



**FILSLAN**

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

filière de santé



maladies rares

**ARSLA**



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

# 4<sup>èmes</sup> Journées de la Recherche sur la SLA et les Maladies du Neurone Moteur



**PARIS, 16 et 17 Octobre 2018**



**Auditorium ICM**

*Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière*

**Hôpital Pitié - Salpêtrière Paris XIII**

*Avec le soutien financier de*



MINISTÈRE  
DES SOLIDARITÉS  
ET DE LA SANTÉ

**ARSLA**

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



*Avec le soutien institutionnel de*



**Informations pratiques :**

Réservation sur : [www.airfranceklm-globalmeetings.com](http://www.airfranceklm-globalmeetings.com)

Code identifiant : 34216AF



**Contact Organisation :**

Stéphane JACQUET

Tél : 09 81 39 08 15

Mobile : 06 50 46 46 53

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



**Numéro d'agrément formateur : 11 75 17 79 875**



# SOMMAIRE

---

<b>Programme .....</b>	<b>4</b>
Mardi 16 octobre .....	4
Mercredi 17 octobre.....	7
<b>Résumés des présentations orales .....</b>	<b>13</b>
Session 1 .....	13
Session 2 .....	17
Session ARSLA.....	21
Session 3 .....	25
<b>Conférence hors thèmes .....</b>	<b>30</b>
<b>Table ronde.....</b>	<b>30</b>
<b>Résumés de la session poster.....</b>	<b>32</b>

# PROGRAMME

**MARDI 16 OCTOBRE 2018**

**9h00 : Accueil des participants/ affichage des posters pour les deux jours**

**9h30 : Ouverture**

Claude Desnuelle (Animateur FILSLAN)

Marie Léon (Présidente ARSLA)

Anne Paoletti (Directrice Scientifique Secteur Biologie Santé, DGRI)

Sylvie Escalon (Cheffe de Projet Maladies Rares DGOS)



**10h00 SESSION 1 : GÉNÉTIQUE ET MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR**

**MODÉRATION : Luc Dupuis (Strasbourg), Stéphanie Millecamps (Paris)**

- **Conférence : L'INFLAMMATION DANS LA PROGRESSION DE LA SLA**  
*Severine Boillée*  
INSERM U1127, UMR CNRS 7225, Sorbonne Université – Paris
- **Présentations sélectionnées dans le thème de la session à partir de l'appel à communications**  
(10 minutes + 5 minutes de discussion)

## **1.1 - CHARACTERIZATION OF A NOVEL FUS ZEBRAFISH MODEL TO STUDY THE ALS-FTD SPECTRUM**

*Bourefis A.R. (1), Campanari M.L. (1), Demy D.L. (1), Kabashi E. (1)*

(1) Institut du Cerveau et de la Moelle, U1127 – Paris.

## **1.2 - TESTING FOR SYNERGY BETWEEN LOSS AND GAIN OF FUS FUNCTION IN CAUSING MOTOR NEURON DEGENERATION**

*Sanjuan-Ruiz I (1), Myers B (2), Dieterle S (1), McAlonis-Downes M (2), Cleveland DW (2), Lagier-Tourenne C (3), Da Cruz S (2), Dupuis L (1)*

(1) INSERM U1118 : Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de Médecine - Strasbourg, France. (2) Ludwig Institute for Cancer Research, University of California San Diego, - La Jolla, CA USA. (3) Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School - Boston, MA 02114,USA; Broad Institute of Harvard University and MIT - Cambridge, MA 02142, USA.

## **1.3 - SYNERGISTIC MECHANISMS OF C9ORF72 GAIN AND LOSS OF FUNCTION**

*de Calbiac H. (1), Campanari M.L. (1), Demy D.L. (1), Marian A. (1), Ciura S. (1), Edor Kabashi E. (1)*

(1) IMAGINE Institute, UMR-1163 INSERM et Université Paris Descartes, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades – Paris.

## **1.4 - MÉCANISME DE TRADUCTION DES RÉPÉTITIONS G4C2 DANS LE GÈNE C9ORF72 ET IMPLICATION DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

*Boivin M. (1), Gaucherot A. (1), Charlet-Berguerand N. (1), Sellier C. (1)*

(1) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 - Illkirch-Graffenstaden

## **1.5 - DYSFONCTION MITOCHONDRIALE ET ATTEINTE DU MOTONEURONE : CAUSE OU CONSÉQUENCE**

*Genin E.C\* (1), Madjihounoum B.\* (2), Bannwarth S. (1), Fragaki K. (1), Ropert B. (1), Neveu J. (1), Lacas-Gervais S. (3), Lespinasse F. (1), Mauri-Crouzet A. (1), Augé G. (1), Cochaud C. (1), Bohl D. (4), Boillée S. (4), Lobsiger C. (4), Ricci J.E (2), Paquis-Flucklinger V. (1)*

(1) Université Côte d'Azur, Inserm, CNRS, IRCAN, CHU de Nice - Nice; (2) Université Côte d'Azur, Inserm, C3M - Nice; (3) Université Côte d'Azur, Centre Commun de Microscopie Appliquée - Nice; (4) ICM, Inserm, CNRS, UPMC – Paris.

\* *co-1er auteurs*

## **1.6 - MODULATION OF INNATE IMMUNE ACTIVATION IN C9ORF72-FTLD/ALS**

*Smeyers J. (1), Banchi E.G. (1), McManus R. (2), Heneka M. (2), Le Ber I. (1), Latouche M. (1)*

(1) Brain and spine Institute (ICM) – Paris; (2) German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) – Bonn, Germany.

## 12h00 Buffet

### 12h30 SESSION POSTERS

Les présentateurs sont tenus d'être présents à l'emplacement du poster

### 14h00 SESSION 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

MODÉRATION : *Philippe Couratier (Limoges), Cédric Raoul (Montpellier)*

- **Conférence : EXCITABILITÉ ET VULNÉRABILITÉ DES MOTONEURONES DANS LA SLA**  
*Daniel Zytnicki (CNRS UMR 8119 Université Paris Descartes - Paris)*
- **Présentations sélectionnées dans le thème de la session à partir de l'appel à communications**  
(10 minutes + 5 minutes de discussion)

#### 2.1 - EXTRINSIC AND INTRINSIC EXCITABILITY OF MOTONEURONS IN MOUSE MODELS OF ALS

*Martínez-Silva MdL. (1), Bączyk M. (1), Imhoff-Manuel R.D. (1), Commisso B. (2), Martinot C. (1), Delestrée, (1), Sharma. A (3), Heckman C.J. (4), Shneider N.A. (3), Roselli F. (2), Zytnicki Z. (1), Manuel M (1)*

(1) Center for Neurophysics, Physiology and Pathology, Paris Descartes University, CNRS UMR 8119 - Paris; (2) Dept. of Neurology, Ulm University - Ulm Germany; (3) Department of Neurology, Center for Motor Neuron Biology and Disease, Columbia University - New York, USA; (4) Departments of Physiology, Physical Medicine and Rehabilitation, and Physical Therapy and Human Movement Science, Northwestern University, Feinberg School of Medicine - Chicago USA.

#### 2.2 - MODIFICATION DE L'EXCITABILITÉ SPINALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

*Marchand-Pauvert V. (1), Peyre I. (1), Sangari S. (1), Lackmy-Vallée A. (1), Querin G. (1), Debs R. (2), Pradat P.F. (1,2)*

(1) LIB ; Inserm/SU/CNRS ; Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris; (2) Centre référent SLA IDF, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

#### 2.3 - RÉCEPTEUR P2X4 DE L'ATP: UN ACTEUR CLÉ DE LA PATHOGENÈSE DE LA SLA ?

*Bertin E. (1), Martinez A. (1), Fayoux A. (2), Fernagut P.O. (1), Bertrand S.S. (2), Boué-Grabot E. (1)*

(1) Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293 - Bordeaux; (2) Université de Bordeaux, INCIA, CNRS UMR 5287 - Bordeaux.

#### 2.4 - DÉTERMINATION DU RÔLE DES NEURONES MOTEURS CORTICOSPINAUX DANS LE DÉCLENCHEMENT ET LA PROGRESSION DE LA SLA

*Burg T. (1), Fischer M. (1), Rouaux C. (1)*

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

#### 2.5 - DISRUPTION OF RNA PROCESSING AS A MECHANISM IN THE TOXICITY OF ALS MUSCLE EXOSOMES

*Duquez S. (1), Le Gall L. (1,2), Duddy W.J. (1), Roquevière S. (3), Mariot V. (4), Dumonceaux J. (4), TRANE group study, Lucas O. (5), Raoul C. (5), Knoblach S. (6), Martinat C. (3), Gonzales De Aguilar J.L. (7), Pradat P.F. (1,8)*

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University - Londonderry, UK; (2) Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS974/UPMC/INSERM/FRE 3617 CNRS/AIM - Paris; (3) I-Stem, INSERM/UEVE UMR 861/AFM – Evry; (4) Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London - London, UK; (5) Équipe Pathologies du motoneurone : inflammation et thérapie, INSERM U1051 – INM – Montpellier; (6) CNMC, George Washington University - Washington, USA; (7) Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Université de Strasbourg, INSERM U1118 – Strasbourg ; (8) Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris.

#### 2.6 - MODÉLISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

*Liu E. (1), C. Lefebvre C. (1), Salachas F. (1,2), Lacomblez L. (2), Peyrin J.M. (3), Lobsiger C. (1), Millecamps S. (1), Boillée S. (1), Bohl D. (1)*

(1) ICM- INSERM U 1127 - CNRS UMR-7225 –Sorbonne Université - Paris; (2) APHP, Centre de ressources et de compétences SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris; (3) CNRS UMR 8246 NPS- IBPS- UPMC –Sorbonne Université, Paris.

16h30 SESSION ARSLA

Organisation/Modération : William Camu (Président du CS ARSLA)

- **STUDY OF PREDICTIVE FACTORS OF PROGRESSION OF LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS: PROGNOSIS AND ENDOPHENOTYPIC BIOMARKERS (PULSE PROGRAM)**  
*David Devos (Lille) for the PULSE study group (Lille, Marseille, Paris, Angers, Nice, Limoges, Montpellier, Clermont-Ferrand, St Brieuc, St Etienne, Nancy, Caen, Brest, Tours, Lyon, Strasbourg, Toulouse, Dijon)*
- **Sélection de présentations sur projets de recherche financés par l'ARSLA.**  
(10 min + 5 minutes discussion)

**A1 - PERINATAL CHLORIDE HOMEOSTASIS IS ALTERED IN MOTONEURONS OF SOD1G93A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

*Gebregergis B., Piller S., Martin E., Cazenave W., Branchereau P.*  
University of Bordeaux & CNRS, INCIA, UMR 5287, 33076 Bordeaux cedex, France.

**A2 - PHOSPHORYLATED AND AGGREGATED TDP43 WITH SEEDING PROPERTIES ARE INDUCED UPON MUTANT HUNTINGTIN (HTT) POLYGLUTAMINE EXPRESSION IN HUMAN CELLULAR MODELS**

*Coudert L. (1,\*), Nonaka T. (2,\*), Bernard E. (3), Hasegawa M. (2), Schaeffer L. (1), Leblanc P. (1).*  
(1) Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR5310, INSERM U1217, Faculté de Médecine Rockefeller, Université Claude Bernard Lyon I – Lyon ; (2) Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science -Tokyo, Japan ; (3) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre-Wertheimer, Service de Neurologie C et Centre SLA de Lyon, Bron ; Université de Lyon, Faculté de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux - Lyon.  
\* contributed equally

**A3 - ELUCIDATING THE FUNCTION OF C9ORF72 IN ALS**

*de Calbiac H, Campanari M-L, Charlet-Bergeran N, Ciura S, Kabashi E*  
ICM and Imagine Institutes, UMR 1163 INSERM.

**A4 - RÉGULATION DE LA CAPACITÉ MOTRICE PAR TMEM16F, UN CANAL CHLORURE EXPRIMÉ DANS LES MOTONEURONES. QUEL IMPACT POUR LA SLA ?**

*Soulard C. (1), Salsac C. (1), Mouzat K. (1)(2), Hilaire C. (1), Saoudi A. (1), Denus M. (1), Lumbroso S. (1) (2), Raoul C. (1), Scamps F. (1)*  
(1) INSERM - U1051, Montpellier, France, (2) CHU de Nîmes, France.

**A5 - ROLE OF FUS IN POST SYNAPTIC NEUROMUSCULAR JUNCTION DIFFERENTIATION**

*Picchiarelli G. (1), Higelin J. (4), Mersmann S. (2), Dieterlé S. (1), Goy M.A. (1), Scekcic-Zahirovic J. (1), San Juan Ruiz I. (1), Lagier-Tourenne C. (3), Demestre M. (4), Storkebaum E. (2), Dupuis L. (1)*  
(1) INSERM U1118, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de médecine – Strasbourg ; (2) Molecular neurogenetics laboratory, Max-Planck Institute - Muenster, Germany ; (3) Massachusetts General Hospital - Boston USA ; (4) Institute of Molecular and Cellular Anatomy - Ulm, Germany.

18h00 Conclusions 1ère journée

18h30 Discussions autour d'un buffet



- **Conférence : THE CONTRIBUTION OF NEUROIMAGING TO ALS RESEARCH: PRESYMPTOMATIC PATHOLOGY, PROPAGATION, EXTRA-MOTOR CHANGES, BIOMARKERS**  
*Peter Bede (Trinity College, Dublin)*
- **Présentations sélectionnées dans le thème de la session à partir de l'appel à communications**  
(10 minutes + 5 minutes de discussion)

#### **3.1- ACCUMULATION DE SODIUM ET ALTÉRATION DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : UNE ÉTUDE EN IRM SODIUM ET IMAGERIE DE DIFFUSION**

*Fortanier E. (1, 2), Grapperon A.M. (1, 2), Le Troter A. (2), Ridley B. (2), Verschueren A. (1, 2), Maarouf A. (2), Guye M. (2), Ranjeva J.P. (2), Attarian S. (1), Zaaraoui W. (2)*

(1) Centre de référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA, APHM, CHU Timone – Marseille; (2) Aix Marseille Université, CNRS, CRMBM, Marseille.

#### **3.2 - SPINAL CORD AND BRAIN ALTERATIONS IN ADULT SPINAL-MUSCULAR ATROPHY: FROM MOTOR CORTEX TO ANTERIOR HORNS**

*Querin G. (1), El Mendili M.M. (1, 2), Lenglet T. (3, 4), Debs R. (3, 4), Marchand-Pauvert V. (1), Hogrel J.Y. (5), Bede P.\* (1, 3, 6), Pradat P.F.\* (1, 3, 7)*

(1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris; (2) Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Neurology - New York, USA; (3) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre référent SLA – Paris; (4) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service d'Explorations Fonctionnelles – Paris; (5) - Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center – Paris; (6) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College -Dublin, Ireland; (7) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital - Londonderry, United Kingdom.

*\*\*Contributed equally as senior co-authors*

#### **3.3 - IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES IMPLIQUÉS DANS LE MÉCANISME DE MORT CELLULAIRE DE TYPE FERROPTOTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

*Rolland A.S. (1), Devos D. (1,2), Moreau C. (2), Kyheng M.(3), Garçon G. (4), Blasco H. (5), Gelé P. (6), Lenglet T. (7), Veyrat-Durebex (5), Corcia P. (8), Dutheil M. (2), Bede P. (9,10), Jeromin A. (11), Oeckl P. (12), Otto M. (12), Meninger V. (9), Danel V. (1), Devedjian C. (2), Duce J.A. (14,15), Pradat P.F. (16)*

(1) Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, INSERM UMRS1171, CHU Lille, Centre COEN LICEND - Lille; (2) Département de Neurologie, Centre SLA, Université de Lille, INSERM UMRS1171, CHU Lille, Centre COEN LICEND, Lille; (3) Département de Biostatistiques, Université de Lille, CHU Lille, Lille; (4) Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483 IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, Lille; (5) Université François-Rabelais, Inserm U930, Laboratoire de Biochimie, CHRU de Tours – Tours; (6) CRB/CIC1403, Université de Lille – Lille; (7) APHP, Department of Neurophysiology, Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris; (8) Centre Constitutif SLA, Tours-Fédération des centres SLA Tours-Limoges, LITORALS – Tours; (9) Ramsay, Hôpital des Peupliers, Paris; (10) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College - Dublin, Ireland; (11) Quanterix, -Lexington, USA; (12) Department of Neurology, Ulm University Hospital, Oberer Eselsberg - Ulm, Germany; (13) APHP, Department of Neurology, Paris ALS Center, Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris; (14) Alzheimer's Research UK Cambridge Drug Discovery Institute, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus - Cambridge, UK; (15) Oxidation Biology Unit, The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne - Parkville, Australia; (16) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre référent SLA, Paris.

#### **3.4 - EFFET NEUROPROTECTEUR DU LYSAT PLAQUETTAIRE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

*Gouel F. (1), Timmerman K. (1), Dutheil M. (1), Jonneaux A. (1), Laloux C. (1,3), Moreau C. (2), Danel V. (2), Bordet R. (1), Devedjian J.C. (1), Devos D. (1,2)*

(1) Département de Pharmacologie médicale, INSERM UMRS 1171, Université de Lille, CHU de Lille, Lille; (2) Département de Neurologie, Université de Lille, CHU de Lille – Lille; (3) Plateforme d'exploration fonctionnelle, SFR DN2M, CHU de Lille – Lille.

### 3.5 - INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DES GANGLIOSIDES COMME STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS DES FORMES GÉNÉTIQUES DE MALADIES DU MOTONEURONE

*Boutry M. (1), Branchu J. (1), Pujol C. (1), Durr A. (1), Colsch B. (2), Mochel F. (1), El Hachimi K. (1), Stevanin G. (1), Darios F. (1)*  
(1) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – Paris; (2) Laboratoire d'Etude du Métabolisme des Médicaments, CEA, INRA, Université Paris Saclay - Gif-sur-Yvette.

### 3.6 - PULMONARY FUNCTION AND ALS STAGING SYSTEMS

*Couratier P. (1), Lautrette G. (1), Penoty M. (2), Beltran S. (2), Bakkouche S. (2), Corcia P. (2)*  
(1) CRMR SLA et autres maladies du neurone moteur - Limoges; (2) CRMR SLA et autres maladies du neurone moteur - Tours

#### 11h00 Pause / Visite des posters

#### 11h30 CONFÉRENCE HORS THÈME

#### LA MALADIE DE PARKINSON EST UNE MALADIE DE L'AXE INTESTIN-CERVEAU, CE SCÉNARIO PEUT-IL S'APPLIQUER À D'AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ?

*Pascal Derkinderen (INSERM U1235, CHU Nantes)*

#### 12h15 Buffet

#### 12h45 SESSION POSTERS

Les présentateurs sont tenus d'être présents à l'emplacement du poster

#### 14h00 : Remise des prix ARSLA

Mme Marie Léon (Présidente), Mme Christine Tabuenca (Directrice générale)

#### 14h15 TABLE RONDE : CELLULES SOUCHES ET MALADIES DU NEURONE MOTEUR

MODÉRATION : *Severine Boillée (Paris), Claude Desnuelle (Nice)*

**Situation du thème :** (3 X 20 min, questions intégrées dans le débat)

✓ **USE OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS FOR NEUROMUSCULAR DISEASES**

*Cécile Martinat (INSERM/ UEVE UMR 861, Paris Saclay Univ, CECS/AFM I-STEM 91100 Corbeil-Essonnes, France)*

✓ **MODÉLISATION DE LA SLA SUR CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES (IPS)**

*Delphine Bohl (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière - Inserm U 1127 – CNRS UMR-7225 – Sorbonne Université)*

✓ **CELLULES SOUCHES ET TRAITEMENT DE LA SLA**

*William Camu (INSERM U1051 INM, CRMN SLA/MNM CHU Montpellier)*

#### **Débat avec les participants** (1h30)

Discutants : *Delphine Bohl, William Camu, Cécile Martinat, Severine Boillée, Claude Desnuelle*

- Modèles cellulaires de SLA : Quels sont les types utilisés ? Quelle est la potentialité de chacun ? Quelles incidences sur les résultats publiés ? Phénotypes validés dans la SLA ?
- Modèles cellulaires et leur environnement : intérêt des systèmes intégrés ? Interactions motoneurone/muscle ?
- Application modèles cellulaires en thérapie : neuromédiation ? Screening de molécules ? Cibles ?
- Qu'apprend-on des applications faites dans d'autres pathologies ?
- Thérapie cellulaire et SLA : Mythe ou réalité ? Différentes approches, différentes cibles ...
- Pourquoi n'y a-t-il pas de proposition académique de thérapie cellulaire en Europe ? Quels en seraient les objectifs et quels types de cellules pourraient-être utilisés ?
- A-t-on en clinique des retours d'expériences de malades traités dans les quelques centres qui ont tenté ?
- .....

#### 17h00 Fin des Journées / Conclusion Générale (*Claude Desnuelle, Animateur FILSLAN*)



## Programme Session Posters

### **P01 : TDP-43 REGULATES ACHE EXPRESSION AND ACTIVITY: POSSIBLE IMPLICATION IN ALS**

Campanari M.L. (1), Ciura S. (1), Kabashi Edor (1)

(1) Sorbonne Université, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Université de Paris 06, Unité Mixte 75, INSERM1127, CNRS UMR 7225, ICM - Paris.

### **P02 : LOSS OF MICOS COMPLEX INTEGRITY AND MITOCHONDRIAL DAMAGE, BUT NOT TDP-43 MITOCHONDRIAL LOCALISATION, ARE LIKELY ASSOCIATED WITH SEVERITY OF CHCHD10-RELATED DISEASES**

Genin E.C. (1), Bannwarth S. (1), Lespinasse F. (1), Ortega-Vila B. (2), Fragaki K. (1), Itoh K. (3), Villa E. (4), Lacas-Gervais S. (5), Jokela M. (6,7), Auranen M. (8), Ylikallio E. (8), Mauri-Crouzet A. (1), Tyynismaa H. (9), Vihola A. (10), Augé G. (1), Cochaud C. (1), Sesaki H. (3), Ricci J.E. (4), Udd B. (6,10), Vives-Bauza C. (2), Paquis-Flucklinger V. (1)

(1) Université Côte d'Azur, Inserm, CNRS, IRCAN, CHU de Nice – Nice; (2) Research Health Institute of Balearic Islands (IdISB)-Research Unit, Son Espases, University Hospital – Spain; (3) Department of Cell Biology, Johns Hopkins University Scholl of Medicine - Baltimore, USA; (4) Université Côte d'Azur, Inserm, C3M – Nice; (5) Université Côte d'Azur, Centre Commun de Microscopie Appliquée - Nice; (6) Neuromuscular Research Center, Tampere University and University Hospital - Tampere, Finland; (7) Department of Clinical Neurosciences, Turku University Hospital and University of Turku - Turku, Finland; (8) Research Programs Unit, Molecular Neurology, University of Helsinki and Clinical Neurosciences, Neurology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital - Helsinki, Finland; (9) Research Programs Unit, Molecular Neurology, University of Helsinki - Helsinki, Finland; (10) Folkhälsan Institute of Genetics and Department of Medical Genetics, Haartman Institute, University of Helsinki - Helsinki, Finland.

### **P03 : IMPACT DU RÉCEPTEUR SIGMA-1 DANS LA SCLÉROSE LATÉRAL AMYOTROPHIQUE : ÉTUDE GÉNÉTIQUE CHEZ LA DROSOPHILE**

Khalil B. (2), Couly S. (1), Taurinya L. (1), Maurice T. (1), Liévens J.C. (1)

(1) Université de Montpellier, Inserm U1198 MMDN - Montpellier et EPHE – Paris; (2) Department of Neuroscience, Mayo Clinic Florida - Jacksonville, USA.

### **P04 : ASSESSING THE CELL-AUTONOMOUS VERSUS NON-CELL AUTONOMOUS EFFECTS OF THE GENETIC ABLATION OF SOD1G37R ON CORTICOSPINAL MOTOR NEURONS SURVIVAL IN VIVO**

Scekic-Zahirovic J. (1), Fischer M. (1), Rouaux C. (1)

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

### **P05 : PERINUCLEAR ACCUMULATION AND MICROPARTICLE SECRETION OF SOD1 IN SPORADIC ALS MYOTUBES**

Milla V. (1), Le Gall L. (1,2), Mariot V. (3), Vijayakumar G. (1), Pradat P.F. (1,4), Dumonceaux J. (3), Duddy W.J. (1), Duguez S. (1)

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University - Londonderry, UK; (2) Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS974 UPMC/INSERM/FRE 3617/AIM – Paris; (3) Great Ormond Street Institute of Child Health, University College - London, UK. (4) Département des Maladies du Système Nerveux, APHP Hôpital Pitie-Salpetrier - Paris.

### **P06 : EXOGENOUS FUS FIBRILS ARE ABLE TO ACCUMULATE IN CORTICAL NEURONS IN MOUSE**

Perez M (1), Polymenidou M. (2), Alberti S. (3), Dupuis L. (1), Dirrig-Grosch S. (1)

(1) INSERM U1118 : Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de Médecine – Strasbourg; (2) Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich - Zurich, Switzerland; (3) Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics - Dresden, Germany.

### **P07 : GENE TARDBP ET AGRÉGATION DE LA PROTÉINE TDP-43 DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : UN RÔLE POUR LA SUMOYLATION**

Maurel C. (1), Chami A. (1), Marouillat S. (1), Thépault R. (1), Brulard C. (1), Laumonier F. (1), Blasco H. (1,2), Corcia P. (1,3), Andres C. R. (1,2), Vourc'h P. (1,2)

(1) UMR U1253 iBRAIN, INSERM Université de Tours – Tours; (2) CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire - Tour; (3) CHU de Tours, Service de Neurologie –Tours.

**P08 : TDP-43, THE MAIN CONSTITUENT OF FTLD/ALS NEURONAL PROTEIN AGGREGATES, IS A MODULATOR OF INNATE IMMUNE ACTIVATION**

Smeyers J. (1), Banchi E.G. (1), McManus R. (2), Heneka M. (2), Le Ber I. (1), Latouche M. (1).

(1) Brain and spine institute (ICM) – Paris; (2) German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) - Bonn, Germany.

**P09 : FTD-LIKE BEHAVIOR IS ACCOMPANIED WITH LOSS OF CORTICAL CHOLINERGIC INNERVATION IN A FUS KNOCK-IN MOUSE MODEL OF ALS-FTD**

Sanjuan-Ruiz I. (1)\*, Scekcic-Zahirovic J. (1)\*, Cassel R. (2), Picchiarelli G. (1), Dieterlé S. (1), Fischer M. (1), El Oussini H. (1), Perez M. (1), Boutillier A.L. (2), Cassel J.C. (2), Rouaux C. (1), Storkebaum E. (3), Lagier-Tourenne C. (4), Dupuis L. (1)

(1) INSERM U1118, Université de Strasbourg, Faculté de médecine – Strasbourg; (2) LNCA, UMR7364 CNRS Université de Strasbourg – Strasbourg; (3) Molecular Neurogenetics laboratory, Max Planck Institute - Muenster, Germany; (4) Department of Neurosciences, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California San Diego – San Diego USA.

\* Authors contributed equally

**P10 : PERTURBATIONS DE LA VOIE AUTOPHAGIQUE DANS UN MODÈLE DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE ET DE DÉMENCE FRONTOTEMPORALE EXPRIMANT LE MUTANT HUMAIN CHMP2B<sup>INTRON5</sup>**

Waegaert R. , Dirrig-Grosch S. , Parisot F. , Loeffler J.P. , René F.

Université de Strasbourg, INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence - Strasbourg.

**P11 : ÉTUDE DYNAMIQUE DES DÉRÉGULATIONS TRANSCRIPTOMIQUES EN RÉPONSE A L'EXPRESSION NEURONALE DU MUTANT CHMP2B<sup>INTRON5</sup>**

Waegaert R. , Parisot F. , Loeffler J.P. , René F.

Université de Strasbourg, INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence - Strasbourg.

**P12 : MODELING THE DIFFERENTIAL PHENOTYPES OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS DERIVED MOTOR NEURONS**

Puma A. (1), Jarretou G. (2), Matonti J. (2), Giuliano S. (2), Sacconi S. (1), Bendahhou S. (2)

(1) Université de Nice et de la Côte d'Azur (UCA), SNPM&SLA, CHU de Nice - Nice, (2) UMR7370 CNRS, LP2M, Labex ICST, Université Nice Côte d'Azur, Faculté de Médecine –Nice.

**P13 : ANALYSIS OF NEURONAL DYSFUNCTIONS IN A MURINE MODEL OF JUVENILE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

Wilmet B (1,2), Roussel D (2), Puech J (1,2), Deleuze C (2), Leduigou C (2), Dalle C (2), Stevanin G (1,2) and Latouche M (1,2)

(1)Ecole Pratique des Hautes Etudes, PSL Research University, Laboratoire de Neurogénétique, F-75013 Paris, France.

(2)Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013 Paris, France.

**P14 : INHIBITION OF B-GLUCOCEREBROSIDASE ACTIVITY PRESERVES MOTOR UNIT INTEGRITY IN A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS.**

Bouscary A. (1)(2), Mosbach A. (1)(2), Spedding M. (3), Loeffler .JP. (1)(2), Henriques A. (1)(2)(4)

(1) University of Strasbourg, UMR\_S 1118 – Strasbourg; (2) INSERM U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence – Strasbourg ; (3) Spedding Research Solutions SAS - Le Vesinet ; (4) Present address: Neuro-sys Innovative Research - Gardanne.

**P15 : ÉVALUATION DES EFFETS D'UN ANTICORPS AGONISTE DE LA VOIE DU FGF21 DANS UN MODÈLE MURIN DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)**

Delaye J.B. (1), Lanznaster D. (2), Lefevre A. (2), Vourc'h P. (1) (2), Lecron J.C. (3), Andres C.R. (1) (2), Corcia P. (2), Blasco H. (1) (2)

(1)Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHRU de Tours –Tours; (2) UMR U 1253, Equipe 2 « Neurogénétique et Neurométabolomique » - Tours; (3) Laboratoire Inflammation, Tissus Epithéliaux et Cytokines EA 4331 Université de Poitiers – Poitiers.

#### **P16 : EFFETS NEUROPROTECTEURS DES CHÉLATEURS DE FER DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

*Jonneaux A. (2), Moreau C. (1), Danel V. (1), Devedjian J.C. (2), Grolez G.(1), Timmerman K. (2), Laloux C. (2), Petrault M. (2), Gouel F. (2), Dutheil M. (2), Lachaud C. (2), Lopes R. (3), Kuchcinski G. (3), Auger F. (4), Kyheng M. (5), Duhamel A. (5), Perez T. (6), Pradat P.F.(7), Blasco H. (8), Veyrat-Durebex C. (8), Corcia P. (8), Oeckl P. (9), Otto M. (9), Dupuis L. (10), Garçon G. (11), Defebvre L. (1), Cabantchik I. (12), Duce J. (13,14), Bordet R. (2), Devos D. (1,2)*

(1)Département de Neurologie, Centre ALS, Université de Lille, INSERM UMRS1171, CHU Centre COEN LICEND, Lille, (2) Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, INSERM UMRS1171, Centre Hospitalier Universitaire, Centre COEN LICEND, Lille, France, (3) Département de Neuroradiologie, Université de Lille, INSERM UMRS1171, Centre Hospitalier Universitaire, Centre COEN LICEND, Lille, France ; (4)Département de radiologie pré-clinique, Université de Lille, INSERM UMRS1171, Centre COEN LICEND, Lille, (5) Université de Lille, CHU Lille, EA 2694- Santé publique : épidémiologie et qualité des soins - Lille, (6) Département de pneumologie, Université de Lille, CHU de Lille - Lille, (7) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne Universités, UPMC Paris 6, CNRS, Inserm, Département de Neurologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris, (8)Laboratoire de biochimie, Université François Rabelais, INSERM U930, CHRU - Tours, (9) Department of Neurology, Ulm University Hospital, Center for Biomedical Research - Ulm, Germany (10) INSERM UMR-S1118, Faculté de Médecine de Strasbourg – Strasbourg (11) Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483 IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, Lille (12) Della Pergola Chair, Alexander Silberman Institute of Life Sciences, Hebrew University - Jerusalem, Israel (13) Alzheimer's Research UK Cambridge Drug Discovery Institute, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus - Cambridge, UK (14) The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne - Parkville, Australia.

#### **P17 : THE MOTOR NEURON NUMBER INDEX (MUNIX) PROFILE OF PATIENTS WITH ADULT FORMS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA)**

*Querin G. (1), Hogrel J.Y. (2), Debs R. (3, 4), Marchand-Pauvert V. (1), Bede P. (1, 3, 5), Pradat P.F. (1, 3, 6), Lenglet T. (3, 4)*

(1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale –Paris; (2) Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center – Paris ; (3) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, CRM SLA – Paris; (4 ) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service d'Explorations Fonctionnelles – Paris; (5) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College - Dublin, Ireland; (6) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital - Londonderry, United Kingdom.

#### **P18 : MODIFICATIONS STRUCTURALES DU DIAPHRAGME DANS LA SLA ET INFLUENCE SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE**

*Guimarães-Costa R. (1), Similowski T. (2,3), Rivals I. (3,4), Morélot-Panzini C. (2,3), Nierat M.C. (3), Bui M.T. (5), Akbar D. (6), Romero N.B. (5), Michel P.P. (6), Menegaux F. (7), Salachas F. (1), Gonzalez-Bermejo J.\* (3,8), Bruneteau G.\* (1,9)*

(1) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, CRM SLA -Paris; (2.) APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation du Département R3S - Paris, France; (3) Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158, Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, F-75013, Paris; (4) Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, UMRS 1158, Unité de Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique - Paris; (5) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie - Paris; (6) CELIS Cell Culture Core Facility, ICM, Inserm 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université - Paris ; (7) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Chirurgie Générale et Endocrinologique - Paris; (8) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité fonctionnelle SSR respiratoire - Paris; (9) ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université - Paris.

#### **P19 : NEURAL REORGANIZATION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS DURING SELF-INITIATED MOVEMENT: AN FMRI STUDY**

*Abidi M. (1), de Marco G. (1), Bede P. (2), (3),(4), Couillandre A. (1)(5), Feron M. (1), Mseddi M. (1), Termoz N. (1)(3), Pradat P.F.(2),(3),(6)*

(1) Laboratoire CeRSM (EA-2931), UPL, Université Paris Nanterre – Nanterre ; (2) Département de Neurologie, CRM SLA et Maladies du neurone moteur, APHP Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Paris; (3) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale – Paris; (4) Academic Unit of Neurology, Trinity College - Dublin, Ireland; (5) COMUE Université Paris Lumières – Paris; (6) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital - Londonderry, United Kingdom.

**P20 : L'IRM MÉDULLAIRE PERMET DE PRÉDIRE LES TROUBLES RESPIRATOIRES LIÉS À LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

*Danel-Brunaud V. (1), Grolez G. (1), Kyheng M. (2), Lopes R. (3), Moreau C. (1), Timmerman K. (4), Auger F. (5), Kuchcinski G. (3), Duhamel A. (2), Jissendi-Tchofo (3,6), Besson P. (3), Laloux C. (4), Petrault M. (4), Devedjian J.C. (4), Perez T. (7), Pradat P.F. (8), Defebvre L. (1), Bordet R. (4), Devos D. (1,4)*

(1) Département de Neurologie, Université de Lille, CHU de Lille, INSERM UMRS\_1171, LICEND COEN Center – Lille; (2) Département de Biostatistiques, Université de Lille, CHU de Lille - Lille; (3) Service de Neuroradiologie, Université de Lille, CHU de Lille, INSERM UMRS1171, LICEND COEN Center – Lille; (4) Service de Pharmacologie, Université Médicale de Lille, CHU de Lille, INSERM UMRS1171, LICEND COEN Center – Lille; (5) Plateau d'imagerie préclinique, Université de Lille, CHU de Lille - Lille; (6) Department of Radiology, Neuroradiology section, Free University of Brussels, CHU Saint-Pierre - Brussels, Belgium; (7) Service de Pneumologie, Université de Lille, CHU de Lille – Lille; (8) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06 & Département de Neurologie, CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris.

**P21 : PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA CREATININE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

*Lanzaster D. (1), Patin F. (1), Andres C.R. (1), Vourc'h P. (1), Corcia P. (1), Bejan Angoulvant T. (2), Blasco H. (1)*

(1) UMR 1253, Team 2, INSERM/University of Tours - Tours; (2) CHRU Tours, Pharmacology Department - Tours, France

**P22 : IMPACT DE LA GASTROSTOMIE SUR LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)**

*Vergonjeanne M. (1,2), Fayemendy P. (1,2,3), Marin B. (1,2,4), Nicol M. (1,2,5), Lautrette G. (5), Sourisseau H. (3), Preux P.M. (1,2,4), Desport J.C. (1,2,3), Couratier P. (1,2,5), Jésus P. (1,2,3)*

(1) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine de Limoges – Limoges; (2) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, - Limoges; (3) Unité de Nutrition, CHU de Limoges - Limoges; (4) Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, CHU de Limoges – Limoges; (5) Service de Neurologie, CHU de Limoges - Limoges.



# RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS



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

- Conférence invitée

### **L'INFLAMMATION DANS LA PROGRESSION DE LA SLA**

Boillée S.

INSERM U1127, UMR CNRS 7225, Sorbonne Université – Paris

Dans la SLA, les motoneurones sont les cellules qui dégénèrent menant aux symptômes de la maladie mais, les cellules dans l'environnement des motoneurones participent activement à leur déclin indiquant que la SLA est une maladie cellulaire non-autonome. Les données de la littérature se référant à ce mécanisme s'appuient sur les modèles exprimant la SOD1 mutée et ont permis de mettre en évidence que les cellules microgliales, macrophages du système nerveux central étaient impliquées dans la progression de la maladie. Cependant, même si la neurotoxicité des cellules microgliales/ macrophages peut être liée à leur expression de la SOD1 mutée, ces cellules réagissent à la mort neuronale dans tous les contextes, incluant les cas sporadiques de SLA. Ainsi des études récentes ont révélé des régulations transcriptomiques ou protéiques particulières dans les monocytes d'individus atteints de SLA. A l'influence des cellules myéloïdes (monocytes/ macrophages/ cellules microgliales) s'ajoute l'implication du système immunitaire acquis par l'intermédiaire des lymphocytes T CD4 qui pourraient être utilisés comme biomarqueurs de l'évolution de la maladie. Plus récemment, les fonctions de nouveaux gènes causant la SLA (incluant le gène le plus répandu *C9ORF72*) ont montré un lien étroit entre causes génétiques de la SLA et système immunitaire.

Dans cette présentation, je résumerai les données de la littérature montrant l'impact des cellules microgliales et des lymphocytes dans la SLA, l'influence des gènes causant la SLA sur les cellules du système immunitaire, les modifications de fonctions immunitaires des cellules de patients atteints de SLA et comment ces réponses pourraient être modulées pour influencer l'évolution de la maladie.

**Mots clés** : microglie, cellules immunitaires, neuroinflammation

**Financements** : ARSLA, Fondation Thierry Latran, ERANET-NEURON, ALSA, ARMC

**Contact** : [severine.boillee@upmc.fr](mailto:severine.boillee@upmc.fr)

- Présentations sélectionnées à partir de l'appel à communication

### **1. 1. CHARACTERIZATION OF A NOVEL FUS ZEBRAFISH MODEL TO STUDY THE ALS-FTD SPECTRUM**

*Bourefis A.R. (1), Campanari M.L. (1), Demy D.L. (1), Kabashi E. (1)*

(1) Institut du Cerveau et de la Moelle, U1127 – Paris.

FUS is an RNA-binding protein involved in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD). Altered FUS nuclear localization and cytoplasmic FUS aggregates are found in ALS patients carrying FUS mutations, as well as in a subset of FTD patients. Since the discovery of the gene, a number of animal models have been developed to study its mechanisms. But among all these studies, no mutant line in zebrafish has been clearly described with phenotypic features associated to ALS-FTD. The objective of this work is to characterize a novel FUS zebrafish model to study the ALS-FTD spectrum.

For this, we started to score for possible phenotypes in a new undefined FUS zebrafish mutant line. We show that the FUS homozygous deletion mutants have a survival deficit compared to the wild types and the FUS heterozygous mutants. We also notice that the FUS mutation leads to a severe motor phenotype with the homozygous mutants being unable to swim efficiently, either in stimulus-induced locomotion or in spontaneous locomotion tests. To further characterize this phenotype, we looked at the motoneuron morphology and found that the FUS mutation causes a reduction of the axons. We also observed that the mutation affects the muscle structure of the embryos and has an effect on the formation of the neuromuscular junction.



To extend our study, we plan to strengthen the link between FUS and other proteins implicated in ALS-FTD, TDP-43 and TAU. To define the relationship between these proteins, we are currently developing and characterizing deletion mutant lines of FUS and TDP-43 using CRISPR/Cas9 technology to determine phenotypic features associated with loss of function of these factors. We will then cross these animals with mutant TAU transgenic zebrafish lines. These novel zebrafish models will lead to a better understanding of the pathogenic mechanisms that occur in ALS-FTD.

**Keywords** : ALS, zebrafish, genetics

**Financement** : ANR (Agence Nationale de la Recherche)

**Contact** : [annisrayan.bourefis@icm-institute.org](mailto:annisrayan.bourefis@icm-institute.org)

## 1.2. TESTING FOR SYNERGY BETWEEN LOSS AND GAIN OF FUS FUNCTION IN CAUSING MOTOR NEURON DEGENERATION

*Sanjuan-Ruiz I (1), Myers B (2), Dieterle S (1), McAlonis-Downes M (2), Cleveland DW (2), Lagier-Tourenne C (3), Da Cruz S (2), Dupuis L (1)*

(1) INSERM U1118 : Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de Médecine - Strasbourg, France. (2) Ludwig Institute for Cancer Research, University of California San Diego, - La Jolla, CA USA. (3) Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School - Boston, MA 02114,USA; Broad Institute of Harvard University and MIT - Cambridge,MA 02142,USA.

FUS is an RNA-binding protein involved in the regulation and transport of proteins from the nucleus to the cytoplasm. Mutations in the *FUS* gene disrupt FUS nuclear localization and the most severe FUS mutations lead to the C-terminal truncation of the protein thereby deleting the nuclear localization sequence. The analysis of the pathophysiological mechanisms of FUS-ALS is complicated by the severe toxicity of FUS overexpression, and the tight mechanisms of autoregulation of FUS protein levels. To overcome these issues, we have generated and characterized conditional knock-in mice expressing mislocalized cytoplasmic FUS (1,2). Using these mice, we have shown that complete FUS cytoplasmic mislocalization leads to motor neuron degeneration, while loss of FUS does not, thus demonstrating that the full toxicity mediated by this mutant truncated FUS requires it to be present in the cytoplasm. To determine whether loss of nuclear FUS contributes to motor neuron degeneration, we crossed our knock-in mice to transgenic mice expressing the human *FUS* gene (either wild type or carrying an ALS-linked R521H mutation). Both wild-type and ALS-linked mutant of FUS rescue the lethality of homozygous knock-in mice expressing cytoplasmically localized FUS. Motor behavioural tests revealed that the introduction of the wild-type transgene was sufficient to fully rescue motor impairment in knock in mice. Importantly, we observed that cytoplasmic levels of FUS were maintained in rescued mice suggesting that the wild-type transgene did not modify the dose of the mutant protein in the cytoplasm. However, the levels of methylated cytoplasmic FUS, typical of ALS-FUS pathology were fully rescued by the wild-type transgene. These results suggest that loss of nuclear FUS function, elicited by the knock-in mutation, although not sufficient to lead to motor impairment is necessary for the full phenotype to develop. Unravelling FUS regulatory mechanisms could have important consequences for potential therapeutics targeting the *FUS* gene.

[1] Scekcic-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)

[2] Scekcic-Zahirovic J, El Oussini H et al., Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathol*, 2017, 133 (887-906).

**Keywords** : ALS, FUS, motor neuron

**Acknowledgements** : This work was funded by the ALSA and Région d'Alsace

**Contact** : [sanjuan-ruiz.inmaculada@etu.unistra.fr](mailto:sanjuan-ruiz.inmaculada@etu.unistra.fr)



### 1.3. SYNERGISTIC MECHANISMS OF C9ORF72 GAIN AND LOSS OF FUNCTION

*de Calbiac H. (1), Campanari M.L. (1), Demy D.L.(1), Marian A. (1), Ciura S. (1), Edor Kabashi E. (1)*

(1) IMAGINE Institute, UMR-1163 INSERM et Université Paris Descartes, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades – Paris.

ALS has a major genetic contribution, the most common genetic abnormality being the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion (HRE) in the first intron of the C9ORF72 gene (20-50% of cases). Proposed mechanisms concerning C9ORF72 mutation pathogenicity are loss and gain of function including lowered expression of C9orf72 in ALS-FTD patients and aggregation of DPRs due to HRE translation. One of the hypotheses concerning the role of C9orf72 would be a role in autophagy which is also linked with other ALS causative genes such as p62/SQSTM1, VCP, UBQLN2, OPTN and TBK.

To investigate the pathogenic mechanisms induced by C9ORF72 mutation, we developed for the first time a vertebrate model which combines both gain and loss of function by the concomitant expression of DPRs and knock down of the zebrafish orthologue of C9orf72. We demonstrate that loss of function of C9orf72 is essential to trigger DPR accumulation, resulting in motor neuron degeneration and paralysis. Chemical autophagy induction with rapamycin mitigated the motor deficit due to the C9orf72 synergistic DPR toxicity and loss of function. The inhibition of Caspase 9 within a zebrafish transgenic line prevents these motor features highlighting the crosstalk between autophagy and apoptosis in motor neuron degeneration. All these results confirm the role of C9orf72 in autophagy and indicate that gain and loss of function act in common pathogenic mechanisms to synergize the C9orf72 HRE pathogenicity, and need to be addressed to treat successfully ALS and FTD.

**Mots clés** : C9orf72, autophagy, zebrafish

**Financements** : FRM et ARSLA

**Contact** : [decalbiac.hortense@gmail.com](mailto:decalbiac.hortense@gmail.com)

### 1.4. MECANISME DE TRADUCTION DES REPETITIONS G4C2 DANS LE GENE C9ORF72 ET IMPLICATION DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

*Boivin M. (1), Gaucherot A. (1), Charlet-Bergerand N. (1), Sellier C. (1)*

(1) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 - Illkirch-Graffenstaden

La première cause de SLA est une expansion de répétitions G<sub>4</sub>C<sub>2</sub> dans le gène C9ORF72 [1]. Ces répétitions sont pathogéniques par plusieurs mécanismes, dont une diminution d'expression de la protéine C9ORF72, et une traduction de ces répétitions en protéines composées de dipeptides répétés (DPR) par un mécanisme encore mal connu, la traduction non-ATG associée aux répétitions (« RAN »). Trois protéines DPR, nommées polyGlycine-Alanine, polyGlycine-Proline et polyGlycine-Arginine (polyGA, polyGP et polyGR) sont issues de la traduction des ARN sens G<sub>4</sub>C<sub>2</sub>. De même, trois protéines, polyProline-Alanine, polyProline-Glycine et polyProline-Arginine (polyPA, polyPG et polyPR) sont issues de l'ARN anti-sens C<sub>4</sub>G<sub>2</sub>.

Nos résultats montrent que les répétitions G<sub>4</sub>C<sub>2</sub> sont traduites principalement en polyGA et plus faiblement en polyGR. Concernant l'ARN anti-sens, les répétitions C<sub>4</sub>G<sub>2</sub> sont traduites principalement en polyPG. Il est à noter que les protéines polyGA et polyPG (ou GP) sont les deux protéines DPR retrouvées majoritairement chez les patients. Nous avons alors montré que l'initiation de la traduction de la protéine polyGA débute par un codon d'initiation non-canonique et faible CUG situé avant les répétitions G<sub>4</sub>C<sub>2</sub>. Au contraire, les répétitions anti-sens C<sub>4</sub>G<sub>2</sub> sont traduites en polyPG par l'utilisation d'un codon d'initiation canonique AUG, mais situé dans une mauvaise séquence Kozac. Du fait de ces séquences non-optimales (CUG, Kozac faible, etc.), les protéines polyGA et polyPG sont faiblement exprimées et peu toxiques car dégradées par autophagie. De façon intéressante, les répétitions G<sub>4</sub>C<sub>2</sub> inhibent l'expression de la protéine C9ORF72 impliquée dans l'autophagie, et nos résultats montrent que l'absence de protéine C9ORF72 conduit à une autophagie sous optimale qui conduit à l'accumulation des protéines polyGA et polyPG les rendant ainsi toxiques.

En conclusion, ces données suggèrent un mécanisme en deux étapes où une diminution de la protéine C9ORF72 favorise l'accumulation et la toxicité de protéines DPR traduites de façon non-optimales à partir des répétitions G<sub>4</sub>C<sub>2</sub>.

[1] DeJesus-Hernandez M et al, Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS, Neuron (2011) 72(2):245-56.

**Mots clés** : C9ORF72, traduction « RAN »

**Remerciements/financements** : ARSLA 2017, Therapeutic approach for Amyotrophic Lateral Sclerosis due to G4C2 expansion in C9ORF72

**Contact** : [boivinm@igbmc.fr](mailto:boivinm@igbmc.fr)

## 1.5. DYSFONCTION MITOCHONDRIALE ET ATTEINTE DU MOTONEURONE : CAUSE OU CONSÉQUENCE

*Genin E.C\** (1), *Madjihounoum B.\** (2), *Bannwarth S.* (1), *Fragaki K.* (1), *Ropert B.* (1), *Neveu J.* (1), *Lacas-Gervais S.* (3), *Lespinasse F.* (1), *Mauri-Crouzet A.* (1), *Augé G.* (1), *Cochaud C.* (1), *Bohl D.* (4), *Boillée S.* (4), *Lobsiger C.* (4), *Ricci J.E* (2), *Paquis-Flucklinger V.* (1)

(1) Université Côte d'Azur, Inserm, CNRS, IRCAN, CHU de Nice - Nice; (2) Université Côte d'Azur, Inserm, C3M - Nice; (3) Université Côte d'Azur, Centre Commun de Microscopie Appliquée - Nice; (4) ICM, Inserm, CNRS, UPMC – Paris.

\* *co-1er auteurs*

Nous avons fourni la preuve génétique qu'un dysfonctionnement mitochondrial peut être à l'origine de la dégénérescence des motoneurons en analysant une famille avec une myopathie mitochondriale associée à une atteinte des motoneurons et à un déclin cognitif évoquant une démence frontotemporale (DFT). Nous avons identifié une mutation faux-sens (p.Ser59Leu) dans le gène *CHCHD10* codant pour une protéine mitochondriale [1]. La coexistence d'une atteinte des motoneurons et d'une DFT chez des patients atteints de maladie mitochondriale nous a conduit à analyser *CHCHD10* dans une cohorte d'individus présentant un phénotype de sclérose latérale amyotrophique avec démence frontotemporale (SLA-DFT) [2]. Rapidement, notre groupe et d'autres ont rapporté des mutations dans *CHCHD10* chez des patients atteints de SLA-DFT et de SLA pure familiale ou sporadique. Nous avons également montré que *CHCHD10* est une protéine mitochondriale associée au complexe MICOS impliqué dans le maintien des crêtes mitochondriales. Le désassemblage de MICOS dans les fibroblastes de patients porteurs de l'allèle mutant *CHCHD10*<sup>S59L</sup> entraîne une perte des crêtes mitochondriales, une désorganisation des nucléoïdes et un défaut dans l'apoptose dépendante de la voie des caspases [3]. Afin de comprendre comment les mutations de *CHCHD10* conduisent à la mort des motoneurons, nous avons généré un modèle murin et des iPSCs à partir de fibroblastes de patients porteurs de la même mutation. L'analyse des souris montre un déficit pondéral à partir de l'âge de 3 mois et une survie ne dépassant pas l'âge de 1 an pour les mâles et les femelles. Les animaux développent une myopathie mitochondriale qui présente des similitudes avec le phénotype retrouvé dans la famille initiale. L'analyse d'anomalies neuromusculaires chez les animaux et des motoneurons différenciés à partir des iPSCs est un élément fondamental pour déterminer comment une dysfonction mitochondriale peut entraîner une atteinte du motoneurone.

[1] Bannwarth S\*, Ait-El-Mkadem S\*, Chaussonot A et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through *CHCHD10* involvement. *Brain*, 2014 Aug;137(Pt8):2329-45.

[2] Chaussonot A, Le Ber I, Ait-El-Mkadem et al. Screening of *CHCHD10* in a French cohort confirms the involvement of this gene in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging*, 2014 Dec;35(12):2884.e1-2884.e4.

[3] Genin EC, Plutino M, Bannwarth S et al. *CHCHD10* mutations promote loss of mitochondrial cristae junctions with impaired mitochondrial genome maintenance and inhibition of apoptosis. *EMBO Mol Med*, 2016 Jan 1;8(1):58-72.

**Mots clés** : *CHCHD10*, SLA, mitochondrie

**Remerciements** : Ce travail est financé par l'ANR (N°16-CE16-0024-01).

**Contact** : [emmanuelle.genin@unice.fr](mailto:emmanuelle.genin@unice.fr)

## 1.6. MODULATION OF INNATE IMMUNE ACTIVATION IN C9ORF72-FTLD/ALS

*Smeyers J.* (1), *Banchi E.G.* (1), *McManus R.* (2), *Heneka M.* (2), *Le Ber I.* (1), *Latouche M.* (1)

(1) Brain and spine Institute (ICM) – Paris; (2) German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) – Bonn, Germany.

Amyotrophic lateral Sclerosis (ALS) is associated to Frontotemporal lobar degeneration (FTLD), another neurodegenerative disease characterized by a frontal and temporal cortical lobes atrophy causing cognitive and behavioural troubles in patients. Nowadays, there is no cure and life expectancy is less than ten years for FTLD or ALS patients. In fact, a real continuum exists between these two pathologies, from a clinical, neuropathological and molecular point of view. Mutations in the *C9ORF72* gene are the most common cause of familial forms of ALS (40%), FTLD-ALS (76%) and FTLD (25%). Mutations correspond to a heterozygous G4C2 non-coding repeat expansion leading to RNA foci formation and dipeptides repeats (DPR) aggregation. Moreover, the expansion inhibits the transcription of a complete *C9ORF72* mRNA causing protein haploinsufficiency that could contribute to the pathology. The function of the *C9ORF72* protein, though largely unknown, seems to be linked to innate immunity. This suggests an important contribution of neuroinflammation in the disease. Moreover, innate immunity can be activated by some protein aggregates (like  $\alpha\beta$  and  $\alpha$ -synuclein aggregates in Alzheimer's disease and Parkinson's disease respectively). In *C9ORF72* FTLD-ALS as well as in most forms of FTLD (60%) and ALS (90%) inclusions of TDP-43 protein are present and participate in the neuropathological process. Our project aims to determine innate immunity implication in FTLD-ALS caused by *C9ORF72* mutations.

Therefore, we are studying in vitro and in vivo what inflammatory pathways are activated in microglia in *C9ORF72*-FTLD/ALS and how *C9ORF72* null microglia respond to modulators of innate immune activation like TDP-43 aggregates.

**Keywords :** C9ORF72, TDP-43, neuroinflammation

**Remerciements/Financement:** JPND *Incuré*

**Contact :** [morwena.latouche@icm-institute.org](mailto:morwena.latouche@icm-institute.org)

## Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur

- **Conférence invitée**

### **EXCITABILITE ET VULNÉRABILITÉ DES MOTONEURONES DANS LA SLA**

Zytnicki D.

CNRS UMR 8119 Université Paris Descartes - Paris

L'excitotoxicité glutamatergique est souvent considérée comme une des causes de la dégénérescence des motoneurones dans la SLA. Selon cette hypothèse, l'excitotoxicité proviendrait à la fois d'une activation excessive des circuits excitateurs et d'une augmentation de l'excitabilité intrinsèque des motoneurones. L'effet bénéfique pour les patients du Riluzole, qui a un effet « antiglutamatergique » et qui bloque le courant sodique persistant des motoneurones, renforce cette hypothèse. Toutefois, des données électrophysiologiques récentes obtenues sur des modèles animaux ou cellulaires questionnent cette hypothèse. Dans mon exposé, je passerai en revue ces données et je tenterai de suggérer de nouvelles pistes de travail.

**Contact :** [Daniel.Zytnicki@parisdescartes.fr](mailto:Daniel.Zytnicki@parisdescartes.fr)

- **Présentations sélectionnées à partir de l'appel à communication**

#### **2.1. EXTRINSIC AND INTRINSIC EXCITABILITY OF MOTONEURONS IN MOUSE MODELS OF ALS**

*Martínez-Silva MdL. (1), Bączyk M. (1), Imhoff-Manuel R.D. (1), Commisso B. (2), Martinot C. (1), Delestrée, (1), Sharma. A (3), Heckman C.J. (4), Shneider N.A. (3), Roselli F. (2), Zytnicki Z. (1), Manuel M (1)*

(1) Center for Neurophysics, Physiology and Pathology, Paris Descartes University, CNRS UMR 8119 - Paris; (2) Dept. of Neurology, Ulm University - Ulm Germany; (3) Department of Neurology, Center for Motor Neuron Biology and Disease, Columbia University - New York, USA; (4) Departments of Physiology, Physical Medicine and Rehabilitation, and Physical Therapy and Human Movement Science, Northwestern University, Feinberg School of Medicine - Chicago USA.

Hyperexcitability has been suggested to contribute to motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). If this is so, and given that the physiological type of a motor unit determines the relative susceptibility of its motoneuron in ALS, then one would expect the most vulnerable motoneurons to display the strongest hyperexcitability prior to their degeneration, whereas the less vulnerable should display a moderate hyperexcitability, if any. We tested this hypothesis in vivo in two unrelated ALS mouse models by correlating the electrical properties of motoneurons with their physiological types, identified based on their motor unit contractile properties. We found that, far from being hyperexcitable, a substantial fraction of the most vulnerable motoneurons become unable to fire repetitively despite the fact that their neuromuscular junctions were still functional. Disease markers confirm that this loss of function is an early sign of degeneration. In addition we have tested the monosynaptic Ia connexion. It appears to be weakened in presymptomatic mice. Electrophysiological and molecular data suggest a disorganisation of the post-synaptic membrane that might account for the synapse impairment.

**Mots clés :** in vivo electrophysiology, excitotoxicity, synaptic inputs

**Remerciements :** This work was financed by NIH-NINDS R01NS077863, TARGET-ALS, the Thierry Latran Foundation project "SPIN-ALS" and the Association Française contre les Myopathies (AFM) project "HYPERTOXIC". FR is supported by the Ulm University-Medical School Baustein program and by the Cellular and Molecular Mechanisms in Aging (CEMMA) Research Training Group.

**Contact :** [marin.manuel@neurobio.org](mailto:marin.manuel@neurobio.org)

## 2.2. MODIFICATION DE L'EXCITABILITE SPINALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

*Marchand-Pauvert V. (1), Peyre I. (1), Sangari S. (1), Lackmy-Vallée A. (1), Querin G. (1), Debs R. (2), Pradat P.F. (1,2)*  
(1) LIB ; Inserm/SU/CNRS ; Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris; (2) Centre référent SLA IDF, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

De nombreuses études ont été réalisées chez des patients pour évaluer les modifications d'excitabilité cérébrale, beaucoup moins sur la moelle épinière. Par ailleurs, de nombreuses équipes s'intéressent aux modifications d'excitabilité des motoneurons spinaux dans les modèles murins de SLA, convergeant vers le fait que les motoneurons sont hyperexcitables puis normo- et hypo-excitable au cours du développement ; l'hypoexcitabilité des motoneurons avant leur dégénérescence soulève de nombreuses questions [1]. Des méthodes d'électrophysiologie indirecte permettent d'étudier l'excitabilité intrinsèque des motoneurons chez l'Homme et leur réponse à divers influx synaptiques [2]. Nous avons appliqué ces méthodes chez des patients atteints de SLA (N=48 ; 8 femmes ; 62,0±1,4 ans ; ALSFRS-r moyen 40±0,7 ; 19,8±2,1 mois après les premiers symptômes) et des sujets sains appariés (N=49 ; 8 femmes ; 61,3±1,3 ans). L'étude de la décharge de paires d'unités motrices permet d'évaluer les capacités des motoneurons à décharger de façon répétitive et donc d'évaluer leur excitabilité. Les résultats révèlent aucune différence entre les groupes ce qui confirme que les motoneurons des patients ne sont pas hyperexcitables, ayant même une tendance à l'hypoexcitabilité. Parallèlement, diverses voies réflexes spinales mettant en jeu des interneurons ont été évaluées en testant les modifications d'amplitude du réflexe H ou du PEM suite à un stimuli conditionnant permettant d'activer sélectivement des interneurons spinaux, inhibiteurs ou excitateurs, bien caractérisés. Les résultats suggèrent que les interneurons dont l'influx majoritaire provient des récepteurs fusoriaux musculaires sont particulièrement altérés chez les patients entraînant une diminution de l'inhibition spinale et une augmentation de l'excitation, favorisant ainsi la décharge des motoneurons et contribuant ainsi à une hyperexcitabilité spinale dont le site ne serait donc pas les motoneurons mais les réseaux neuronaux projetant sur les motoneurons et influençant leur excitabilité. Ces données ouvrent de nouvelles voies de recherche sur les mécanismes physiopathologiques sous tendant la SLA.

[1] Martínez-Silva ML et al. Hypoexcitability precedes denervation in the large fast-contracting motor units in two unrelated mouse models of ALS. *Elife*. 2018; 7. pii: e30955.

[2] Pierrot-Deseilligny E, Burke D. *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Spinal and Corticospinal Mechanisms of Movement*. 2012. Cambridge University Press: New York.

**Mots Clés** : Electrophysiologie, Unités Motrices, Réflexes

**Remerciements** : ARSLA, AFM-Téléthon, Fondation Lartran

**Contact** : [veronique.marchand-pauvert@inserm.fr](mailto:veronique.marchand-pauvert@inserm.fr)

## 2.3. RECEPTEUR P2X4 DE L'ATP: UN ACTEUR CLE DE LA PATHOGENESE DE LA SLA ?

*Bertin E. (1), Martinez A. (1), Fayoux A. (2), Fernagut P.O. (1), Bertrand S.S. (2), Boué-Grabot E. (1)*

(1) Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293 - Bordeaux; (2) Université de Bordeaux, INCIA, CNRS UMR 5287 - Bordeaux.

La SLA est une maladie neurodégénérative incurable pour laquelle aucun traitement n'est actuellement disponible. Les récepteurs-canaux P2X de l'ATP exprimés dans les neurones et les cellules gliales du SNC sont impliqués dans de nombreuses maladies neurodégénératives. Plusieurs travaux réalisés sur le modèle murin SOD1-G93A suggèrent l'implication des récepteurs P2X4 exprimés dans les motoneurons dans la pathogénèse de la SLA. Afin d'établir et de préciser le rôle de P2X4 dans cette maladie, nous avons créé de nouvelles lignées de souris transgéniques SOD1 chez lesquelles l'expression de P2X4 a été soit supprimée (SOD1/P2X4KO) soit augmentée en surface à l'aide d'une mutation supprimant la séquence responsable de l'internalisation du récepteur (SOD1/P2X4KI). La suppression ainsi que la surexpression en surface de P2X4 chez ces animaux améliorent les performances motrices et prolonge la durée de vie indiquant que P2X4 joue un rôle complexe dans la progression de la SLA. Nous avons de plus montré, par immunomarquage de coupes de moelle épinière de souris SOD1, que si P2X4 est faiblement exprimé uniquement dans les motoneurons spinaux durant la phase asymptomatique des souris SOD1, son expression augmente fortement dans la microglie durant la phase symptomatique. Nous étudions actuellement la contribution de P2X4 dans la neuroinflammation associée à la SLA chez les souris SOD1/P2X4KO et P2X4KI. Parallèlement à ces travaux, nous avons mis en évidence une augmentation de l'expression en surface de P2X4 dans les macrophages péritonéaux des souris SOD1 par rapport aux souris WT et ce bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie.



Ces données extrêmement intéressantes indiquent que la détection de P2X4 dans des cellules périphériques pourrait constituer un marqueur précoce de la SLA chez l'homme. Enfin, nos résultats *in vitro* suggèrent que l'expression de protéines SOD1 mal conformées entraîne l'augmentation de l'expression en surface de P2X4 en bloquant le mécanisme d'internalisation de P2X4.

**Mots clés** : P2X, SOD1G93A, modèle transgénique

**Financements** : Ce projet est financé par l'ARSLA-FRC et le LabEx Brain.

**Contact** : [leonore.bertin@u-bordeaux.fr](mailto:leonore.bertin@u-bordeaux.fr)

## 2.4. DETERMINATION DU ROLE DES NEURONES MOTEURS CORTICOSPINAUX DANS LE DECLENCHEMENT ET LA PROGRESSION DE LA SLA

*Burg T. (1), Fischer M. (1), Rouaux C. (1)*

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

La dégénérescence conjointe des Neurones Moteurs Corticospinaux (NMCS) et des Motoneurones Bulbaires et Spinaux (MN) permet de poser le diagnostic de SLA, et confère à la maladie un caractère particulièrement grave et létal, en comparaison aux maladies dans lesquelles une seule de ces deux populations neuronales est affectée.

De récentes études génétiques, fonctionnelles et histopathologiques menées sur les patients atteints de SLA familiale ou sporadique suggèrent un rôle potentiellement initiateur du cortex cérébral dans la SLA. Dans ce contexte, nous avons cherché à évaluer le rôle des NMCS, en tant qu'intermédiaires directs entre le cortex cérébral et la moelle épinière, dans le déclenchement et la progression de la SLA.

Pour évaluer la contribution des NMCS à la SLA, nous avons généré un modèle murin surexprimant un mutant du gène *Sod1*, condition suffisante pour modéliser la SLA, mais dépourvu de NMCS et de connexion directe entre le cortex cérébral et la moelle épinière. Ce modèle a été obtenu en croisant les souris *Sod1*<sup>G86R</sup> [1] aux souris *Fezf2*<sup>-/-</sup> [2], dépourvues du gène encodant FEZF2, un facteur de transcription nécessaire à la génération et la spécification des NMCS [3]. Nous terminons actuellement l'analyse de la survie et du comportement moteurs des souris *WT/Fezf2*<sup>+/+</sup> ; *Sod1*<sup>G86R</sup>/*Fezf2*<sup>+/+</sup> ; *WT/Fezf2*<sup>-/-</sup> et *Sod1*<sup>G86R</sup>/*Fezf2*<sup>-/-</sup>. Nos résultats préliminaires semblent indiquer que l'absence de NMCS n'affecte ni le déclenchement, ni la progression de la maladie. De manière intéressante, l'absence de NMCS n'affecte pas non plus le développement de la spasticité typique des patients SLA et retrouvée dans le modèle *Sod1*<sup>G86R</sup>.

L'analyse histologique des animaux *WT/Fezf2*<sup>+/+</sup> ; *Sod1*<sup>G86R</sup>/*Fezf2*<sup>+/+</sup> ; *WT/Fezf2*<sup>-/-</sup> et *Sod1*<sup>G86R</sup>/*Fezf2*<sup>-/-</sup> permettra de déterminer si, au cours du développement des souris *Fezf2*<sup>-/-</sup>, d'autres structures projetant vers la moelle épinière pourraient compenser l'absence de NMCS et contribuer chez les doubles mutants au déclenchement et à la progression de la SLA.

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

[2] Hirata T, *et al.* Zinc finger gene *Fezf2* functions in the formation of subplate neurons and thalamocortical axons. *Dev. Dyn.* **230**, 546–556 (2004).

[3] Molyneaux BJ, *et al.* *Fezf1* is required for the birth and specification of corticospinal motor neurons. *Neuron* **47**, 817–831 (2005).

**Mots clés** : Neurones Moteurs Corticospinaux ; *Fezf2* ; *Sod1*<sup>G86R</sup>

**Remerciements** : Ces travaux sont financés par une ERC Starting Grant (CR), ainsi qu'un contrat doctoral du MENESR (TB)

**Contact** : [thibaut.burg@etu.unistra.fr](mailto:thibaut.burg@etu.unistra.fr)

## 2.5. DISRUPTION OF RNA PROCESSING AS A MECHANISM IN THE TOXICITY OF ALS MUSCLE EXOSOMES

*Duquez S. (1), Le Gall L. (1,2), Duddy W.J. (1), Roquevière S. (3), Mariot V. (4), Dumonceaux J. (4), TRANE group study, Lucas O. (5), Raoul C. (5), Knoblich S. (6), Martinat C. (3), Gonzales De Aguilar J.L. (7), Pradat P.F. (1,8)*

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University - Londonderry, UK; (2) Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS974/UPMC/INSERM/FRE 3617 CNRS/AIM - Paris; (3) I-Stem, INSERM/UEVE UMR 861/AFM – Evry; (4) Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London - London, UK; (5) Équipe Pathologies du motoneurone : inflammation et thérapie, INSERM U1051 – INM – Montpellier; (6) CNMC, George Washington University - Washington, USA; (7) Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Université de Strasbourg, INSERM U1118 – Strasbourg; (8) Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris.

As several studies have shown that motor neuron degeneration starts at the neuromuscular junction and as we have previously shown that skeletal muscle can have a functional secretory activity, we hypothesized that the release from muscle of vesicles such as exosomes could have a key role in ALS pathogenesis. Cultured ALS muscle cells had massively increased exosome content (RT-qPCR and immunostaining) and released 2-fold more exosomal proteins, and in sALS muscle biopsies we observed multi-vesicular bodies filled with exosomes (56% increase compared to healthy controls). When 0.5 ug exosomes from cultured disease or healthy muscle cells were added to the culture medium of healthy muscle cells or motor neurons, we observed toxicity only for ALS exosomes: (1) muscle stress and muscle fiber atrophy, (2) shorter neurites, and (3) cell death of both muscle cells and motor neurons.

Since exosomes are enriched in known partners of FUS and TDP43 – proteins that are implicated in protein aggregation in ALS – we hypothesized that ALS exosomal toxicity is mediated via a protein aggregation mechanism. After confirming that FUS is present in muscle exosomes, we added muscle exosomes to human muscle cells expressing Flag-tagged FUS, TDP43, or SOD1 proteins, and observed a markedly greater cell stress and death only with FUS overexpression. This was accompanied by an aggregation of FUS-Flag in the cytosol. FUS is known to be involved in RNA processing. When healthy motor neurons were treated with ALS exosomes, RNA was accumulated in their nuclei. Interestingly, ALS myonuclei contain (1) granulated distribution of FUS and (2) an accumulation of RNA. Taken together, these data suggest that muscle cells from sporadic ALS patients present a disruption of the RNA processing machinery and that toxicity of ALS muscle exosomes may be mediated through a mechanism involving FUS.

**Acknowledgment / Work financed by:** TARGET-ALS, ARSLA, European Union Regional Development Fund (ERDF) EU Sustainable Competitiveness Programme for N. Ireland, Northern Ireland Public Health Agency (HSC R&D) & Ulster University. It was partially supported by INSERM, Sorbonne University, AFM.

*TRANE group study: Butler Brown G<sup>a</sup>, Mouly V<sup>a</sup>, Laine J<sup>a</sup>, Ouandaogo G<sup>a</sup>, Ratti F<sup>b</sup>, Mejat A<sup>b</sup>, LeBlanc P<sup>b</sup>, Salachas F<sup>c</sup>, Durieux AC<sup>d</sup>, Robellin L<sup>e</sup>, Henriques A<sup>e</sup>, Loeffler JP<sup>e</sup>, Devos D<sup>f</sup>, Blasco H<sup>g</sup>, Bruneteau G<sup>c</sup>, Millecamps S<sup>c</sup>, Lacomblez L<sup>c</sup>*

(a) Myologie Centre de Recherche, Paris, France. (b) Laboratory of Molecular Biology of the Cell, ENS Lyon, Lyon, France. (c) Département des Maladies du Système Nerveux, AP-HP, Paris, France. (d) LPE, Université Jean Monnet de Saint Etienne, Saint Etienne, France. (e) Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Université de Strasbourg, INSERM U1118, Strasbourg, France. (f) INSERM U1171, Pharmacologie Médicale & Neurologie, Université, Faculté de Médecine, CHU de Lille, Lille, France. (g) Université François-Rabelais, INSERM, Tours, France

**Contact :** [s.duguez@ulster.ac.uk](mailto:s.duguez@ulster.ac.uk)

## **2.6. MODELISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES**

*Liu E. (1), C. Lefebvre C. (1), Salachas F. (1,2), Lacomblez L. (2), Peyrin J.M. (3), Lobsiger C. (1), Millecamps S. (1), Boillée S. (1), Bohl D. (1)*

(1) ICM- INSERM U 1127 - CNRS UMR-7225 –Sorbonne Université - Paris; (2) APHP, Centre de ressources et de compétences SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris; (3) CNRS UMR 8246 NPS- IBPS- UPMC –Sorbonne Université, Paris.

Dans la SLA, tandis que l'initiation de la maladie est intrinsèque aux motoneurons, la progression de la maladie implique des cellules non-neuronales environnantes. Une particularité de la SLA est la vulnérabilité du motoneurone spinal qui a son corps cellulaire dans le système nerveux central au contact des cellules microgliales tandis que l'axone moteur réside en périphérie, au contact des macrophages. Notre objectif est d'utiliser les cellules souches pluripotentes induites humaines (iPS) comme modèle afin de comprendre les rôles respectifs et synergiques des macrophages et cellules microgliales sur la dégénérescence des motoneurons atteints de SLA.

Nous avons généré des clones de cellules iPS à partir de sujets contrôles et de patients porteurs de mutations dans l'un des trois principaux gènes responsables de la maladie (C9ORF72, SOD1, ou TARDBP). Nous avons également mis en point différents protocoles afin de générer à partir des iPSc des motoneurons, des macrophages ainsi que des cellules microgliales. Les macrophages et les cellules microgliales étant des types cellulaires très similaires, l'expression différentielle de certains marqueurs est actuellement comparée par des techniques de cytométrie en flux, immunofluorescence et qRT-PCR. Pour étudier spécifiquement les interactions d'une part entre les cellules microgliales et le soma du motoneurone et d'autre part entre les macrophages et l'axone du motoneurone, nous avons mis au point des cultures en puces microfluidiques permettant ainsi la séparation physique des trois types cellulaires dans 2 chambres et imposant une croissance axonale unidirectionnelle.



Dans ces puces, nous avons pu observer des changements morphologiques très caractéristiques des cellules microgliales au contact des somas des motoneurones, ainsi que des macrophages au contact des axones. Notre objectif maintenant est d'étudier la toxicité médiée par les cellules microgliales et macrophages porteurs de différentes mutations de la SLA, envers les motoneurones porteurs de la même mutation afin de mieux comprendre leur implication au cours de la maladie.

**Mots clés** : iPS, SLA, neuroinflammation, puces microfluidiques

**Financements** : AFM, Labex Revive, ARMC, INSERM, CNRS, Sorbonne université

**Contact** : [Elise.liu@icm-institute.org](mailto:Elise.liu@icm-institute.org)

## Session ARSLA

- **Conférence invitée**

### **STUDY OF PREDICTIVE FACTORS OF PROGRESSION OF LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS: PROGNOSIS AND ENDOPHENOTYPIC BIOMARKERS (PULSE PROGRAM)**

*David Devos*

PULSE study group (Lille, Marseille, Paris, Angers, Nice, Limoges, Montpellier, Clermont-Ferrand, St Briec, St Etienne, Nancy, Caen, Brest, Tours, Lyon, Strasbourg, Toulouse, Dijon).

ALS is a complex polymorph and devastating neurodegenerative disease. The complex interactions between genetic, environmental factors and dysfunction of vital molecular pathways remain to be fully elucidated. Numerous randomized clinical trials have failed to generate improved drug treatments. Biomarkers able to bring prognostic value and to distinguish the different endophenotypes could help to better select clusters of patients in order to improve the outcomes. However, little progress has been made in the development of viable biomarkers. This could be explained by common shortcomings, such as relatively small sample sizes, statistically underpowered study designs, lack of disease controls and poorly characterized patient cohorts. It is crucial that we further develop and validate biomarkers and incorporate these biomarkers into the drug development pipeline.

The aim of the present study is therefore to determine the clinical, biological, imaging, anatomopathological and electrophysiological biomarkers of prognosis of survival without events. This is a prospective multicentric French study of a cohort of 1000 ALS patients, 100 neurological controls and 100 healthy controls followed from the first signs to the end of the disease. Secondary objectives will notably include i) the biomarkers of disease progression ii) biomarkers of diagnosis as compared with controls iii) the determination of the different endophenotypes according to the prognosis, the genetic profiles and the initial clinical presentations. Criteria of assessment will notably include the detailed and predetermined clinical presentations, extensive cognitive and behavioral examination, ALSFRS-R, muscular testing, respiratory parameters, early nocturnal saturation and apneal profile, extensive blood, cerebrospinal fluid, urines biological tests, genetic analyses, multiple brain and spinal MRI sequences, and electrophysiological tests (i.e. electromyogram, MUNIX, triple stimulation). Invasive tests are optional (i.e. lumbar puncture, skin biopsies, muscular biopsies).

The large number of patients with multimodal assessment will allow in depth analyses, notably to establish decisional trees and fruitful scientific collaborations.

**Mots clés** : Biomarqueurs, pronostic, endophénotypes

**Remerciements/financements** : ARLSA & CHU de Lille

**Contact** : [david.devos@chru-lille.fr](mailto:david.devos@chru-lille.fr)

- **Présentations invitées sur projets financés par l'ARSLA**

### **ARSLA 1 : PERINATAL CHLORIDE HOMEOSTASIS IS ALTERED IN MOTONEURONS OF SOD1G93A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

*Gebregergis B., Piller S., Martin E., Cazenave W., Branchereau P.*

University of Bordeaux & CNRS, INCIA, UMR 5287, 33076 Bordeaux cedex, France.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult onset disease with complex multifactorial etiologies. Increasing lines of evidence indicate that motoneurons display physiological abnormalities long before ALS disease onset. Preliminary data obtained in the lab indicate that chloride homeostasis is one of the defected systems in SOD1<sup>G93A</sup> mouse embryos. It remained unknown whether chloride homeostasis is defected in ALS vulnerable motoneurons at birth, where intracellular chloride becomes low. We hypothesized that motoneurons with mutated superoxide dismutase 1 miss a critical period of low chloride at birth. To examine intracellular chloride concentration, lumbar motoneurons from SOD1<sup>G93A</sup> mouse of both sexes, dissected in artificial cerebrospinal fluid, were recorded using gramicidin perforated patch clamp. In parallel, we examined the neuronal chloride exporter KCC2 using western blot. Our results show that intracellular chloride concentration, inferred from GABA reversal potential, was elevated in SOD1<sup>G93A</sup> mouse by two-fold compared to control. In line with results from electrophysiology, we found a 25% reduction in KCC2 expression corroborated by a 14% reduction of its phosphorylated form. We can conclude that perinatal chloride homeostasis is altered in SOD1<sup>G93A</sup> mouse lumbar motoneurons likely because of a reduced level of the chloride extruder, KCC2.

**Key words** : SOD1<sup>G93A</sup> mouse, chloride homeostasis, electrophysiology, western-blot

**Grant sponsor** : Univ. Bordeaux, CNRS, FRC, ARSLA

**Contact** : pascal.branchereau@u-bordeaux.fr

### **ARSLA 2 : PHOSPHORYLATED AND AGGREGATED TDP43 WITH SEEDING PROPERTIES ARE INDUCED UPON MUTANT HUNTINGTIN (HTT) POLYGLUTAMINE EXPRESSION IN HUMAN CELLULAR MODELS**

*Coudert L. (1, \*), Nonaka T. (2, \*), Bernard E. (3), Hasegawa M. (2), Schaeffer L. (1), Leblanc P (1)*

*(1) Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR5310, INSERM U1217, Faculté de Médecine Rockefeller, Université Claude Bernard Lyon I – Lyon ; (2) Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science -Tokyo, Japan ; (3) Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre-Wertheimer, Service de Neurologie C et Centre SLA de Lyon, Bron ; Université de Lyon, Faculté de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux - Lyon.*

*\* contributed equally*

La protéine TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) est la protéine majeure retrouvée dans les inclusions pathologiques dans les neurones moteurs et cellules de la glie chez les patients atteints de Sclérose latérale Amyotrophique (SLA) ou de Démence Fronto Temporale associée à la SLA (DFT-SLA). De façon intéressante, différentes études passées et récentes ont montré que l'agrégation de TDP-43 n'était pas exclusivement observée chez les patients atteints de SLA ou de DFT-SLA mais pouvait être aussi retrouvée à des niveaux variables chez les personnes âgées et chez les individus atteints d'autres pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, certaines Taupathies ou synucléopathies et dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Huntington. Les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la formation ou l'élimination d'agrégats TDP-43 restent encore mal compris. Au cours d'un crible consistant à identifier des stimulateurs ou à l'inverse des suppresseurs de l'agrégation de TDP-43, nous avons montré dans des modèles cellulaires humains que la protéine Huntingtin mutante (mHtt) induisait l'accumulation de la protéine TDP-43 ainsi que sa phosphorylation. Nous avons montré par ailleurs dans le modèle neuroblastome humain SHSY5Y que la TDP-43 phosphorylée colocalisait en partie avec les agrégats de mHtt et que les co-agrégats TDP-43-mHtt présentaient une activité de seeding caractéristique des protéines de type prion. La recherche de protéines capables de moduler négativement l'agrégation et/ou la phosphorylation de TDP-43/mHtt a permis de montrer que l'expression de la protéine phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et de la protéine prion cellulaire (PrP<sup>C</sup>) induisait une réduction du nombre et de la taille des agrégats de mHtt ainsi que l'agrégation de la forme phosphorylée de TDP-43 induite par l'expression de mHtt.

Ces résultats montrent donc l'existence de co-interactions entre protéines prion-like impliquées dans des pathologies différentes tant au niveau de la formation que de l'inhibition du processus d'agrégation.

**Mots clés** : TDP-43, Huntingtin, prion-like

**Financements** : Ce travail a été réalisé grâce au soutien financier de l'ARSLA, de la Fondation Neurodis du CNRS et de l'INSERM. Laurent Coudert est soutenu par la région Auvergne Rhône Alpes (Allocation de recherche ARC2 qualité de vie et vieillissement)

**Contact** : [pascal.leblanc@univ-lyon1.fr](mailto:pascal.leblanc@univ-lyon1.fr)

### ARSLA 3 : ELUCIDATING THE FUNCTION OF C9ORF72 IN ALS

de Calbiac H, Campanari M-L, Charlet-Bergeran N, Ciura S, Kabashi E  
ICM and Imagine Institutes, UMR 1163 INSERM

The most common genetic cause of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) is the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion (HRE) in the regulatory region of the C9orf72 gene. Our team has shown that haploinsufficiency of C9orf72 at the transcript level contributes to disease pathogenesis. Reduced C9orf72 transcript levels are observed in ALS-FTD patients in the pathological brain samples and lymphoblastoid cell lines as it has been reported in inducible pluripotent stem cell derived neurons obtained from patients. Similarly, lowering the C9orf72 expression through a knock-down approach led to reduced swimming parameters and deficits at the axonal projections from motor neurons in zebrafish.

To determine whether gain of function properties are observed, we expressed Dipeptide Repeats (DPRs) that are observed in patients due to HRE translation in zebrafish. We developed for the first time a vertebrate model which combines both gain and loss of function by the concomitant expression of DPRs and knock down of the zebrafish orthologue of C9orf72. We demonstrate that loss of function of C9orf72 is essential to trigger DPR accumulation, resulting in motor neuron degeneration and paralysis *in vivo*. These results indicate that gain and loss of function act in common pathogenic mechanisms to synergize the C9orf72 HRE pathogenicity, and need to be addressed to treat successfully ALS and FTD.

**Contact** : [Edor.kabashi@icm-institute.org](mailto:Edor.kabashi@icm-institute.org)

### ARSLA 4 : RÉGULATION DE LA CAPACITÉ MOTRICE PAR TMEM16F, UN CANAL CHLORURE EXPRIMÉ DANS LES MOTONEURONES. QUEL IMPACT POUR LA SLA ?

Soulard C. (1), Salsac C. (1), Mouzat K. (1)(2), Hilaire C. (1), Saoudi A. (1), Denus M. (1), Lumbroso S. (1) (2), Raoul C. (1), Scamps F. (1)

(1) INSERM - U1051, Montpellier, France, (2) CHU de Nîmes, France.

Les processus pathologiques sous-jacents à la SLA sont multifactoriels. Parmi eux, l'excitabilité du motoneurone et l'homéostasie calcique constituent des participants majeurs de la progression de la SLA. Nous avons identifié que *Tmem16f*, un gène codant pour le canal chlorure activé par le calcium, est exprimé dans les motoneurones. In situ, TMEM16F a une expression très spécifique dans les motoneurones  $\alpha$  de la moelle épinière au niveau des synapses cholinergiques C-bouton recrutées lors d'un effort intense. L'analyse comportementale des souris TMEM16F<sup>-/-</sup> met en évidence des déficiences motrices uniquement lors d'un effort de forte intensité. Les analyses électrophysiologiques sur des tranches de moelle épinière montrent, d'une part, que la stimulation muscarinique est plus importante sur les motoneurones à haut seuil de recrutement (FF), puis à seuil intermédiaire (FR) et ineffective sur les motoneurones à bas seuil de recrutement (S). D'autre part, l'absence de TMEM16F augmente spécifiquement le seuil de recrutement des motoneurones FF et réduit modérément les effets excitateurs de la stimulation cholinergique. Durant la progression de la SLA, les motoneurones dégèrent de manière ordonnée suivant leur sous-type en commençant par les FF puis les FR et enfin tardivement les S. Compte tenu du rôle de TMEM16F dans le recrutement de l'excitabilité des motoneurones FF, nous avons généré des souris SOD<sup>G93A</sup> perte de fonction pour TMEM16F dont l'analyse sur l'âge d'apparition des premiers symptômes, la vitesse de progression de la maladie ou la survie est en cours. En conclusion, nos résultats démontrent que TMEM16F est un régulateur du seuil d'excitabilité des motoneurones FF et donc de la capacité locomotrice intense dont la modulation pourrait impacter significativement la progression de la SLA. La réponse à cette question repose en particulier sur des stratégies d'exploration fonctionnelle d'isoformes perte ou gain de fonction de TMEM16F.

**Mots Clés** : SLA, TMEM16F, C-bouton

**Remerciements/Financements** : ARSLA, AFM, ANR, INSERM, Université de Montpellier, CBS2

**Contact** : [claire.soulard@inserm.fr](mailto:claire.soulard@inserm.fr)

## ARSLA 5 : ROLE OF FUS IN POST SYNAPTIC NEUROMUSCULAR JUNCTION DIFFERENTIATION

*Picchiarelli G. (1), Higelin J. (4), Mersmann S. (2), Dieterlé S. (1), Goy M.A. (1), Scekcic-Zahirovic J. (1), San Juan Ruiz I. (1), Lagier-Tourenne C. (3), Demestre M. (4), Storkebaum E. (2), Dupuis L. (1)*

(1) INSERM U1118, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de médecine – Strasbourg ; (2) Molecular neurogenetics laboratory, Max-Planck Institute - Muenster, Germany ; (3) Massachusetts General Hospital - Boston USA ; (4) Institute of Molecular and Cellular Anatomy - Ulm, Germany.

In innervated muscle fibers, acetylcholine receptor (AChR) subunit genes are selectively expressed in subsynaptic nuclei. This phenomenon is mediated by binding of neural agrin to its postsynaptic receptor Lrp4, leading to activation of MuSK and the Ets transcription factor Erm. Neuromuscular junction (NMJ) pathology is considered an early event in the pathogenesis of the motor neurodegenerative disorder amyotrophic lateral sclerosis (ALS), yet there is currently no direct link between NMJ establishment pathways and ALS-related gene mutations. The most severe forms of ALS carry heterozygous mutations in *FUS*, which encodes a DNA/RNA-binding protein involved in gene expression regulation. Here, we report NMJ morphology defects in a knock-in *Fus*-ALS mouse model. Newborn homozygous *Fus* mutant mice displayed predominantly postsynaptic NMJ defects whereas adult heterozygous *Fus* mutant mice displayed constitutively smaller neuromuscular endplates, that denervate ahead of motor neuron cell bodies, consistent with a 'dying-back' mechanism of motor neuron degeneration. Importantly, FUS was enriched in subsynaptic nuclei and this enrichment depended on innervation and was perturbed in heterozygous *Fus* mutant mice. Mechanistically, FUS binded to the promoter region of AChR subunit genes and stimulated their transcription. Moreover, we provide evidence that FUS is required for Erm-dependent induction of AChR expression in response to neural agrin, and *vice versa*, Erm was required for FUS to stimulate AChR expression. In iPSC-derived myotube cultures and motor neuron/myotube co-cultures from *FUS*-ALS patients, endplate maturation was impaired and AChR expression reduced, underscoring the potential relevance of our findings for human *FUS*-ALS. Finally, in motor neuron/myotube co-cultures, ALS-mutant FUS was intrinsically toxic to both motor neurons and myotubes. Together, our findings reveal a key role for FUS in regulating selective expression of AChR genes in subsynaptic nuclei and indicate that intrinsic toxicity of ALS-mutant FUS in muscle may contribute to dying-back motor neuronopathy in *FUS*-ALS.

**Keywords** : ALS, FUS, neuromuscular junction

**Acknowledgements** : Max Plank institute, Ulm University, UCSD, IGMC, ALSRLA, Fondation Thierry Latran, Frick foundation for ALS research, AFM telethon, ALS association, Strasbourg University, Fond'Action Alsace.

**Contact** : [gina.picchiarelli@etu.unistra.fr](mailto:gina.picchiarelli@etu.unistra.fr)

## SESSION 3 : BIOMARQUEURS ET THÉRAPIES DANS LES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

- Conférence invitée

### **THE CONTRIBUTION OF NEUROIMAGING TO ALS RESEARCH: PRESYMPTOMATIC PATHOLOGY, PROPAGATION, EXTRA-MOTOR CHANGES, BIOMARKERS**

Peter Bede

Trinity College, Dublin

Computational neuroimaging offers unrivalled insights into phenotype-defining metabolic, functional and structural changes in vivo, and has contributed considerably to our understanding of presymptomatic, genotype-associated and longitudinal changes in ALS. The pathological substrates of bulbar dysfunction and motor disability have been successfully mapped to their somatotopic representations in the motor system. Neuroimaging in ALS has also enabled the characterisation of extra-motor changes in striatal, thalamic, cerebellar and frontotemporal regions which supports the accruing clinical evidence of extrapyramidal, cognitive and behavioural deficits. Robust, multi-timepoint longitudinal imaging studies have elucidated anatomical patterns of propagation and pave the way for the development of accurate prognostic indicators. In addition to the academic contribution of the neuroimaging to ALS research, a number of practical diagnostic, monitoring and prognostic protocols have now also been developed to aid individualised patient care. Academic and clinical advances will be illustrated by the clinico-radiological analyses of the ALS neuroimaging repository of Trinity College Dublin.

**Keywords** : Biomarkers, MRI, Neuroimaging

**Contact** : [pbede@tcd.ie](mailto:pbede@tcd.ie)

**Address** : Peter Bede, Associate Professor, Academic Unit of Neurology, Room 5.43B, Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublin, 152-160 Pearse Street, Dublin 2, Ireland, [bedepeter@hotmail.com](mailto:bedepeter@hotmail.com)

- Présentations sélectionnées à partir de l'appel à communication

### **3.1. ACCUMULATION DE SODIUM ET ALTERATION DE LA CONNECTIVITE CEREBRALE DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : UNE ETUDE EN IRM SODIUM ET IMAGERIE DE DIFFUSION**

*Fortanier E. (1, 2), Grapperon A.M. (1, 2), Le Troter A. (2), Ridley B. (2), Verschueren A. (1, 2), Maarouf A. (2), Guye M. (2), Ranjeva J.P. (2), Attarian S. (1), Zaaraoui W. (2)*

(1) Centre de référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA, APHM, CHU Timone – Marseille; (2) Aix Marseille Université, CNRS, CRMBM, Marseille.

**Introduction** : L'IRM cérébrale du sodium permet de mesurer l'accumulation de sodium reflétant de manière précoce la défaillance énergétique au cours de la neurodégénérescence. L'analyse de la connectivité structurale à partir de l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) permet, elle, d'identifier les régions cérébrales les plus connectées. L'objectif de cette étude est de voir si l'accumulation intracérébrale de sodium chez les patients SLA suit un pattern particulier en lien avec une réorganisation du connectome.

**Méthodes** : 22 patients SLA et 21 sujets sains ont eu une IRM 3T avec une séquence d'imagerie sodium, une imagerie anatomique de haute résolution et une séquence DTI. Les images quantitatives ont été générées et une analyse voxel par voxel a été réalisée pour topographier les accumulations de sodium chez les patients par rapport aux témoins. La connectivité structurale a été évaluée en utilisant la théorie des graphes appliquée aux données du DTI, afin d'identifier les réseaux les plus connectés (Rich Club).

**Résultats** : Le Rich Club des patients était très différent des témoins, témoignant d'une réorganisation de la connectivité cérébrale. Certains nœuds ont disparu chez les patients, comme les gyrus précentral et postcentral, et d'autres sont apparus, en particulier dans les régions pariéto-occipitales. Une accumulation de sodium chez les patients a été noté au niveau de 3 nœuds ( $p < 0.01$ ) : les sillons péricalleux gauche et droit et le sillon central.

**Discussion** : Les résultats de connectivité sont concordants avec l'analyse de l'accumulation sodique et retrouvent une atteinte centrée sur le réseau moteur. La topographie de cette accumulation pourrait correspondre aux zones affectées dans le stade I de la classification sur les dépôts de pTDP-43. Ces résultats sont cohérents avec un modèle de propagation du processus pathologique soutenu par l'organisation du réseau neuronal. Ils devront être confirmés par une analyse individuelle et des études longitudinales.



**Mots clés** : SLA, IRM cérébrale du sodium, connectivité structurale

**Remerciements/financements** : cette étude a été financée par l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AORC junior)

**Contact** : [aude-marie.grapperon@ap-hm.fr](mailto:aude-marie.grapperon@ap-hm.fr)

### 3.2. SPINAL CORD AND BRAIN ALTERATIONS IN ADULT SPINAL-MUSCULAR ATROPHY: FROM MOTOR CORTEX TO ANTERIOR HORNS

*Querin G. (1), El Mendili M.M. (1, 2), Lenglet T. (3, 4), Debs R. (3, 4), Marchand-Pauvert V. (1), Hogrel J.Y. (5), Bede P. (1, 3, 6), Pradat P.F. (1, 3, 7)*

(1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris; (2) Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Neurology - New York, USA; (3) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre référent SLA – Paris ; (4) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service d'Explorations Fonctionnelles – Paris; (5) - Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center – Paris; (6) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College -Dublin, Ireland; (7) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital - Londonderry, United Kingdom.

**\*\*Contributed equally as senior co-authors**

**Background:** Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive lower motor neuron (LMN) disease. SMA type III and IV are adult forms typically present with progressive proximal and symmetric muscle weakness (1). While SMA is widely regarded as a pure LMN syndrome, cerebral involvement has been consistently reported in mouse models of the disease (2). The objective of this study is the comprehensive characterisation of spinal and cerebral pathology in adult forms of SMA using multimodal quantitative imaging and standardised clinical assessments.

**Methods:** Twenty-five type III and IV adult SMA patients and 25 age-matched healthy controls were enrolled in a prospective spinal cord (SC) and brain imaging study. Structural measures of grey (GM) and white matter (WM) involvement and diffusion parameters of WM integrity were evaluated at each cervical spinal level. Whole-brain and region-of-interest analyses were also conducted in the brain to explore cortical thickness, GM density and tract-based WM alterations.

**Results:** In the SC, considerable GM atrophy was detected between the C2-C6 vertebral levels, but no WM pathology was identified either by structural or diffusion parameters.

In the brain, no WM alterations were identified but standard voxel-based morphometry revealed multiple foci of increased GM density in SMA patients compared to controls at  $p < 0.05$ . These regions included both motor and non-motor regions. Supplementary ROI analyses highlighted a focus of increased GM density in SMA patients in the right precentral gyrus ( $p < 0.05$ ), which is anatomically consistent with the hand representation of the motor homunculus.

**Conclusions:** Adult forms of SMA are characterized by selective spinal GM atrophy with preserved spinal WM integrity. Cerebral imaging in type III and IV SMA confirms the lack of pyramidal degeneration. The observed increased GM density in the motor cortex may represent adaptive reorganisation in response to the slowly progressive LMN degeneration.

1) Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* 2008; 255(9):1400-4. doi: 10.1007/s00415-008-0929-0.

2) Wishart TM, Huang JP, Murray LM, et al. SMN deficiency disrupts brain development in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2010;19(21):4216-28. doi: 10.1093/hmg/ddq340.

**Keywords** : Adult SMA, spinal cord MRI, brain MRI.

**Acknowledgements** : We gratefully acknowledge the kindness and generosity of our patients for participating in this study, their caregivers and our control participants. This study was supported by the *Association Française contre les Myopathies* (AFM) and the *Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale* (IRME). The research leading to these results has also received funding from the program "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06. Peter Bede is supported by the Health Research Board (HRB – Ireland; HRB EIA-2017-019), the Irish Institute of Clinical Neuroscience IICN – Novartis Ireland Research Grant, and the Iris O'Brien Foundation Ireland.

**Contact** : [giorgia.querin@gmail.com](mailto:giorgia.querin@gmail.com)



### 3.3. IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES IMPLIQUÉS DANS LE MÉCANISME DE MORT CELLULAIRE DE TYPE FERROPTOTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

*Rolland A.S. (1), Devos D. (1,2), Moreau C. (2), Kyheng M.(3), Garçon G. (4), Blasco H. (5), Gelé P. (6), Lenglet T. (7), Veyrat-Durebex (5), Corcia P. (8), Dutheil M. (2), Bede P. (9,10), Jeromin A. (11), Oeckl P. (12), Otto M. (12), Meninger V. (9), Danel V. (1), Devedjian C. (2), Duce J.A. (14,15), Pradat P.F. (16)*

(1) Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, INSERM UMRS1171, CHU Lille, Centre COEN LICEND - Lille; (2) Département de Neurologie, Centre SLA, Université de Lille, INSERM UMRS1171, CHU Lille, Centre COEN LICEND, Lille; (3) Département de Biostatistiques, Université de Lille, CHU Lille, Lille; (4) Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483 IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, Lille; (5) Université François-Rabelais, Inserm U930, Laboratoire de Biochimie, CHRU de Tours – Tours; (6) CRB/CIC1403, Université de Lille – Lille; (7) APHP, Department of Neurophysiology, Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris; (8) Centre Constitutif SLA, Tours-Fédération des centres SLA Tours-Limoges, LITORALS – Tours; (9) Ramsay, Hôpital des Peupliers, Paris; (10) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College - Dublin, Ireland; (11) Quanterix, -Lexington, USA; (12) Department of Neurology, Ulm University Hospital, Oberer Eselsberg - Ulm, Germany; (13) APHP, Department of Neurology, Paris ALS Center, Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris; (14) Alzheimer's Research UK Cambridge Drug Discovery Institute, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus - Cambridge, UK; (15) Oxidation Biology Unit, The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne - Parkville, Australia; (16) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre référent SLA, Paris.

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la SLA, maladie neurodégénérative progressive du motoneurone, conduisant à la paralysie puis au décès. L'inclusion des patients à un stade avancé de la maladie dans des essais pharmacologiques, l'hétérogénéité clinique de la maladie, le manque de marqueurs spécifiques de progression de la maladie sont autant de freins au développement d'un médicament efficace et prometteur. Une stratification appropriée des patients en catégories pronostiques<sup>1</sup> ainsi qu'un ciblage des voies de signalisation dysfonctionnant dans la SLA permettrait d'envisager des essais thérapeutiques encourageants de phase II. L'identification de marqueurs biofluidiques pronostiques, spécifique de la pathogénèse de la SLA, permettrait une avancée majeure dans le traitement de la maladie. Pour ce faire, des prélèvements plasmatiques de patients SLA issus d'une grande cohorte de patients<sup>2</sup> ont été réalisés à 1, 6, 12 et 18 mois post-inclusion, en vue d'identifier de nouveaux marqueurs spécifiques de la SLA, reflétant l'intégrité neuronale, l'oxydation de l'ADN, la peroxydation lipidique, l'inflammation et le statut en fer. Parallèlement, les scores de l'ALSFRS ont été utilisés comme facteur prédictif clinique. Nos résultats montrent que les marqueurs d'intégrité neuronale, d'oxydation lipidique et de l'ADN aussi bien que le statut en fer à l'état basal, tous impliqués dans le processus de mort cellulaire de type ferroptotique, sont prédictifs du handicap à 18 mois. De plus, l'association de ces marqueurs biologiques avec les marqueurs cliniques permet une prévision précise et chiffrée du déclin fonctionnel. L'ensemble de nos résultats montre donc la nécessité de développer des biomarqueurs pronostiques impliqués dans la ferroptose et ce d'autant plus rapidement que des molécules chélatrices de fer et anti-ferroptotiques sont en développement, notamment pour la SLA.

#### **Références :**

Westeneng HJ et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis : development and validation of a personalised prediction model, *Lancet Neurol*, (2018), **17** : 423-33

Lenglet T et al. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis, *Eur J Neurol.*, (2014), **21** : 529-36

**Mots clés :** biomarqueur, ferroptose, neuroprotection

**Remerciements/ financements :** ARSLA

**Contact :** [annesophie.rolland@chru-lille.fr](mailto:annesophie.rolland@chru-lille.fr)

### 3.4. EFFET NEUROPROTECTEUR DU LYSAT PLAQUETTAIRE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

*Gouel F. (1), Timmerman K. (1), Dutheil M. (1), Jonneaux A. (1), Laloux C. (1,3), Moreau C. (2), Danel V. (2), Bordet R. (1), Devedjian J.C. (1), Devos D. (1,2)*

(1) Département de Pharmacologie médicale, INSERM UMRS 1171, Université de Lille, CHU de Lille, Lille; (2) Département de Neurologie, Université de Lille, CHU de Lille – Lille; (3) Plateforme d'exploration fonctionnelle, SFR DN2M, CHU de Lille – Lille.

L'incapacité de ralentir la progression de maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA) presse au développement d'approches thérapeutiques alternatives pouvant apporter neuroprotection, neurorestauration ou neurogenèse. A cette fin, notre équipe développe depuis 5 ans une nouvelle biothérapie, basée sur le potentiel neuroprotecteur des lysats plaquettaires (LP). En effet, plusieurs études ont montré le bénéfice de ces lysats en médecine régénérative [1], mais aussi dans des modèles murins d'ischémie cérébrale [2]. Nos premiers résultats *in vitro* montrent que les lysats plaquettaires protègent fortement les motoneurones de différentes toxines, et que cette protection implique spécifiquement la voie Akt. Ce potentiel n'est pas restreint aux neurones moteurs, les lysats protégeant aussi les neurones dopaminergiques *in vitro* [3]. Nous avons donc cherché à déterminer les éléments neuroprotecteurs au sein du lysat, notamment le rôle des facteurs neurotrophiques (pNTFs) naturellement abondants dans les plaquettes. Pour ce faire, le LP a été fractionné selon la taille et le potentiel protecteur de ces fractions a été testé *in vitro*. De façon surprenante, la fraction inférieure à 3 KDa protège autant que le LP et implique également spécifiquement la voie Akt. Ces résultats suggèrent que des éléments plaquettaires autres que les pNTFs sont responsables du fort potentiel de protection de la fraction 3KDa. Les propriétés du LP ont également été étudiées *in vivo* chez les souris SOD1<sup>G86R</sup>. Les administrations ont été effectuées par ICV intermittent pour le LP dilué à 1g/L ou par voie intranasale pour la fraction 3KDa, à raison de 3 fois par semaine. Nos résultats montrent un bénéfice majeur du traitement sur l'apparition des symptômes et sur la survie des souris SOD1. L'ensemble de nos données *in vitro* et *in vivo* suggère le fort potentiel thérapeutique des lysats plaquettaires chez les patients atteints de SLA.

[1] Burnouf T et al. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev.* 2013, 27(2):77-89.

[2] Hayon Y et al. Platelet lysates stimulate angiogenesis, neurogenesis and neuroprotection after stroke. *Thromb Haemost.* 2013, 110(2):323-30.

[3] Gouel F 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.* 2017, 11(11):3236-3240.

**Mots clés** : lysat plaquettaire, neuroprotection, biothérapie

**Remerciements** : ARSLA

**Contact** : [flore.gouel@gmail.com](mailto:flore.gouel@gmail.com)

### 3.5. INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DES GANGLIOSIDES COMME STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS DES FORMES GÉNÉTIQUES DE MALADIES DU MOTONEURONE

*Boutry M. (1), Branchu J. (1), Pujol C. (1), Durr A. (1), Colsch B. (2), Mochel F. (1), El Hachimi K. (1), Stevanin G. (1), Darios F. (1)*

(1) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – Paris; (2) Laboratoire d'Etude du Métabolisme des Médicaments, CEA, INRA, Université Paris Saclay - Gif-sur-Yvette.

Les mutations du gène *SPG11* sont responsables de la forme la plus fréquente de paraplégie spastique héréditaire à transmission autosomique récessive, mais également de formes rares de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ou de formes juvéniles de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les symptômes moteurs observés chez les patients sont dus à une dégénérescence des motoneurones corticaux et spinaux. Il n'existe à ce jour aucun traitement permettant de prévenir ou de ralentir la progression de ces symptômes. Nous avons généré un modèle murin de cette pathologie, une souris invalidée pour le gène *Spg11*. Ce modèle récapitule les principaux symptômes observés chez les patients, présente une perte des motoneurones corticaux et spinaux ainsi qu'une perte de jonctions neuromusculaires et une amyotrophie [1]. Nous avons montré que la mort neuronale est précédée par l'accumulation dans les lysosomes de certains glycosphingolipides, les gangliosides simples (GM3, GM2, GD3 et GD2). Des études sur des modèles *in vitro* ont montré que les neurones dérivés de souris *Spg11*<sup>-/-</sup> sont plus sensibles que les neurones contrôles à la toxicité induite par le glutamate et que réduire la synthèse des gangliosides a un effet neuroprotecteur dans ces conditions.

De plus, en utilisant un modèle Spg11 de poisson zèbre qui présente des troubles moteurs [2], nous avons montré que l'inhibition de la synthèse des gangliosides par un traitement pharmacologique prévient l'accumulation de gangliosides dans le cerveau de ces animaux et améliore la nage de ces poissons-zèbre. Notre étude démontre donc qu'une diminution de la synthèse des gangliosides est une stratégie thérapeutique pour les maladies du motoneurone causées par des mutations dans le gène *SPG11* [3]. D'autres études devront montrer son efficacité *in vivo* chez la souris Spg11 et permettront de tester si cette stratégie thérapeutique peut être étendue à d'autres formes de maladies du motoneurone.

[1] Branchu J, Boutry M, Sourd L, et al. Loss of spatascin function alters lysosomal lipid clearance leading to upper and lower motor neuron degeneration. *Neurobiol Dis.* 2017 ; 102:21-37

[2] Martin E, Yanicostas C, Rastetter A, et al. Spatascin and spastizin act in the same pathway required for proper spinal motor neuron axon outgrowth in zebrafish. *Neurobiol Dis.* 2012;48:299-308.

[3] BoutryM, Branchu J, Lustremant C, et al. Inhibition of lysosome membrane recycling causes accumulation of gangliosides that contribute to neurodegeneration. *Cell Reports* 2018, in press.

**Mots-clés** : Lysosomes, lipides, neurodégénérescence

**Financements** : European Research council, Agence Nationale de la Recherche, ERARE program, European Union Seventh Framework Programme-FP7

**Contact** : [frederic.darios@upmc.fr](mailto:frederic.darios@upmc.fr)

### 3.6. PULMONARY FUNCTION AND ALS STAGING SYSTEMS

*Couratier P. (1), Lautrette G. (1), Penoty M. (2), Beltran S. (2), Bakkouche S. (2), Corcia P. (2)*

(1) CRMR SLA et autres maladies du neurone moteur - Limoges; (2) CRMR SLA et autres maladies du neurone moteur – Tours.

Two staging systems have been recently validated in ALS, the King's College Staging System and the MiToS (Milan Torino Scale) functional staging system. Both systems have been shown to be complementary and allow a rapid and reliable functional assessments and comparison of treatment models. However, it remains unknown whether pulmonary function impacts or drives changes in ALS stages.

The objectives were to understand how pulmonary function is represented in each stage of the King's College Staging and MiToS Staging Systems and to determine the degree to which vital capacity (VC) correlates with survival for each stage of the two staging systems.

Patients and methods: The following variables were collected in a French cohort of ALS patients: Sex, date of birth, date of first symptoms, date of diagnosis, site of onset, ALSFRS-R, MiToS Staging System, King's College Staging System, date of death or tracheostomy, NIV indications, SVC, FVC, and familial versus sporadic ALS. Stages will be determined for each patient from time of diagnosis and every three months thereafter. SVC and FVC will also be recorded for each of these timepoints. Determination of stage were ( assessed twice by two separate blinded investigators based on the patient's electronic record. Cox proportional hazard regression models adjusted for age, gender.

Results: 559 ALS patients (sex ratio M:F 1;2; mean age at diagnosis: 64.3 yrs; 32.7% of bulbar forms; mean duration of survival  $13.4 \pm 12.8$  months) were included. Mitos and King's were correlated with SVC and FVC at first evaluation and during the evolution. According to SVC and FVC at baseline divided in 4 subclasses (<60%, 60-80%, 80-100% and > 100%), the probability of a King's stage changing was greatest than those of the Mitos between 3 and 6 months from baseline. Similar results were obtained when patients were classified stage 1 on King's staging at baseline.

Conclusion: VC at baseline is a promising prognostic factor for survival and is related to King's and Mitos staging. VC may be a surrogate of disease stage progression.

**Mots clés** : Vital capacity, King's College staging system, MiTos staging system

**Financements** : Cytokinetics

**Contact** : [philippe.couratier@unilim.fr](mailto:philippe.couratier@unilim.fr)

## Conférence « hors thème »

### **LA MALADIE DE PARKINSON EST UNE MALADIE DE L'AXE INTESTIN-CERVEAU... MAIS CE SCÉNARIO PEUT-IL S'APPLIQUER À D'AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ET EN PARTICULIER À LA SLA ?**

*Derkinderen P.*

Inserm U1235 et service de neurologie, Nantes

Il est désormais bien établi que la maladie de Parkinson n'est pas seulement une maladie du mouvement et du système nerveux central mais aussi une maladie digestive et du système nerveux entérique. La quasi-totalité des patients parkinsoniens ont en effet des troubles digestifs ainsi que des corps de Lewy dans leurs neurones entériques. Plus récemment, il a été montré que la totalité de l'axe intestin-cerveau était touché au cours de la maladie de Parkinson avec en particulier une dysbiose, une inflammation intestinale et des anomalies de la barrière digestive. Ceci a conduit certains auteurs à proposer un scénario semblable pour l'ensemble des maladies neurodégénératives. Nous verrons que cela n'est pas si simple.

## Table ronde

### CELLULES SOUCHES ET MALADIES DU NEURONE MOTEUR

#### **USE OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS FOR NEUROMUSCULAR DISEASES**

*Tahraoui J. (1), Merien A. (1), Gide J. (2), Come J. (2), Januel C. (1), Mouilleau V. (1), Nédelec S. (3), Baghdoyan S. (1), Martinat C. (1,2)*

(1) INSERM/ UEVE UMR 861, Paris Saclay Univ I-STEM 91100 Corbeil-Essonnes, France ; (2) CECS/AFM, I-STEM, 91100 Corbeil-Essonnes, France (3) Institut du Fer à Moulin, 75013 Paris, France

Disease-specific human pluripotent stem cells, from embryonic origin or derived from reprogramming somatic cells, offer the unique opportunity to have access to a large spectrum of disease-specific cell models. Due to their ability of self-renewal and differentiation into various tissues affected in each pathological condition, the development of these human disease-specific pluripotent stem cells provide new insights in pathological mechanisms implicated in human diseases for which, accessing homogenous affected tissues is often challenging. These new disease-specific cellular models also open new perspective for drug discovery. Validating this concept, we demonstrated that human pluripotent stem cells and derivatives which, express the causal mutation implicated in the Myotonic Dystrophy type 1 (DM1), offer pertinent disease-cell models, applicable for a wide systemic analysis ranging from mechanistic studies to therapeutic screenings. Thus, our results identified the possibility to repurposing metformin, the most commonly prescribed drug for type 2 diabetes, for DM1.

We are now extending our approach to another incurable neuromuscular disease, spinal muscular atrophy (SMA). Based on our recent development allowing the efficient and robust conversion of human pluripotent stem cells into affected spinal motor neurons and non- affected cranial motor neurons, our objective is to deepen the mechanisms involved in the specific degeneration of spinal motor neurons in SMA as well as the miscommunication of these neurons with their muscular target.

**Mots clés** : Human pluripotent stem cells, disease modeling, drug screening

**Contact** : Cécile Martinat, [cmartinat@istem.fr](mailto:cmartinat@istem.fr)

## MODÉLISATION DE LA SLA SUR CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES (iPSC)

Bohl D.

ICM, Inserm U 1127 – CNRS UMR-7225 – Sorbonne Université

La technologie des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC) a été développée il y a maintenant plus de 10 ans et depuis lors elle a permis de générer de nombreux modèles d'étude de maladies humaines et notamment de maladies neurodégénératives pour lesquelles il est impossible d'avoir accès à des tissus neuraux par biopsies. À ce jour, une vingtaine d'articles scientifiques a été publiée décrivant des modèles pour étudier la SLA. Des modèles iPSC ont ainsi été développés à partir de cellules de patients porteurs de différentes mutations génétiques sur des gènes responsables de SLA (SOD1, C9ORF72, TARDBP, FUS...) et des cellules de patients présentant des formes sporadiques de SLA. Des protocoles ont été mis au point pour obtenir des motoneurons à partir de ces iPSC et la majorité des études s'est focalisée sur les motoneurons spinaux. Lors de cette présentation, je détaillerai les différents modèles iPSC, les cellules étudiées, et les analyses phénotypiques et moléculaires réalisées pour mieux comprendre la SLA. A ce jour il existe presque autant de protocoles pour générer des motoneurons que de publications et les analyses sont réalisées à des temps de culture variable, rendant les comparaisons entre les études encore difficile. Néanmoins, cette technologie permet d'étudier des motoneurons humains et de réaliser des études complémentaires aux études faites avec d'autres approches cellulaires in vitro, sur les tissus post-mortem et chez des modèles animaux. Elle est d'autant plus sous les projecteurs que les patients sont impliqués directement et de ce fait on en attend beaucoup. Mais, il ne faut pas oublier que cet outil a ses limites comme tout modèle et que encore beaucoup reste à faire en terme d'analyses de ces modèles et de validation en tant que cellules humaines pour cribler des molécules thérapeutiques.

**Mots clés** : iPSC, modèles SLA, mécanismes.

**Contact** : [delphine.bohl@icm-institute.org](mailto:delphine.bohl@icm-institute.org)

## CELLULES SOUCHES ET TRAITEMENT DE LA SLA

Camu W.

Centre de référence sur la SLA, CHU et Université de Montpellier, INSERM U1051.

La SLA est une maladie dégénérative dévastatrice dont la pathogénèse n'est pas encore connue de façon détaillée. Des phénomènes non autonomes cellulaires semblent impliqués, un mécanisme de type prion est de plus en plus évoqué pour en expliquer la diffusion progressive et inexorable.

À ce jour seule une molécule, le riluzole, a pu grâce à deux études randomisées en double-aveugle, démontrer son efficacité pour réduire le taux de décès à 18 mois de façon significative. Plusieurs molécules sont en développement et certaines ont présenté des résultats préliminaires encourageants, de même que certaines approches utilisant les cellules souches.

Pourquoi utiliser les cellules souches dans la maladie alors que la pathogénèse demeure obscure ? Ces cellules ne seraient-elles pas vouées à la destruction par un mécanisme pathogène local de toute façon ? Le paradigme des études a en fait changé avec les années et permet de prendre en compte cet aspect.

Les premières études, la première publiée en 2003, avaient pour but de « remplacer » les neurones déficients. La démonstration de l'aspect non autonome cellulaire de la mort cellulaire dans la SLA a rendu une approche plus globale nécessaire. Les études actuelles et à venir essaient non pas de remplacer le tissu atteint, mais tentent d'influer sur les paramètres de la neuro inflammation ou sur la synthèse de neurotransmetteurs.

Pour autant, à ce jour rien de positif n'a encore été publié. Un des gros écueils de ces travaux : leur méthodologie qui reste « frileuse », trop souvent en ouvert, sans randomisation, limitant ainsi de fait leur impact. Il n'en reste pas moins que le champ thérapeutique offert par cette approche est prometteur car il bénéficie des technologies nouvelles en termes de thérapie cellulaire. D'autres approches thérapeutiques, via la thérapie génique, semblent également prometteuses. Nous présenterons les aspects actuels et historiques de l'utilisation des cellules souches dans la SLA et discuterons les avantages et inconvénients des différentes thérapies à venir.

**Mots clés** : cellules souches, traitement, pathogénèse

**Contact** : [w-camu@chu-montpellier.fr](mailto:w-camu@chu-montpellier.fr)



## SESSION POSTERS

### P01 : TDP-43 REGULATES ACHE EXPRESSION AND ACTIVITY: POSSIBLE IMPLICATION IN ALS

*Campanari M.L. (1), Ciura S. (1), Kabashi Edor (1)*

(1) Sorbonne Université, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Université de Paris 06, Unité Mixte 75, INSERM1127, CNRS UMR 7225, ICM - Paris.

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) is an RNA-binding protein, ubiquitously expressed, mainly localized in the nucleus, where it is implicated in several steps of RNA metabolism [1]. Since TDP-43 is associated with a spectrum of neurodegenerative diseases, it is crucial to identify potential targets that could unravel disease onset and progression. A major hypothesis in ALS research is the “distal axonopathy” with pathological changes occurring at the neuromuscular junctions (NMJs), at very early stages of the disease before onset of clinical symptoms [2]. In this region, Acetylcholine action is controlled by Acetylcholinesterase (AChE), one of the most multi-faceted enzymes with a wide range of vital functions,[3]. Despite the cholinergic system deficits are common pathological hallmark in various neurodegenerative diseases, little is known about the implication of AChE in ALS. Here we describe for the first time, AChE as possible gene controlled by TDP-43. In fact, TDP-43 knockdown in zebrafish causes the decrease of AChE activity, RNA and protein levels. Also, the reduced motor performances are accompanied by deficits at the NMJ level, where AChRs the regular clustering is lost, as well as their innervation. Importantly, human TDP-43 rescues AChE KD as well as AChE overexpression reduces phenotypic features observed upon TDP-43 LoF, with amelioration of post- and pre-synaptic deficits at the NMJ. Finally, we propose a TDP43 splicing-mediated regulation on AChE through SRSF2 and SRSF1 in SH-SY5Y cells line. This finding might be particularly interesting since level of SRSF2 are higher in muscle from ALS human biopsy and could explain the decrease of AChE content at the NMJ, as well as the increase of released enzyme in ALS plasma and CSF.

In conclusion, our results reveal a new regulatory pathway for AChE through the interaction with TDP-43 and open avenue in the comprehension of NMJ dysfunctions in ALS.

**Références :** [1].Lattante, S., Rouleau, G. A., & Kabashi, E. TARDBP and FUS Mutations Associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis: Summary and Update. *Human Mutation*, 2013; 34(6): 812–826. [2] Moloney, E. B., de Winter, F., & Verhaagen, J. ALS as a distal axonopathy: molecular mechanisms affecting neuromuscular junction stability in the presymptomatic stages of the disease. *Frontiers in Neuroscience*, 2014; 8: 252. [3].Campanari, M.-L., García-Ayllón, M.-S., Ciura, S., Sáez-Valero, J., & Kabashi, E. Neuromuscular Junction Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Reassessing the Role of Acetylcholinesterase. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2016; 9: 160.

**Keyword :** Acetylcholinesterase (AChE), TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), neuromuscular junction (NMJ)

**Acknowledgments:** This work was supported by Atip/Avenir from Inserm, Career Integration Grant (Marie Curie Actions), E-rare ERA-NET program, AFM, ARSLA, France-Alzheimer association and the program “Investissements d'avenir” ANR-10-IAIHU-06, Fondation Cognacq-Jay.

**Contact :** [maria.campanari@icm-institute.org](mailto:maria.campanari@icm-institute.org)

### P02 : LOSS OF MICOS COMPLEX INTEGRITY AND MITOCHONDRIAL DAMAGE, BUT NOT TDP-43 MITOCHONDRIAL LOCALISATION, ARE LIKELY ASSOCIATED WITH SEVERITY OF CHCHD10-RELATED DISEASES

*Genin E.C. (1), Bannwarth S. (1), Lespinasse F. (1), Ortega-Vila B. (2), Fragaki K. (1), Itoh K. (3), Villa E. (4), Lacas-Gervais S. (5), Jokela M. (6,7), Auranen M. (8), Ylikallio E. (8), Mauri-Crouzet A. (1), Tynnismaa H. (9), Vihola A. (10), Augé G. (1), Cochaud C. (1), Sesaki H. (3), Ricci J.E. (4), Udd B. (6,10), Vives-Bauza C. (2), Paquis-Flucklinger V. (1)*

(1) Université Côte d'Azur, Inserm, CNRS, IRCAN, CHU de Nice – Nice; (2) Research Health Institute of Balearic Islands (IdISB)-Research Unit, Son Espases, University Hospital – Spain; (3) Department of Cell Biology, Johns Hopkins University Scholl of Medicine - Baltimore, USA; (4) Université Côte d'Azur, Inserm, C3M – Nice; (5) Université Côte d'Azur, Centre Commun de Microscopie Appliquée - Nice; (6) Neuromuscular Research Center, Tampere University and University Hospital - Tampere, Finland; (7) Department of Clinical Neurosciences, Turku University Hospital and University of Turku - Turku, Finland; (8) Research Programs Unit, Molecular Neurology, University of Helsinki and Clinical Neurosciences, Neurology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital - Helsinki, Finland; (9) Research Programs Unit, Molecular Neurology, University of Helsinki - Helsinki, Finland; (10) Folkhälsan Institute of Genetics and Department of Medical Genetics, Haartman Institute, University of Helsinki - Helsinki, Finland.

Following the involvement of CHCHD10 in FrontoTemporalDementia-Amyotrophic Lateral Sclerosis (FTD-ALS) clinical spectrum, a founder mutation (p.Gly66Val) in the same gene was identified in Finnish families with late-onset spinal motor neuronopathy (SMAJ). SMAJ is a slowly progressive form of spinal muscular atrophy with a life expectancy within normal range. In order to understand why the p.Ser59Leu mutation, responsible for severe FTD-ALS, and the p.Gly66Val mutation could lead to different levels of severity, we compared their effects in patient cells. Unlike affected individuals bearing the p.Ser59Leu mutation, patients presenting with SMAJ phenotype have neither mitochondrial myopathy nor mtDNA instability. The expression of CHCHD10S59L mutant allele leads to disassembly of mitochondrial contact site and cristae organizing system (MICOS) with mitochondrial dysfunction and loss of cristae in patient fibroblasts. We also show that G66V fibroblasts do not display the loss of MICOS complex integrity and mitochondrial damage found in S59L cells. However, S59L and G66V fibroblasts show comparable accumulation of phosphorylated mitochondrial TDP-43 suggesting that the severity of phenotype and mitochondrial damage do not depend on mitochondrial TDP-43 localization. The expression of the CHCHD10G66V allele is responsible for mitochondrial network fragmentation and decreased sensitivity towards apoptotic stimuli, but with a less severe effect than that found in cells expressing the CHCHD10S59L allele. Taken together, our data show that cellular phenotypes associated with p.Ser59Leu and p.Gly66Val mutations in CHCHD10 are different; loss of MICOS complex integrity and mitochondrial dysfunction, but not TDP-43 mitochondrial localization, being likely essential to develop a severe motor neuron disease.

**Key words** : CHCHD10, SMAJ, mitochondria

**Acknowledgements** : This work was made possible by grant from the ANR (N°16-CE16-0024-01).

**Contact** : [emmanuelle.genin@unice.fr](mailto:emmanuelle.genin@unice.fr)

### **P03 : IMPACT DU RECEPTEUR SIGMA-1 DANS LA SCLEROSE LATERAL AMYOTROPHIQUE : ETUDE GENETIQUE CHEZ LA DROSOPHILE**

*Khalil B. (2), Couly S. (1), Taurinya L. (1), Maurice T. (1), Liévens J.C. (1)*

(1) Université de Montpellier, Inserm U1198 MMDN - Montpellier et EPHE – Paris; (2) Department of Neuroscience, Mayo Clinic Florida - Jacksonville, USA.

Les contacts (MAMs) entre les membranes du réticulum endoplasmique (RE) et les mitochondries représentent des domaines hautement fonctionnels régulant le métabolisme énergétique mitochondrial. Lors d'un stress, la protéine chaperon Sigma-1 (S1R) active le canal récepteur à l'IP3 situé au niveau des MAMs et augmente ainsi le transfert de calcium du RE vers les mitochondries. Il a été proposé que TDP43 perturbe le fonctionnement des MAMs. En particulier, nous avons montré que TDP43 diminue l'expression de la Mitofusine, protéine régulant la morphologie des mitochondries et leur attachement au RE. Dans ce contexte, nous avons voulu déterminer si S1R peut avoir un impact sur le phénotype lié à TDP43. D'autre part, un variant de S1R (S1R<sup>E102Q</sup>) a été rapporté chez quelques patients familiaux atteints de la SLA. Cependant, l'impact de S1R<sup>E102Q</sup> n'a pas encore été exploré *in vivo*. Nous proposons d'utiliser des modèles chez la drosophile pour mieux cerner l'importance de S1R dans la SLA. Les résultats préliminaires indiquent que la surexpression de S1R améliore les performances locomotrices des drosophiles exprimant TDP43 sauvage ou muté. Ceci est corrélé à une récupération des taux d'ATP et une meilleure résistance au stress oxydant. A l'inverse, l'expression de S1R<sup>E102Q</sup> seule engendre une activité locomotrice moindre des drosophiles associée à une réduction des taux d'ATP. L'analyse cellulaire sur les neurones moteurs est en cours. Nos données suggèrent que S1R pourrait être une cible thérapeutique d'intérêt.

**Mots clés** : Tar DNA-binding protein 43 kDa, Sigma-1 récepteur, mitochondrie,

**Financement** : ce travail est financé par l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres Maladies du Motoneurone

**Contact** : [jean-charles.lievens@umontpellier.fr](mailto:jean-charles.lievens@umontpellier.fr)

#### **P04 : ASSESSING THE CELL-AUTONOMOUS VERSUS NON-CELL AUTONOMOUS EFFECTS OF THE GENETIC ABLATION OF SOD1G37R ON CORTICOSPINAL MOTOR NEURONS SURVIVAL IN VIVO**

*Scekic-Zahirovic J. (1), Fischer M. (1), Rouaux C. (1)*

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

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is clinically characterized by the progressive degeneration of corticospinal motor neurons (CSMN/upper motor neurons) and bulbar and spinal motor neurons (MN/lower motor neurons). Yet, CSMN and MN are not the only neuronal populations affected in ALS, and other neural populations, *i.e.* glial cell types, are involved in disease onset and progression. Indeed *SOD1*<sup>G37R</sup> excision selectively from the MN slows early disease progression, while *SOD1*<sup>G37R</sup> excision selectively from the microglia slows late disease progression [1] indicating the co-occurrence of cell-autonomous and non-cell autonomous effects on MN survival. In addition, non-cell autonomous effects do not equally affect neuronal populations, and while MN are vulnerable neighbouring spinal neurons are resistant [2].

Whether such cell-intrinsic and extrinsic effects of mutant *SOD1* gene on CSMN survival exist remains to be investigated. To address this question, we generated a mouse model overexpressing the mutant *SOD1*<sup>G37R</sup> transgene ubiquitously except in the CSMN and other related subcerebral projection neurons of the cortical layer V. To do so, we crossed the *FloxedSOD1*<sup>G37R</sup> mice [1] to the *Crym-CreER*<sup>T2</sup> mice that we recently developed.

We first confirmed by series of retrograde labelling that *FloxedSOD1*<sup>G37R</sup> animals recapitulate progressive CSMN degeneration. Next, we verified that CRE-expression and CRE-mediated recombination fully recapitulate CRYM expression within the cerebral cortex, and their absence from the MN and glial cell types. We then assessed the ability of *Crym-CreER*<sup>T2</sup> animals to selectively excise *SOD1*<sup>G37R</sup> expression from cells of interest.

Currently, animals are longitudinally followed for survival, motor behaviour and histological analysis. Altogether these on-going experiments are intended to help understanding whether *i)* CSMN degeneration is cell-autonomous or non-cell autonomous, *ii)* whether CSMN-selective genetic ablation of a toxic *SOD1* mutant form has positive repercussion on MN survival and NMJ integrity, and *iii)* is sufficient to delay or prevent appearance and progression of the motor symptoms.

**References** : [1] Boillee, S. *et al.* Onset and Progression in Inherited ALS Determined by Motor Neurons and Microglia. *Science* **312**, 1389–1392 (2006). [2] Di Giorgio, F. P., Boulting, G. L., Bobrowicz, S. & Eggan, K. C. Human Embryonic Stem Cell-Derived Motor Neurons Are Sensitive to the Toxic Effect of Glial Cells Carrying an ALS-Causing Mutation. *Stem Cell* **3**, 637–648 (2008).

**Key words** : Cell-autonomous effects, corticospinal motor neurons, *CrymCreER*<sup>T2</sup> mice

**Acknowledgments** : Ces travaux ont été financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon et une ERC Starting Grant (CR).

**Contact** : [jelena.scekic-zahirovic@etu.unistra.fr](mailto:jelena.scekic-zahirovic@etu.unistra.fr)

#### **P05 : PERINUCLEAR ACCUMULATION AND MICROPARTICLE SECRETION OF SOD1 IN SPORADIC ALS MYOTUBES**

*Milla V. (1), Le Gall L. (1,2), Mariot V. (3), Vijayakumar G. (1), Pradat P.F. (1,4), Dumonceaux J. (3), Duddy W.J. (1), Duguez S. (1)*

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University - Londonderry, UK; (2) Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS974 UPMC/INSERM/FRE 3617/AIM – Paris; (3) Great Ormond Street Institute of Child Health, University College - London, UK. (4) Département des Maladies du Système Nerveux, APHP Hôpital Pitie-Salpetrier - Paris.

ALS is associated with muscle atrophy and mitochondrial dysfunction. While the mechanisms of pathogenesis and spread of disease in the body remain unknown, several lines of evidence indicate: (1) the involvement of muscle, and (2) a prion-like effect, with the transmission of misfolded proteins being responsible for the propagation of clinical manifestations throughout the body. The antioxidant Cu, Zn superoxide dismutase 1 (SOD1) has been shown to aggregate in affected neurons of sporadic Amyotrophic lateral sclerosis (sALS) patients. In the current study, we are investigating whether SOD1 (1) is aggregated in muscle cells from sALS patients, and (2) can be carried to neighboring cells through vesicles and affect their metabolism. For this purpose, we worked with human muscle stem cells extracted from fresh sALS muscle biopsies (n=5 per group). None of the patients had SOD1 mutations. We observed an accumulation of SOD1 around the nuclei of sALS myotubes (28,47% in ALS vs 3,4% in cont; \*, P=0.011). Interestingly, these SOD1 aggregates co-localized with the mitochondria, and could thus affect the cell metabolism.

On the other hand, SOD1 aggregates rarely co-localized with the exosomal marker CD63 and were not detected in muscle exosomes. In addition, when ALS exosomes were added to the culture medium of healthy muscle cells expressing WT-SOD1-FLAG, no SOD1-FLAG aggregation was induced, nor an increase in cell death. These data suggest that the exosome secretion is not the main pathway for SOD1 propagation. On the other hand, SOD1 was found in secreted human muscle microparticles – plasma-membrane derived vesicles that can fuse with targeted cells. Together, these data suggest that SOD1 is affected in ALS, independent of SOD1 mutation, and may lead to mitochondrial dysfunction. These findings implicate SOD1 in cellular pathology of ALS muscles, and suggest that SOD1 aggregation in muscle is independent or downstream of exosome propagation.

**Acknowledgment** : This work was financed by TARGET-ALS (ViTAL consortium, PI: S Duguez), ARSLA (TEAM consortium, PI: S Duguez). This work was also supported by Invest NI (PI: Professor T Bjourson).

**Contact** : [Milla-V@ulster.ac.uk](mailto:Milla-V@ulster.ac.uk)

## **P06 : EXOGENOUS FUS FIBRILS ARE ABLE TO ACCUMULATE IN CORTICAL NEURONS IN MOUSE**

*Perez M (1), Polymenidou M. (2), Alberti S. (3), Dupuis L. (1), Dirrig-Grosch S. (1)*

(1) INSERM U1118 : Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de Médecine – Strasbourg ; (2) Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich - Zurich, Switzerland ; (3) Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics - Dresden, Germany.

At least 5% of ALS cases display family history, and mutations in five major genes (*TARDBP*, *FUS*, *SOD1*, *TBK1* and *C9ORF72*). ALS cases show typical proteinopathy with TDP-43 aggregates as the major lesion found. In ALS-*FUS* cases, the *FUS* protein is cytoplasmically mislocalized and forms aggregates, and such pathology is also found in a significant proportion of patients with fronto-temporal dementia. Recent pathological work suggested that TDP-43 aggregates propagate through monosynaptic tracts from motor cortex to subcortical regions. This “prion-like” hypothesis of ALS propagation is consistent with clinical and imaging data [1]. While TDP-43 recombinant fibrils could be transmitted *in vitro* in cultured neurons, no evidence that such spreading of protein aggregates occurs *in vivo* has been provided. Furthermore, there exists, to our knowledge, no evidence of *FUS* proteinopathy propagation.

The goal of the present study is to investigate this “prion-like” hypothesis for *FUS* proteinopathy. To this end, we produced recombinant *FUS*-GFP protein that formed insoluble *FUS*-GFP fibrils after 3 days of incubation at room temperature [2]. Stereotaxic injections of minute amounts of *FUS*-GFP fibrils in the cerebral cortex of wild type mice demonstrated that these fibrils persisted at injection sites at least thirty days post injection in wild type mice. GFP- immunoreactivity was consistently observed in NeuN positive cortical neurons at 3 dpi, suggesting that *FUS* fibrils are able to penetrate in mouse neurons *in vivo*. We further injected separate cohorts of wild type mice and mice carrying a truncating *Fus* knock-in mutation [3], and we found similar results, with no relevant genotype-dependent effect. Moreover, at 30 days post injection, *FUS*-GFP injected fibrils do not clearly colocalize with neurons anymore, but seems to be confined at some aggregate-like structures. We will describe the fate of these *FUS* fibrils and their potential role in recruiting endogenous *FUS* protein after injection.

Funded by the ARSLA (call 2016).

**References**: [1] Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*. 2013 Dec;9(12):708-14. [2] Patel A, Lee HO, Jawerth L, et al. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein *FUS* Accelerated by Disease Mutation. *Cell*. 2015 Aug 27;162(5):1066-77. [3] Scekic-Zahirovic J, Oussini HE, Mersmann S, et al. Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of *FUS*-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2017 Jun;133(6):887-906.

**Key words** : ALS-*FUS*; proteinopathy; prion-like

**Financement** : ARSLA

**Contact** : [mattia.perez@etu.unistra.fr](mailto:mattia.perez@etu.unistra.fr)



## **P07 : GENE TARDBP ET AGREGATION DE LA PROTEINE TDP-43 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : UN ROLE POUR LA SUMOYLATION**

*Maurel C. (1), Chami A. (1), Marouillat S. (1), Thépault R. (1), Brulard C. (1), Laumonnier F. (1), Blasco H. (1,2), Corcia P. (1,3), Andres C. R. (1,2), Vourc'h P. (1,2)*

(1) UMR U1253 iBRAIN, INSERM Université de Tours – Tours; (2) CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire – Tour; (3) CHU de Tours, Service de Neurologie –Tours.

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie caractérisée par la présence d'agrégats protéiques cytoplasmiques des motoneurones en dégénérescence. Une trentaine de gènes ont été impliqués à ce jour dans les formes familiales de la SLA.

Nous avons tout d'abord étudié par séquençage NGS ces 30 gènes dans une cohorte française de patients SLA. Parmi les variations identifiées, nous avons observé pour la première fois la présence d'une mutation hétérozygote (p.N259S) dans le domaine RRM2 (RNA recognition domain 2) de la protéine TDP-43 chez un patient présentant une forme rapide de SLA. L'expression de ce mutant de TDP-43 *in vitro* est associée à la formation d'agrégats cytoplasmiques TDP-43 positifs [1].

Les mécanismes conduisant à la formation de ces agrégats sont mal compris. Nous avons précédemment montré l'implication d'un mécanisme de modification post-traductionnel des protéines, la SUMOylation, dans la formation d'agrégats riches en protéines SOD1 mutées [2]. Nous nous sommes intéressés au rôle de ce mécanisme dans la formation des agrégats TDP-43 positifs présents chez plus de 90% des patients SLA. De manière très intéressante, nous avons observé que les cellules surexprimant une protéine TDP-43 mutée pour son unique site de SUMOylation, GFP-TDP43<sup>K136R</sup>, présentaient des agrégats protéiques nucléaires alors que les agrégats TDP-43 positifs sont normalement cytoplasmiques. La surexpression de cette forme mutée était également associée à la présence de neurites plus longs et à une réduction de toxicité, en comparaison à la condition contrôle (GFP-TDP43<sup>WT</sup>). Ces résultats suggèrent un rôle de la voie de la SUMOylation dans la régulation du transport nucléo-cytoplasmique de TDP-43 et renforcent le lien potentiel entre cette voie et la formation d'agrégats dans la SLA. Ils confortent aussi l'idée que réduire la formation d'agrégats TDP-43 positifs dans le cytoplasme constitue une cible thérapeutique intéressante dans la SLA.

**Références** : [1] C. Maurel *et al.*, "Mutation in the RRM2 domain of TDP-43 in Amyotrophic Lateral Sclerosis with rapid progression associated with ubiquitin positive aggregates in cultured motor neurons," *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.*, pp. 1–3, Jul. 2017. [2] A. Dangoumau *et al.*, "Inhibition of Pathogenic Mutant SOD1 Aggregation in Cultured Motor Neuronal Cells by Prevention of Its SUMOylation on Lysine 75," *Neurodegener. Dis.*, Nov. 2015.

**Mots-clefs** : TDP-43, agrégats, SUMO

**Financements** : ARSLA, projet européen STRENGTH

## **P08 : TDP-43, THE MAIN CONSTITUENT OF FTLD/ALS NEURONAL PROTEIN AGGREGATES, IS A MODULATOR OF INNATE IMMUNE ACTIVATION**

*Smeyers J. (1), Banchi E.G. (1), McManus R. (2), Heneka M. (2), Le Ber I. (1), Latouche M. (1).*

(1) Brain and spine institute (ICM) – Paris; (2) German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) - Bonn, Germany.

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is the most common cause of presenile degenerative dementia after Alzheimer's disease (AD). Degeneration of neurons in the frontal and temporal lobes causes behavioural, language and cognitive disorders and ultimately leads to the death of the patients. In FTLD, microglial activation correlates with the pattern of clinical impairment and occurs even before the appearance of marked brain atrophy [1]. In Neurodegenerative Diseases in general, more particularly upon chronic exposure to aberrant proteins, microglia mount a persistent sterile and proinflammatory immune response and neglect their physiological and beneficial functions. This chronic innate immune activation contributes to disease development and progression. Neuronal inclusions of TAR-DNA binding protein (TDP-43), a protein with cell-to-cell prion-like transmission properties [2] are observed in most FTLD cases (~60% of cases) as well as in other neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS, 95% of cases) and AD (20-30% of cases). Aberrant or misfolded proteins can directly act as DAMPs (danger associated molecular patterns), bind to PPRs (pattern recognition receptors) and initiate innate immune cascades in NDs [3]. The aim of our work is to uncover maladaptive innate immune signaling in FTLD, using cellular and animal models. We exposed wild type murine primary microglia to *in vitro* stimulation with human TDP-43. Cytokine release, phagocytosis, cell migration and survival and NLRP3 inflammasome activation were studied to understand how the modulation of innate immune activation by TDP-43 could participate in the disease.



**References** : [1] : Cagnin A et al. In vivo detection of microglial activation in frontotemporal dementia. *Neurobiol Dis.* 2004 Apr;15(3):601-9. [2] : Nonaka T et al. Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep.* 2013 Jul 11;4(1):124-34. doi: 10.1016/j.celrep.2013.06.007. Epub 2013 Jul 3. [3] : Heneka M et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013 Jan 31;493(7434):674-8. doi: 10.1038/nature11729. Epub 2012 Dec 19.

**Mots clés** : Neuroinflammation – Protein aggregates - Microglia

**Remerciements** : JPND fundings

**Contact** : [Julie.smeyers@icm-institute.org](mailto:Julie.smeyers@icm-institute.org)

## **P09 : FTD-LIKE BEHAVIOR IS ACCOMPANIED WITH LOSS OF CORTICAL CHOLINERGIC INNERVATION IN A FUS KNOCK-IN MOUSE MODEL OF ALS-FTD**

*Sanjuan-Ruiz I. (1)\*, Scekcic-Zahirovic J. (1)\*, Cassel R. (2), Picchiarelli G. (1), Dieterlé S. (1), Fischer M. (1), El Oussini H. (1), Perez M. (1), Boutillier A.L. (2), Cassel J.C. (2), Rouaux C. (1), Storkebaum E. (3), Lagier-Tourenne C. (4), Dupuis L. (1)*

(1) INSERM U1118, Université de Strasbourg, Faculté de médecine – Strasbourg; (2) LNCA, UMR7364 CNRS Université de Strasbourg – Strasbourg; (3) Molecular Neurogenetics laboratory, Max Planck Institute - Muenster, Germany; (4) Department of Neurosciences, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California San Diego – San Diego USA.

\* *Authors contributed equally*

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Frontotemporal dementia (FTD) are now considered as a unique clinicopathological spectrum referred to as ALS/FTLD. A subset of ALS/FTD patients develop fused in sarcoma (FUS) protein pathology. To unravel the role of mutant FUS in the disease pathogenesis, we created a knock-in mouse expressing a truncated FUS without nuclear localization signal (NLS) in the endogenous mouse *Fus* gene. Our data showed that relocation of truncated FUS protein from nucleus to cytoplasm within spinal motor neurons, led to motor neuron degeneration via toxic gain of function and triggered key features of ALS in *Fus<sup>ΔNLS/+</sup>* mice [1]. Since FUS pathology is also present in a subset of FTD patients, we sought whether *Fus<sup>ΔNLS/+</sup>* mice develop an FTD-like phenotype. Our results indicate progressive defects, starting early in age, in social interactions such as social disinhibition, aggressivity and hyperactivity, which recapitulate some of the clinical symptoms of bvFTD. Furthermore *Fus<sup>ΔNLS/+</sup>* mice, display precocious and progressive cognitive dysfunction suggesting disrupted (fronto)cortico-hippocampal dialog. Consistently, we observed significant progressive frontotemporal lobe atrophy, which was not accompanied with neuronal loss within the cortex. Interestingly, we detected a loss in ChAT+ density fibers in deep cortical layers and in the internal capsula. This was accompanied by a mild loss of ChAT+ neurons in the basal forebrain. Many recent studies have shown the connectivity between basal forebrain neuronal cholinergic populations and differential cortical regions via different pathways [2]. We performed molecular analysis on frontal cortex and we found an imbalance between the excitatory and inhibitory systems with major synaptic markers defects. Overall our results suggest an alteration of the cholinergic system arising from the basal forebrain, leading to a loss of cholinergic cortical connectivity, accompanied by an alteration of cortical circuitry. The *Fus<sup>ΔNLS/+</sup>* mouse model recapitulates major features of ALS/FTD pathophysiology. Therefore, we aim to identify new druggable targets that would be relevant in translational medicine.

**References** : [1] Scekcic-Zahirovic J. et al., Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathol*, 2017, 133 (887-906). [2] Bloem and Schoppink et al., Topographic Mapping between Basal Forebrain Cholinergic Neurons and the Medial Prefrontal Cortex in Mice. *Journal of Neuroscience* 3 December 2014, 34 (49); (16234-16246)

**Keywords** : ALS, DFT, FUS

**Acknowledgements** : ALSA, Région Alsace, ANR ToFU and EpiFUS

**Contact** : [sanjuan-ruiz.inmaculada@etu.unistra.fr](mailto:sanjuan-ruiz.inmaculada@etu.unistra.fr)

## **P10 : PERTURBATIONS DE LA VOIE AUTOPHAGIQUE DANS UN MODELE DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE ET DE DEMENCE FRONTOTEMPORALE EXPRIMANT LE MUTANT HUMAIN CHMP2B<sup>INTRON5</sup>**

*Waegaert R. , Dirrig-Grosch S. , Parisot F. , Loeffler J.P., René F.*

Université de Strasbourg, INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence - Strasbourg.

Avec la découverte de gènes causatifs communs à la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et à la Démence FrontoTemporale (DFT) et la mise en évidence de symptômes moteurs et comportementaux chez des mêmes patients, est apparue la notion de continuum génétique et physiopathologique entre ces deux maladies. *CHMP2B* (Charged multivesicular body protein 2b), qui code une protéine impliquée dans la voie endocytaire, a été le premier gène muté identifié dans ces deux pathologies, sous la forme appelée *CHMP2B<sup>intron5</sup>*. Des études histopathologiques post-mortem du système nerveux central de patients porteurs de cette mutation ont mis en évidence la présence d'astrocytose, de microgliose ainsi que l'accumulation de matériel cytoplasmique sous forme d'agrégats protéiques. A l'heure actuelle, les mécanismes sous-tendant ces altérations sont peu connus. En utilisant des approches complémentaires, nous avons caractérisé un nouveau modèle murin exprimant la forme mutante *CHMP2B<sup>Δ5</sup>* sous le contrôle d'un promoteur neurone spécifique. Ces souris développent progressivement des atteintes motrices et comportementales associées à des altérations histologiques qui reproduisent celles observées dans la SLA et la DFT. Comme les patients, ces souris présentent des agrégats protéiques dans les neurones. En microscopie électronique on observe une accumulation de structures de grande taille, denses aux électrons, entourées d'une seule membrane. Ces structures sont positives à la cathepsine D et contiennent des inclusions positives à P62 et à l'ubiquitine suggérant qu'il s'agit d'autolysosomes. Par ailleurs il n'existe pas de modification de la taille ou du nombre des autophagosomes. De plus, des mesures du flux autophagique *in vivo* mettent en évidence une diminution du nombre de structures LC3 positives dans les motoneurons spinaux de souris transgéniques en stade pré-symptomatique. L'ensemble de ces données suggère que dans le modèle *CHMP2B<sup>intron5</sup>*, l'expression du mutant induit une perturbation de la clairance des autolysosomes associée à une répression du processus autophagique.

**Références:** [1] Vernay A, Therreau L, Blot B, et al., A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, *Hum Mol Genet*, 2016 ; 3341-3360. [2] Urwin H, Authier A, Nielsen JE et al., Disruption of endocytic trafficking in frontotemporal dementia with CHMP2B mutations, *Hum Mol Genet*, 2010 ; 2228-38. [3] Ling SC, Polymenidou M et Cleveland DW, Converging mechanisms in ALS and FTD: Disrupted RNA and protein homeostasis, *Neuron*, 2013 ; 416-438.

**Mots clés :** Autophagie, *Chmp2B<sup>intron5</sup>*, Démence Frontotemporale.

**Remerciements :** Ce travail a été soutenu par la Région Alsace et l'association AREMANE dans le cadre d'un co-financement de thèse.

**Contact :** [robin.waegaert@etu.unistra.fr](mailto:robin.waegaert@etu.unistra.fr)

## **P11 : ETUDE DYNAMIQUE DES DEREGULATIONS TRANSCRIPTOMIQUES EN REPONSE A L'EXPRESSION NEURONALE DU MUTANT CHMP2B<sup>INTRON5</sup>**

*Waegaert R., Parisot F., Loeffler J.P., René F.*

Université de Strasbourg, INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence - Strasbourg.

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la Démence FrontoTemporale (DFT) sont deux maladies neurodégénératives incurables appartenant à un continuum clinique et génétique. En effet, environ 15% des patients atteints de SLA développent par la suite une DFT et inversement et plus d'une dizaine de gènes sont connus comme causatifs de ces deux maladies. *CHMP2B* (Charged multivesicular body protein 2b), qui code une protéine liée au processus d'endocytose, a été le premier gène muté identifié dans ces deux pathologies, sous la forme appelée *CHMP2B<sup>intron5</sup>*. Les mécanismes sous-tendant la neurodégénérescence chez les patients porteurs de cette mutation sont mal connus.

Pour identifier les mécanismes mis en jeu au cours du processus dégénératif, nous avons réalisé une analyse transcriptomique sur la moelle épinière lombaire de souris transgéniques qui surexpriment le mutant humain *CHMP2B<sup>intron5</sup>* et modélisent le syndrome SLA-DFT. Cette analyse a été réalisée à trois âges: 90 jours âge auquel les souris sont asymptomatiques, 6 mois, âge auquel les souris présentent des atteintes motrices et comportementales légères et 10 mois, stade auquel les souris présentent une paralysie des membres postérieurs. Après sélection des gènes les plus dérégulés ( $p < 0.05$  et  $FC > 50\%$ ) et analyses bio-informatiques (Gene Ontology, Consensus Pathway), nous avons identifié plusieurs processus cellulaires dérégulés à chaque stade dont notamment des altérations lysosomales et d'autres en lien avec l'excitabilité neuronale.

Afin de déterminer si ces altérations sont strictement liées au mutant *CHMP2*<sup>i5</sup> ou communes à plusieurs modèles de SLA, nous avons analysé ces processus dans le modèle *SOD1*<sup>G86R</sup>. Ces données vont nous permettre de mettre en lumière des altérations transcriptomiques spécifiques ou non à l'expression du mutant *Chmp2B*<sup>i5</sup>.

**Références** : [1] Vernay A, Therreau L, Blot B, et al., A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, *Hum Mol Genet*, 2016; 3341-3360. [2] Ghazi-Noori S, Froud KE, Mizielinska S et al., Progressive neuronal inclusion formation and axonal degeneration in CHMP2B mutant transgenic mice, *Brain*, 2012 ; 819-32. [3] Clayton EL, Mancuso R, Nielsen TT et al., Early microgliosis precedes neuronal loss and behavioural impairment in mice with a frontotemporal dementia-causing CHMP2B mutation, *Hum Mol Genet*, 2017 ; 873-887.

**Mots clés** : *Chmp2B*<sup>intron5</sup>, séquençage ARN, bio-informatique.

**Remerciements** : Ces travaux ont été soutenus par l'ARSLa. La région Alsace et l'association AREMANE ont assuré le cofinancement d'une thèse. Le séquençage a été réalisé par la plateforme "Séquençage et microarrays" de l'IGBMC (Illkirch), membre du consortium "France-génomique".

**Contact** : [robin.waegaert@etu.unistra.fr](mailto:robin.waegaert@etu.unistra.fr)

## **P12 : MODELING THE DIFFERENTIAL PHENOTYPES OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS DERIVED MOTOR NEURONS**

*Puma A. (1), Jarretou G. (2), Matonti J. (2), Giuliano S. (2), Sacconi S. (1), Bendahhou S. (2)*

(1) Université de Nice et de la Côte d'Azur (UCA), SNPM&SLA, CHU de Nice - Nice, (2) UMR7370 CNRS, LP2M, Labex ICST, Université Nice Côte d'Azur, Faculté de Médecine –Nice.

L'atrophie musculaire spinale (SMA) est une maladie neurodégénérative, à transmission autosomique récessive due à une délétion homozygote ou à une mutation dans le gène de survie du motoneurone 1 (*SMN1*). *SMN2*, un gène analogue à *SMN1*, peut compenser partiellement la perte du *SMN1*. Sur la base de l'âge au début, de la gravité clinique et du nombre de copies *SMN2*, la SMA peut être divisée en trois types (SMA I-III). Les mécanismes par lesquels la réduction des niveaux de SMN, codée par le gène *SMN1* exprimé de manière ubiquitaire, conduit à la dégénérescence sélective des motoneurons ne sont pas encore bien compris.

Une étude comparative de motoneurons dérivés des cellules souches pluripotentes humaines (hiPS) produites à partir des biopsies cutanées de patients SMA de type I, II, et III sera menée afin de définir les caractéristiques métaboliques, morphologiques et électrophysiologiques *in vitro*.

Nous avons généré des cellules souches pluripotentes induites (iPS) à partir des différents sous-types de SMA (I-II-III) et de sujets sains. Les fibroblastes ont été reprogrammés grâce à la méthode non intégrative avec le virus sendai portant les quatre facteurs de reprogrammation.

Les clones d'iPS générés ont été caractérisés par l'expression de marqueurs de surface des cellules ES (SSEA4 et TRA1-81) afin de s'assurer que les clones reprogrammés possèdent les caractéristiques de cellules souches : auto-renouvellement et pluripotence.

Les iPS ont été ensuite différenciées en cellules neuronales et caractérisées. La différenciation neuronale consiste en 3 étapes clés : l'induction, la différenciation et la maturation. L'expression des marqueurs de chaque étape a été évaluée par immunofluorescence et par PCR quantitative.

Les cellules iPS représentent un modèle cellulaire innovant qui nous permettra de progresser sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques dans les différents types de la SMA et de développer des nouvelles stratégies thérapeutiques.

**Mots clés** : atrophie musculaire spinale ; cellules souches pluripotentes humaines ; cellules neuronales.

L'étude est financée par le CHU de Nice et le CNRS. Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêts.

Nous remercions tous les patients et les familles qui ont participé à ce travail fondé par le CNRS.

**Contact** : [puma.ar@chu-nice.fr](mailto:puma.ar@chu-nice.fr)

### **P13 : ANALYSIS OF NEURONAL DYSFUNCTIONS IN A MURINE MODEL OF JUVENILE AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

*Wilmet B (1,2), Roussel D (2), Puech J (1,2), Deleuze C (2), Leduigou C (2), Dalle C (2), Stevanin G (1,2) and Latouche M (1,2)*

(1)Ecole Pratique des Hautes Etudes, PSL Research University, Laboratoire de Neurogénétique, F-75013 Paris, France.  
(2)Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013 Paris, France.

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is characterized by a progressive muscular paralysis caused by the degeneration of corticospinal tract due to the death of both cortical and spinal motoneurons. Mutations in ALS5 leading to a loss of function of the corresponding encoded protein spatascin were found to cause juvenile forms of ALS [1]. For a better understanding of how the loss of functional spatascin induces ALS, our lab generated a Knock-out murine model (*als5<sup>-/-</sup>*) which mimics motor deficits and displays histological correlates. In this model, as the loss of motor abilities is prior to motoneurons death, our project aims to decipher the functional properties of cortical motor networks using electrophysiological methods. In Vivo EEG recordings of *als5<sup>-/-</sup>* motor cortex highlighted the early and transient emergence of spike and wave discharges-like (SWDLs) events, concomitant to a behavioral arrest, suggesting a disturbance of excitability balance in cortical networks. Ex vivo electrophysiological recordings of *als5<sup>-/-</sup>* hippocampi displayed reduced short and long-term potentiation, correlated with a loss of spatial and fear-related memories, suggesting an impairment in elements involved in synaptic transmission. This project aims to decipher the biological causes of those electrophysiological deficits. We hypothesized that alterations in motor cortex may be due to a disturbance of excitation/inhibition balance. To check the validity of these hypotheses, we are using histology and electrophysiology to test the function and integration of cortical interneurons and motor neurons and study the pre and post-synaptic elements related to synaptic transmission function such as neurotransmitters (NTs) vesicles and NTs receptors. Altogether, the results of these experiments will decipher the physiological roles of Spatascin and the implication of its loss of function in the pathogenesis of ALS and MNDs.

**References** : [1] Orlacchio A & al. : Spatascin mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2010; 133: 591–8.

**Mots Clefs** : Cortical motoneurons, SWDLs, Hyperactivity.

**Remerciements/Financement** : Contrat doctoral EPHE

**Contact** : [baptiste.wilmet@icm-institute.org](mailto:baptiste.wilmet@icm-institute.org)

### **P14 : INHIBITION OF B-GLUCOCEREBROSIDASE ACTIVITY PRESERVES MOTOR UNIT INTEGRITY IN A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS**

*Bouscary A. (1)(2), Mosbach A. (1)(2), Spedding M. (3), Loeffler .JP. (1)(2), Henriques A. (1)(2)(4)*

(1) University of Strasbourg, UMR\_S 1118 – Strasbourg; (2) INSERM U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence – Strasbourg ; (3) Spedding Research Solutions SAS - Le Vesinet ; (4) Present address: Neuro-sys Innovative Research - Gardanne.

Multiple lines of evidence suggest a link between sphingolipid metabolism and the physiopathology of amyotrophic lateral sclerosis [1]. Glucosylceramide, a sphingolipid, is the precursor of gangliosides. And degradation of glucosylceramide is performed by GBA1 and GBA2, two beta-glucocerebrosidases. Our previous results have shown a benefit for *Sod1<sup>G86R</sup>* mice after inhibition of glucosylceramide degradation [2]. Ambroxol hydrochloride is a safe and generic drug known to inhibit GBA2 activity. In *Sod1<sup>G86R</sup>* mice, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, ambroxol preserves neuromuscular junctions from denervation, delays disease onset, improves motor function and preserves motor neurons from degeneration. Taken together, our results suggest that GBA2 is a therapeutic target for ALS and that its inhibition preserves motor unit integrity in the *Sod1<sup>G86R</sup>* mice. In addition, our results suggest that ambroxol hydrochloride is a candidate drug for this devastating disease.

**References** : [1] Henriques A et al., Sphingolipid metabolism is dysregulated at transcriptomic and metabolic levels in the spinal cord of an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, *Frontiers in Mol neuroscience*, 2017. [2] Henriques A et al., Inhibition of  $\beta$ -Glucocerebrosidase Activity Preserves Motor Unit Integrity in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Scientific reports*, 2017.

**Keywords** : ALS; Beta-glucocerebrosidases; Therapeutic target

**Acknowledgements** : The work was funded by TargetALS, "André combat la SLA" , and "Association pour la Recherche et le Développement de Moyens de Lutte contre les Maladies Neurodégénératives" (AREMANE).

**Contact** : [alexandra.bouscary@etu.unistra.fr](mailto:alexandra.bouscary@etu.unistra.fr)



## **P15 : EVALUATION DES EFFETS D'UN ANTICORPS AGONISTE DE LA VOIE DU FGF21 DANS UN MODÈLE MURIN DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)**

*Delays J.B. (1), Lanznaster D. (2), Lefevre A. (2), Vourc'h P. (1) (2), Lecron J.C. (3), Andres C.R. (1) (2), Corcia P. (2), Blasco H. (1) (2)*

(1) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHRU de Tours –Tours; (2) UMR U 1253, Equipe 2 « Neurogénétique et Neurométabolomique » - Tours; (3) Laboratoire Inflammation, Tissus Epithéliaux et Cytokines EA 4331 Université de Poitiers – Poitiers.

De nombreux mécanismes physiopathologiques ont été identifiés dans la SLA et une approche thérapeutique intéressante pourrait être l'utilisation de molécules ciblant plusieurs mécanismes physiopathologiques de manière concomitante. Dans ce cadre la voie du Fibroblast growth factor 21 (FGF21) [1] liée à l'inflammation et au métabolisme énergétique pourrait être une cible thérapeutique potentielle. Ainsi, nous avons évalué l'effet clinique et biologique d'un anticorps monoclonal agoniste de la voie du FGF21 (R1Mab1)[2] dans un modèle murin de SLA. Quatre groupes de groupes de 12 souris : transgéniques TG SOD1\*G93A et sauvages WT, traités en intrapéritonéal par R1Mab1 ou PBS ont donc été explorés. Le phénotype clinique a été évalué par le test du rotarod, le poids, et la masse musculaire par échographie haute résolution Les effets biologiques ont été caractérisés par le profil métabolomique du plasma en spectrométrie de masse, les hormones de la régulation énergétique (insuline, leptine, adiponectine) et médiateurs de l'inflammation (TNF $\alpha$ , IL-6).

Seules les données préliminaires à semaine 16 sont disponibles à ce jour. A noter que les données biologiques ne seront disponibles qu'en fin d'étude. Alors qu'il est trop tôt pour évaluer les effets moteurs, nous avons observé que la perte de poids des souris TG traitées par le R1Mab1 est plus importante que chez les souris sauvages (S13 p<0,009, S14 p<0,01, S15 p<0,01, S16 p<0,01). De plus, cette variation pondérale est plus marquée que chez les souris WT (p<0.01). Les résultats de l'échographie montrent une augmentation significative du ratio surface musculaire sur poids chez les souris TG traitées vs TG non traitées (p=0,036).

Les résultats encore préliminaires de cette étude décrivent pour la première fois l'utilisation thérapeutique d'un anticorps agoniste de la voie du FGF21 dans un modèle murin de SLA. L'étude sera terminée durant l'été, rendant ainsi disponibles tous les résultats pour octobre.

[1] Leng, Y., Wang, Z., Tsai, L et al., FGF-21, a novel metabolic regulator, has a robust neuroprotective role and is dramatically elevated in neurons by mood stabilizers. *Molecular Psychiatry*, (2015). **20**(2), 215–223. [2] Wu AL, Kolumam G, Stawicki S, Chen Y et al., Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1. *Sci Transl Med.* (2011) **3**(113): 113-126.

**Mots-clés** : FGF21, métabolisme, souris SOD1\*G93A

**Financement** : Fonds de dotation Brou de Laurière à hauteur de 18000 €

**Contact** : [jean-baptiste.delays@etu.univ-tours.fr](mailto:jean-baptiste.delays@etu.univ-tours.fr)

## **P16 : EFFETS NEUROPROTECTEURS DES CHELATEURS DE FER DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE**

*Jonneaux A. (2), Moreau C. (1), Danel V. (1), Devedjian J.C. (2), Grolez G. (1), Timmerman K. (2), Laloux C. (2), Petrault M. (2), Gouel F. (2), Dutheil M. (2), Lachaud C. (2), Lopes R. (3), Kuchcinski G. (3), Auger F. (4), Kyheng M. (5), Duhamel A. (5), Perez T. (6), Pradat P.F. (7), Blasco H. (8), Veyrat-Durebex C. (8), Corcia P. (8), Oeckl P. (9), Otto M. (9), Dupuis L. (10), Garçon G. (11), Defebvre L. (1), Cabantchik I. (12), Duce J. (13,14), Bordet R. (2), Devos D. (1,2)*

(1) Département de Neurologie, Centre ALS, Université de Lille, INSERM UMRS1171, CHU Centre COEN LICEND, Lille, (2) Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, INSERM UMRS1171, Centre Hospitalier Universitaire, Centre COEN LICEND, Lille, France, (3) Département de Neuroradiologie, Université de Lille, INSERM UMRS1171, Centre Hospitalier Universitaire, Centre COEN LICEND, Lille, France ; (4) Département de radiologie pré-clinique, Université de Lille, INSERM UMRS1171, Centre COEN LICEND, Lille, (5) Université de Lille, CHU Lille, EA 2694- Santé publique : épidémiologie et qualité des soins - Lille, (6) Département de pneumologie, Université de Lille, CHU de Lille - Lille, (7) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne Universités, UPMC Paris 6, CNRS, Inserm, Département de Neurologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris, (8) Laboratoire de biochimie, Université François Rabelais, INSERM U930, CHRU - Tours, (9) Department of Neurology, Ulm University Hospital, Center for Biomedical Research - Ulm, Germany (10) INSERM UMR-S1118, Faculté de Médecine de Strasbourg – Strasbourg (11) Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483 IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, Lille (12) Della Pergola Chair, Alexander Silberman Institute of Life Sciences, Hebrew University - Jerusalem, Israel (13) Alzheimer's Research UK Cambridge Drug Discovery Institute, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus - Cambridge, UK (14) The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne - Parkville, Australia.



Une accumulation de fer a été observée dans des modèles murins mais aussi dans les formes sporadiques et familiales de la SLA<sup>1,2</sup>. La chélation du fer pourrait réduire cette accumulation ainsi que le stress oxydant qui en résulte et limiter la neurodégénérescence dans les voies motrices. Cependant, l'utilisation de chélateur classique induirait une diminution systémique délétère du taux de fer. Le but de l'étude était d'étudier l'efficacité et la tolérance du concept de chélation conservatrice du fer (i.e. chélation et redistribution du fer afin d'éviter la carence), avec la déféripone<sup>3</sup>, dans un modèle murin de SLA, la souris SOD1<sup>G86R</sup>, mais aussi chez des patients SLA participants à un essai clinique pilote. Chez la souris SOD1<sup>G86R</sup> l'espérance de vie était significativement allongée sous déféripone comparé à un traitement placebo avec un effet sexe sur la dose. Chez les 23 patients SLA, la déféripone n'induisait pas d'anémie après 12 mois de traitement, démontrant la validité du concept. Trois mois de déféripone limitaient la diminution du score de l'ALSFRS et de la masse corporelle par rapport au trois mois précédents. La concentration en fer mesurée par IRM dans la moelle cervicale, le bulbe rachidien et le cortex moteur diminuait de manière concomitante chez les patients sous déféripone. De même, les marqueurs de stress oxydant et de chaînes légères de neurofilaments dans le liquide céphalorachidien diminuaient sous déféripone. L'ensemble de ces résultats montre que la chélation conservatrice du fer constituerait une nouvelle approche thérapeutique de neuroprotection qui nécessite à présent une validation par un essai multicentrique en double aveugle versus placebo (FAIR-ALS-II) qui va débiter en Septembre 2018.

**Références :** [1] Golko-Perez S et al. A Novel Iron Chelator-Radical Scavenger Ameliorates Motor Dysfunction and Improves Life Span and Mitochondrial Biogenesis in SOD1<sup>G39A</sup> ALS Mice, *Neurotox Res.* (2017), **31** :230-44. [2] Veyrat-Durebex C et al. Iron metabolism disturbance in a French cohort of ALS patients, *Biomed Res Int.* (2014), **2014** : ID 485723. [3] Devos D et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease, *Antioxid Redox Signal*, (2014), **31** : 230-44.

**Mots clés :** déféripone, neuroprotection, stress oxydant

**Remerciements/ financements :** ARSLA, Apopharma Inc.

**Contact :** [david.devos@chru-lille.fr](mailto:david.devos@chru-lille.fr)

## **P17 : THE MOTOR NEURON NUMBER INDEX (MUNIX) PROFILE OF PATIENTS WITH ADULT FORMS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA)**

*Querin G. (1), Hogrel J.Y. (2), Debs R. (3, 4), Marchand-Pauvert V. (1), Bede P. (1, 3, 5), Pradat P.F. (1, 3, 6), Lenglet T. (3, 4)*

(1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale –Paris; (2) Institute of Myology, Neuromuscular Investigation Center – Pari; (3) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, CRMR SLA – Paris; (4) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service d'Explorations Fonctionnelles – Paris; (5) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College - Dublin, Ireland; (6) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital - Londonderry, United Kingdom.

**Background:** Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive lower motor neuron (LMN) disease, with SMA type III and IV being adult-onset, slowly progressive forms.

Motor neuron number index (MUNIX) is an electrophysiological technique providing an estimation of the number of functional motor units (MU) in a muscle (1).

The objective of this study is to characterise MU loss in a cohort of type III and IV SMA patients using MUNIX, and the evaluation of compensatory mechanisms by analysing MU size indices (MUSIX).

**Methods :** Nineteen genetically confirmed type III and IV SMA patients and 16 sex- and age-matched healthy controls were recruited. Neuromuscular evaluation included manual and quantitative muscle force testing and SMAFRS scale. MUNIX were studied in five nerve/muscle pairs: median nerve/APB, ulnar nerve/ADM, axillary nerve/deltoid, common peroneal nerve/tibialis anterior and C3-C4 spinal nerves/trapezius. For each pair, values relative to CMAP, MUNIX and MUSIX were recorded. A composite MUNIX score was calculated by adding the individual values of the 5 nerve/muscle pairs.

**Results:** Significant CMAP reduction ( $p < 0.05$ ) was observed in SMA patients in muscles with considerable weakness, while significantly reduced MUNIX was recorded in all muscles groups. A significant increase was observed in MUSIX, suggesting active re-innervation. Significant correlations ( $p < 0.05$ ) were identified between the MUNIX/MUSIX and muscle strength, and between the composite MUNIX score and SMAFRS score. Interestingly, SMA patients showed more relevantly decreased MUNIX in the ulnar nerve/ADM unit than in the median nerve/ABP unit, clearly differentiating from ALS.

**Conclusions:** MUNIX effectively identifies LMN loss in SMA regardless of muscle weakness and it seems more reliable than the corresponding CMAP. Moreover, MUNIX linearly correlates with the SMAFRS total score, confirming the link between LMN loss and functional disability. Our findings indicate that MUNIX may be a candidate biomarker of the condition also in longitudinal studies.

**References :** [1] Nandedkar SD, Nandedkar DS, Barkhaus PE, Stalberg E V. Motor unit number index (MUNIX). *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(12):2209–11.

**Keywords :** Adult SMA, MUNIX, biomarker.

**Acknowledgements :** We gratefully acknowledge the kindness and generosity of our patients for participating in this study, their caregivers and our control participants. This study was supported by the *Association Française contre les Myopathies* (AFM) and the *Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale* (IRME). The research leading to these results has also received funding from the program “*Investissements d’avenir*” ANR-10-IAIHU-06. Peter Bede is supported by the Health Research Board (HRB – Ireland; HRB EIA-2017-019), the Irish Institute of Clinical Neuroscience IICN – Novartis Ireland Research Grant, and the Iris O'Brien Foundation Ireland.

**Contact :** [giorgia.querin@gmail.com](mailto:giorgia.querin@gmail.com)

## **P18 : MODIFICATIONS STRUCTURALES DU DIAPHRAGME DANS LA SLA ET INFLUENCE SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE**

*Guimarães-Costa R. (1), Similowski T. (2,3), Rivals I. (3,4), Morélot-Panzini C. (2,3), Nierat M.C. (3), Bui M.T. (5), Akbar D. (6), Romero N.B. (5), Michel P.P. (6), Menegaux F. (7), Salachas F. (1), Gonzalez-Bermejo J.\* (3,8), Bruneteau G.\* (1,9)*

(1) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, CRMR SLA -Paris; (2.) APHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation du Département R3S - Paris, France; (3) Sorbonne Université, INSERM, UMR1158, Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, F-75013, Paris; (4) Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, UMRS 1158, Unité de Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique - Paris; (5) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie - Paris; (6) CELIS Cell Culture Core Facility, ICM, Inserm 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université - Paris ; (7) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Chirurgie Générale et Endocrinologique - Paris; (8) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité fonctionnelle SSR respiratoire - Paris; (9) ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université - Paris.

**Contexte :** Dans la SLA, l’atteinte des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme, est responsable d’une insuffisance respiratoire progressive, conduisant habituellement au décès. Cependant, il n’existe aucune donnée concernant les modifications histologiques du diaphragme induites par la maladie et leur influence sur la fonction respiratoire.

**Objectifs :** L’objectif de notre étude était de caractériser les remaniements histologiques du diaphragme dans la SLA et de déterminer comment ces altérations peuvent être prédites par les résultats des tests utilisés en routine pour évaluer la fonction respiratoire.

**Méthodes :** Une biopsie diaphragmatique a été réalisée chez 39 patients SLA présentant une atteinte respiratoire modérée, au cours de l’étude RespistimALS [1]. Le type des fibres musculaires, leur taille et leur répartition ont été déterminés et corrélés avec les paramètres de spirométrie, de force diaphragmatique et de conduction phrénique, collectés immédiatement avant la chirurgie. La relation entre ces variables et l’atrophie diaphragmatique a été étudiée par des modèles de régression multivariée.

**Résultats :** Tous les patients présentaient des remaniements morphologiques majeurs du diaphragme (atrophie des fibres musculaires lentes et/ou rapides, regroupements de fibres de même type). Aucun paramètre respiratoire de routine (CV, Pi max, SNIP et pression transdiaphragmatique) ne corrélait avec la sévérité de l’atrophie diaphragmatique. L’analyse multivariée a montré que la capacité inspiratoire, le SNIP et la capacité résiduelle fonctionnelle étaient des facteurs prédictifs indépendants de l’atrophie des fibres lentes. Aucun modèle ne permettait de prédire l’atrophie des fibres rapides.

**Conclusion :** Une atteinte histologique sévère du diaphragme est déjà présente chez les patients dont l’atteinte respiratoire est considérée comme modérée selon les tests de routine. En particulier, la CV, principal critère de sélection utilisé dans les essais thérapeutiques, ne permet pas de prédire le degré d’atrophie diaphragmatique. Le développement de marqueurs alternatifs d’atrophie diaphragmatique est impératif, notamment pour les essais cliniques ciblant spécifiquement le diaphragme.

**Références :** [1] Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Tanguy ML et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* 2016 November; **15:** 1217-27.

**Mots-clés :** diaphragme, histologie, explorations fonctionnelles respiratoires

**Remerciements :** L'étude RespiStimALS a été financée par le Ministère Français de la Santé, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'Association pour la recherche sur la SLA (ARSLA), la fondation Thierry Latran, et a bénéficié du soutien de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR-10-AIHU 06). Ce travail a bénéficié d'équipements et de services de la plateforme CELIS de l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM, Paris, France).

**Contact :** Dr R. Guimarães-Costa ([raquelgcosta@yahoo.com](mailto:raquelgcosta@yahoo.com))

## **P19 : NEURAL REORGANIZATION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS DURING SELF-INITIATED MOVEMENT: AN FMRI STUDY**

*Abidi M. (1), de Marco G. (1), Bede P. (2), (3),(4), Couillandre A. (1)(5), Feron M. (1), Mseddi M. (1), Termoz N. (1)(3), Pradat P.F.(2),(3),(6)*

(1) Laboratoire CeRSM (EA-2931), UPL, Université Paris Nanterre – Nanterre ; (2) Département de Neurologie, CRMR SLA et Maladies du neurone moteur, APHP Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Paris; (3) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale – Paris; (4) Academic Unit of Neurology, Trinity College - Dublin, Ireland; (5) COMUE Université Paris Lumières – Paris; (6) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital - Londonderry, United Kingdom.

Previous studies were focused to examine the functional substrates of motor execution in ALS, and no fMRI study was interested to investigate the neural substrates of movement preparation and in particular, the effective connectivity was not fully explored. Our study aimed to identify the neural regions and circuits associated with self-initiated movement in ALS patients and to investigate the alterations of effective connectivity implicated in this process. Twenty one ALS patients and 15 controls were recruited to perform a self-initiated and coordinated task of ankle movement during fMRI. A whole brain analysis was performed to compare brain activation changes between ALS and healthy controls during a self-initiate movement. Correlational analyses were conducted to examine the impact of disease-related-indices such as duration, severity and progression on movement preparation. Finally, from a hypothesis-driven method, premotor area, cerebellum and striatum were chosen as seed regions. Brain activation results showed increased activation within the cerebellum ( $p=0.03$ ), and decreased activation within cognitive (DLPFC and BA8) and premotor areas within ALS during self-initiated movement compared to healthy controls. Correlational results showed significant positive correlation between disease-related-indices and striatum/cerebellum, and significant negative correlation with premotor areas. Moreover, in ALS, significantly increased effective connectivity between the cerebellum and the caudate ( $p=0.02$ ) and decreased effective connectivity between premotor area, the caudate ( $p=0.02$ ) and cerebellum ( $p=0.045$ ) was also recorded when preparing a self-initiated movement. The premotor-striatal and premotor-cerebellar circuits were weakened and the connections between the cerebellar-striatal regions were strengthened within ALS patients and may represent a compensatory mechanism of altered premotor regions.

**Keywords :** Self-initiated movement preparation, FMRI dorsiflexion task, effective connectivity.

**Conflict of Interest :** The authors of this manuscript declare that they have no conflict of interest to disclose.

**Contact :** [malekwi@hotmail.fr](mailto:malekwi@hotmail.fr) (Malek ABIDI, Université Paris Ouest Nanterre La Défense, CeRSM (EA 2931), 200 avenue de la république 92000 Nanterre, France)

## **P20 : L'IRM MÉDULLAIRE PERMET DE PREDIRE LES TROUBLES RESPIRATOIRES LIÉS À LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE**

*Danel-Brunaud V. (1), Grolez G. (1), Kyheng M. (2), Lopes R. (3), Moreau C. (1), Timmerman K. (4), Auger F. (5), Kuchcinski G. (3), Duhamel A. (2), Jissendi-Tchofo (3,6), Besson P. (3), Laloux C. (4), Petrault M. (4), Devedjian J.C. (4), Perez T. (7), Pradat P.F. (8), Defebvre L. (1), Bordet R. (4), Devos D. (1,4)*

(1) Département de Neurologie, Université de Lille, CHU de Lille, INSERM UMRS\_1171, LICEND COEN Center – Lille; (2) Département de Biostatistiques, Université de Lille, CHU de Lille - Lille; (3) Service de Neuroradiologie, Université de Lille, CHU de Lille, INSERM UMRS1171, LICEND COEN Center – Lille; (4) Service de Pharmacologie, Université Médicale de Lille, CHU de Lille, INSERM UMRS1171, LICEND COEN Center – Lille; (5) Plateau d'imagerie préclinique, Université de Lille, CHU de Lille - Lille; (6) Department of Radiology, Neuroradiology section, Free University of Brussels, CHU Saint-Pierre - Brussels, Belgium ; (7) Service de Pneumologie, Université de Lille, CHU de Lille – Lille; (8) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06 & Département de Neurologie, CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris.

Le principal objectif de soins pour les patients atteints de SLA, maladie neurodégénérative incurable caractérisée par une perte sélective et progressive des motoneurones, est de diminuer le taux de mortalité et d'améliorer leur qualité de vie <sup>1</sup>. Il a été montré que l'assistance respiratoire était associée à une augmentation de l'espérance de vie<sup>1</sup>. L'identification de biomarqueur pourrait également favoriser une prise en charge plus précoce et plus efficace du patient. De dramatiques altérations des aires motrices corticales et des faisceaux corticospinaux ont été démontrées par technique d'imagerie <sup>2,3</sup>. Le but de notre étude est de proposer l'IRM comme biomarqueur prédictif de la progression des troubles respiratoires dans la SLA. Ainsi, des IRM médullaires et encéphaliques ont été réalisées chez des souris SOD1<sup>G86R</sup>, modèle murin de SLA, mais aussi chez des patients atteints de SLA. Les paramètres d'atrophie, de surcharge en fer, de diffusion et de perte neuronales ont été étudiés. Une surcharge en fer dans la moelle épinière a été observée au moment de la survenue des symptômes chez la souris SOD1, surcharge qui disparaît avec la progression de la dégénérescence associée à la maladie. Chez les patients atteints de SLA, une atrophie du cortex moteur et de la moelle épinière était déjà visible au moment du diagnostic. La valeur de référence de la diffusion dans la capsule interne était prédictive du handicap fonctionnel. De plus, la diminution du volume médullaire 3 mois après le diagnostic était prédictif de la progression de la capacité vitale lente à 1 an. L'utilisation de l'IRM comme biomarqueur de la SLA semble donc être un bon outil de prédiction. En effet, une atrophie précoce de la moelle épinière prédirait la progression des troubles respiratoires et permettrait ainsi une meilleure prise en charge du patient.

**Références :** [1] Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis, *Nat Rev Neurol.* (2016), **12**: 526-38. [2] Grolez G et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis : a systematic review, *BMC Neurol.* (2016), **16** : 155. [3] Bede P, Hardiman O. Lessons of ALS imaging : Pitfalls and future directions – A critical review, *NeuroImage Clin.* (2014), **4** : 436-43

**Mots clés :** biomarqueur, IRM, survie

**Remerciements/ financements :** ARSLA

**Contact :** [veronique.danel@chru-lille.fr](mailto:veronique.danel@chru-lille.fr)

## **P21 : PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA CREATININE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

*Lanznaster D. (1), Patin F. (1), Andres C.R. (1), Vourc'h P. (1), Corcia P. (1), Bejan Angoulvant T. (2), Blasco H. (1)*

(1) UMR 1253, Team 2, INSERM/University of Tours - Tours; (2) CHRU Tours, Pharmacology Department - Tours, France.

Different research groups proposed plasma creatinine levels as prognosis biomarker for ALS and for follow drug response in clinical trials. According to the contradictory published data about the plasma creatinine relevance, we conducted a meta-analysis to investigate the prognostic value of plasma creatinine levels in ALS patients. We performed a systematic review of Pubmed, Embase and Cochrane databases, followed by meta-analysis of retained published studies. We used free and Mesh terms combining "Amyotrophic Lateral Sclerosis" or "Motor Neuron Disease" with "prognosis" or "outcome" or "mortality" or "survival" or "outcome" or "disease course". We retained 19 studies with 14 distinct cohorts linking creatininemia and ALS progression. Independent meta-analyses were performed according to the disease progression parameters used (ALSFRS and survival). We found a negative correlation between mortality and plasma creatinine used as a continuous variable (hazard ratio (HR): 0.72; 95% confidence interval (CI): 0.58 to 0.88;  $p = 0.0003$ ) or as a categorical variable (HR: 0.75; 95% CI: 0.63 to 0.89;  $p = 0.0008$ ). A positive correlation was found between plasma creatinine and functional score (0.418; 95% CI: 0.30 to 0.523;  $p < 0.0001$ ) but we found a negative correlation between plasma creatinine and functional score decline (-0.418; 95% CI: -0.756 to 0.0296;  $p = 0.033$ ). Although we identified a positive correlation between the variation of creatinine levels during ALS evolution and functional score decline (0.377; 95% CI: 0.3321 – 0.4201;  $p < 0.0001$ ), we found an elevated bias risk in the majority of studies analyzed, mainly due to the elevated number of confusing factors and missing parameters. Plasma creatinine seems to be a promising biomarker for ALS prognosis, but novel studies must be conducted following consistent methodologies and standardized criteria for the evaluation of ALS progression in order to validate plasma creatinine as a clinical biomarker in ALS.

**Keywords :** ALS, biomarkers, creatinine

**Funding/Acknowledgements :** No funding received. Authors thank Mrs Catherine Weill from the Bibliothèque Interuniversitaire de Santé, Paris Descartes University, for her help with the Embase search strategy.

**Contact :** [debora.lanznaster@univ-tours.fr](mailto:debora.lanznaster@univ-tours.fr)



## **P22 : IMPACT DE LA GASTROSTOMIE SUR LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)**

*Vergonjeanne M. (1,2), Fayemendy P. (1,2,3), Marin B. (1,2,4), Nicol M. (1,2,5), Lautrette G. (5), Sourisseau H. (3), Preux P.M. (1,2,4), Desport J.C. (1,2,3), Couratier P. (1,2,5), Jésus P. (1,2,3)*

(1) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine de Limoges – Limoges; (2) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, - Limoges; (3) Unité de Nutrition, CHU de Limoges - Limoges; (4) Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, CHU de Limoges – Limoges; (5) Service de Neurologie, CHU de Limoges - Limoges.

**Introduction** : La dénutrition est un facteur pronostique péjoratif de survie retrouvé chez 8 à 55% des patients SLA. Une gastrostomie est recommandée en cas de perte pondérale > 10%. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de la perte de poids et de la gastrostomie sur la survie, puis de rechercher les facteurs associés à l'indication de la gastrostomie.

**Méthode** : Les patients SLA suivis après Avril 2006 ont bénéficié, lors du diagnostic et au cours du suivi, d'évaluations neurologiques, nutritionnelles et respiratoires. L'analyse statistique comprenait les tests de Mann Whitney, du Chi2, du modèle de Cox et de la régression logistique.

**Résultats** : 294 patients ont été inclus, avec un âge médian de 74,6 ans [64,8- 83,6] et un sex-ratio H/F de 1,17. Une gastrostomie était indiquée dans 75% des cas dont 62,8% des patients avaient accepté la pose. Une perte pondérale de 5% augmentait significativement le risque de décès de 17% (IC95% 1,09-1,26 ; p < 0,0001). En revanche, la pose d'une gastrostomie n'avait pas d'impact sur la survie (HRa = 1,25 [IC95% 0,88-1,79] ; p = 0,216). Au diagnostic, la perte d'un point d'Indice de Masse Corporelle était positivement associée à la mise en place d'une gastrostomie (ORa = 1,17 [IC95% 1,01-1,35] ; p = 0,032), de même que la perte d'un point sur l'Echelle Fonctionnelle Bulbaire (ORa = 1,17 [IC95% 1,06-1,32] ; p = 0,003).

**Conclusion** : Lors de la SLA, une prise en charge nutritionnelle précoce est indispensable. Dans notre travail, la gastrostomie n'a pas d'impact sur la survie, pouvant suggérer une pose trop tardive chez des patients avec une maladie trop avancée. L'indication de la gastrostomie décidée par l'expertise médicale reste un choix pour le patient, pour qui la qualité de vie est un élément indispensable à ne pas perdre de vue.

**Mots-clés** : gastrostomie, perte de poids, survie.

**Remerciement** : association ALAIR

**Contacts** : [marion.vergonjeanne@yahoo.fr](mailto:marion.vergonjeanne@yahoo.fr) / [p.jesus@wanadoo.fr](mailto:p.jesus@wanadoo.fr)









La filière de santé FILSLAN et l'ARSLA remercient celles et ceux qui ont soumis propositions de communication et qui ont répondu à notre invitation pour contribuer à la qualité du programme de ces 4<sup>e</sup> Journées Recherche sur la SLA et autres maladies rares du neurone moteur. Nous remercions également l'ensemble des participants dont la présence renforce l'intérêt des discussions scientifiques et enrichissent réflexions et échanges constructifs.

Les objectifs initiaux de ces Journées dédiées, réunissant chercheurs fundamentalistes et cliniciens chercheurs, étaient de contribuer à l'identification de la thématique, à inciter à la nourrir et à donner l'opportunité d'une vision d'ensemble des axes de recherche en cours par des synthèses de seniors et des présentations d'actualité du travail de jeunes chercheurs. Grâce à toutes et tous, ces objectifs se réalisent pour permettre à notre communauté d'échanger, de progresser et de se nourrir du travail collectif.

Ces Journées s'annoncent riches et portent espoirs de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les maladies complexes qui nous préoccupent et pour proposer des solutions pour en limiter les effets dévastateurs chez les personnes qui en sont atteintes.

Bonne JR4 SLA/MNM

**Pr. Claude Desnuelle**  
*Animateur de la filière FILSLAN*

**Marie Léon**  
*Présidente de l'ARSLA*

---

## Organisation

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

**Animateur national de la Filière:** C Desnuelle (Nice)  
**Chef de Projet FILSLAN :** A. Chavasse (Nice)  
**Bureau FILSLAN :** JP Camdessanché (Saint Etienne), W Camu (Montpellier), P Cintas (Toulouse), P Corcia (Tours), P Couratier (Limoges), L Dupuis (Strasbourg), J Pouget (Marseille), F Salachas (Paris), C Tabuenca (Paris), C Vial (Lyon).

*Association pour la Recherche sur la SLA et autres  
maladies du motoneurone*

**Présidente:** M Léon  
**Directrice générale :** C Tabuenca  
**Membres du CA impliqués dans l'organisation:**  
MF Cazalière Fouquin

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