



7èmes Journées de la Recherche sur la SLA et les Maladies du neurone moteur  
12-13 octobre 2021

P02



MINISTÈRE  
DES SOLIDARITÉS  
ET DE LA SANTÉ



# IMPACT D'UNE MUTATION INTRONIQUE FRÉQUENTE DE SOD1 DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : OPTIMISATION DE SON CRIBLAGE EN VUE DES NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

**Muratet F** (1), **Teyssou E** (1), **Chiot A** (1), **Boillée S** (1), **Lobsiger CS** (1), **Bohl D** (1), **Gyorgy B** (1), **Guegan J** (1), **Marie Y** (1), **Amador MDM** (1, 2), **Salachas F** (1, 2), **Meininger V** (3), **Bernard E** (4, 5), **Antoine JC** (6), **Camdessanché JP** (6), **Camu W** (7), **Cazeneuve C** (8), **Fauret-Amsellem AL** (8), **Leguern E** (1, 8), **Mouzat K** (9), **Guissart C** (9), **Lumbroso S** (9), **Corcia P** (10, 11), **Vourc'h P** (11, 12), **Grapperon AM** (13), **Attarian S** (13), **Verschueren A** (13), **Seilhean D** (1, 14)<sup>#</sup> et **Millecamps S** (1)<sup>#</sup>

(1) ICM, Institut du Cerveau, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris, France.

(2) AP-HP, Département de Neurologie, Centre de référence SLA Ile de France, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

(3) Hôpital des Peupliers, Ramsay Générale de Santé, Paris, France.

(4) Centre de référence SLA, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, Bron, France.

(5) Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR5310, INSERM U1217, Faculté de Médecine Rockefeller, Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France.

(6) Service de Neurologie, Centre de Ressource et de Compétence SLA, Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.

(7) Centre de référence SLA, Hôpital Gui de Chauliac, CHU et Université de Montpellier, Montpellier, France.

(8) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

(9) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Nîmes, Nîmes, Motoneuron Disease: Pathophysiology and Therapy, INM, INSERM, Univ. Montpellier, Montpellier, France.

(10) Centre SLA, CHU Tours, Tours, France.

(11) UMR 1253, Université de Tours, Inserm, Tours, France.

(12) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Tours, Tours, France.

(13) Centre de Référence pour les Maladies Neuromusculaire et la SLA, CHU de Marseille, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

(14) AP-HP, Département de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

<sup>#</sup>contribution équivalente.

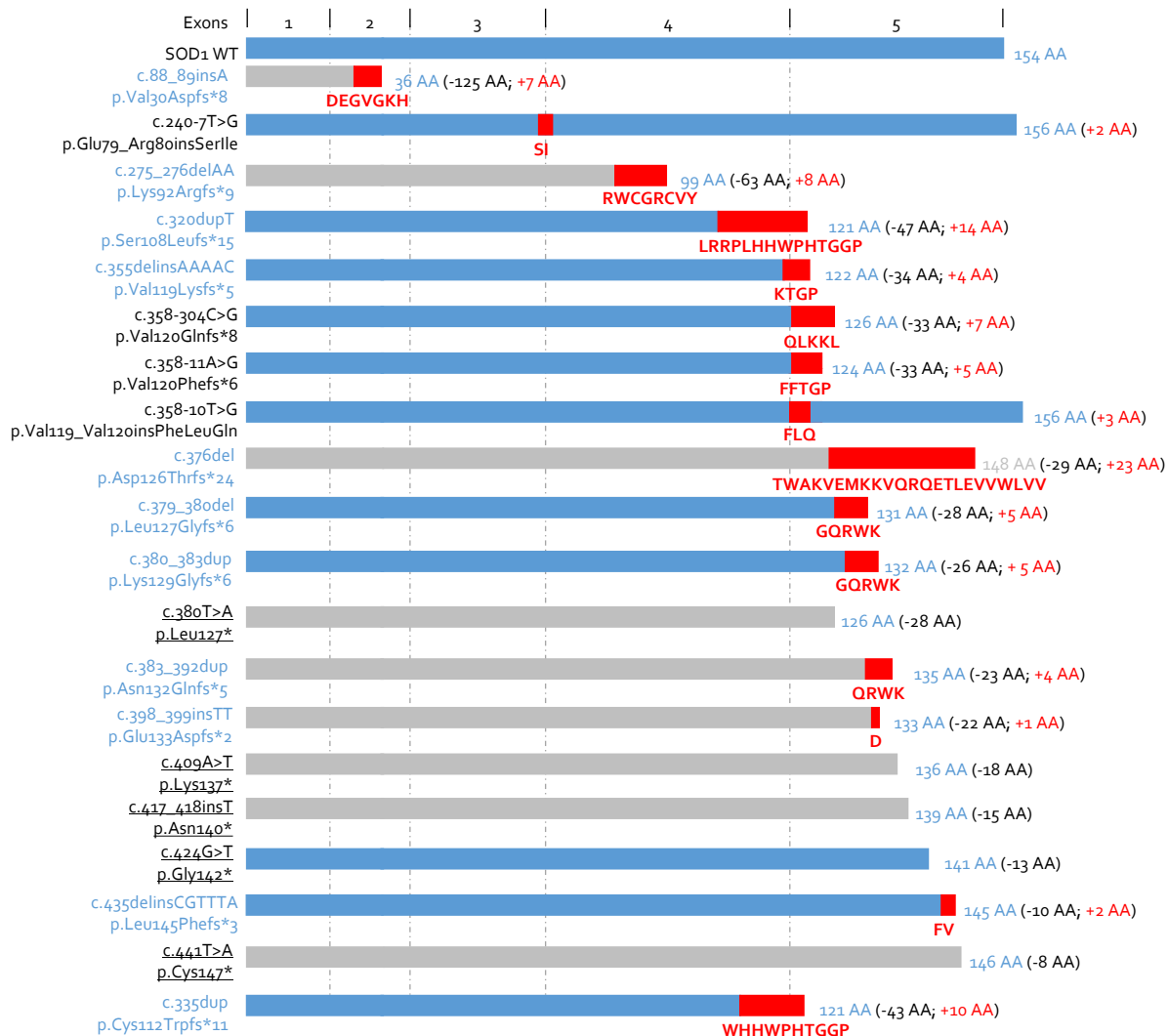


# Le cas des mutations SOD1 décalantes/tronquantes

## • Nombreuses mutations répertoriées dans la littérature

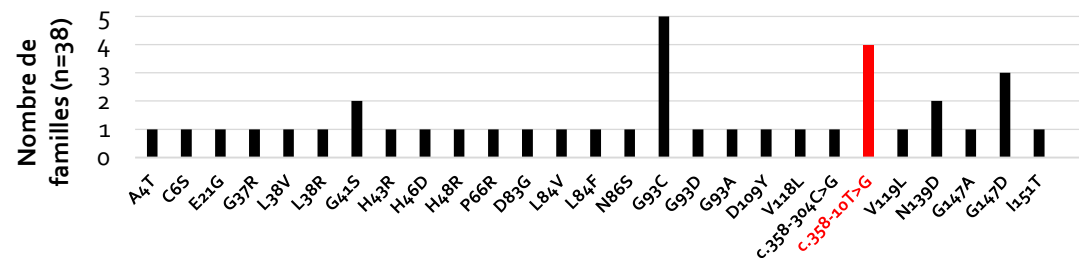
Plus de 200 mutations ont été identifiées dans SOD1

- 90 % sont des faux sens
- Mutations décalantes/tronquantes → pathogénicité à déterminer

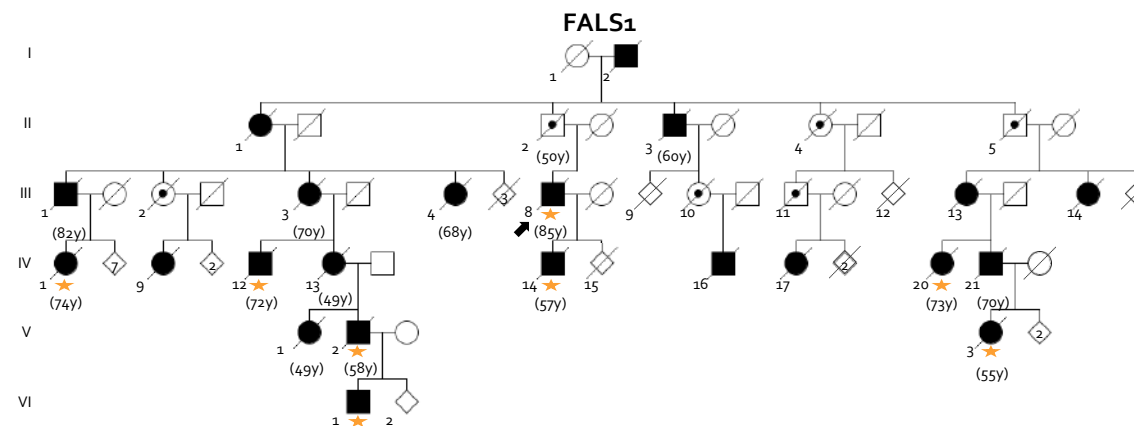


Légende Mutation décalantes ; intronique ; non-sens / Validé / non validé dans cellules de patients Séquence mutée ajoutée

## • La mutation SOD1 c.358-10T>G est la 2<sup>ème</sup> mutation la plus fréquente parmi les FALS françaises



## • La mutation SOD1 c.358-10T>G ségrège chez 11 patients issus de 4 familles non apparentées



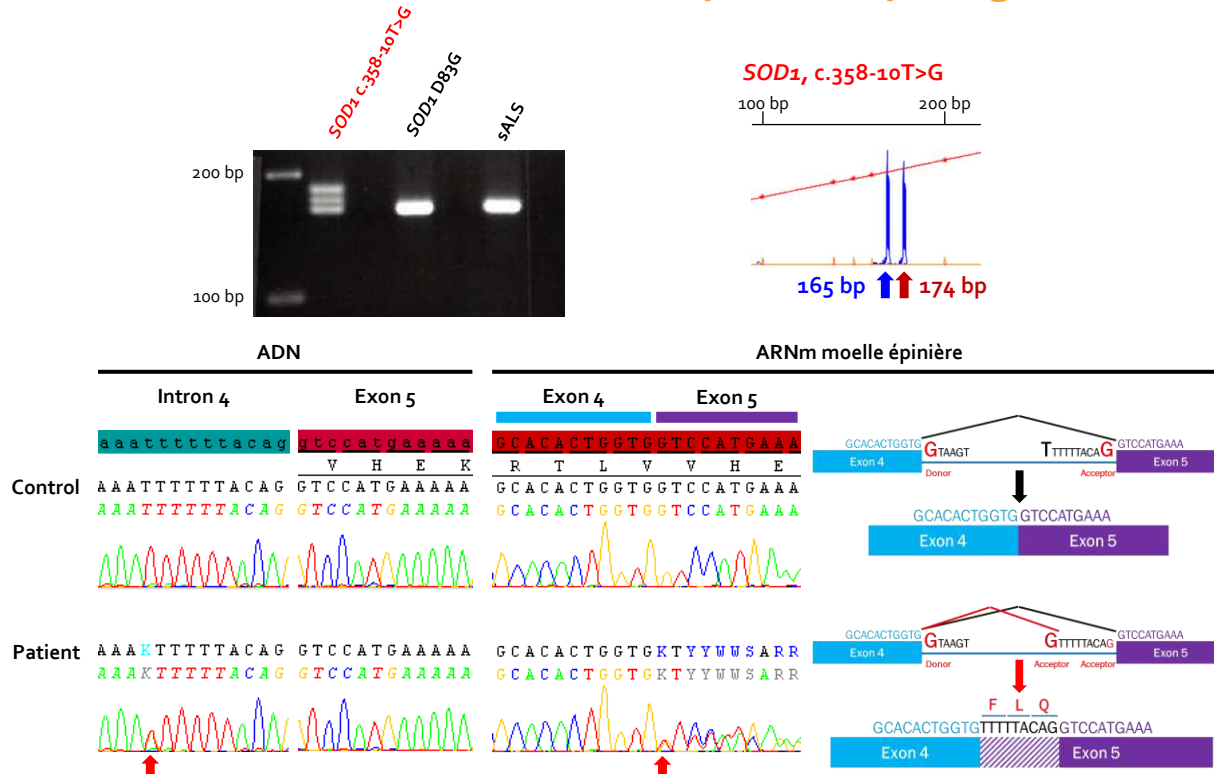
### Famille FALS1

- ☐ Identifiée chez 8 individus/4 générations
- ☐ Phénotype caractéristique des patients SOD1
  - Début majoritaire aux membres inférieurs
  - Atteinte prédominante des motoneurones inférieurs

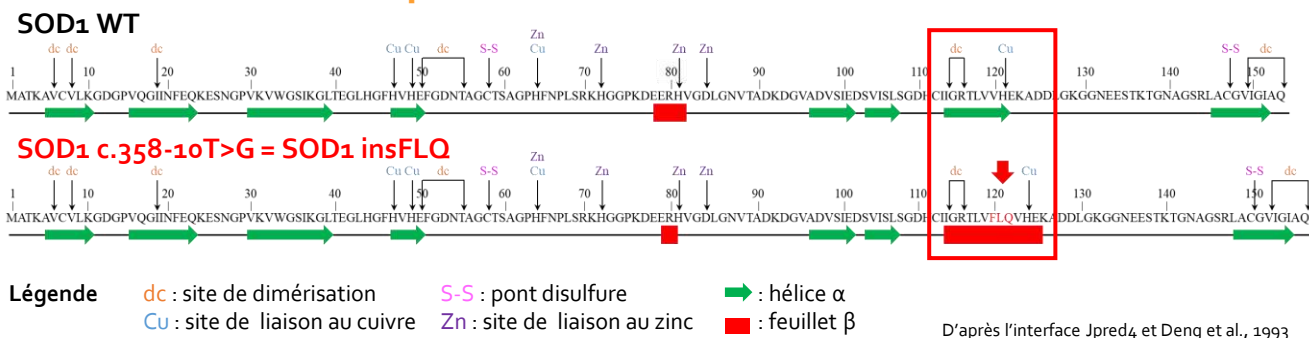


# Conséquences protéiques et fonctionnelles de la mutation SOD1 c.358-10T>G

## Création d'un nouveau site accepteur d'épissage



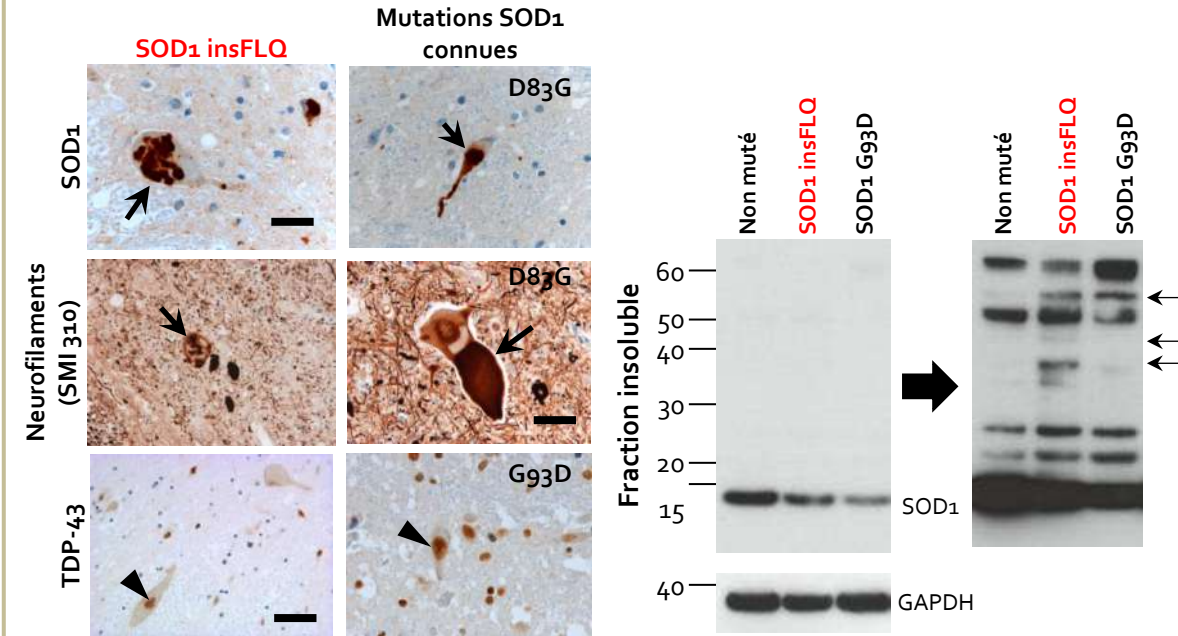
## Modification séquence et structure secondaire SOD1



## Neuropathologie de la mutation SOD1 c.358-10T>G



Moelle épinière



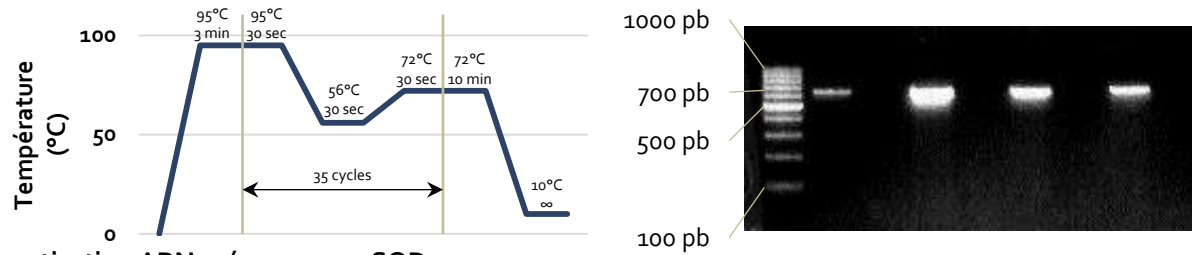
Dans la moelle épinière, accumulations protéiques caractéristiques des formes de SLA-SOD1

Présence de formes multimérisées de SOD1 additionnelles liées par des ponts disulfure

# Améliorer le criblage génétique de SOD1

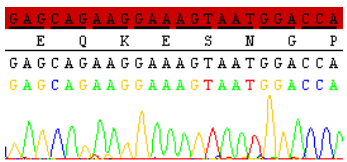
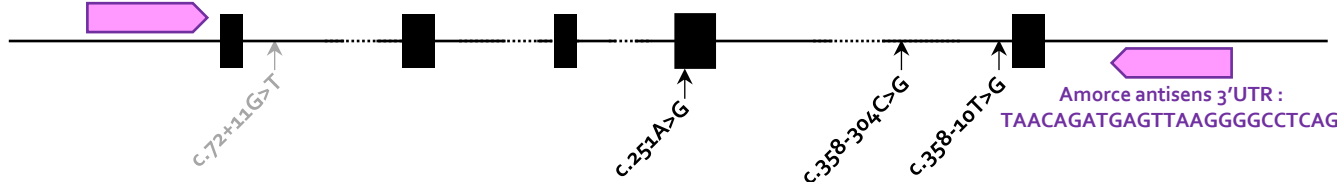
## • Nouvelle stratégie basée sur l'analyse de la séquence d'ARNm en une seule étape

Une unique réaction PCR permettant la synthèse d'un fragment de 633 pb

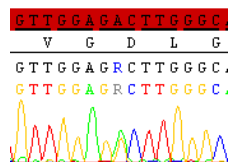


Schématisation ARN pré-messager SOD1

Amorce sens 5'UTR :  
CGCGAGGTCTGGCCTATAAAGTAGT



N'impacte pas  
ARNm SOD1



c.251A>G  
p.Asp84Gly  
(D83G)



c.358-304C>G  
p.Val120Glnfs\*8



c.358-10T>G  
SOD1 insFLQ

Impacte ARNm SOD1

## • Discussion / Perspectives de cette étude

❑ Valide pathogénicité mutation SOD1 c.358-10T>G



❑ Accélérer diagnostic génétique SOD1

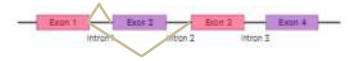


• Nécessite prélèvement dédiés à extraction ARN

❑ Valider/invalider impact mutations sur séquence SOD1



❑ Nouvelles mutations altérant épissage



❑ Nouveaux patients éligibles pour essais cliniques



## • Publication dans Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Impact of a frequent nearsplice *SOD1* variant in amyotrophic lateral sclerosis: optimising *SOD1* genetic screening for gene therapy opportunities

François Muratet<sup>1</sup>, Elisa Teyssou<sup>1</sup>, Aude Chiot<sup>1</sup>, Séverine Boillée<sup>1</sup>, Christian S Lobsiger<sup>1</sup>, Delphine Bohl<sup>1</sup>, Beata Gyorgy<sup>1</sup>, Justine Guegan<sup>1</sup>, Yannick Marie<sup>1</sup>, Maria Del Mar Amador<sup>1,2</sup>, Francois Salachas<sup>2</sup>, Vincent Meininger<sup>3</sup>, Emilien Bernard<sup>4,5</sup>, Jean-Christophe Antoine<sup>6</sup>, Jean-Philippe Camdessanché<sup>6</sup>, William Camu<sup>7</sup>, Cécile Cazeneuve<sup>8</sup>, Anne-Laure Fauret-Amsellem<sup>8</sup>, Eric Leguern<sup>1,8</sup>, Kevin Mouzat<sup>9,10</sup>, Claire Guissart<sup>9,10</sup>, Serge Lumbroso<sup>9,10</sup>, Philippe Corcia<sup>11,12</sup>, Patrick Vourc'h<sup>12,13</sup>, Aude-Marie Grapperon<sup>14</sup>, Shahram Attarian<sup>14</sup>, Annie Verschuere<sup>14</sup>, Danielle Seilhean<sup>1,15</sup>, Stéphanie Millecamps<sup>16</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33785574 DOI: 10.1136/jnnp-2020-325921

92(9):942-949