate of tocilizumab, namely MR16-1. We first characterized immunological and metabolic status of untreated SOD1*G93A (mSOD1) mice comparatively to wild-type mice, and then we compared treated versus untreated mSOD1 mice.

Metabolomics and transcriptomics analyses revealed that metabolic effects of IL-6 blockade were mild compared to metabolic disturbances observed in ALS condition, which include especially tryptophan, arginine and proline metabolism pathways (including polyamines). MR16-1 treatment mainly affected lipid metabolism. Immunological analysis showed a significant increase of regulatory T cells count ($p=0.0268$) and a decrease of CXCL1 (mKC) concentrations in plasma ($p=0.0479$). Finally, a deleterious clinical effect of MR16-1 was revealed, with a speeding up onset of weight loss ($p=0.0041$) and decreasing body weight ($p<0.05$).

As metabolic pathways involved in MR16-1 therapy have been previously clearly described in ALS, we may suspect that IL-6 blockade had negative effect through a multiparametric effect, despite a significant anti-inflammatory effect. Together, these results indicate that IL-6 blockade did not improve clinical outcome of mSOD1 mouse model of ALS.

References :

- [1]. Fiala M, Mizwicki MT, Weitzman R, Magpantay L, Nishimoto N. Tocilizumab infusion therapy normalizes inflammation in sporadic ALS patients. Am. J. Neurodegener. Dis. 2013;2:129–39.
- [2]. Han Y, Ripley B, Serada S, Naka T, Fujimoto M. Interleukin-6 Deficiency Does Not Affect Motor Neuron Disease Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation. PLoS ONE [Internet]. 2016 [cited 2016 May 15];11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829212/>

Key words: interleukin-6, metabolomics, transcriptomics

Acknowledgment : ARSLA, Fondation Brou de Laurières and INSERM

N°6 : IMMUNO-MODULATION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS - A PHASE II STUDY OF SAFETY AND ACTIVITY OF LOW DOSE INTERLEUKIN-2

ACRONYM: IMODALS

The IMODALS Study Group: Juntas-Morales R (1), Pageot N (1), Veyrun JL (2), Tree T (3), Malaspina A (4), Payan C (5), Saker S (6), Garlanda C (7), Locati M (7), Kirby J (8), Al-Chalabi A (9), Leigh PN (10), De Vos J (2), Camu W (1), Bensimon G (11)

(1) Clinique du Motoneurone, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France ; (2) Cell Processing Facility, Department for Cell and Tissue Engineering, CHU Saint Eloi, 34 000 Montpellier, France ; (3) Department of Immunobiology, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK ; (4) Neuroscience and Trauma Centre, Institute of Cell and Molecular Medicine, Neuroimmunology Department, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London, E1 2AT, UK. (5) BESPIM, Nîmes University Hospital, Nîmes, & Dept of Clinical Pharmacology, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France ; (6) DNA and Cell Bank, Genethon, France ; (7) Humanitas Clinical Research Center, Rozzano, Italy ; (8) Sheffield Institute for Translational Neuroscience, Department of Neuroscience, University of Sheffield, 385A Glossop Road, Sheffield, S10 2HQ, UK ; (9) Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London SE5 8AF, UK ; (10) Neurology Department, Brighton and Sussex Medical School, Trafford Centre for Medical Research, University of Sussex, Brighton, East Sussex, UK ; (11) BESPIM, Nîmes University Hospital, Nîmes, & Dept of Clinical Pharmacology, Pitié-Salpêtrière University Hospital, UPMC Université Paris VI & Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Background. Defective regulatory T-cells (Treg) function was shown to be involved in ALS pathogenesis and to predict rate of disease progression. As low-dose interleukin-2 (Id IL-2) was shown to safely increase and activate Tregs with significant clinical improvements in several autoimmune/autoinflammatory disorders, we designed a pilot study to assess the safety and activity of this new therapeutic approach in ALS.

Objectives. IMODALS tested the hypotheses that (i) Id IL-2 was well tolerated in ALS patients, (ii) Id IL-2 could increase Treg number and function in an ALS population, and (iii) that early change in disease activity could be detected through blood biomarkers as well as clinical changes (ALSFRS and Vital Capacity measures) over a 6- months follow-up period.

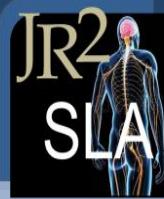
Trial design. IMODALS was a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of two low doses IL-2 (aldesleukin, Novartis pharma) at 1MIU and 2 MIU/ days for 5 days every 4 weeks during 3 months in patients under riluzole treatment. The primary efficacy end-point was Treg increase from baseline. Secondary efficacy end-points included functional decline (ALSFRS, Vital Capacity), immuno-inflammatory chemokines, immuno-cytometry of other immune blood cell component, and NFL levels. Safety of Id IL-2 therapy was assessed over the 6 months follow-up through adverse event reporting, physical examination, and routine laboratory tests.

Results. Overall, 36 patients were randomised (12 patients per group) to achieve a power >0.80, at α (2-sided)= 0.05 for detecting a 40% decrease on plasma NFL. As of 20th June 2016, all patients have completed their trial period, and no drug-related serious adverse events were reported; the study is not yet unblinded as data management is still ongoing, as are the laboratory parameter determinations. Preliminary results will be presented concerning the clinical and laboratory safety, clinical efficacy (ALSFRS, VC), and cytometry responses in this ALS population.

Key words: ALS clinical trial, low-dose interleukin-2, neuro-inflammation

Funding: PHRC-I 2014 N°14-056

Résumés Session Posters



POSTER N°1 : LA ZONE SOUS-VENTRICULAIRE EN QUALITÉ DE SOURCE POTENTIELLE DE RÉGÉNÉRATION NEURONALE DANS UN MODÈLE MURIN DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Burg T (1), Marques C et Rouaux C

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) se caractérise par la dégénérescence conjointe et sélective des neurones moteurs cortico-spinaux (NMCS) et des motoneurones spinaux (MNS). Malgré les nombreux essais cliniques envisagés pour bloquer la mort neuronale, il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la SLA. Alternativement, l'existence, au sein de la zone sous-ventriculaire (ZSV) du cerveau de mammifère adulte, de cellules souches neurales endogènes permet d'envisager la régénération de populations neuronales d'intérêt thérapeutique, et notamment des NMCS en conditions de SLA. Afin de tester la faisabilité d'une telle approche thérapeutique, nous avons évalué l'état des populations cellulaires qui constituent la ZSV, ainsi que leurs capacités prolifératives et neurogéniques, dans un modèle murin de SLA, les souris *Sod1^{G86R}* [1], à différents stades de la maladie. Pour évaluer l'état des populations cellulaires de la ZSV, nous avons réalisé des analyses de différents marqueurs par immunofluorescence, ainsi que de l'expression de gènes-clés par qPCR. Les capacités prolifératives et neurogéniques de la ZSV ont quant à elles été testées par le biais d'injections ponctuelles ou chroniques de BrdU. Nos résultats montrent que les différentes populations cellulaires de la ZSV sont préservées, et que leurs capacités prolifératives et neurogéniques sont maintenues chez les souris *Sod1^{G86R}*, et ce, même à des stades symptomatiques avancés. Dans leur ensemble, ces résultats permettent d'envisager l'utilisation des cellules souches neurales et progéniteurs neuronaux de la ZSV adulte à des fins thérapeutiques, par une approche de différenciation dirigée de ces populations en NMCS.

Référence :

[1] Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, PNAS, 1995; 92 (689-693).

Mots-clés : Neurogenèse Adulte ; Neurones Moteurs Corticospinaux ; Régénération.

Remerciements : Ces travaux ont été financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon, et une ERC Starting Grant (CR) ainsi qu'un co-financement de thèse Inserm/Région Alsace (CM) et un contrat doctoral du MENESR (TB).

POSTER N°2 : STATHMIN 1/2-TRIGGERED MICROTUBULE LOSS MEDIATES GOLGI FRAGMENTATION IN MUTANT SOD1 MOTOR NEURONS

Bellouze S (1) #, Baillat G (1) #, Buttigieg D (1), De la Grange P (2), Rabouille C (3) and Haase G (1)*

(1) Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and Aix-Marseille Université, Marseille, France ; (2) GenoSplice technology, iPEPS - ICM, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47/83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France ; (3) Hubrecht Institute of the KNAW & UMC Utrecht, and the Dept of Cell Biology, UMC Utrecht, The Netherlands

Pathological Golgi fragmentation represents a constant pre-clinical feature of many neurodegenerative diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recent studies have begun to unravel its molecular mechanisms and pathogenic relevance [1-2].

Here, we show that the severe Golgi fragmentation in transgenic mutant SOD1^{G85R} and SOD1^{G93A} mouse motor neurons is associated with defective polymerization of Golgi-derived microtubules, loss of the COPI coat subunit β -COP, cytoplasmic dispersion of the Golgi tether GM130, strong accumulation of the ER-Golgi v-SNAREs GS15 and GS28 as well as tubular/vesicular Golgi fragmentation. Data mining, transcriptomic and protein analyses demonstrate that both SOD1 mutants cause early presymptomatic and rapidly progressive up-regulation of the microtubule-destabilizing proteins Stathmins 1 and 2. Remarkably, mutant SOD1-triggered Golgi fragmentation and Golgi SNARE accumulation are recapitulated by Stathmin 1/2 overexpression but completely rescued by Stathmin 1/2 knockdown or the microtubule-stabilizing drug Taxol.

We conclude that Stathmin-triggered microtubule destabilization mediates Golgi fragmentation in mutant SOD1-linked ALS [3] and potentially also in related motor neuron diseases.

References :

[1] Bellouze, S. Schäfer, M.K. Buttigieg, D., Baillat, G. Rabouille, C. and Haase, G., Golgi fragmentation in pmn mice is due to defective TBCE-mediated cross talk between tubulin polymerization and COPI vesicle trafficking. Human Molecular Genetics, 23, 5561-71

[2] Haase, G. and Rabouille, C., Golgi fragmentation in ALS motor neurons. New mechanisms targeting microtubules, tethers and transport vesicles. Frontiers in Neuroscience. 2015. doi 10.3389/fnins.2015.00448

[3] Bellouze, S., Baillat, G., Buttigieg, D., de la Grange P., Rabouille, C. and Haase, G., Stathmin 1/2-triggered microtubule loss mediates Golgi fragmentation in mutant SOD1 motor neurons. Molecular Neurodegeneration. 2016, in press.

Key words : motor neuron degeneration, Golgi fragmentation, microtubules

Poster n°3 : MISE EN EVIDENCE DES MECANISMES MOLECULAIRES QUI SOUS-TENDENT LA DEGENERESCENCE DES NEURONES MOTEURS CORTICO-SPINAUX AU COURS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Marques C(1) et Rouaux C

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) se définit cliniquement par la dégénérescence de deux populations neuronales: les neurones moteurs cortico-spinaux (NMCS) et les motoneurones spinaux (MNS). En dépit de cette description précise, le rôle des NMCS, et plus largement celui du cortex cérébral, n'a jamais été directement interrogé et reste encore peu compris. Nos travaux visent à mieux caractériser la pathologie corticale et à identifier les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence sélective des NMCS, dans un modèle murin de SLA, les souris *Sod1^{G86R}* [1]. Pour étudier la pathologie corticale chez ces animaux, nous avons choisi une approche par gènes candidats via des analyses moléculaires et/ou histologiques. Les mécanismes moléculaires régissant la dégénérescence des NMCS sont étudiés quant à eux par le biais d'une analyse transcriptomique des NMCS purifiés à partir de cerveaux de souris adultes, sauvages ou transgéniques, à différents stades de la pathologie. Nos résultats montrent que les souris *Sod1^{G86R}* présentent une dégénérescence progressive des NMCS. De manière frappante, et contrairement à la moelle épinière, le cortex cérébral ne semble pas être le siège d'une neuroinflammation majeure. Enfin, l'analyse transcriptomique des NMCS purifiés à différents stades de la maladie est en cours. Dans son ensemble, ce projet permettra de dégager, pour la première fois, les mécanismes moléculaires responsables de la dégénérescence des NMCS dans la SLA, et de mieux définir le microenvironnement dans lequel elle prend place. A terme, ces travaux sont destinés à informer le développement de stratégies thérapeutiques alternatives, dans le domaine de la SLA mais également d'autres maladies neurodégénératives affectant les NMCS.

Référence :

[1] Ripp ME, Huntley GW, Hof PR, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, PNAS, 1995; 92 (689–693).

Mots clés: Neurones Moteurs Cortico-Spinaux, Cortex Cérébral, Transcriptomique

Remerciements : Ces travaux ont été financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon et une ERC Starting Grant (CR), ainsi qu'un co-financement de thèse Inserm/Région Alsace (CM).

POSTER N°4 : RÔLE PROTECTEUR DES CELLULES DE RENSHAW DANS LA SLA ?

Sangari S (1), Peyre I (1), Pradat PF (1,2), Marchand-Pauvert V (1)

(1) LIB U1146 Inserm/UMR 7371 CNRS/UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) Pôle MSN, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Les cellules de Renshaw sont des interneurones spinaux inhibiteurs, activés par les collatérales récurrentes des axones moteurs et participant à la régulation du gain d'activité des motoneurones¹. L'inhibition récurrente qu'elles transmettent aux motoneurones est réduite chez les patients SLA mais les conclusions sont discutables pour des raisons méthodologiques et physiologiques². Des données sur le modèle murin indiquent une dénervation précoce des cellules de Renshaw, associée à une extension des boutons synaptiques qu'elles forment sur les motoneurones, ce qui suggère des mécanismes de compensation³. Nous avons donc reconstruit les modifications physiopathologiques au niveau des cellules de Renshaw en étudiant l'inhibition récurrente transmise aux motoneurones du quadriceps (cliniquement sain) par les axones moteurs du soleus chez des patients présentant uniquement une atteinte distale, afin de déterminer si des modifications précoce surviennent au niveau de motoneurones innervant un muscle pré-symptomatique. L'intensité de la stimulation du nerf sciatique poplité interne a été ajustée de manière à évoquer la réponse motrice maximale dans l'EMG du soleus, que l'on trouve significativement diminuée chez les patients par rapport aux témoins. L'inhibition récurrente produite par cette même stimulation dans les motoneurones du quadriceps a été évaluée en étudiant les modulations d'amplitude du réflexe H évoqué dans l'EMG du quadriceps, que l'on trouve significativement plus inhibé chez les patients. Ces résultats suggèrent que malgré la dénervation périphérique (au niveau du soleus), des mécanismes adaptatifs se mettent en place pour maintenir une inhibition récurrente des motoneurones du quadriceps. L'inhibition qui se trouve renforcée permettrait de maintenir le gain d'excitabilité des motoneurones et de limiter les phénomènes d'hyperexcitabilité. Un tel processus ne peut se mettre en place au niveau des motoneurones innervant les muscles intrinsèques de la main et du pied en raison de l'absence de collatérale récurrente et de cellules de Renshaw, ce qui pourrait contribuer à leur plus vulnérabilité.

Références :

[1] Hultborn H et al. Key mechanisms for setting the input-output gain across the motoneuron pool. Prog Brain Res, 2004 ; 143 :77-95.

[2] Mazzocchio R, Rossi A. Role of Renshaw cells in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve, 2010 : 41 : 441-3.

[3] Wootz H et al. Alterations in the motor neuron-renshaw cell circuit in the *Sod1(G93A)* mouse model. J Comp Neurol, 2013 ; 521 : 1449-69.

Mots clés : inhibition récurrente, plasticité, gain motoneuronal

Remerciements : AFM-Téléthon, ARSLA, Fondation Thierry Latran

POSTER N°5 : ANALYSE DE LA DEGENERESCENCE MOTONEURONALE ET DES FONCTIONS MICROGLIALES DANS LA SLA CAUSÉE PAR LES MUTATIONS DANS LE GENE TBK1

Lobsiger CS. (1), Haddad A. (1), Bohl D. (1), Millecamp S. (1), Weishaupt J. (2), Boillée S. (1)

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013, Paris, France ; (2) Ulm University, Neurology Department, D-89081 Ulm, Germany

Des mutations dans le gène *TBK1* ont récemment été décrites dans des cas familiaux et sporadiques de SLA. Le gène *TBK1* code pour une kinase et fait le lien entre une perturbation de l'autophagie et de la réponse immunitaire avec la dégénérescence motoneuronale. Une des deux études initiales (à laquelle notre groupe a contribué) a identifié un grand nombre de mutations "perte de fonction" dans des familles de patients atteints de SLA, soulignant que l'haplo-insuffisance de *TBK1* est une cause de SLA. Les recherches de notre groupe étant axées sur la neuro-inflammation, nous visons à analyser le lien entre la perte de fonction de *TBK1*, les fonctions immunitaires et la dégénérescence motoneuronale dans la SLA. Nous proposons d'utiliser des souris KO conditionnelles de *Tbk1* (déjà existantes) permettant de contourner la létalité embryonnaire des souris *Tbk1*-KO.

Notre premier objectif, se concentrera sur les motoneurones pour évaluer si la suppression sélective de *Tbk1* dans ces neurones est suffisante pour induire la SLA : une dégénérescence des motoneurones dépendante de l'âge. Ceci nous permettra aussi d'évaluer l'implication de *Tbk1* dans la réponse à une atteinte (blessures) du motoneurone. Notre deuxième objectif, étudiera l'implication de *Tbk1* sur les fonctions des cellules microgliales, et les conséquences sur leurs réponses à l'atteinte des motoneurones et leur impact sur la dégénérescence progressive des motoneurones dans la SLA. La génération des cohortes des différents lignées de souris est en cours en collaboration avec l'équipe du Dr J. Weishaupt (Université d'Ulm), qui est à l'origine de la découverte des mutations dans *TBK1*. Ce projet a le potentiel de révéler comment les mutations dans *TBK1* conduisent à la SLA, de créer un nouveau modèle murin de SLA et de montrer la contribution de la réponse immunitaire à la dégénérescence motoneuronale dans la SLA y compris dans les cas sporadiques.

Mots-clés : motoneurones, cellules microgliales, *TBK1*.

Financements : ARSLA.

Poster n°6 : THE PROTECTIVE EFFECT OF HUMAN PLATELET LYSATE IN MODELS OF NEURODEGENERATIVE DISEASE : INVOLVEMENT OF THE AKT AND MEK PATHWAYS

Gouel F (1)*, Do Van B (1)§, Chou M (2)§, Jonneaux A (1), Moreau C (3), Bordet R (1), Burnouf T (4), Devedjian JC (1,5) and Devos D (1,3)

(1) Département de Pharmacologie Médicale/INSERM U1171, Faculté de Médecine, Lille, France ; (2) Graduate Institute of Medical Sciences, Medical University, Taipei, Taiwan ; (3) Département de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Faculté de Médecine, Lille, France ; (4) Graduate Institute of Biomedical Materials and Tissue Engineering, Medical University, Taipei, Taiwan ; (5) Université du Littoral Côte d'Opale, Calais, France

§ These authors contributed equally.

Grâce à leur contenu en facteurs de croissance, les plaquettes sont des acteurs essentiels dans le processus de réparation tissulaire. Parmi ces facteurs, certains sont impliqués dans le développement, le maintien et le fonctionnement du système nerveux. Face au manque de moyens existant pour ralentir la progression de maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique, nous envisageons l'utilisation des lysats plaquettaires humains (Human platelet lysate, HPL) comme nouvelle approche thérapeutique pour apporter neuroprotection et neurorestauration.

In vitro, nous avons montré que les HPL présentaient des propriétés de protection sur les cultures de motoneurones-like (lignée NSC-34) [1]. En effet, les HPL préviennent non seulement d'un fort stress oxydant provoqué par la ménadione, mais aussi de l'apoptose induite spécifiquement par la staurosporine. Cette protection des HPL est bien supérieure à celle apportée par des facteurs de croissance recombinants utilisés seuls ou combinés (PDGF, BDNF, bFGF, VEGF). Nos résultats montrent également que la voie Akt est activée par les HPL. Les propriétés neuroprotectrices des HPL ne se limitent pas à un seul type de neurone puisque nous avons montré qu'ils présentaient également un fort potentiel protecteur pour les cellules LUHMES (un modèle de culture de neurones dopaminergiques différenciés). Sur ce type cellulaire nous avons montré que les HPL protègent du stress oxydant induit par d'autres neurotoxines et qu'ils s'opposent à d'autres voies de mort cellulaire programmée (en l'occurrence la ferroptose [2]).

En conclusion, nos résultats suggèrent que les effets neuroprotecteurs des HPL pourraient s'appliquer à différentes maladies neurodégénératives. Nos perspectives sont d'étudier les effets des HPL dans des modèles *in vivo* de maladies neurodégénératives tels que les souris mutées sur le gène SOD (pour la SLA), ou des souris intoxiquées au MPTP (pour la maladie de Parkinson).

Références :

[1] Gouel F, Do Van B, Chou ML et al. The protective effect of human platelet lysate in models of neurodegenerative disease: involvement of the Akt and MEK pathways. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016. In press

[2] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A et al. Ferroptosis, A newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis*. 2016 May 14. [Epub ahead of print]

Mots clés: Human Platelet Lysate, neuroprotection, NSC-34

Remerciements. Nous remercions le Pr. Marcel Leist pour la lignée LUHMES, ainsi que le ministère de la Santé, DN2M, l'association France Parkinson et l'association ARSLA pour les financements.

Poster n°7 : SMN JOUE UN RÔLE DANS LA LOCALISATION AXONALE DE L'ARNM DE L'ANNEXINE A2 DANS LES MOTONEURONES, VIA UN NOUVEL ÉLÉMENT SITUÉ EN CIS DE LA SÉQUENCE DE L'ARNM

Khalil R (1), Antoine E (1), Maurin T(2), Bardoni B (2), Soret J (1), Bordonné R (1). et Rage F (1)

(1) IGMM, Montpellier ; (2) IPMC, Nice

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie récessive affectant des motoneurones de la moelle épinière et conduisant à une atrophie musculaire du tronc et des membres inférieurs. Cette pathologie est due à des mutations et/ou délétions du gène de survie des neurones moteurs (SMN1), qui conduisent à des niveaux réduits de protéine SMN et entraînent la dégénérescence des neurones moteurs. Le mécanisme par lequel la carence en protéine SMN conduit à la perte sélective de motoneurones est encore inconnu. En plus de sa fonction dans la biogénèse des particules snRNP du spliceosome, SMN peut jouer un rôle spécifique dans les neurones moteurs. Elle pourrait agir comme un transporteur de mRNPs et réguler la traduction locale de protéines impliquées dans l'organisation et la fonction des axones. Une telle fonction est soutenue par de nombreuses études montrant une association de SMN avec des protéines impliquées dans le transport d'ARN messagers (ARNm). Cette hypothèse est également compatible avec nos récents résultats montrant que certains ARNm, interagissant avec le complexe SMN, sont localisés dans les axones. Parmi eux, l'ARNm de l'Anxa2 montre une localisation axonale en présence de SMN et cette localisation est fortement réduite dans un modèle de cellules déplétées en SMN. Une partie de cette étude a permis de caractériser les éléments de séquence responsables du ciblage axonal de cet ARN. Nos résultats montrent qu'il existe un G-motif situé à cheval entre la fin de la séquence codante et le début du 3'UTR, essentiel pour la localisation du transcript. De plus ce motif forme une tige boucle relativement bien conservée entre l'homme et la souris. Enfin, sa localisation est restreinte au corps cellulaire dans le cas des cellules déplétées en SMN. Une étude est également réalisée sur les neurones moteurs dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPS) issues de patients SMA ou d'individus sains.

Mots clés : SMA, localisation d'ARN, iPS

Remerciements : Ce travail a été soutenu par le CNRS et par des subventions de l'ARSLA et de l'AFM . K.R. a été soutenue par une bourse AIPSOS libanaise . Nous remercions également Montpellier RIO imaging (MRI) pour le soutien et les conseils en microscopie.

Poster n°8 : PROFIL STÉROÏDIEN CHEZ LA SOURIS WOBBLER, UN MODÈLE EXPÉRIMENTAL DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Liere P(1)*, Gonzalez Deniselle MC (2)*, Pianos A (1), Meyer M (2), Aprahamian F(1), Cambour A (1), Di Giorgio NP (2), Schumacher M (1), De Nicola AF (2), Guennoun R (1)

(1) U1195 Inserm- University Paris-Sud and University Paris Saclay, 80 rue du Général Leclerc, 94276 Kremlin-Bicêtre, France ; (2) Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET, Obligado 2490, 1428 Buenos Aires, Argentina

* co-premiers auteurs

La souris Wobbler est un modèle expérimental des maladies du motoneurone, en particulier la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [1]. Quelques études ont montré des dérégulations d'hormones stéroïdes chez les malades atteints de SLA, suggérant leur implication dans la physiopathologie de cette pathologie [2,3]. Les stéroïdes peuvent avoir des effets neuroprotecteurs mais certains peuvent être neurotoxiques s'ils atteignent des concentrations élevées. Dans cette étude, nous avons réalisé un profil stéroïdien dans le cerveau, 3 régions de la moelle épinière (cervicale, thoracique et lombaire), le plasma, les glandes surrénales et les testicules de souris Wobbler et de souris contrôles âgées de 2 mois. Les dosages ont été réalisés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Nous avons démontré chez la souris Wobbler, i) une augmentation très marquée des taux de la corticostérone dans les glandes surrénales, le plasma, la moelle épinière et le cerveau, ii) une forte diminution des concentrations de la testostérone dans les testicules, le plasma, la moelle épinière et le cerveau, iii) une augmentation des taux de progestérone et de ses métabolites dans le cerveau, la moelle épinière et les glandes surrénales, iv) une faible activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. De plus, les concentrations plasmatiques de corticostérone et de testostérone sont corrélées positivement avec leurs concentrations respectives dans la région cervicale de la moelle épinière, chez les souris contrôles et Wobbler.

L'hyperactivité surrénalienne peut être à l'origine des taux faibles de testostérone ; l'augmentation des taux de la progestérone et de ses métabolites réduits pourrait représenter un mécanisme protecteur endogène en réponse à la dégénérescence des motoneurones. Nos résultats suggèrent, que l'augmentation de corticostérone accompagnée d'une baisse de testostérone pourrait être une signature de la dégénérescence des motoneurones. Le profil stéroïdien plasmatique pourrait être utilisé comme biomarqueur potentiel des maladies du motoneurone.

Références :

- [1] Boillee S, Peschanski M, Junier MP. The wobbler mouse: a neurodegeneration jigsaw puzzle. Mol Neurobiol. 2003;28(1):65-106.
- [2] Spataro R, Volanti P, Vitale F et al.. Plasma cortisol level in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2015;358(1-2):282-286.
- [3] Militello A, Vitello G, Lunetta C, Toscano A, Maiorana G, Piccoli T, La Bella V (2002) The serum level of free testosterone is reduced in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 195:67-70.

Mots clés: stéroïdes, chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, motoneurone

Financement : Travaux financés par l'INSERM, l'université Paris Sud, FONCYT ((PICT 2012-0009), le conseil de la recherche nationale d'Argentine (CONICET, PIP 112 20120100016), les fondations Roemmers et Barón et l'université de Buenos Aires (20020100100062 and 20020100100089).

Poster n°9 : RÔLE DE L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DU MOTONEURONE DANS LE SYNDROME D'ANDERMANN

Bowerman M (1), Salsac C (1), Coque E (1), Benlefki S (1), Delpire E (2), Camu W (3), Raoul C (1), Scamps F (1)

(1)Institut des Neurosciences de Montpellier, Inserm UMR1051 ; (2) Université Vanderbilt ; (3) Hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier

Le syndrome d'Andermann est une maladie neurodégénérative récessive rare caractérisée par une neuropathie sensorimotrice conduisant à l'amyotrophie. Cette maladie est due à la mutation perte de fonction du cotransporteur potassium-chlore, KCC3. Les souris déficientes en KCC3 reproduisent la neuropathie périphérique et les anomalies morphologiques au niveau du nerf sciatique ainsi qu'une diminution de la vitesse de conduction. Nous avons montré que KCC3 pouvait réguler la concentration du chlore intracellulaire des neurones sensoriels [1] et donc jouer un rôle sur l'activité électrique. La présente étude porte sur l'analyse de l'activité électrique du motoneurone déficient en KCC3 et son impact sur l'innervation à la jonction neuromusculaire.

Les enregistrements électrophysiologiques *in vitro* des motoneurones montrent que l'absence de KCC3 induit une dépolarisation progressive du potentiel de plateau lors des activités intrinsèques répétitives. L'analyse de l'homéostasie chlorure révèle aucune différence dans les concentrations chlore des motoneurones contrôlé et KCC3 déficients. De plus, l'application d'un inhibiteur de courant chlorure lors des activités répétitives n'induit aucun effet, excluant la participation de l'homéostasie chlorure. Le potentiel de plateau est contrôlé par des courants potassiques activés par le calcium, mais leur inhibition pharmacologique ne reproduit pas les effets observés dans les motoneurones KCC3 déficients. Seul un inhibiteur de la pompe électrogénique Na^+/K^+ peut induire une dépolarisation du potentiel de plateau suggérant que l'absence de KCC3 pourrait réduire l'activité de la pompe et conduire à une hyperexcitabilité du motoneurone *in vivo*. Ces observations nous ont conduits à analyser l'impact de l'activité électrique sur la jonction neuromusculaire. En effet, l'analyse de la jonction neuromusculaire révèle la présence de dénervation dans la souris KCC3 déficiente débutant avant les premiers signes de neuropathie. Le traitement *in vivo* avec de la carbamazepine, un inhibiteur activité-dépendant, ralentit significativement le processus de dénervation confirmant le rôle de l'activité électrique du motoneurone dans cette neuropathie.

Référence :

[1] Lucas O, Hilaire C, Delpire E, Scamps F. KCC3-dependent chloride extrusion in adult sensory neurons, Mol Cell Neurosci., 2012; 50: 211-220.

Mots-clés : motoneurone, activité électrique, cotransporteur KCC3

Financement : INSERM, AFM, bourse EMBO (MB), NIH-GM74771 (ED)

Poster n°10 : ANALYSE GÉNÉTIQUE D'UNE POPULATION DE PATIENTS SPORADIQUES PRÉSENTANT UNE SLA PRÉCOCE

Lam R. (1), Teyssou E. (1), Chartier L. (1), Moignau C. (1), Da Barroca S. (1), Bouteiller D. (2), Marie Y. (2), Guégan J. (3), Boillée S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C. (1), Seilhean D. (1,4), Couratier P. (5), Bernard E. (6), Soriani M.H. (7), Fleury M.C. (8), Amador M.D.M. (9), Lenglet T. (9), Salachas F. (1,9), Millecamp S. (1)

(1) ICM-CNRS UMR7225-Inserm U1127-UPMC Sorbonne Universités, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (2) iGenSeq, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (3) iCONICS, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (4) Département de Neuropathologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (5) Service de Neurologie, CHU Dupuytren, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, Université de Limoges, France.; (6) Centre de référence SLA, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, CHU de Lyon, Bron, France ; (7) Centre de Référence Maladies Neuromusculaires et SLA, Hôpital Archet, CHU de Nice, France ; (8) Centre de référence SLA, CHU de Strasbourg, France ; (9) Département des Maladies du Système Nerveux, APHP, Centre de référence maladies rares SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie multifactorielle, causée par l'action de facteurs environnementaux sur un fond génétique donné. Il a été suggéré que, pour les formes à début précoce, les facteurs génétiques étaient prépondérants et que nombre d'entre elles seraient des formes monogéniques (c'est-à-dire causées par un seul gène défectueux). Des études antérieures menées par notre équipe ont montré que la fréquence des mutations dans certains gènes était étroitement liée à l'âge de début de la maladie. De nouvelles causes génétiques pourraient donc être identifiées en analysant les formes les plus précoces de SLA sporadiques (ayant débuté avant 35 ans : ySALS). Nous avons analysé les principaux gènes de SLA (*ATXN2*, *C9ORF72*, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *OPTN*, *PFN1*, *UBQLN2* et *TBK1*) dans une population européenne de ySALS (n=62). Nos résultats ont montré que la fréquence des mutations dans ces gènes était significativement plus élevée chez les ySALS (comparée aux SALS présentant un âge de début plus tardif), les mutations dans *FUS* étaient les plus fréquentes et que certaines d'entre elles étaient des mutations *de novo* (c'est-à-dire absentes chez les 2 parents). De plus, ces analyses ont permis l'identification de 3 nouvelles mutations (*SOD1^{H110Y}*, *FUS^{P525R}* et *UBQLN2^{P506A}*) qui n'avaient jamais été décrites.

L'analyse de l'exome de cinq trios de ySALS (incluant le patient atteint et ses 2 parents), est en cours afin d'identifier de nouveaux gènes candidats pour la SLA. Les résultats de ce travail ont permis d'établir un premier aperçu des gènes responsables des ySALS et suggèrent que l'analyse de l'exome d'une grande population de trios pourrait identifier de nouveaux gènes associés à la SLA.

Mots clés : Mutation, Sporadique, Début Précoce

Financements : AFM-Téléthon, ARSla.

POSTER N°11 : EXPLOITATION DES BASES DONNÉES ÉVÈNEMENTIELLES (DU RÉSEAU SLA ÎLE DE FRANCE), PAR LES ONTOLOGIES AFIN DE CARACTÉRISER LES PARCOURS DE SANTÉ DES PATIENTS SLA ET IDENTIFIER LES INDICATEURS DE RUPTURES

Cardoso S. (1), Charlet J. (2,3) Aimé X. (2), Melo F. (2), Jaulent M-C. (2), Cordesse V. (4), Henry D. (4), Sidorock F. (5), Arnaud D. (5), Grabli D. (6), Meininger V. (7)

(1) IHU-A-ICM Institut des Neurosciences Translationnelles de Paris ; (2) INSERM UMR 1142, LIMICS, F-75006, Paris Sorbonne Universités, Paris Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, LIMICS, (UMR_S 1142), F-93430, Villetteaneuse ; (3) Assistance Publique – Hôpitaux de Paris DRCD, F-75 004 Paris ; (4) Réseau SLA Ile de France, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; (6) Assistance Publique Hôpital Pitié Salpêtrière, Département des maladies du Système Nerveux, Paris Université Pierre et Marie Curie ; (7) Ramsay générale de santé. Hôpital des Peupliers, Paris.

Le réseau SLA île de France utilise depuis 2005 une base de données « évènementielle », où sont colligés l'ensemble des transcriptions des échanges, des demandes émises par les patients, familles, intervenants de proximité, ainsi que les actions misent en place par les coordonnateurs dans le cadre de la coordination des parcours de santé des patients inclus dans le réseau, jusqu'à leur sortie. A ce jour cette base est constituée de 2111 dossiers et de 32174 évènements. L'hypothèse du travail est qu'en exploitant et en analysant cette base par des outils de l'Ingénierie des Connaissances, en particulier les ontologies, et le Traitement Automatique de la Langue Naturelle, il est possible de décrire et comprendre les parcours de santé des patients. Le parcours de soins retracé à travers l'analyse de ces transcriptions pourra alors être modélisé afin d'étudier spécifiquement les facteurs prédictifs de ruptures (par exemple les hospitalisations non programmées). Un système d'annotation semi-automatique des transcriptions est développé et permettra à terme de parvenir à une meilleure connaissance de l'histoire naturelle du parcours de soin des patients et d'identifier la signature des situations à risques de rupture. A l'échelle individuelle, nous pensons que ce type d'outil aidera à la détection de ces situations critiques en amont, ce qui facilitera l'organisation d'un projet de soin coordonné et personnalisé dans l'objectif d'un maintien à domicile. Enfin, des retombées sont envisageables pour la santé publique mais également dans le domaine médico-économique. En effet, ces systèmes pourraient également aider au codage de l'activité des réseaux de soins et à une meilleure caractérisation de la complexité des situations qu'ils doivent prendre en charge. Les premiers résultats seront présentés et discutés lors de la journée.

Mots clés : Sclérose Latérale Amyotrophique, parcours de santé, ontologie.

Poster n°12 : LE RESSENTEI ÉMOTIONNEL, LES STRATÉGIES DE COPING ET L'APATHIE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE SLA

Unglik J (1), Bungener C (1), Delgadillo D (2), Salachas F (2), Pradat PF (2,6), Bruneteau G (2,7), Lenglet T (3), Le Forestier N (2), Couratier P (4), Vacher Y (5), Lacomblez L (2,8)

(1) Laboratoire de Psychopathologie et Processus de santé – EA 4057, Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Paris, France ; (2) AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, Centre référent SLA, Paris, France ; (3) AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Neurophysiologie Clinique, Paris, France ; (4) CHU, Hôpital Dupuytren, Département de Neurologie, Limoges, France ; (5) AP-HP, Département de la Recherche Clinique et du Développement, Hôpital Saint-Louis, Paris, France ; (6) Sorbonne Universités, UPMC université Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB), Paris, France ; (7) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, UMR_S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France ; (8) Sorbonne Universités, UPMC université Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB), CIC_1422, Paris, France

OBJECTIF : L'objectif principal de cette recherche était d'explorer les émotions positives et négatives, les stratégies d'adaptation, l'apathie, les symptômes anxieux et dépressifs chez les patients atteints d'une SLA.

METHODES : 169 patients atteints d'une SLA d'un âge moyen de 63 ± 11.6 ans, hospitalisés en hôpital de jour au sein du centre SLA à l'Hôpital de la Salpêtrière et à l'Hôpital de Limoges, ont été inclus. Ces patients complétaient des questionnaires d'autoévaluation tels que : l'HADS, l'EPN-31, le CHIP, et l'échelle d'apathie de Marin. Pour les analyses statistiques, des corrélations de Spearman et le test de Kolmogorov-Smirnov étaient effectués.

RESULTATS : La moitié des patients présentaient des symptômes dépressifs et 60% des symptômes anxieux. Les patients ressentaient en moyenne davantage d'émotions négatives que positives. Ils utilisaient préférentiellement la régulation émotionnelle suivie de la recherche du bien-être. La régulation émotionnelle et le coping palliatif étaient positivement corrélés aux émotions négatives, à l'apathie et aux symptômes anxieux et dépressifs. Ces deux stratégies semblent être non adaptatives pour faire face à la maladie.

En revanche, les stratégies de distraction et d'évitement cognitif étaient négativement corrélées avec les symptômes anxieux, dépressifs et l'apathie ; positivement corrélées avec les émotions positives. Ces stratégies peuvent apparaître comme des facteurs protecteurs contre les symptômes anxieux et dépressifs.

DISCUSSION : Ces résultats soulignent l'importance d'identifier la présence d'une symptomatologie dépressive et anxieuse ainsi que d'une apathie étant donné les liens entre ces dimensions et l'utilisation de certaines stratégies de coping apparaissant comme non-adaptatives.

MOTS CLES : Stratégies de coping, émotions, symptomatologie dépressive et anxieuse

REMERCIEMENTS : S. Lejeune, M. Veyrat-Masson, M. Nicol et M. Chouly pour leur aide ainsi que les participants qui ont rendu cette étude possible.

Les auteurs ne rapportent pas de conflit d'intérêts.

Poster n°13 : ETUDE MULTIMODALE DE L'INSTABILITÉ POSTURALE DANS LA SLA

Feron M* (1), Couillandre A* (1), Termoz A (1), Mseddi E (1), Welter ML (2,3), Bardinet E (4), Delgadillo D (5), de Marco G* (1), Pradat PF *(3,6)

(1) Laboratoire CeRSM – EA 2931 Paris Ouest Nanterre la Défense, France ; (2) Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, CNRS UMR 7225, ICM, 75013, Paris, France ; (3) Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, F-75013, France ; (4) Laboratoire CIC / INSERM CIC 1422, France ; (5) Service de Neuro-Oncologie du Pr HOANG-XUAN, Paris, France ; (6) Département des maladies du système nerveux, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France

*contribution égale des auteurs

L'instabilité posturale (IP) fréquente dans la SLA concourt à une qualité de vie altérée et un risque accru de chute (1,2). Cependant, les mécanismes neuronaux sous-jacents restent inconnus. L'objectif de l'étude était de mieux comprendre les mécanismes de l'IP en identifiant et en associant des altérations biomécaniques à des changements morphologiques cérébraux.

Nous avons analysé l'initiation de la marche de patients SLA en comparant 14 patients SLA présentant une IP, 17 patients SLA ne présentant aucune IP et 14 contrôles. Cette étude s'appuie sur des données cliniques, des mesures biomécaniques de l'initiation de la marche (ajustements posturaux anticipateurs (APA), vitesse et longueur du premier pas) ainsi que des mesures d'atrophie corticale évaluées à partir d'une séquence T1 en IRM.

Les patients SLA avec IP présentaient une altération des phases de préparation et d'exécution en comparaison des patients SLA sans IP et des contrôles. Comparés aux patients SLA sans IP, les patients SLA avec IP présentaient une augmentation de la durée des APA en lien avec une réduction du volume de matière grise dans l'aire motrice supplémentaire gauche et le cervelet droit ($p<0.005$) ; une réduction de l'amplitude des APA en lien avec une atrophie du cortex moteur primaire (PMC) gauche, du cortex cingulaire postérieur gauche et la tête du noyau caudé droit ($p<0.005$). Une réduction de la vitesse du premier pas était corrélée à une atrophie dans le PMC gauche et la Région Locomotrice Mésencéphalique (MLR) droite ($p<0.05$). Enfin, le déficit de contrôle postural pendant l'exécution du pas était corrélé à l'atrophie de la MLR droite ($p<0.05$).

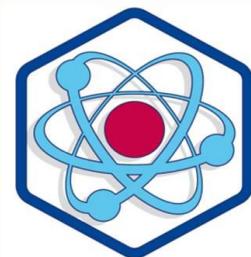
Ces résultats suggèrent que la IP dans la SLA est liée à des dysfonctionnements de régions et réseaux corticaux, sous corticaux et de la MLR, connus pour être impliqués dans l'initiation du mouvement, le contrôle de l'équilibre et de la marche.

Références :

- [1] Pradat PF, Bruneteau G, Munerati E et al. Extrapiramidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* 2009; 24:2143-8.
- [2] Desai J, Swash M. Extrapiramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:214-6.

Mots clés : Sclérose Latérale Amyotrophique – instabilité posturale – morphométrie voxel

Remerciements: Cette recherche a reçu le support financier de l'Association de Recherche sur la SLA (ARSla) et l'INSERM.



FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur

