



Conférence internationale sur les paraparésies spastiques et les ataxies

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
23-25 juin 2016

Résumé des présentations



Organisateurs : Alexandra Durr, Holm Graessner, Giovanni Stevanin

Résumés et traductions des conférences et posters par : Maxime Boutry (étudiant en thèse), Typhaine Esteves (ingénieure), Raphael Matusiak (ingénieur), Giovanni Stevanin (directeur de recherches INSERM/EPHE), Rémi Valter (étudiant en médecine)

Photographies : Julien Branchu (Post-doctorant), Marie Coutelier (Post-doctorante), Giovanni Stevanin (directeur de recherches INSERM/EPHE)

Comité scientifique : Sylvia Boesch, Thomas Klockgether, Caterina Mariotti, Massimo Pandolfo, Evan Reid, Olaf Riess, Ludger Schöls, Chantal Tallaksen, Enza Maria Valente, Bart Van de Warrenburg

Staff local : Sandra Benaich, Tiffany Monnier, Elodie Petit



École Pratique des Hautes Études
Sciences de la vie et de la terre

Avant-propos :

Le 5^{ème} **congrès international sur les ataxies et les paraplégies spastiques** a eu lieu du 23 au 25 juin 2016 à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, sous l'égide des réseaux Ataxia Study Group et SPAsTic paraplegias and cerebellar ATAXias (SPATAX). Il a réuni **230 chercheurs provenant de 22 pays des 5 continents autour de 14 conférences plénières, 27 présentations orales courtes et 2 sessions posters.**

Le programme, les résumés en français et en anglais et des photos de l'évènement sont disponibles sur les liens suivants :

<https://www.facebook.com/SPATAX-186083254777101/>

<https://spatax.wordpress.com/>

Lors de la conférence, **trois prix ont été attribués à des jeunes chercheurs :**

- Un prix pour le meilleur poster décerné à Nimesha Tadepalle (Allemagne) pour ses travaux sur le rôle de la protéine spastine (SPG4) dans les gouttelettes lipidiques (résumé 77),
- Un prix pour la meilleure présentation orale à Timothy Newton (Royaume Uni) pour son étude sur les facteurs modifiant l'âge de début chez les patients SPG4 (résumé 50),
- Un prix de la meilleure présentation orale pour un étudiant à Stefania Magri (Italie) pour son implication dans le développement d'un kit diagnostique dans les ataxies et les paraplégies spastiques (résumé 63).



Les organisateurs remercient les organismes et les institutions qui ont apporté leur soutien :

- Les associations de malades en France et à l'étranger (AFAF, AISA-onlus, AIVIPS, ASL, Ataxia-Ireland, CSC, TWS),
- Les organismes de soutien à la recherche ou à la formation (Ecole des Neurosciences Paris-ENP, Ecole Pratique des Hautes Etudes-EPHE, Instituts Carnot-ICM, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière-ICM),
- Les industriels et sociétés de service (Actelion, GATC-Biotech, ROCHE).



Les organisateurs remercient également toute l'équipe SPATAX pour son implication dans l'organisation au quotidien.



Plan

INTRODUCTION

ASPECTS CLINIQUES

ATAXIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES

Ataxie de Friedreich

Autres ataxies autosomiques récessives

ATAXIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

Ataxies autosomiques dominantes dues à des expansions

- 1) Ataxie SCA1
- 2) Ataxie SCA3
- 3) Ataxie SCA36
- 4) Ataxie SCA7

Autres ataxies autosomiques dominantes

ATAXIES SPASTIQUES

PARAPLEGIES SPASTIQUES

Paraplégies spastiques autosomiques dominantes SPG3 et SPG4

Paraplégie spastique autosomique dominante SPG31

Paraplégies spastiques et métabolisme des lipides

Paraplégies spastiques autosomiques récessives SPG11 et SPG15

Autres formes de paraplégies spastiques

DIAGNOSTIC GENETIQUE

ANNEXES

Tableaux des principales formes d'ataxies et paraplégies spastiques

Recherche de nouveaux gènes : comment ça marche ?

Glossaire

INTRODUCTION

Les ataxies et les paraparésies (paraplégies) spastiques (spasmodiques) héréditaires [PSH] sont des maladies neurologiques hétérogènes, le plus souvent familiales. En plus de l'ataxie cérébelleuse ou du syndrome pyramidal, les patients peuvent présenter des signes cliniques associés très variés (affectant la vue, alliant des tremblements ou d'autres mouvements anormaux) donnant ainsi une multitude de formes cliniques différentes. D'un point de vue génétique, cette hétérogénéité est encore plus marquée puisqu'environ 150 causes génétiques différentes ont été identifiées à ce jour, notamment grâce à la révolution de la génétique et du séquençage du génome ces dernières années. Les signes neurologiques surviennent quand le code génétique de l'individu servant à la fabrication de toutes les protéines du corps humain (soit les chromosomes contenus dans le noyau des cellules, soit l'ADN mitochondrial) comporte un défaut. Ces défauts, ou mutations ou variants, se retrouvent dans les gènes, sous-unités de notre patrimoine génétique, responsables de la fabrication d'une protéine, et peuvent être de plusieurs natures :

- 1) Il peut s'agir d'une expansion du nombre de triplets CAG ou d'autres codons ; les plus connues sont celles induisant une expansion anormale de glutamines dans les protéines (cas de SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA17, DRPLA dans les ataxies spinocérébelleuses [SCA] dominantes). Dans le cas de l'ataxie de Friedreich, il s'agit d'un codon GAA qui est en dehors de la région du gène codant pour la protéine, mais perturbe sa synthèse.
- 2) On retrouve également des mutations dites ponctuelles qui changent un élément unique du code génétique et va provoquer un changement unique dans la composition de la protéine correspondante (cas de SYNE1 ou ATM dans les ataxies récessives, de SPG3, SPG11 ou SPG4 dans les paraplégies spastiques, ou de SCA13, SCA14 dans les ataxies dominantes).
- 3) Il peut également s'agir de perte de matériel génétique ou délétion d'une partie d'un gène, comme dans le cas de certaines mutations dans la forme SPG4 ou SCA15/16.

Parfois la protéine n'est plus produite, parfois elle est produite mais perd sa fonction, parfois elle acquiert une capacité toxique (cas des expansions de glutamines dans les ataxies).

Le diagnostic.

Les avancées technologiques en biologie ont permis d'identifier un grand nombre de gènes ces dernières années, mais chacun des nouveaux gènes n'explique que peu de cas, ce qui fait que la proportion des patients avec un diagnostic génétique tourne encore autour des 50% et évolue très lentement. Toutefois, les chercheurs changent actuellement leurs approches. Au lieu d'analyser un gène à la fois, des panels de gènes voire l'ensemble des gènes peuvent être analysés conjointement en quelques jours. Cette approche, présentée lors du congrès, que l'on peut qualifier de « sans à priori », basée sur des criblages de patients, amène à faire plusieurs observations qui découlent de l'identification de mutations chez des patients dans des gènes inattendus :

- D'une part, la frontière entre les différentes maladies neuromusculaires disparaît peu à peu puisque des gènes impliqués dans les paraplégies spastiques rendent désormais compte de patients avec ataxie. C'est le cas de SPG7 et de SPG39/PNPLA6 par exemple. Dans le cas de SPG39/PNPLA6, ce gène rend compte d'un spectre clinique large allant de paraplégie spastique pure à des formes complexes d'ataxie avec hypogonadisme et rétinite (ataxie de Gordon Holmes). Le gène *CACNA1A* qui est en cause dans les ataxies épisodiques et dans la SCA6

(expansion CAG) est aussi très fréquemment muté dans les ataxies progressives. A contrario, des gènes d'ataxie, comme le gène de SCA2, rendent compte de maladie de Parkinson ou favorisent la survenue de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), et associent souvent un syndrome pyramidal comme dans les paraplégies spastiques. Un gène d'ataxie avec dystonie est également impliqué dans une dystrophie musculaire. Un nouveau gène de PSH est en fait un gène connu dans la SLA, etc. Ainsi, les différentes maladies neuromusculaires forment un continuum clinique et résultent à la fois de la mutation présente dans un gène unique mais également d'autres facteurs qui vont faire qu'un patient déclarera telle ou telle forme clinique, voire telle ou telle maladie. Ce chevauchement clinique est aussi une réalité dans le cerveau des patients puisque, par exemple, les patients atteints de la forme SPG11 présentent des caractéristiques cérébrales similaires aux patients avec SLA.

- Chaque gène d'ataxie ou de paraplégie spastique n'est plus spécifiquement associé à un mode de transmission de la maladie au sein des familles concernées. En effet, il a été montré que le gène *GRID2* rend compte à la fois de formes récessives congénitales d'ataxie mais aussi de formes dominantes. Dans le cas des paraplégies spastiques, l'exemple de KIF1A / SPG30 ou de SPG72 (REEP2) peut être évoqué.

La conséquence de ces observations est que le diagnostic génétique ne doit plus être restreint à l'analyse d'un seul mode de transmission et à uniquement des gènes connus d'ataxie ou de paraplégie spastique, mais être plus ouvert. Cela permettra d'augmenter rapidement le taux de rendu diagnostique.

Il faut aussi noter que l'on continue de découvrir de nouveaux gènes en cause. Plusieurs formes nouvelles ont été décrites durant le congrès ; UBQLN2 dans les PSH, CACNA1G dans les SCA, MME dans les ataxies récessives...

La thérapeutique.

La thérapie nécessite de comprendre les mécanismes en jeu au niveau des neurones : qu'est ce qui fait dysfonctionner le neurone ou le fait dégénérer ? Parfois ce n'est pas le neurone qui dégénère mais d'autres cellules du cerveau. Dans certains cas, le simple fait d'identifier le gène ouvre des pistes thérapeutiques. Dans le cas de l'ataxie SCA38 qui concerne une enzyme impliquée dans l'élongation des acides gras du cerveau, la diminution de ces acides gras chez les patients suggère de réaliser une supplémentation alimentaire. Toutefois, l'accès de cette supplémentation jusqu'au cerveau est limité. Une autre stratégie vise à essayer de corriger la structure anormale de la protéine entraînée par la mutation, en utilisant un chaperon moléculaire. Les premiers résultats in vitro sont encourageants.

Dans le cas des ataxies dominantes les plus fréquentes, dues à des expansions de CAG/polyglutamine, les protéines s'agglomèrent et forment des dépôts qui induisent beaucoup de conséquences dans les cellules neuronales en bloquant les systèmes de dégradation de la cellule, en perturbant la synthèse des protéines ou en ralentissant la production énergétique. Il faudrait donc traiter à plusieurs niveaux. Toutefois plusieurs approches ont été fructueuses, notamment en stimulant les systèmes de dégradation (cas de l'ataxie SCA7 via l'interféron, Alice Chort, financement CSC). L'utilisation d'une huile permettant un apport direct d'énergie est en cours de test dans une maladie sœur, la maladie de Huntington. L'approche la plus prometteuse, et agissant en amont, est d'empêcher la synthèse de la protéine anormale à l'aide d'antisens contre le gène muté. Cela fonctionne dans les modèles cellulaires et les modèles souris dans le cas de la forme SCA3 ou SCA1 en utilisant des vecteurs viraux pour exprimer l'antisens du gène. Dans le cas de la

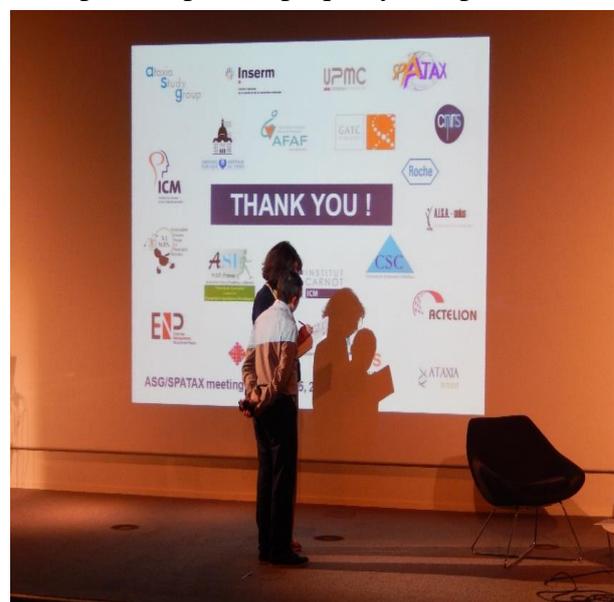
forme SCA3, on arrive même à cibler spécifiquement le gène muté et pas celui non muté. Cependant, ce sont des vecteurs viraux et leur utilisation chez l'homme demandera beaucoup de précautions. Dans le cas de l'ataxie SCA7, des antisens modifiés chimiquement sans vecteurs viraux ont été utilisés (Sandro Alves, financement CSC) mais ils se sont avérés toxiques. Cette dernière méthode est en test dans la maladie de Huntington à l'aide d'une autre modification chimique et semble être efficace ; on pourra probablement bénéficier de ces travaux pour les ataxies.

Dans le cas des paraplégies spastiques, un exemple est SPG5, qui est dû à un défaut du métabolisme du cholestérol ayant pour conséquence l'accumulation d'un produit toxique. Plusieurs essais sont en cours, dont un consiste à abaisser le taux de cholestérol.

Si dans un avenir proche, on ne peut pas encore traiter les patients avec ataxie ou paraplégie spastique, il peut être intéressant de limiter ou atténuer les signes cliniques. Par exemple, dans les ataxies avec expansions de triplets CAG/polyglutamine, on sait que des patients porteurs de mutations identiques peuvent déclarer la maladie à des âges pouvant varier de plusieurs décennies. Dans le cas de la paraplégie spastique SPG4, certains patients porteurs de la mutation ne développent jamais la maladie. Cela est probablement expliqué par de multiples raisons, dont l'environnement, mais aussi par le patrimoine génétique de l'individu (autre que le gène porteur de l'anomalie). Dans les ataxies à polyglutamine, il a été démontré que les autres gènes impliqués dans les ataxies sont des modificateurs de la sévérité de la maladie dans une grande étude européenne financée par EUROSCA (Giovanni Stevanin). Dans le cas de la paraplégie SPG4, Alexandra Durr a initié un programme de recherche visant à étudier les facteurs déclencheurs via des questionnaires de vie et à rechercher des gènes modificateurs (Financement par le consortium NEUROMICS). Les résultats de ces recherches ouvriront la voie vers une médecine personnalisée où le traitement serait adapté à chaque patient selon la nature de sa mutation, du gène muté et aussi des autres facteurs qui modulent la sévérité de la maladie.

Dans tous les cas, une meilleure connaissance de chaque forme de la maladie est toujours requise car elle permettrait de mieux cibler les traitements futurs et mieux déterminer la fenêtre de traitement. C'est pour cela que le congrès a fait une part belle à la recherche clinique.

Enfin, le congrès a bien montré que l'on progresse fortement dans les connaissances des mécanismes en cause. Le métabolisme des lipides est de plus en plus impliqué, y compris dans les PSH, les ataxies dominantes (SCA38), mais aussi dans l'ataxie de Friedreich. Même la paraplégie spastique SPG4 due à un défaut de régulation du réseau de microtubules s'est vue liée à un défaut touchant également la formation des gouttelettes de lipides intracellulaires. Des anomalies affectant le réseau des mitochondries est également un point commun aux PSH et à des formes d'ataxies récessives (ARSACS). Les lysosomes, un autre organe cellulaire, s'avère également de plus en plus impliqué dans diverses formes de PSH. Ces nouvelles découvertes sont autant de sources nouvelles pour trouver des pistes d'intérêt thérapeutique.





Les représentants des associations ASL et CSC



Dans l'amphithéâtre, pendant les conférences

ASPECTS CLINIQUES

Les ataxies cérébelleuses résultent d'une atteinte du cervelet ou des structures cérébrales en relation directe avec lui. Les patients présentent des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements. Les études cliniques restent nécessaires même dans les formes connues, afin d'améliorer notre connaissance de l'histoire naturelle de chaque forme clinique et d'améliorer les échelles cliniques d'évaluation de la sévérité.

Ainsi il a été montré que la sévérité de l'ataxie s'accompagne d'un découplage entre les atteintes des membres supérieurs et inférieurs. Comme nous le verrons ci-dessous, des échelles de mesure de la sévérité de l'ataxie qui ont été développées pour étudier les patients ataxiques, peuvent aussi servir à d'autres patients atteints d'autres maladies neurologiques. La part belle est désormais faite aux techniques d'imagerie cérébrale et médullaire qui permettent de distinguer des entités cliniques et génétiques et permettent également d'étudier des processus précoces de manière non invasive. Certains entraînements physiques modérés par kinésithérapie ou bien des systèmes permettant de connaître sa posture (équilibre) semblent améliorer certaines fonctions motrices.

S. Tezenas du Montcel (France) : Évaluation du score composite de sévérité des fonctions cérébelleuses dans la sclérose en plaque

Le score composite de sévérité des fonctions cérébelleuses (CCFS) est un score validé pour quantifier les fonctions cérébelleuses. Il s'agit d'un score simple, rapide et indépendant des capacités de l'examineur. Dans la sclérose en plaque, des altérations des fonctions cérébelleuses sont

fréquemment retrouvées mais celles-ci sont évaluées par des scores (FSS ou EDSS) qui manquent de précision. Une équipe parisienne travaillant sur la sclérose en plaque a donc évalué l'utilisation du CCFS chez 110 patients atteints de sclérose en plaque. Les résultats obtenus montrent une relation entre l'évaluation des fonctions cérébelleuses par un score classique (FSS) et le CCFS utilisé dans les ataxies. L'utilisation du CCFS dans un contexte de sclérose en plaque pourrait donc, dans l'avenir, servir au diagnostic ou au dépistage de ces maladies.

J. Faber (Allemagne) : Comparaison par imagerie de cas sporadiques d'ataxie adulte d'origine étiologique inconnue (SAOA) à des cas d'atrophie multi systématisée (MSA)

Les patients avec ataxie sporadique adulte d'origine étiologique inconnue (SAOA) sont atteints d'ataxie progressive non-héréditaire à un âge supérieur à 40 ans. Leur diagnostic est parfois difficile à distinguer de l'atrophie multi systématisée (MSA), qui est une autre maladie neurodégénérative rare parfois surnommée "Parkinson plus".

Une équipe allemande a étudié les différences anatomiques entre 27 patients atteints de SAOA et 10 patients atteints de MSA par des techniques d'imagerie cérébrales et de la moelle épinière. Les résultats montrent que les patients atteints de MSA ont une diminution de densité de différentes régions cérébrales (mésencéphale, pont, pédoncule cérébelleux moyen et tractus corticospinal droit). Ces données concordent avec les différences cliniques des groupes de patients et militent pour l'utilisation de ces techniques d'imagerie pour distinguer ces groupes de patients.

G. Arias-Merino (Espagne) : Rapport spatial et temporel des décès dus aux ataxies héréditaires en Europe

Le nombre de décès causés par les ataxies héréditaires varie selon les zones géographiques. Cette étude compare donc les différences en Europe de 2374 décès référencés de 1999 à 2012.

Les pays recensant le plus fort taux de décès due à l'ataxie sont la Finlande, le Danemark et les Pays-Bas qui comptabilisent à eux-seuls 67 % des cas (48 % des femmes et 52 % d'hommes). Au contraire, les pays recensant le plus faible taux sont la Moldavie, la République Tchèque, la Lettonie et la Pologne. La mortalité due aux ataxies héréditaires semble stable dans le temps à l'exception d'une faible croissance en Lituanie, Allemagne, Finlande et Hongrie. En résumé, la mortalité par les ataxies héréditaires est la plus importante au Nord, Ouest et Sud qu'au Centre et au Sud-Ouest de l'Europe. Des études supplémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer les hétérogénéités et identifier les facteurs impliqués.

K. Huisman (Pays Bas) : Évaluation des effets d'un entraînement physique de 5 semaines chez des patients atteints d'ataxie spinocérébelleuse

La prise en charge des patients SCA se fait parfois par des exercices de kinésithérapie. Une équipe des Pays-Bas a donc mesuré, après 5 semaines d'entraînements physiques, le progrès dans la démarche de 20 patients SCA et 17 contrôles. Tous les participants ont reçu 10 heures d'entraînement sur tapis roulant avec des exercices adaptés pour chaque individu, et ce dans 4 conditions différentes. Les résultats montrent qu'en moyenne les contrôles marchent plus vite que les patients SCA, quelle que soit la condition, mais ils ne s'améliorent pas à la sortie des 5 semaines. En revanche, les patients SCA s'améliorent dans une condition de marche : les 10 mètres parcourus en couloir étroit. Cela confirme les données similaires obtenues dans d'autres études, qui

ne montrent des effets de l'entraînement que chez les patients SCA. Des études sont actuellement en cours pour identifier les mécanismes cérébraux permettant cet apprentissage moteur.

L. Leonardi (Italie) : Utilisation d'un dispositif externe (Equistasi) dans la réadaptation des membres et de la démarche des patients avec ataxie cérébelleuse héréditaire

Certaines fibres musculaires sont extrêmement sensibles à des vibrations externes et cela peut permettre, dans certaines circonstances, de moduler des réflexes ou des réponses musculaires. Un dispositif portable (Equistasi) émettant des vibrations a déjà passé certains tests dans d'autres pathologies neurologiques, tel que la maladie de Parkinson, et cette étude vise à évaluer l'impact de cet appareil sur des patients atteints d'ataxie cérébelleuse héréditaire.

Douze patients adultes ont porté ce dispositif pendant 3 semaines et ont été testés après utilisation puis 3 semaines après. Les résultats après utilisation semblent montrer une amélioration de différents scores évaluant : l'ataxie dans sa globalité (SARA), l'élocution (PATA test), la dextérité des mains (9-HPT) et la marche (6MWT, cadence et cycles de marche). Les résultats trois semaines après usage des appareils n'ont pas encore été analysés et des études supplémentaires sont nécessaires pour établir la durabilité de ces effets et estimer les impacts possibles sur la démarche et manifestations ataxiques.

C. Casali (Italie) : Défauts de coordination entre les membres supérieurs et inférieurs chez les patients ataxiques, et proposition d'une approche réadaptative

La coordination entre les différentes parties du corps humain est essentielle à maintenir une démarche réussie et stable. Il a été montré que des patients ayant une démarche ataxique présentent des oscillations anormales du haut du corps, mais rien n'a été étudié concernant la coordination avec le bas du corps. Dans cette étude italienne, des analyses de mouvements ont été effectuées dans un groupe de personnes atteintes d'ataxie cérébelleuse dégénérative et un groupe contrôle. Les patients montrent d'importants défauts de coordination entre les parties hautes et basses du corps, corrélés avec la sévérité de leur maladie. Une réduction de ce déficit serait une des approches clés de la réadaptation des patients ataxiques. Sur la base de leurs résultats, le laboratoire envisage des études sur l'utilisation de dispositifs spécifiques (costume élastique) chez ces patients.

JA. Morales Saute (Brésil) : Étude par IRM des ataxies spinocérébelleuses

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un des examens les plus fréquemment utilisés dans les ataxies spinocérébelleuses en tant que marqueur de substitution, un marqueur permettant d'évaluer l'effet d'un traitement sans informations cliniques. A cause des disparités et des résultats parfois contradictoires entre les études, une équipe brésilienne a examiné dans différentes bases de données les résultats d'IRM de patients SCA entre janvier 1995 et janvier 2016. L'équipe a restreint l'analyse aux formes dominantes dues à des expansions de polyglutamine (PolyQ) et n'a gardé que 18 études sur les 706 réalisées. Les résultats montrent de nombreuses diminutions de volumes dans différentes régions cérébrales chez les patients SCA3 (dans 15 études). Les autres groupes de SCA manquent de résultats et on ne peut se baser avec certitudes sur les résultats d'une seule étude. Des analyses IRM plus poussées devraient donc être effectuées dans les futures études pour pallier au manque de biomarqueur.

O. Cakrt (République Tchèque) : Utilisation de la sensibilité de la langue chez des patients avec dégénérescence cérébelleuse

Il n'existe dans la littérature que peu d'articles sur l'impact de la kinésithérapie chez des patients avec ataxie cérébelleuse dégénérative. De plus, ces articles ne traitent que très rarement d'utilisation d'appareils électriques permettant au sujet un contrôle sur la mesure effectuée (un biofeedback). Dans cette étude 9 patients atteints de dégénérescence cérébelleuse ont reçu un entraînement de deux semaines avec un appareil placé sur leur langue, appareil leur fournissant par fréquence électrique des informations sur leur équilibre. Les résultats montrent des modifications électriques après entraînement et 30 jours après, ainsi que des améliorations de la démarche et de l'équilibre perçu. Ces constats suggèrent la possibilité d'un programme de réhabilitation utilisant un système similaire d'informations de position transmises via la langue.

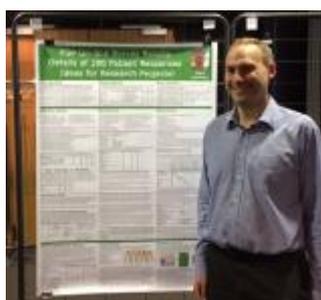
A. Tanguy (France) : CCFS : un score quantitatif des dysfonctions du cervelet et de l'évolution de l'ataxie



Pour évaluer les dysfonctions du cervelet, des échelles de score clinique ont été développées. Ces échelles permettent d'évaluer la progression de la maladie. L'objectif de l'étude est de comparer l'évolution des scores cliniques de patients atteints de l'ataxie de Friedreich avec ceux de patients affectés par des maladies semblables ainsi qu'avec des sujets contrôles dans le but d'évaluer leur validité dans le suivi d'essai thérapeutique. Deux échelles ont ainsi été évaluées : SARA (Scale for the assesment and rating of ataxia) et le CCFS (Composite Cerebellar Functional Severity) une échelle qui n'a pas encore été validée dans l'ataxie de Friedreich. Pour cette étude, 383 patients atteints de l'ataxie de Friedreich, 205 personnes affectées par une ataxie spinocérébelleuse, 59 malades avec paraplégie spastique et 168 sujets contrôles ont été recrutés. Les résultats obtenus montrent que l'échelle SARA est appropriée pour évaluer la progression de la maladie dans l'ataxie de Friedreich ainsi que dans les ataxies dominantes. Toutefois dans les stades précoces ou tardifs

de la pathologie l'échelle CCFS permet une meilleure évaluation des effets des méthodes thérapeutiques. De plus, le CCFS est un outil présentant l'intérêt d'être simple, rapide et totalement automatisé.

A. Lawrence (Royaume Uni) : Résultats de trois enquêtes en ligne sur les personnes atteintes de paraplégie spastique



Trois enquêtes ont été menées en ligne en 2013, 2014 et 2015 auprès de personnes atteintes de paraplégie spastique. Ces enquêtes portaient sur la mobilité et les symptômes en 2013 ; la médication en 2014 ; les aménagements et la qualité de vie en 2015. Chaque enquête a recueilli plus de 100 réponses.

2013 : La mobilité et les symptômes

L'enquête a mis en relation l'atteinte de la mobilité et le nombre de symptômes associés. Les symptômes ont été classés en trois groupes : mineurs, modérés et majeurs.

Mobilité	Symptômes		
	Mineurs	Modérés	Majeurs
Sans aide	4-5	Au moins 3	Aucun
Aide occasionnelle	4-5	Au moins 3	Au moins 1
Avec aide	2-5	Au moins 5	Au moins 5

2014 : Médication

L'enquête a mis en évidence que $\frac{3}{4}$ des personnes atteintes suivent au moins 1 traitement. Parmi le quart ne prenant pas de traitement, la moitié n'en a jamais eu, l'autre moitié l'ayant arrêté à cause des effets secondaires ou du manque d'efficacité. Les médicaments prescrits visent majoritairement la spasticité et les spasmes. Le Baclofen reste le médicament le plus utilisé, auprès de la moitié des répondants, devant le Botox, Zanaflex, Tizanidine ou encore le Diazepam.

2015 : Aménagement et qualité de vie

Le premier aménagement le plus fréquemment réalisé est la mise en place d'une rampe dans le logement, notamment dans la salle de bain. La suite des aménagements dépend surtout de l'évolution de la maladie. Toutefois, l'aménagement de la chambre et en particulier du lit, reste très commun. En ce qui concerne la qualité de vie, les résultats obtenus dans une étude estonienne en 2009, montrant que les personnes atteintes de paraplégie spastique étaient plus sensibles à la dépression, ont été confirmé à nouveau à l'aide du questionnaire PHQ-2.

C. Casali (Italie) : Analyse de la démarche chez des patients avec paraplégie spastique

Cette étude porte sur les caractéristiques de la démarche des personnes atteintes de paraplégie spastique héréditaire. Elle se concentre sur la distance parcourue en un temps donné, la cinématique et cinétique du mouvement ainsi que les influx électriques musculaires.

Cinquante patients ont été évalués et comparés à cinquante contrôles. Les chercheurs ont mis en évidence 3 sous-groupes de patients PSH, sur la base des amplitudes de mouvement des articulations des membres inférieurs. Les patients présentant une forme sévère de PSH sont ceux qui ont des mouvements réduits au niveau des hanches, genoux et chevilles. Le groupe le moins affecté cliniquement présente une augmentation d'amplitude au niveau des hanches sans altération des genoux et chevilles, tandis que le groupe intermédiaire présente une mobilité des hanches proche de la normale mais une réduction de celle des genoux et chevilles. Cette classification en groupes, basée sur la démarche, corrélée à la sévérité clinique pourrait aider à faciliter la médecine personnalisée ou servir dans l'évaluation de futurs traitements.

M. Vavla (Italie) : Neuroimagerie avancée dans les paraplégies spastiques héréditaires et dans l'ataxie de Friedreich : vers des bio-marqueurs dans les maladies motrices

L'objectif de cette étude était de tester un protocole d'imagerie dans les paraplégies spastiques héréditaires et l'ataxie de Friedreich dans le but de trouver des marqueurs associés à ces maladies et d'évaluer leur progression dans des essais thérapeutiques. Le protocole d'imagerie du cerveau utilisé couplait des méthodes de pointe (IRM fonctionnelle, etc.). Les résultats obtenus montrent que des changements structuraux et fonctionnels peuvent être détectés dans les deux maladies. Ces changements semblent corrélés avec la sévérité des maladies suggérant une utilité pour évaluer leur progression et la réponse à d'éventuels traitements.

Photo : Dr Fanny Mochel (Paris) et Pr Boesflug-Tanguy (Paris)



ATAXIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ARCA) sont des maladies neurologiques rares affectant le système nerveux central et périphérique. Elles se caractérisent à un âge précoce (< 20 ans) par une dégénérescence ou une anomalie de développement du cervelet* et de la moelle épinière. Les ARCA recouvrent un grand nombre de maladies rares, les plus fréquentes au sein de la population d'origine européenne étant l'ataxie de Friedreich (FRDA) et l'ataxie télangiectasie (AT). Les autres formes sont beaucoup moins répandues. Actuellement, ce groupe de maladie comprend plus de 20 formes cliniques différentes et un grand nombre de gènes qui leur sont associés. En raison du mode de transmission autosomique récessif, les antécédents familiaux sont rares.

ATAXIE DE FRIEDREICH

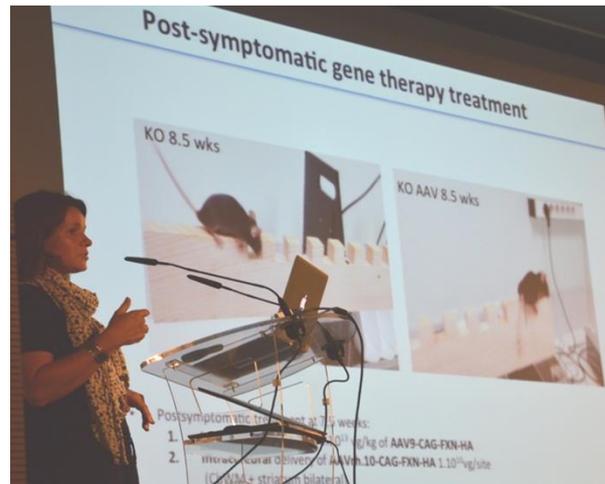
L'ataxie de Friedreich est caractérisée par une atteinte spécifique des neurones sensitifs qui permettent la perception de la position des différentes parties du corps ainsi que fréquemment d'une atteinte du système cardiaque (hypertrophie du myocarde) et d'une augmentation du risque de diabète. Cette maladie est due à la diminution drastique des niveaux d'une protéine : la frataxine. Cette diminution est responsable d'une altération du métabolisme du fer entraînant son accumulation dans les mitochondries des cellules. Ces compartiments (les mitochondries) sont impliqués dans la production d'énergie et sont indispensables pour les cellules.

Lors du congrès, on a pu voir que les équipes s'activent à préparer des outils pour la thérapeutique, que cela soit pour trouver des marqueurs de progression de la maladie qui serviront à suivre une amélioration via des traitements testés, comme la magnétoencéphalographie ou l'IRM tandis que d'autres techniques se révèlent moins intéressantes dans ce cadre (potentiels évoqués moteurs). Les mécanismes intimes conduisant à des anomalies des mitochondries dans les cellules en souffrance s'affinent, en particulier on sait que la régulation des taux de calcium intracellulaire et la peroxydation des lipides sont impliqués. Enfin des modèles de la maladie chez la souris et chez la drosophile ont été développés.

Conférence plénière d'Hélène Puccio (France) : Preuve de concept pour une approche thérapeutique dans l'ataxie de Friedreich

Pour étudier les conséquences de la perte de frataxine et mettre au point des stratégies thérapeutiques, l'équipe d'Hélène Puccio a créé différents modèles de souris mimant cette maladie. Des souris dans lesquelles la frataxine est absente du système cardiaque ou du système nerveux ou du foie ont été générées. Ces animaux permettent d'étudier chacun des aspects de la pathologie et de proposer des pistes de traitements adaptées à chacun des principaux symptômes de la maladie. Une thérapie génique ayant pour but de rétablir des niveaux normaux de frataxine dans les cellules a été développée et s'est révélée efficace pour corriger les altérations du système cardiaque chez les souris où la frataxine est absente du cœur. La même stratégie a été testée pour le modèle

neurologique. Ces souris, où la frataxine est absente du cerveau, développent des symptômes ataxiques et ont une perte spécifique des neurones sensitifs. Une thérapie génique effectuée avant le début des symptômes permet de prévenir la maladie. Toutefois, si la thérapie est réalisée alors que la maladie est déjà en place, il n'a pu être observé qu'une amélioration modérée des symptômes. Des études pour transposer cette approche en clinique humaine sont en cours.



A. Palandri (France) : La rupture de la structure sarcomérique dans un modèle de drosophile cardiaque de l'ataxie de Friedreich est réversible et peut être prévenue par un traitement au bleu de méthylène

La drosophile (mouche du vinaigre) constitue un bon modèle d'étude des mécanismes conduisant à une maladie ainsi que pour évaluer des approches thérapeutiques. L'équipe de Véronique Monnier a développé un modèle cardiaque de l'ataxie de Friedreich en inactivant la frataxine uniquement dans le cœur de la drosophile. Ce modèle reproduit les anomalies cardiaques observées chez les patients (dilatation du cœur et fonction systolique altérée). L'équipe a pu observer qu'une inactivation partielle de la frataxine conduit à une altération de l'organisation des fibres musculaires (sarcomère). Une inactivation plus importante de la frataxine est responsable des mêmes défauts mais est associée à une profonde modification du réseau mitochondrial : les mitochondries sont anormalement grandes, déconnectées du réseau d'actine (cytosquelette) et forment des structures en forme de « donut ». L'anomalie du sarcomère est partiellement réversible lorsque la frataxine est réactivée après 4 semaines d'inactivation. De plus, le bleu de méthylène, un composé chimique efficace pour prévenir la dilatation cardiaque observée chez les drosophiles dont la frataxine est inactivée dans le cœur, est capable de prévenir la désorganisation du sarcomère. Ainsi, ce modèle dans lequel la pathologie cardiaque peut être induite au moment voulu, représente une opportunité de comprendre la séquence d'évènements cellulaires conduisant aux anomalies cardiaques et l'effet potentiel de composés thérapeutiques.

R. Abeti (Royaume Uni) : Déséquilibre énergétique dans la mitochondrie et peroxydation lipidique induisent la mort cellulaire dans l'ataxie de Friedreich

Malgré de nombreuses études, les rôles de la frataxine impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Friedreich restent encore obscurs. Cette étude a caractérisé les dysfonctions des mitochondries dans des neurones provenant d'un modèle de souris de l'ataxie de Friedreich. Les résultats obtenus suggèrent que l'activité des mitochondries est altérée et que cela entraîne un stress oxydatif qui est responsable d'une augmentation de la peroxydation des lipides. La prévention de cette peroxydation excessive a un effet protecteur sur les cellules. La peroxydation des lipides pourrait donc être une cible thérapeutique dans l'ataxie de Friedreich.

AF. Brown (Royaume Uni) : Exploration des signaux calciques dans un modèle de cardiomyocytes d'ataxie de Friedreich

Dans 85% des cas d'ataxie de Friedreich, le décès est dû à une insuffisance cardiaque en raison de la cardiomyopathie. La diminution progressive de la frataxine s'accompagne d'un stress oxydatif et de la mort cellulaire. Ces altérations ont souvent été liées, dans d'autres pathologies, à une dérégulation des taux de calcium dans les cellules. Une bonne homéostasie calcique, c'est-à-dire l'ensemble des processus mis en œuvre pour réguler les taux de calcium de la cellule, est fondamentale pour la bonne fonction du cœur. Ainsi, l'homéostasie calcique a été étudiée dans des modèles cellulaires de la pathologie. Les résultats montrent que la diminution des niveaux de frataxine induit un stress oxydatif et une altération des taux de calcium qui est aussi retrouvé dans un modèle de souris. Une dérégulation de l'homéostasie calcique couplée à un stress oxydatif pourrait donc avoir un rôle dans la pathologie.

A. Eigentler (Autriche) : Modélisation de la neurogénèse de neurones sensoriels et de l'ataxie de Friedreich avec des cellules souches pluripotentes

Les cellules souches pluripotentes ont la capacité de se différencier en tous types de cellules. Cette particularité est utilisée pour modéliser des maladies humaines à l'aide de la technique des cellules souches pluripotentes induites (la création de cellules souches pluripotentes à partir de cellules de peau, par exemple, de patient). Le but de l'étude a été de reprogrammer des cellules pluripotentes en neurones sensoriels humains, cellules touchées dans la maladie de Friedreich. L'équipe de Roxana Nat a généré avec succès différents sous-types de neurones sensoriels (proprioceptifs, nociceptifs, mécano-réceptifs). Les principaux marqueurs de l'ataxie de Friedreich ont été retrouvés dans ces neurones qui représentent ainsi un modèle d'étude approprié et qui aidera pour la compréhension des processus cellulaires responsables de la maladie dans ces neurones sensoriels.

C. Guissart (France) : Des mutations homozygotes ponctuelles du gène codant la frataxine peuvent-elles causer l'ataxie de Friedreich ?



La majorité des patients sont homozygotes (c'est-à-dire porteurs de 2 mutations) pour une expansion d'un tri-nucléotide GAA dans le premier intro du gène codant pour la frataxine. Ces mutations conduisent à une diminution très importante, mais pas totale, des niveaux de la protéine. De rares patients sont hétérozygotes composites pour l'expansion GAA (ils n'ont donc qu'une copie de l'expansion) et une mutation ponctuelle. L'équipe de Michel Köenig décrit ici l'identification du premier patient portant une mutation ponctuelle à l'état homozygote

(R26G / R26G) induisant un changement d'acide aminé dans la partie responsable de la localisation

cellulaire de la protéine. Le patient présente une forme atypique de la maladie avec un déficit moteur modéré et une atrophie musculaire mais sans neuropathie. Bien que le niveau de frataxine soit abaissé chez le patient et que l'introduction de cette mutation chez la souris produit des anomalies mitochondriales, l'analyse de la transmission de la mutation dans la famille n'est pas compatible avec son implication dans l'ataxie observée. Le séquençage de l'exome du patient a permis d'identifier une mutation dans un autre gène pouvant causer une ataxie, AAA syndrome. Cette étude montre que la mutation homozygote de la frataxine retrouvée chez le patient n'est pas suffisante pour induire des symptômes neurologiques, probablement parce que les niveaux de la protéine sont assez élevés pour la bonne fonction des neurones. En conclusion ces résultats suggèrent que des mutations ponctuelles, seules, dans le gène de la frataxine ne peuvent pas induire une ataxie de Friedreich parce qu'elles ne miment pas les mécanismes physiopathologiques des expansions GAA.

C. Casali (Italie) : Epidémiologie de l'ataxie de Friedreich dans la région italienne du Latium (Italie centrale, région de Rome)

L'ataxie de Friedreich est l'ataxie dominante la plus fréquente au sein des populations caucasiennes et possiblement à travers le monde entier avec une prévalence d'environ 2/100 000. La prévalence de cette maladie dans la région du Latium (population totale de 5 892 425 personnes) pour l'année 2015 a été étudiée. Un groupe d'étude (GRASP : Gruppo Romano Atassie e parapareri SPastiche ou Groupe Romain Ataxies et paraplégies spastiques) regroupant tous les centres principaux de neurologies de la région a été créé. Les neuropédiatres, cardiologues et orthopédistes ont également été sensibilisés. Ainsi, 64 patients atteints de l'ataxie de Friedreich ont été identifiés (24 hommes et 40 femmes, entre 10 et 76 ans) pour une prévalence totale de 1/109 000. Comme attendu la prévalence est plus forte dans la seconde, la troisième et quatrième décennie de la vie. Génétiquement : 61 patients sont porteurs d'expansions homozygotes du trinuécléotide GAA dans le gène *FXN*, les 3 autres sont porteurs d'une mutation ponctuelle sur l'un des allèles et de l'expansion de GAA sur l'autre. Cliniquement : 56 d'entre eux ont développé la maladie de manière précoce (avant 25 ans), 3 de manière tardive et 5 de manière très tardive (après 40 ans). L'étude systématique de la prévalence de maladies rares est requise pour développer des stratégies spécifiques d'intervention de santé publique ainsi que la coopération entre les différents centres médicaux.

G. Naeije (Belgique) : Potentiels évoqués moteurs chez des patients atteints de l'ataxie de Friedreich

De précédentes études ont corrélé le temps de conduction de l'influx nerveux le long des fibres nerveuses motrices et les potentiels évoqués moteurs (PEM) avec la durée de la maladie. Neuf patients, dont 5 femmes, avec un âge moyen de 36 ans et une durée d'évolution de la maladie de 20 ans en moyenne, ont participé à cette étude. Les résultats montrent que les patients ont des PME altérés et que le temps de conduction de l'influx nerveux dans les fibres motrices est corrélié seulement à la durée d'évolution de la maladie et non au degré de sévérité de la maladie ou à la longueur des expansions de répétition de GAA.

G. Naeije (Belgique) : L'ataxie de Friedreich affecte la transmission cérébrale de la sensibilité

Dans l'ataxie de Friedreich, une zone spécifique du cervelet (les noyaux dentés) est affectée, particulièrement une zone de passage clé d'un réseau neuronal (le faisceau dentato-rubro-thalamique) impliqué dans les mouvements volontaires. On sait que le cervelet est impliqué dans la détection de sensations. Une équipe belge a donc évalué le rôle du cervelet dans la détection d'informations sensibles, appelée la négativité de discordance, chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich.

Les activités cérébrales de 13 patients ont été mesurées par magnétoencéphalographie, imagerie mesurant des champs magnétiques, pendant qu'ils recevaient des informations sensibles. Par comparaison aux contrôles, les patients ont des perceptions retardées des sensations, mais cette différence ne semble pas être accentuée par des états plus sévères de la maladie. L'atteinte des noyaux dentés des patients atteints d'ataxie de Friedreich affecte donc la détection des informations sensibles, ce qui est mesurable en magnétoencéphalographie.

K. Reetz (Allemagne) : Observations préliminaires d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de moelle épinière entière dans l'ataxie de Friedreich

Alors que l'atrophie de la moelle épinière au niveau cervical est considérée comme l'une des caractéristiques majeures de l'ataxie de Friedreich, il n'existait aucune donnée quantitative sur la moelle épinière totale. L'objectif de ce travail était donc d'évaluer l'atrophie dans la moelle épinière entière en utilisant la technique de l'IRM. Douze patients atteints de l'ataxie de Friedreich ont participé à cette étude ainsi qu'un groupe de sujets non malades contrôles. Les moelles épinières des patients sont aplaties par rapport à celle des contrôles. Cet aplatissement n'est pas corrélé avec l'âge ou la durée de la maladie. La sévérité de la maladie (mesurée par l'index SARA) est quant à elle très fortement corrélée avec l'atrophie de la moelle épinière entière. Cette étude montre que la moelle épinière est atrophiée de manière générale et que cette atrophie est associée avec une plus grande sévérité de la maladie. Ainsi, une IRM de la moelle épinière totale pourrait être utilisée comme un marqueur de sévérité de la maladie dans de futurs essais cliniques.

Photo Pr Boesflug-Tanguy (Paris) et Pr Michel Koenig (Montpellier)



Photo Dr Hélène Puccio (Illkirch) et Claudie Baleyrier (AFAF)



AUTRES ATAXIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES, MITOCHONDRIALES ET SPORADIQUES

Il existe un grand nombre de maladies dans lesquelles l'ataxie est un signe clinique parmi d'autres. Plusieurs familles avec des symptômes variés ont été explorées et les gènes en cause identifiés. Souvent, l'identification de nouvelles familles dans lesquelles on retrouve une anomalie chromosomique permet de toucher et dépasser les frontières entre maladies : ainsi des patients avec ataxie et atteinte des systèmes reproducteurs peuvent être porteurs de mutations dans le même gène que d'autres patients avec ataxie et leucodystrophie, plusieurs formes d'épilepsie associent souvent une ataxie dans le tableau clinique, des maladies métaboliques comme la maladie de Niemann-Pick comporte l'ataxie dans leur présentation clinique, etc. Le nouveau gène *SUFU*, connu pour rendre compte de tumeurs cérébrales a aussi été incriminé dans des formes familiales d'ataxie. Enfin, le gène *SYNE1*, connu pour donner une ataxie, rend désormais compte de maladies plus complexes (voir chapitre ataxies spastiques). Cela souligne l'importance de faire une recherche ouverte sur toutes les maladies neurodégénératives. Un autre exemple est l'ataxie avec parkinsonisme qui est fréquente parmi les cas sporadiques et rend parfois compte de formes dites multisyst  matis  es (MSA) pour laquelle il existe peu de données génétiques. De même, le syndrome CANVAS, associant neuropathie et ataxie, malgré des études par plusieurs équipes, n'a pas encore été identifié d'un point de vue moléculaire (pas de gène connu).

P. Ponger (Israël) : Un syndrome de Gordon Holmes causé par une nouvelle mutation de RNF126 dans une famille juive d'origine irakienne

Le gène *RNF216* code pour une protéine « E3 ubiquitine ligase » qui permet d'ajouter un « marquage » à d'autres protéines leur permettant d'être dégradées par la cellule. Des mutations de ce gène ont été récemment reliées au syndrome de Gordon Holmes qui comporte des troubles moteurs (incluant chorée et ataxie cérébelleuse), cognitifs et reproducteurs.

Une équipe israélienne a réalisé un séquençage du génome entier chez deux apparentés présentant ces symptômes et ont identifié une nouvelle mutation du gène *RNF216*. Ils proposent que la combinaison d'une leucoencéphalopathie et d'une atrophie cérébelleuse à l'IRM devrait être un indice clé orientant vers le diagnostic de cette forme.

P. Ponger (Israël) : Des formes d'ataxies cérébelleuses autosomiques récessives causées par une mutation dans le gène ANO10 dans des familles d'origine tunisienne

Des mutations dans le gène *ANO10* ("anocamine 10") ont été décrites dans des formes d'ataxies cérébelleuses autosomiques récessives associées à des mouvements oculaires anormaux et une exagération des réflexes.

Dans cette étude 5 individus atteints d'ataxie cérébelleuse autosomique récessive ont été analysés génétiquement. Une même mutation a été identifiée dans ces 2 familles juives tunisiennes originaires de l'île de Djerba entraînant la production d'une protéine incomplète, probablement non fonctionnelle. Tous les patients présentent des signes similaires avec un âge de début proche de 35 ans, une ataxie cérébelleuse progressive, une difficulté à articuler, des problèmes oculaires et une spasticité modérée des membres inférieurs. Ces résultats représentent la première identification d'une mutation de *ANO10* dans des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives en Israël. Ils suggèrent un effet fondateur ayant diffusé cette mutation dans la population juive descendant de l'île de Djerba, retrouvée chez des individus présentant des signes cliniques similaires.

C. Rinaldi (Royaume-Uni) : Identification d'un nouveau gène candidat pour les épilepsies myocloniques progressives avec ataxie et retard mental

Les épilepsies myocloniques progressives (EMP) sont des maladies neurodégénératives rares caractérisées par un myoclonus, des convulsions tonico-cloniques et un déclin neurologique progressif, parfois associant une ataxie. Les causes génétiques sont variées et les protéines mutées sont impliquées dans diverses fonctions cellulaires. Cependant, beaucoup de patients n'ont pas de diagnostic génétique, suggérant un certain nombre de gènes restant à identifier.

Des chercheurs d'Angleterre, des Etats-Unis et d'Italie se sont associés pour tenter de trouver de nouveaux gènes impliqués dans cette maladie et ont séquencé le génome entier de 4 patients du sud de l'Italie présentant ces symptômes (incluant l'ataxie). Ils ont ainsi identifié des mutations dans un gène inconnu jusqu'alors dans ces pathologies, codant pour une V-ATPase, un complexe cellulaire remplissant différentes fonctions. Les études sur ce gène sont en cours.

I. Giordano (Allemagne) : Caractéristiques génétiques et cliniques des ataxies sporadiques adultes



Les ataxies sporadiques se développant à l'âge adulte sont les plus fréquentes. Afin de mieux comprendre l'historique, les aspects cliniques et les causes génétiques de cette forme d'ataxie, une équipe de recherche a mis en place l'étude SPORTAX. 250 patients sélectionnés selon les caractéristiques de la maladie (âge d'apparition, aucun antécédent familial, tests génétiques négatifs pour des gènes spécifiques) ont participé à cette étude.

L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 56.6 ± 8.7 ans, avec une durée moyenne de 6.4 ans. Les hommes sont plus atteints que les femmes (60/40). Certains patients présentent une ataxie multisystématisée (MSA) caractérisée par un syndrome parkinsonien, une ataxie et des problèmes de régulation de la pression sanguine ou des problèmes urinaires. De plus, la progression de cette forme semble plus rapide. Le criblage de gènes d'ataxie a mis en évidence des mutations dans des gènes responsables de formes dominantes (SCA14...) ou récessives (ATM...).

N. Lorenzo (Italie) : Caractérisation génotypique et clinique de trois patients italiens affectés par la maladie de Niemann Pick de Type C

La maladie de Niemann-Pick de Type C (NPC) est causée par des mutations des gènes *NPC1* ou *NPC2*, responsables de l'accumulation anormale de lipides dans les lysosomes. Les patients atteints par cette pathologie présentent des anomalies systémiques (dans tout l'organisme) incluant le système nerveux. Chez les patients dont les symptômes débutent à l'âge adulte les atteintes systémiques peuvent passer inaperçues et le syndrome neurologique observé est caractérisé par une ataxie, des crises d'épilepsies et un déclin cognitif. Cette étude décrit les données génétiques et cliniques de trois patients italiens dont les symptômes ont débuté à l'âge adulte, respectivement à 35, 38 et 39 ans, par une démarche déséquilibrée. Une atrophie du cervelet a alors été observée à l'IRM chez chacun des patients. Durant la progression de la maladie (entre 15 et 20 ans), les patients ont manifesté des anomalies du comportement ainsi que des mouvements des yeux (troubles oculomoteurs), des mouvements anormaux et un déclin cognitif, qui sont des caractéristiques invariables de la maladie. Les atteintes viscérales (systémiques) ne sont pas obligatoires puisque absentes chez ces patients. Le diagnostic au début de la pathologie est particulièrement délicat quand les symptômes oculomoteurs caractéristiques sont absents. Ainsi, une analyse génétique des gènes *NPC1* et *NPC2* devrait être envisagée chez les adultes présentant une ataxie cérébelleuse progressive isolée de manière à proposer un traitement adéquat à ces patients.

EM. Valente / R. De Mori (Italie) : Mutations récessives du gène oncosuppresseur SUFU et defaults cérébraux

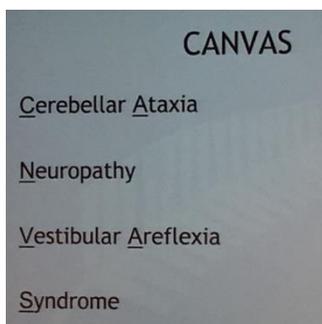


Le gène SUFU code pour une protéine qui régule une voie de signalisation essentielle dans le développement embryonnaire. Des mutations hétérozygotes, entraînant une perte de fonction, ont déjà été observées et peuvent induire des tumeurs du système nerveux central. Les mutations homozygotes (les 2 copies du gène sont anormales) sont létales chez les animaux et n'ont jamais été observées chez des patients.

Deux équipes, une italienne et une américaine, ont identifié deux familles portant des mutations homozygotes. Tous les patients présentent des malformations du tronc cérébral et du cervelet. Les mutations observées sont absentes des bases de données mais prédites pathogènes par les outils informatiques. Les expériences sur les cellules de patient ont montré une diminution de stabilité de la protéine fabriquée à partir de ce gène et une dégradation plus rapide que la protéine non mutée. De plus, sa localisation cellulaire semble altérée. La protéine ne semble plus pouvoir interagir avec

son partenaire naturel (ligand), induisant par conséquent des problèmes dans la voie cellulaire qu'il régule et qui est essentielle au développement embryonnaire correct. Cette étude est la première à caractériser une mutation homozygote dans le gène SUFU chez l'humain et les défauts congénitaux impliqués.

Syndrôme CANVAS : ataxie progressive ayant des caractéristiques cliniques spécifiques



Le CANVAS syndrome a été décrit pour la première fois en Allemagne en 1995. Il s'agit d'une combinaison de symptômes ressemblant à l'ataxie de Friedreich incluant une ataxie, une neuropathie et un problème vestibulaire. Dans une cohorte de 26 patients, les signes cliniques observés peuvent être très hétérogènes : toux chronique, dysfonction du système

nerveux, atteinte variable à l'IRM, atteinte variable du système nerveux, etc. Ce syndrome est présent au sein de la population des îles Cook et Maori mais également en Europe. Malgré sa description par plusieurs équipes, aucun gène causal n'a encore été trouvé.



A. Arnoldi (Italie) : Découverte d'une mutation homozygote dans le gène SYNE1 chez une famille ataxique avec atteinte des neurones moteurs



Une équipe italienne a décrit une mutation homozygote chez une famille sicilienne consanguine, touchant le gène *SYNE1*. Les deux frères ont des disparités dans l'âge de déclaration de la maladie (3 et 20 ans) mais présentent des signes similaires : défauts d'équilibre, spasticité et déficience intellectuelle avec progression de la maladie entraînant des complications oculaires, des tremblements de mouvements, des diminutions de la sensibilité et d'importantes difficultés respiratoires imposant un soutien ventilatoire. Le frère le plus âgé (53 ans) a une forme plus sévère associée à une tétraplégie depuis ses 42 ans et la nécessité d'une trachéotomie (respiration à l'aide d'une ouverture chirurgicale des voies aériennes) ainsi que d'une gastrostomie (alimentation à l'aide d'une ouverture chirurgicale abouchant dans l'estomac). Le séquençage de ces individus a montré une mutation dans le gène *SYNE1* provoquant l'apparition d'une protéine tronquée. Le manque de la protéine

complète entraîne probablement des défauts de liaison avec d'autres protéines, ce qui causerait des modifications dans la morphologie des cellules. Cette famille s'ajoute donc au nombre croissant des familles porteuses d'une mutation dans le gène *SYNE1* et présentant une forme complexe d'ataxie.

W. Nachbauer (Autriche) : Le rôle des neurones moteurs dans l'ataxie autosomique récessive SYNE1

Une équipe autrichienne a reporté une nouvelle mutation dans le gène *SYNE1* dans une famille autrichienne. Les deux patients de cette famille ont été suivis pendant 5 ans par imagerie et par de nombreux examens cliniques. Le patient de 31 ans présente en plus de l'ataxie cérébelleuse des signes d'atteintes des neurones moteurs ainsi que des défauts de contractions cardiaques ayant nécessité la pose d'un pacemaker. Sa sœur de 24 ans a développé des signes moteurs plus précoces et une progression plus sévère requérant une aide à la marche à 20 ans.

Ces résultats suggèrent des associations plus complexes que celles décrites initialement où seule l'ataxie était associée à des mutations dans *SYNE1*.

Conférence plénière de Tzoulis Charalampos (Bergen, Norway) : "Mitochondrie et Ataxie"

Les mitochondries sont des structures spécialisées de la cellule. Elles jouent un rôle primordial dans la respiration cellulaire et la production d'énergie et sont composées d'environ 1500 protéines, dont 13 sont codées par l'ADN mitochondrial, le reste par l'ADN nucléaire. L'ADN polymérase gamma, codée par le gène *POLG* situé dans l'ADN nucléaire, est impliquée dans la réplication de l'ADN mitochondrial. Des mutations dans ce gène peuvent induire une ataxie cérébelleuse associée à des troubles cognitifs et des épisodes épileptiques.

*Photo : Pr Alessandro Filla
(Naples) et Pr Michel Koenig
(Montpellier)*



ATAXIES DOMINANTES

Les ataxies spinocérébelleuses (SCA) autosomiques dominantes, comme les formes récessives, affectent le cervelet et/ou ses afférences et efférences, et sont caractérisées par une grande hétérogénéité génétique (SCA1 à 38). Environ la moitié des cas sont causés par des expansions de nucléotides dans les gènes tandis que plus récemment, des mutations plus classiques/conventionnelles ont été retrouvées dans d'autres gènes.

ATAXIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES DUES A DES EXPANSIONS

Il existe 7 formes d'ataxies autosomiques dominantes pour lesquelles les mutations sont des expansions du nombre de copies d'un motif moléculaire formé de 3 molécules chimiques, C (cytosine), A (adénosine) et G (guanosine). Ce type de motif moléculaire est responsable, au sein de l'ADN des chromosomes, du codage de nos protéines. Une augmentation du nombre de CAG dans un gène entraîne une augmentation du nombre de glutamines (un acide aminé de base) dans la protéine pour laquelle ce gène code. Ces 7 formes d'ataxies sont l'ataxie SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 et DRPLA. Ce sont les formes les plus fréquentes d'ataxie dominante (environ 50% des cas). L'expansion de glutamine confère une toxicité à ces protéines. Il y a également d'autres formes d'expansions de motifs moléculaires, cette fois ci en dehors des régions codant pour des protéines, mais tout de même dans des régions régulant la production de protéines. Il s'agit des gènes SCA8, SCA10, SCA12, SCA31 et SCA36. Généralement, on observe ici une diminution de la production de ces protéines.

F. Mochel (Paris, France): Integrated multimodal biomarkers study in patients with SCA1, SCA2, SCA3 and SCA7

Cette chercheuse utilise des techniques innovantes (imagerie, spectroscopie, métabolomique, lipidomique) pour rechercher des marqueurs biologiques permettant d'identifier des étapes clés dans la progression de la maladie et qui pourraient être quantifiables pour évaluer des molécules thérapeutiques dans l'avenir. Elle a montré que certains métabolites (NAA, Glutamate, FA), sont diminués dans les cerveaux des patients et que cela s'aggrave avec le temps.



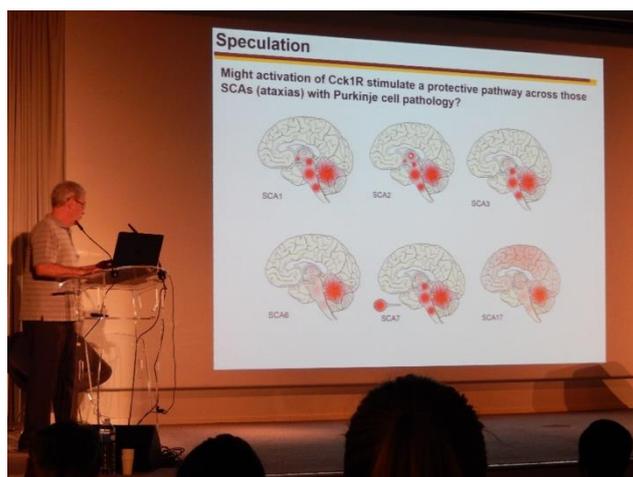
1) Ataxie SCA1

L'ataxie spinocérébelleuse de type 1 (SCA1) est une maladie neurodégénérative autosomique dominante caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée notamment à des mouvements oculaires non contrôlés et des troubles de l'écriture et de la diction. L'ataxie spinocérébelleuse de type 1 est due à des répétitions de triplets CAG dans la séquence du gène *ATXN1*, qui code pour la protéine Ataxin-1. Lorsque la forme mutée de la protéine s'exprime dans les cellules de Purkinje du cervelet, elle entraîne leur dégénérescence. On sait que la protéine est phosphorylée, ce qui entraîne une diminution de sa dégradation et donc une perturbation de son interaction avec d'autres protéines, comme RBM17 et capicua. Les deux principales techniques thérapeutiques étudiées jusqu'à maintenant sont soit d'empêcher la production de la protéine mutée en utilisant le système de l'ARN interférence, soit d'augmenter sa dégradation en utilisant des molécules qui diminuent sa stabilité.

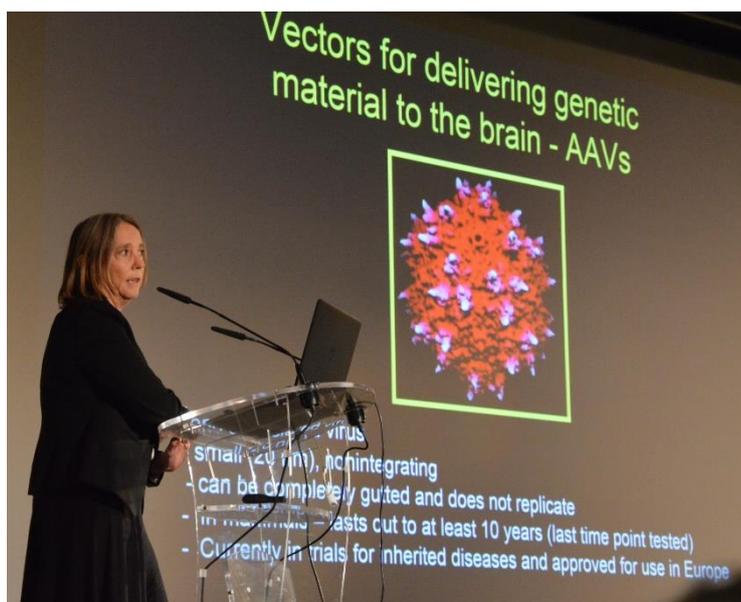
Comme cela a été présenté, empêcher l'expression de la protéine anormale fonctionne chez la souris (voir ci-dessous). Il est toutefois nécessaire de rechercher d'autres méthodologies car une seule méthode ne sera peut-être pas applicable à tous les patients en fonction de la durée d'évolution de la maladie et certaines techniques sont encore difficilement transposables à l'homme. Ainsi plusieurs équipes ont mis en lumière d'autres pistes d'intérêt pour identifier des cibles.

Conférence plénière de Harry Orr (USA) : SCA1 : Mécanismes de neurodégénérescence et études pré-cliniques

Une étude récente du laboratoire américain de Harry Orr montre qu'un mécanisme de protection est activé chez des souris SCA1 malades. Ce mécanisme passe par la voie de Cck, une hormone du système gastro-intestinal et du cerveau et de son récepteur, Cck1R. Lorsque cette voie est activée très tôt par une molécule pharmaceutique chez les souris malades, les cellules de Purkinje sont protégées. Ces observations sont encourageantes pour SCA1, mais également chez les autres SCA.



Conférence plénière de Beverly Davidson (USA) : Extinction de gènes dans les ataxies spinocérébelleuses (exemple de SCA1)



Dans l'espoir de limiter les symptômes dû à l'expression de la protéine altérée, une équipe de recherche a réussi à bloquer l'expression de ce gène en injectant le traitement (des ARN interférents introduits dans des virus inoffensifs) directement dans le cervelet de la souris SCA1. Après de multiples essais afin de déterminer la quantité optimale de traitement, les souris SCA1 traitées présentent une claire amélioration de leurs capacités motrices et de certains aspects moléculaires caractéristiques de la maladie. Le niveau de récupération fonctionnelle est fonction de l'âge au traitement.

L'objectif suivant de l'équipe de recherche est de tester ce traitement sur des singes modélisant l'ataxie SCA1.

I. Sanchez (Espagne) : La régulation du métabolisme énergétique médiée par l'ataxine 1 à travers la voie GSK3B-MTOR ainsi que ses dérégulations dans l'ataxie spinocérébelleuse de type-1



On sait que dans l'ataxie SCA1, l'expansion de glutamine confère un gain de fonction toxique à la protéine ataxine 1 (la protéine acquiert une fonction toxique pour la cellule) mais aussi induit des pertes de fonctions de cette même protéine. Toutefois, les fonctions de cette protéine restent incomprises. Pour cela, les auteurs ont étudié le contenu en protéines (protéome) du cervelet d'un modèle de souris de la pathologie. L'absence de l'ataxine 1 induit une dérégulation précoce de protéines impliquées dans divers processus cellulaires comme la glycolyse, la

synthèse de l'ATP et le stress oxydatif. Une étude de ces protéines et des voies impliquées suggère un rôle précoce de l'ataxine 1 dans la régulation du métabolisme bio énergétique dans le cervelet. La voie Gsk3b-mTor régulerait cette fonction de l'ataxine 1 et pourrait représenter une éventuelle cible thérapeutique avant l'apparition des symptômes.

H. Ging (Royaume-Uni) : La sélectivité des neurones chez les patients SCA1 n'est pas liée aux répétitions de CAG dans les différentes régions cérébrales

Dans l'ataxie SCA1, plus la taille de répétition de nucléotides CAG dans le gène *ATXN1* est importante, plus la maladie est sévère. L'étude de ces répétitions se fait à partir d'ADN provenant du sang des patients et non pas directement à partir de cellules du cerveau.

Une équipe du Royaume-Uni a comparé chez 2 patients SCA1 décédés les différences de taille de répétitions CAG du gène SCA1 entre le sang et 8 régions cérébrales impliquées dans les processus de neurodégénérescence. Les résultats établissent des différences de répétitions CAG entre les régions, avec un nombre plus faible dans le cervelet alors que c'est la région la plus touchée. Aucun lien direct ne semble donc mis en évidence entre les différentes régions cérébrales impliquées dans SCA1 et les répétitions CAG.

A. Sobanska (Pologne) : Analyse de l'équilibre chez des patients SCA1 et SCA2

Les troubles de l'équilibre sont un des signes majeurs dans les ataxies spinocérébelleuses. Le paramètre d'évaluation le plus commun de ces déséquilibres est la "vitesse moyenne du centre de gravité" (COPV). Un autre critère d'évaluation se mesure par le biais d'une balance et correspond à des "altérations rapides de l'équilibre" (FACDs). Une équipe polonaise a cherché à comparer la COPV et les FACDs avec les manifestations ataxiques.

Cette étude a été effectuée sur 25 patients SCA1 et 12 SCA2, combinant les mesures de la COPV, FACDs et des scores neurologiques fréquemment utilisés (ex : SARA). Par des calculs mathématiques avec les scores précédemment recueillis, l'équipe montre qu'on peut estimer dans 90 % des cas l'appartenance au groupe contrôle, SCA1 ou SCA2 sans avoir besoin de l'information génétique, simplement sur l'analyse des troubles cliniques.

Photo Pr Harry Orr (Minneapolis), Pr Alexandra Durr (Paris), Pr Beverly Davidson (Philadelphie)



2) Ataxie SCA3

L'ataxie spinocérébelleuse de type 3 ou maladie de Machado-Joseph est une maladie neurodégénérative à transmission autosomique dominante, causée par une expansion de répétition CAG dans le gène MJD1, conduisant à une expansion de polyglutamines dans la protéine ataxine 3. Elle est caractérisée par la formation d'agrégats contenant l'ataxine 3 dans le noyau de neurones.

Les travaux présentés ont notamment montré qu'un traitement proposé pour l'ataxie SCA3, le riluzole, n'améliorait vraiment pas la pathologie. D'autres cibles thérapeutiques sont proposées dont (1) une protéine impliquée dans la localisation de l'ataxine 3 dans le noyau des cellules, (2) empêcher l'expansion de glutamine d'être fabriquée et incluse dans la protéine ataxine 3, (3) toucher à la régulation de l'expression du gène SCA3, (4) accroître les défenses anti-oxydantes des neurones.

Conférence plénière de Thorsten Schmidt (Allemagne) : Petites molécules thérapeutiques dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 3



Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif pour l'ataxie spinocérébelleuse de type 3 (SCA3). Thorsten Schmidt a présenté des données sur la recherche de petites molécules thérapeutiques. Récemment le Riluzole, une petite molécule utilisée pour traitement de la sclérose latérale amyotrophique, a été proposé pour le traitement de SCA3. Toutefois, une étude réalisée par Thorsten Schmidt à l'aide d'un modèle de souris de la pathologie a montré que le Riluzole n'améliore pas les symptômes et aurait même certains effets négatifs sur des populations de neurones. Ainsi, cette molécule devrait être utilisée avec grande prudence chez les patients atteints de SCA3. Une des caractéristiques majeures de la pathologie est la mauvaise localisation cellulaire d'une protéine : l'ataxine 3. Dans des conditions pathologiques cette protéine

s'agrège dans le noyau des cellules. Cette mauvaise localisation est corrélée à la sévérité des symptômes. La protéine KPNA3 joue un rôle majeur dans la localisation de l'ataxine 3 dans le noyau. Diminuer les niveaux de KPNA3 permet de rétablir une bonne localisation de la protéine (moins dans le noyau) et de corriger les symptômes dans un modèle de souris de la maladie. Une approche pour sélectionner des molécules permettant d'empêcher la mauvaise localisation de l'ataxine 3 a été mise en place dans le modèle *C. Elegans* (un ver microscopique). Plusieurs molécules ont ainsi été sélectionnées et seront testées dans le modèle de souris de la pathologie pour évaluer leur potentiel effet thérapeutique.

L. J.A. Toonen (Pays-Bas) : Le saut d'exon de l'ataxine 3 comme stratégie de traitement dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 3

La technique du saut d'exon permet d'exclure la partie mutée d'une protéine pour lui permettre, bien que plus courte, de remplir à nouveau sa fonction initiale. Pour réaliser cette technique, on injecte des petits brins d'ADN (oligonucléotides anti-sens), qui vont reconnaître la partie à éliminer.

Des tests ont été réalisés pour faire "sauter" l'exon 10 de l'ataxine 3 dans des cellules de peau de patients SCA3 ainsi que dans le cerveau de souris atteintes de la maladie. Les résultats ont montré que l'ataxine 3 était bien exprimée, sans la partie ciblée, et qu'elle remplissait son rôle de liaison à l'ubiquitine. En conclusion, la technique du saut d'exon semble être une approche prometteuse pour le traitement de l'ataxie spinocérébelleuse de type 3.

V. Leotti Torman (Brésil) : Relation entre la taille d'expansion du motif CAG et la progression de la maladie dans une cohorte néerlandaise SCA3

Dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 3, le nombre de répétitions du motif CAG dans le gène *ATXN3* est corrélé à l'âge de début de la maladie. Pour en savoir plus, une équipe a cherché à étudier le lien entre ce nombre de répétitions CAG, l'âge de début et la progression de la maladie. Pour cela, une cohorte de 44 patients SCA3 néerlandais âgés de 17 à 72 ans a été suivie entre 2002 et 2014, grâce à un test régulier permettant d'évaluer les manifestations ataxiques sur une échelle allant de 0 à 100 (ICARS). Dans cette cohorte, le nombre d'expansions CAG était partiellement lié à l'âge de début et faiblement lié à la progression de la maladie. Les grandes expansions ne sont pas toujours associées à une progression rapide de la maladie.

V. Leotti Torman (Brésil) : La prédiction de l'âge de début varie en fonction de l'origine de la population des patients SCA3

Dans les maladies à expansions, la taille de l'expansion de CAG est liée à l'âge de début de la maladie. Une étude européenne publiée récemment proposait une formule mathématique spécifique permettant de prédire l'âge de début de chaque patient en fonction de sa mutation. Au Brésil, une équipe a donc tenté de valider si cette formule pouvait prédire de manière précise l'âge de début chez des patients SCA3 brésiliens. L'étude a été menée sur 147 patients (symptomatiques ou asymptomatiques) et a conclu que la formule n'était pas suffisante pour prédire efficacement l'âge de début de la maladie d'une manière générale. Par ailleurs, elle recommande de modéliser une prédiction spécifique selon l'origine de la population.

G.Nunes Souza (Brésil) : Le cancer est une cause de mortalité moins fréquente chez les patients atteints de SCA3 que dans la population contrôlée

Les patients de certaines maladies à expansion de polyglutamine (CAG) présentent un risque diminué de développer un cancer. Cependant, jusqu'à maintenant, aucune étude n'avait été menée pour vérifier cette hypothèse dans les formes SCA3.

Une équipe brésilienne a donc comparé, de 2000 à 2015, l'incidence de cancer et la proportion de cancer comme cause de mortalité chez 153 patients SCA3 symptomatiques et 80 contrôles.

N'ayant pas assez de patients dans l'étude, les tests statistiques n'ont pas pu être validés mais les chercheurs ont tout de même détecté une réduction du nombre de décès par cancer chez les patients SCA3, suggérant un mécanisme protecteur commun dans les maladies à expansion de polyglutamine.

H. Jiang (Chine) : L'altération de la méthylation de la région contrôlant l'expression du gène *ATXN3* pourrait être liée au développement de la pathologie SCA3

L'épigénétique* est une partie de la génétique qui est de plus en plus étudiée en recherche. Parmi les modifications épigénétiques, on retrouve la méthylation de l'ADN, une modification chimique qui régule notamment l'expression des gènes. L'altération des niveaux de méthylation de l'ADN a été reliée à la modification de la progression de certaines maladies causées par des répétitions de triplets (CCG, CAG) ou hexanucléotides (GGGGCC).

Une étude d'une équipe chinoise a montré que le promoteur (la partie du gène régulant son expression) du gène *ATXN3* était significativement plus méthylé chez des patients SCA3 que chez des contrôles. De plus, des taux importants de méthylation ont été retrouvés chez les patients SCA3 avec un début de maladie précoce, ainsi que dans les familles avec une instabilité de répétitions CAG intergénérationnelle.

Ces résultats suggèrent que des modifications épigénétiques de la régulation de l'expression du gène *ATXN3* pourraient contribuer au développement de la pathologie de SCA3 et ouvrir la porte à des cibles thérapeutiques pour toutes les maladies à répétitions de CAG.

H. Jiang (Chine) : Etude d'association entre les répétitions CAG des gènes liés aux polyglutamines et l'ataxie SCA3

L'âge de début dans les maladies à expansion de polyglutamine est inversement proportionnel au nombre de répétitions CAG dans le gène impliqué. Or, pour l'ataxie spinocérébelleuse de type 3, seuls 50 à 70% de la variation de l'âge de début est expliqué par le nombre de CAG dans le gène *ATXN3*. Une équipe chinoise s'est demandé si la présence d'expansions de polyglutamine dans d'autres gènes pouvait avoir un impact sur l'âge de début dans les formes SCA3.

Après avoir étudié 802 patients chinois SCA3, cette équipe a montré que le nombre de répétitions de CAG dans *ATXN3* n'expliquait que 56,9% des variations de l'âge de début chez ces patients et que d'autres gènes comme *ATXN1*, *ATXN2*, *KCNN3*, *CACNA1A*, *ATXN7* et *RAI1* pouvaient également le moduler.

JA. Morales Saute (Brésil) : Sensibilité périphérique à l'insuline et altération de la composition du corps dans les stades pré-symptomatiques et précoces de SCA3

L'ataxie spinocérébelleuse de type 3 a récemment été associée à un indice de masse corporelle (IMC) diminué chez les patients et à une sensibilité périphérique à l'insuline (SPI) élevée, dans les cas modérés à avancés de la maladie.

Une équipe brésilienne a étudié ces signes dans les stades précoces et présymptomatiques et a cherché à savoir si le nombre de répétitions de CAG avait un impact sur ces signes. Ils ont ainsi pu mettre en évidence le fait que l'IMC était inversement proportionnel au nombre de répétitions CAG chez les patients pré-symptomatiques et symptomatiques de stades précoces.

De plus, une importante SPI était présente uniquement après le début des symptômes, principalement chez les patients avec un début de maladie précoce et ce, indépendamment du nombre de répétitions de CAG. Le rôle potentiel des mécanismes de l'insuline dans les SCA3 reste à être clarifié.

JA. Morales Saute (Brésil) : Biomarqueurs liés au stress oxydatif dans la maladie de Machado-Joseph



Les changements de conformation de la protéine mutante ataxine 3 dus à l'expansion de glutamine, déclenchent différentes cascades dans la cellule, comme notamment la production d'espèces réactives (et toxiques) de l'oxygène (ROS). Une équipe brésilienne a cherché à savoir si la mise en évidence de ces ROS, ainsi que les capacités de défense antioxydante de l'organisme pouvaient servir de biomarqueurs dans ces pathologies.

Différentes molécules de ces groupes ont été dosées dans le sérum de 70 patients SCA3 (58 symptomatiques et 12 pré-symptomatiques) et de 47 témoins. L'étude montre que les patients SCA3 ont une capacité antioxydante diminuée et donc une production de ROS augmentée après le début des symptômes, avec un probable déséquilibre de la réponse antioxydante chez les patients pré-symptomatiques. Il faut notamment noter que le stress oxydant augmente la localisation de la protéine dans le noyau des cellules, ce qui accroît la pathologie. Cette étude reste importante pour la mise en place de futurs tests cliniques. Un essai à base de lithium durant un an ne s'est pas avéré concluant sur une cohorte de 58 patients, 12 porteurs présymptomatiques et 47 contrôles.

3) Ataxie SCA36

B. Wen Soong (Taiwan) : L'ataxie spinocérébelleuse 36 dans la population chinoise Han

L'ataxie spinocérébelleuse de type 36 est une maladie neurodégénérative autosomique dominante décrite dans les populations japonaise et galicienne et caractérisée par une ataxie cérébelleuse et une surdité progressive débutant à l'âge adulte. SCA36 fait partie du groupe des maladies à expansion de nucléotides. En effet, une répétition du motif GGCCTG dans le gène *NOP56* ("protéine nucléolaire 56") altère les cellules du cervelet, voire d'autres types de cellules.

Une équipe taïwanaise a étudié 512 familles d'ataxie spinocérébelleuse, mettant en évidence dans 3 familles des répétitions dans *NOP56*. Ces 3 différentes familles possèdent des régions communes autour des répétitions, évoquant un évènement fondateur (une mutation originelle chez un cas) ayant diffusé cette ataxie SCA36 dans cette population. SCA36 est donc un sous-type rare (0,6 %) des SCA dans la principale population ethnique chinoise Han.

4) Ataxie SCA7

L'ataxie de type SCA7 est une ataxie autosomique dominante associant un syndrome cérébelleux à une dégénérescence rétinienne entraînant fréquemment une perte de la vue. Le gène *SCA7* code pour une protéine impliquée dans la régulation de la fabrication des protéines à partir du code génétique contenu dans les chromosomes. L'expansion de glutamine retrouvée dans cette protéine chez les patients entraîne une toxicité de cette protéine et une perte partielle de fonction.

Ce congrès a permis de présenter 2 nouveaux modèles souris pour l'ataxie SCA7 et de décrire un peu plus les processus pathologiques en cause.

Y. Trottier (France) : Un nouveau modèle de souris SCA7, nouvelles opportunités pour les études et le développement thérapeutique

Jusqu'à maintenant, le modèle souris le plus utilisé pour étudier la pathologie SCA7 était une souris avec 266 répétitions CAG sur une copie du gène *ATXN7*. Ce modèle récapitulait très bien les symptômes observés chez l'humain, mais les souris se reproduisaient très mal, entraînant des limites considérables dans les études en laboratoire.

Une équipe française, à Strasbourg, a mis au point un nouveau modèle souris, à partir du premier, qui ne comporte plus que 140 répétitions de CAG au lieu de 266 et qui mime encore mieux les caractéristiques de la pathologie. Ce nouveau modèle va faciliter l'étude de cette forme d'ataxie et va offrir de nouvelles opportunités pour tester des stratégies thérapeutiques.

S. Alves (France) : La surexpression de la protéine ataxine 7 mutante par vecteur lentiviral mime la pathologie SCA7 et favorise l'accumulation des protéines FUS/TLS et MBNL1

Un nouveau modèle de souris SCA7 a été créé par une équipe de Paris en utilisant un vecteur lentiviral, un outil génétique permettant d'introduire et de faire s'exprimer un gène dans l'organisme. Ils ont ainsi créé un modèle surexprimant la protéine ataxine 7 mutante dans le cervelet de souris. Cette surexpression a entraîné de nombreuses réactions (similaires à celles observées dans la pathologie habituellement) mais aussi l'accumulation des protéines TDP43, FUS/TLS et

MBNL1, suggérant que ces protéines pourraient jouer un rôle dans la pathologie de SCA7, notamment via des rôles dans la régulation de l'expression des gènes.

Ce nouveau modèle permet également de montrer que la seule surexpression de la protéine mutée dans le cervelet de la souris est suffisante pour générer des déficits moteurs.

M. Marinello (France) : SUMO2 est impliqué dans la dégradation de l'ataxine 7 mal repliée dans le modèle souris SCA7



L'agrégation de protéines mal repliées est une cause importante de nombreuses maladies, dont SCA7. Dans cette forme, l'ataxine 7 contenant une répétition de polyglutamine s'accumule dans le noyau des cellules.

Une équipe de Paris travaillant sur un modèle de souris SCA7 a mis en évidence un mécanisme de la cellule permettant d'évacuer en partie ces protéines malformées du noyau : la protéine SUMO2 est recrutée par l'ataxine 7 mutée et permet ainsi sa dégradation par un système cellulaire appelé protéasome.

Les protéines de la voie SUMO pourraient donc contribuer à la diminution de la protéine ataxine 7 mutée dans les cellules, ouvrant la voie à de nouvelles recherches d'intérêt thérapeutique.

Photo Pr Cyril Goizet (Bordeaux), Dr Sandro Alves (Fontenay), Pr Alexandra Durr (Paris)



M. Coutelier (France) : Identification d'un nouveau gène dans les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes



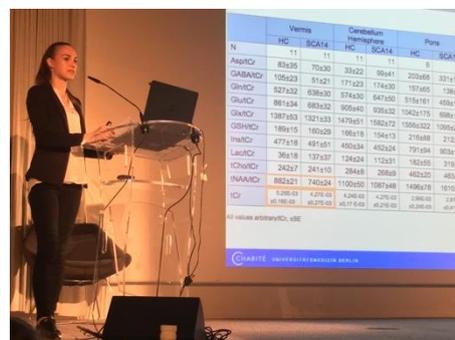
Aujourd'hui bien que 30 gènes soient impliqués dans les ataxies dominantes, il reste néanmoins 40 % des patients dont les mutations ne sont pas connues. Une étude sur 412 patients a permis l'identification de nouvelles mutations dans des gènes déjà connus (*CACNA1A*, *SPG7*) ainsi que dans un nouveau gène : *CACNA1G* ("sous-unité alpha1 G du canal calcium voltage-dépendant"). Trois familles de patients possèdent la même mutation dans *CACNA1G* et le laboratoire a montré que le niveau de sensibilité électrique de ce canal variait quand il était muté, modifiant les capacités électriques des neurones. Cette étude sur un très grand nombre de patients atteints d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante apporte donc des informations supplémentaires dans des gènes déjà connus ainsi que l'identification de *CACNA1G*, ce qui facilitera le diagnostic dans les formes d'ataxies dominantes.

L. Travaglini (Italie) : Des mutations faux-sens dans *CACNA1A* sont des causes fréquentes d'ataxie congénitale autosomique dominante non-progressive

Les mutations dans le gène *CACNA1A* ("sous-unité alpha1 A du canal calcium voltage-dépendant") peuvent provoquer des migraines hémiplégiques, associant à l'épisode de migraine une faiblesse musculaire d'un côté du corps, ainsi que des ataxies épisodiques ou progressives chez l'adulte. Récemment des mutations de *CACNA1A* ont été identifiées dans des cas d'ataxies congénitales (dès la naissance) non-progressives.

Vingt-quatre patients ataxiques depuis leur naissance ont été séquencés et le laboratoire a mis en évidence de nouvelles mutations dans *CACNA1A* chez 4 patients (soit 16,5 %), dont trois ayant des migraines hémiplégiques. Ces résultats élargissent les connaissances cliniques et génétiques des maladies associées à *CACNA1A*, suggérant un séquençage de ce gène dans des populations d'ataxiens ciblées.

A. Grosch (Allemagne) : Altérations neurochimiques cérébrales dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 14



Une équipe allemande a étudié les modifications neurochimiques présentes dans le cerveau de patients SCA14. Ils ont effectué une analyse par spectroscopie à résonance magnétique, une méthode non-invasive permettant de détecter les modifications métaboliques dans le cerveau des patients, chez 15 patients SCA14 et 7 sujets contrôles. En regardant les variations de N-acétylaspartate total, créatine, inositol, glutamate, glutathion et GABA, ils ont pu mettre en évidence des changements métaboliques chez les patients SCA14, en particulier dans le vermis, une région spécifique du cervelet. Ces analyses doivent être continuées sur un plus grand nombre de patients et corrélées aux résultats cliniques et aux scores moteurs.

M. Minnerop (Allemagne) : Caractéristiques cliniques et d'imagerie chez des patients allemands SCA14



En Allemagne, des chercheurs ont voulu donner une description concise des caractéristiques cliniques et d'imagerie de l'ataxie SCA14. Pour cela, ils ont étudié un grand nombre de symptômes présents chez 23 individus d'une cohorte allemande avec des mutations différentes du gène *PRKCG* (SCA14).

Leurs données confirment les précédentes descriptions de SCA14 comme étant une maladie lentement progressive et purement

cérébelleuse. Ils ont toutefois noté des symptômes supplémentaires urinaires et sensorimoteurs, ainsi que des dystonies et myoclonus (troubles musculaires). Aucune corrélation entre la nature/localisation des mutations du gène et la présentation clinique n'a pu être montrée.

A. Matilla (Espagne) : Ataxie spinocérébelleuse 37 (SCA37) : neuropathologie et caractérisation moléculaire

Un nouveau gène d'ataxie dominante, appelé SCA37, a été identifié dans une famille Espagnole. Des études génétiques et neuropathologiques ont été menées afin de mieux caractériser ce nouveau sous-groupe d'ataxie. Une analyse post-mortem d'un cervelet de patient a montré que les cellules de Purkinje étaient endommagées. L'analyse de la famille par des expériences de génétique a permis d'identifier le gène en cause. Dans le cervelet, ce gène s'exprime moins bien chez les patients, ce qui pourrait être à l'origine de la neurodégénérescence.

C. Marelli (France) : Nouvelle mutation du gène *ELOVL4* et caractéristiques cliniques dans une famille avec ataxie dominante SCA34

Le gène *ELOVL4* muté dans les ataxies spinocérébelleuses de type 34 (SCA34) code pour une protéine impliquée dans la synthèse de certains acides gras et leur incorporation dans des molécules de la peau. Cette ataxie dominante est associée à une atteinte neurocutanée, l'erythrokratodermie, avec très peu de familles décrites jusqu'à maintenant.

Une équipe de Montpellier a donc étudié dix personnes d'une famille de quatre générations atteinte d'ataxie dominante. Les patients atteints dans cette famille avaient une nouvelle mutation dans le gène *ELOVL4* et présentaient une ataxie cérébelleuse pure, légèrement progressive et à début tardif. En revanche, contrairement aux descriptions précédentes de SCA34, aucun problème cutané n'a été détecté, ce qui démontre que ce gène pourrait rendre compte de patients avec des profils cliniques différents.

E. Di Gregorio (Italie) : Caractéristiques cliniques et moléculaires de la pathologie SCA38

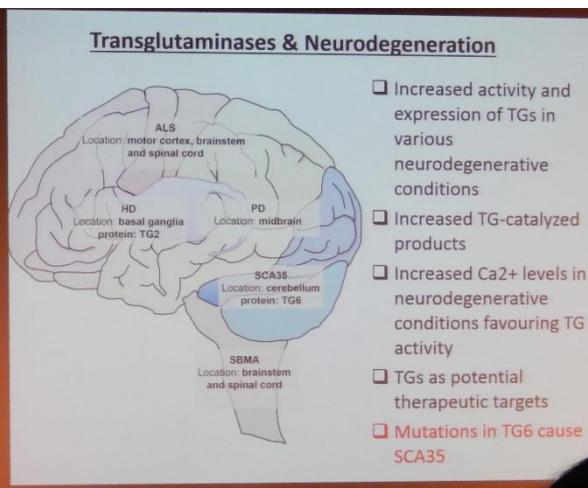


A ce jour, seulement deux mutations ont été reportées dans le gène *ELOVL5*, responsable de l'ataxie de type SCA38 : p.Gly230Val et p.Leu72Val.

Une équipe italienne a étudié 21 patients SCA38 provenant de 3 familles ayant la mutation p.Gly230Val et ont ainsi pu mieux caractériser cette forme. La maladie a débuté chez ces patients autour de 40-50 ans avec une progression lente, et tous étaient atteints à 50 ans. Le tableau clinique présentait une ataxie pure avec démarche ataxique, nystagmus et dysarthrie.

L'étude au niveau cellulaire a montré que la protéine mutée ne perdait pas son activité enzymatique mais n'était plus localisée comme elle le devrait dans le réticulum endoplasmique, mais s'accumulait dans le golgi de la cellule. Une molécule chaperon, le 4-phenylbutyrate (4-PBA), semble relocaliser la protéine mutée au bon endroit, mais les études, bien que très encourageantes, restent préliminaires.

D. Tripathy (Italie) : La toxicité induite par la mutation de la transglutaminase 6 dans l'ataxie spinocérébelleuse type 35



SCA35 représente une ataxie cérébelleuse due à une altération du gène *TGM6*, qui code pour la transglutaminase 6. Les transglutaminases forment des polymères de protéines généralement insolubles. Cinq mutations, impliquant une perte d'activité enzymatique de la protéine, ont déjà été observées dans ce gène.

Toutefois, les causes de la mort cellulaire induites par cette perte d'activité restent méconnues.

Dans des cellules, en exprimant parallèlement les protéines mutées et saines, l'activité de la protéine saine se trouve diminuée. Ce résultat suggère que la présence de la protéine mutée, probablement via une interaction directe, altère l'activité de la protéine non mutée. De plus, des essais de toxicité ont montré la toxicité de la protéine mutée, mais également celle de la protéine saine si celle-ci est surexprimée. Ainsi, il semblerait que la mutation entraîne une perte de fonction enzymatique et un gain de toxicité. De plus, les auteurs montrent que le processus pathologique passe peut-être par une activation de la réponse ubiquitine-protéasome (UPR).

C. Mancini (Italie) : Caractérisation du phénotype d'un nouveau modèle de souris SCA28

AFG3L2, le gène muté chez les patients SCA28, code pour une protéine de la mitochondrie qui agit en complexe avec la parapléguine (mutée dans les paraplégies spastiques héréditaires de forme 7/SPG7).

La plupart des études effectuées sur ce gène jusqu'à maintenant étaient principalement réalisées sur des modèles de levures et de souris invalidées totalement pour ce gène, n'exprimant donc pas la protéine. Or, dans la pathologie humaine, les mutations causant la maladie sont un changement d'acide aminé, c'est à dire un changement dans la séquence de la protéine. Afin de créer un modèle d'étude plus fiable, une équipe italienne a produit une lignée de souris comportant une mutation retrouvée chez des patients SCA14 (p.Met665Arg). Grâce à ce modèle, ils ont montré que certaines cellules du cervelet avaient une activité électrique augmentée, et qu'il y avait en effet des défauts de morphologie et fonction de la mitochondrie.

C. Depondt (Belgique) : Une mutation dominante dans le gène MME cause une ataxie spinocérébelleuse avec atteinte des nerfs périphériques

L'investigation génétique d'une large famille belge atteinte d'ataxie spinocérébelleuse de transmission dominante, associée à une atteinte des nerfs périphériques (moteurs ou sensitifs), n'avait jusqu'à aujourd'hui pas permis d'identifier la cause moléculaire.

Les ADNs de 28 individus ont été collectés, dont 7 de patients affectés. Par séquençage complet de l'exome de deux individus ainsi que par restriction de la zone mutée avec des études de transmission générationnelles (linkage), les résultats ont permis d'identifier une mutation dans le gène *MME*. Il s'agit d'un gène récemment décrit dans des cas d'atteintes des nerfs périphériques chez 10 individus japonais. Ici les patients belges affectés présentent des défauts d'équilibre de déclaration tardive (42-68 ans), des atteintes des nerfs périphériques et des signes cérébelleux chez les sept patients à l'exception d'un. Cette étude étant donc le spectre clinique associé aux mutations de ce gène.

G B. Bampi (Pays-Bas) : Les mutations faux-sens du gène FAT2 sont responsables d'ataxies spinocérébelleuses via des problèmes d'autophagie

Dans une famille allemande, une mutation du gène *FAT2* a été identifiée chez les patients. Par la suite, le reséquencage de 96 échantillons non diagnostiqués a permis d'identifier une seconde mutation de ce gène dans une autre famille. Celui-ci code pour une cadhérine, protéine jouant un rôle important dans l'adhésion cellulaire et qui pourrait avoir une fonction dans l'autophagie (voie de dégradation des protéines nécessaire à l'homéostasie cellulaire). Toutefois, les résultats suggérant un tel rôle dans l'autophagie doivent encore être confirmés et le rôle exact de *Fat2* dans cette voie, élucidé.

Photo : Pr Goizet (Bordeaux), Dr Darios (Paris), Dr Burgo (Evry), Pr Stevanin (Paris), Pr Durr (Paris), Dr Forlani (Paris), Dr Tezenas du Montcel (Paris), Pr Brice (Paris)



ATAXIES SPASTIQUES

Les ataxies spastiques associent en même temps et au premier plan, un syndrome cérébelleux et des signes pyramidaux traduisant une altération à la fois de la voie cortico-spinale impliquée dans les paraplégies spastiques, et une altération du cervelet, impliqué dans les ataxies. Le prototype de cette affection est l'ARSACS.

L'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) est la deuxième forme la plus fréquente d'ataxie spastique héréditaire. L'apparition de la maladie est généralement dans la petite enfance, ce qui conduit souvent à des retards moteurs en raison du manque de stabilité de la marche chez les très jeunes enfants. Elle est causée par la mutation du gène *SACS* qui code pour la protéine saccine. Cette protéine est retrouvée dans les mitochondries et sa fonction reste encore mal connue mais plusieurs études présentées montrent que des altérations mitochondriales (usine énergétique de la cellule) et des anomalies de l'architecture cellulaire sont en cause.

D'autre part, bien que le gène *SYNE1* ait été identifié récemment, il représente une forme fréquente et présente à travers le monde.

Conférence plénière de Cyril Goizet (France). ARSACS : sa fréquence, sa clinique et ses causes



L'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) est la 3ème forme la plus fréquente d'ataxie héréditaire à travers le monde. Elle se définit par une triade clinique (spasticité, syndrome pyramidal, neuropathie périphérique), un âge d'apparition précoce et une progression lente. Il existe des formes atypiques avec des âges d'apparition plus tardifs ainsi que des signes cliniques variables (ex : épilepsie, surdité, ...). On note à ce jour plus de 200 mutations connues dans le gène incriminé : *SACS*. L'ARSACS est due à un défaut de fonction de la protéine saccine. La saccine semble avoir un rôle au niveau des mitochondries (usines énergétiques des cellules) ainsi que dans l'architecture des cellules et des dendrites

(prolongements neuronaux). De plus, il existe un modèle de souris mimant correctement la clinique des patients permettant des analyses sur cerveau ou tissu de mammifère. On retrouve dans ce modèle des accumulations de filaments dans les cellules, suggérant un rôle de la saccine dans la structure ou le transport.

En parallèle des recherches sur cellules et souris, des études sont en cours sur des cohortes de patients et sur plus de 400 patients 7,5 % ont eu un diagnostic moléculaire tandis que d'autres restent sans résultats concluants à cause des difficultés génétiques d'interprétation. Pour confirmer ou infirmer le rôle causal des mutations faux-sens (changeant un acide aminé de la protéine), les chercheurs analysent des biopsies de peau des patients. Les résultats montrent alors des défauts dans les mitochondries des patients, et l'équipe propose à partir de ce constat une nouvelle nomenclature à partir des informations génétiques et mitochondriales pour classer les mutations de *SACS* : possible, probable, certaine. Enfin, 6 patients ARSACS ont été diagnostiqués avec des formes d'ataxie congénitale (dès la naissance), ce qui n'était pas décrit jusqu'à aujourd'hui.

Ces études permettent donc d'étendre les informations cliniques sur l'ARSACS et proposent des alternatives de classification pour les mutations difficiles à interpréter.

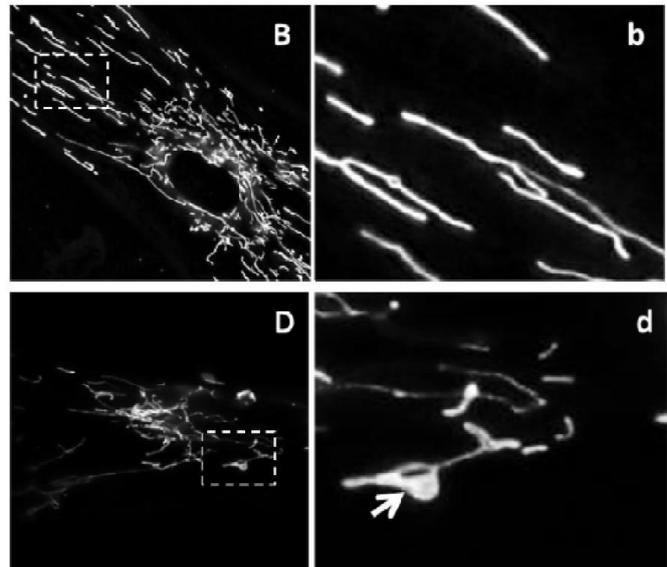


Figure : Exemple de réseau mitochondrial anormal (flèche) dans des fibroblastes de patients (D et d) comparé à des fibroblastes de contrôles (B et b). D'après Pilliod et al, Annals of Neurology 2015.

T. Bradshaw (Royaume Uni) : Diminution de la division des mitochondries dans l'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay



Pour mieux comprendre le rôle de la saccine, une équipe a analysé des fibroblastes de patients ARSACS. Cette analyse a mis en évidence des anomalies dans des mécanismes liés à la respiration des cellules et donc à la production d'énergie dans la cellule. Un des éléments clé du maintien de l'activité mitochondriale est la division des mitochondries, qui permet une réorganisation du réseau et la destruction des mitochondries inefficaces. Dans les cellules de patients ARSACS, le laboratoire a montré un défaut de recrutement de DRP1 ("protéine 1 reliée à la dynamine") aux mitochondries, conduisant à des anomalies dans les fonctions mitochondriales.

R. Larivière (Canada) : Rôle de l'architecture filamenteuse dans les fibroblastes de patients ARSACS

Un modèle de souris ARSACS a été mis au point et suggère que les défauts morphologiques dans les cellules de ces souris ARSACS sont aussi retrouvés dans les fibroblastes de patients ARSACS. Dans les cellules de patients, on retrouve des défauts dans l'architecture qui soutient la forme des cellules, au niveau des filaments intermédiaires. Ces mêmes anomalies sont décrites dans des cellules modifiées par génie génétique pour ne plus avoir de saccine, alors que les effets sont reversés en introduisant la protéine. Par des analyses approfondies, les chercheurs ont mis en évidence d'autres altérations de l'architecture cellulaire mais également des défauts des mitochondries. Ces résultats montrent donc l'importance de la protéine saccine dans l'organisation des réseaux de filaments, l'architecture des cellules. Cela représente un aspect majeur de la pathologie ARSACS et pourrait servir de mesure quant à des essais thérapeutiques futurs.

S. Sultanaa (Canada) : Formes mutées de la beta-glucosidase 2 dans SPG46 : inactivation enzymatique et problème structurel

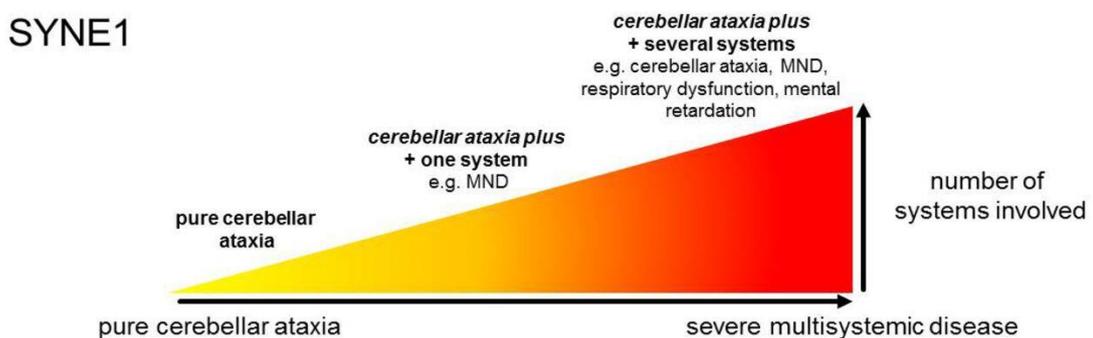
SPG46 est une forme récessive d'ataxie spastique. Les symptômes se déclarent entre 1 et 20 ans et sont variés : ataxie cérébelleuse, paraplégie spastique, atteinte cognitive, atteinte du corps calleux. Le gène SPG46 code pour la β -glucosidase 2, une enzyme impliquée dans le métabolisme des sphingolipides. Le substrat de cette enzyme est un lipide situé dans les membranes cellulaires. Cependant, l'implication de cette enzyme ou de son substrat dans la tonicité musculaire ou le contrôle moteur reste méconnue. Toutefois, il a été montré, pour plusieurs mutations de SPG46, une perte de la fonction enzymatique. Celle-ci semblerait être liée à un changement conformationnel de l'enzyme.

M. Synofzik (Allemagne) : SYNE1 est fréquemment impliqué dans les ataxies spastiques à travers le monde



Via une étude regroupant 7 centres d'investigations européens, 434 patients de différentes familles non canadiennes ont été séquencés et caractérisés cliniquement, élargissant les connaissances des mutations de *SYNE1* en dehors du Canada. Après séquençage, 23 familles (soit 5,3 % des familles) ont été identifiées possédant des formes mutées de *SYNE1* transmises de façon récessive. Seuls 19 % de ces patients présentent la forme clinique classique et 81 % des patients restants ont d'autres signes associés, tels que ceux retrouvés dans les maladies des neurones moteurs (58 % des patients). Des formes très graves, voire létales (1 décès d'un patient de 36 ans) ont également été reportées. Ces résultats montrent que les mutations dans le gène *SYNE1* ne sont pas cantonnées au Canada et que des formes cliniques complexes peuvent y être associées. Avec une fréquence d'environ 5 %, *SYNE1* devient un des gènes les plus fréquemment muté dans les formes d'ataxies récessives dans le monde, malgré sa découverte récente.

Figure : Le gène *SYNE* est impliqué dans un spectre large de maladies. D'après Synofzik et al, *BRAIN* 2016.



E. Bertini (Italie) : Une mutation hétérozygote *de novo* du gène *TUBB2A* responsable d'un syndrome d'ataxie spastique ressemblant à une saccinopathie

Les microtubules font partie du cytosquelette de la cellule et sont très dynamiques. Ils sont composés d' α -Tubuline et de β -Tubuline, et sont impliqués dans un très grand nombre de fonctions cellulaires telle que la division cellulaire, le transport vésiculaire ou encore la migration neuronale. Des mutations dans des gènes codant pour des Tubulines sont associées à un large spectre de maladies caractérisées par des malformations du cerveau : on parle de Tubulinopathies. Récemment, deux mutations *de novo* dans le gène *TUBB2A* ont été reportées dans deux individus avec des malformations du cerveau. Ces mutations empêchent la formation correcte des microtubules. L'équipe d'Antonella Sferra a identifié une nouvelle mutation *de novo* dans le gène *TUBB2A* chez un patient chilien de 23 ans par une technique de séquençage de la partie codante de l'ADN (exome). Le patient a souffert d'un retard d'apprentissage des fonctions motrices et a développé une paraplégie spastique et un syndrome ataxique à l'âge de 4 ans, d'aggravation progressive. Des analyses métaboliques et génétiques ont écartés le diagnostic d'une ataxie spinocérébelleuse, d'une paraplégie spastique héréditaire ou d'autres maladies neurodégénérative connues. Finalement, une mutation *de novo* sur le gène *TUBB2A* a été trouvée chez ce patient. Cette mutation n'est pas responsable d'une diminution des niveaux ou d'une mauvaise structuration des microtubules dans des cellules prélevées chez ce patient. Toutefois, la vitesse d'assemblage des microtubules est anormalement réduite suggérant que la mutation altère la mobilité du cytosquelette fournissant ainsi une preuve de son rôle pathologique dans cette maladie neurodégénérative rare.

Photo Pr Alexis Brice (Paris) et Alexandra Durr (Paris)



LES PARAPLEGIES SPASTIQUES

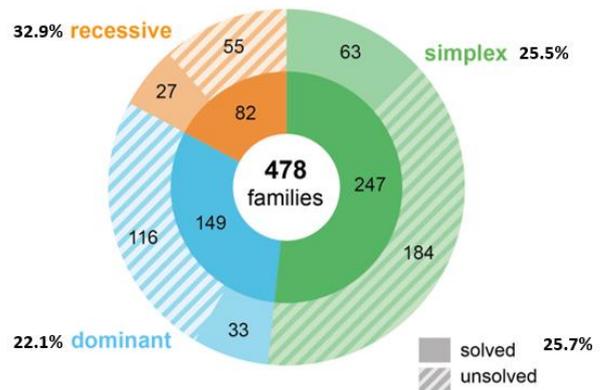
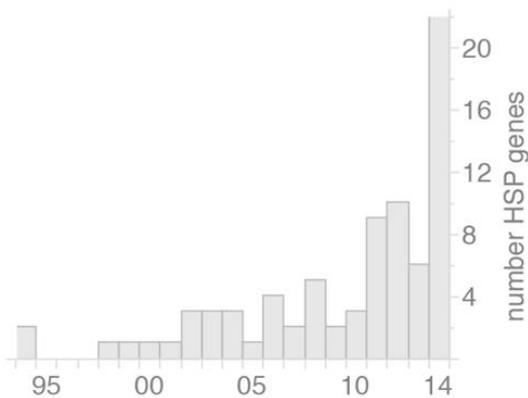
Les paraplégies spastiques héréditaires (PSHs) sont des affections neurodégénératives cliniquement et génétiquement hétérogènes caractérisées par une dégénérescence des plus longs axones du corps humain. Les patients présentent une spasticité des membres inférieurs, une faiblesse musculaire progressive avec une perte de la sensibilité profonde ainsi que l'apparition de troubles de la marche causés par le syndrome pyramidal. Dans les formes complexes, beaucoup d'autres signes peuvent compliquer le diagnostic. Sur le plan génétique, tous les modes de transmission sont rencontrés dans ces pathologies : autosomique dominant, autosomique récessif, mitochondrial ou lié au chromosome X. Des mutations sur plus de 70 gènes différents sont responsables de ces pathologies. L'étude des protéines codées par ces gènes permet de découvrir les fonctions cellulaires cruciales à la survie des neurones qui dégénèrent dans ces pathologies. Les 3 grandes fonctions mises en évidence sont ainsi : l'établissement et le maintien de la morphologie du réticulum endoplasmique (RE), les fonctions des lysosomes qui participent au recyclage de protéines et lipides dans la cellule et la fission des endosomes qui sont des compartiments vésiculaires impliqués dans le trafic des protéines et lipides.

Conférence plénière de Rebecca Schüle (Allemagne) : “Ce que l'on sait (ou non) sur les paraplégies spastiques”

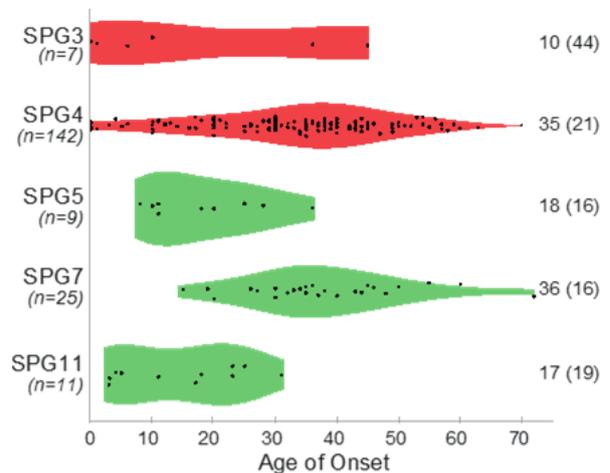
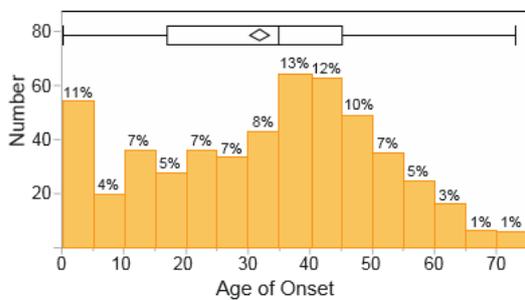


L'équipe de Tübingen a étudié une série de 608 patients avec parapésie spastique. Voici un résumé des données statistiques obtenues :

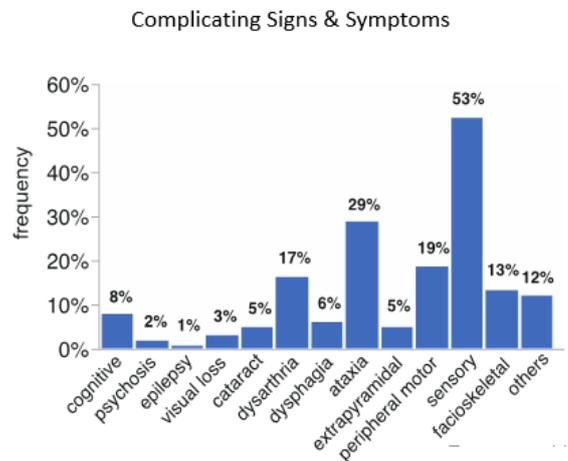
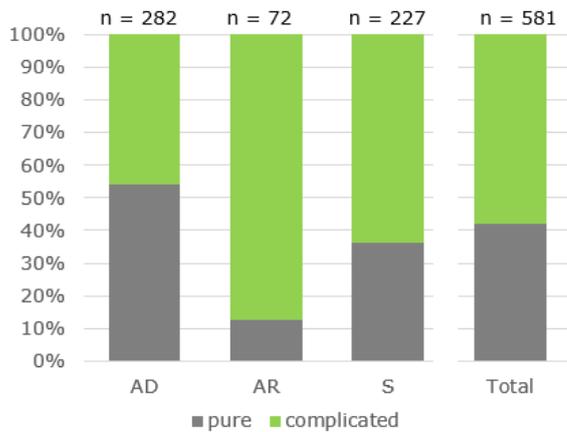
- Le nombre de gènes en cause a nettement augmenté depuis 2010. Les cas isolés non familiaux (simplex) sont les plus fréquents mais peu sont expliqués par les gènes connus en comparaison des formes familiales



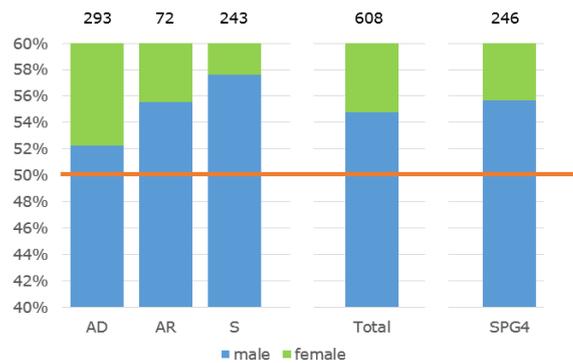
- L'âge de début des symptômes est bimodal, avec un âge de début avant 10 ans dans 11% des cas, et un âge de début plus tardif s'échelonnant entre 10 et 80 ans pour les autres cas. Il n'y a pas de relation directe entre âge de début et gène causal.



- Les formes complexes concernent surtout les formes récessives avec l'ataxie et les signes d'atteintes du système nerveux périphérique qui sont les plus souvent associés.



- Il y a plus souvent des hommes atteints, surtout parmi les cas sporadiques (isolés).



G. Koutsis (Grèce) : Paraplégie spastique héréditaire : aspects clinique et génétique dans la population grecque

En Grèce, une étude génétique a été menée sur 79 patients avec paraplégie spastique provenant de 63 familles différentes. Cette étude a regroupé les données cliniques recueillies sur les 19 dernières années de plusieurs centres qui ont été combinées aux dernières techniques de séquençage. Ainsi, 14 nouvelles mutations ont pu être mises en évidence dont 1 dans le gène SPG11 qui semble être unique à la population grecque.

N. Chrestian (Canada) : Résultats fonctionnels dans les paraplégies spastiques : l'expérience du Canada

De nombreuses formes de paraplégie spastique sont observées au Canada, toutefois leurs caractéristiques cliniques et génétiques sont peu étudiées.

Afin de mieux comprendre l'évolution de la maladie, une étude clinique standardisée a été menée dans de multiples centres de l'Alberta, de l'Ontario et du Québec pour recueillir différentes données sur la maladie : vitesse d'apparition et d'évolution des symptômes (rigidité et faiblesse musculaire, qualité de la marche, trouble urinaire, etc.), type de mutation, etc. Cette étude regroupant 534 patients, dont 160 ont été diagnostiqués génétiquement, a permis de déterminer 3 facteurs prédictifs de la gravité de la maladie: l'âge d'apparition des premiers symptômes, une anomalie à l'IRM et la mutation SPG11.

Conférence plénière de Evan Reid (Royaume Uni) : Un mécanisme commun pour les maladies de l'axone dans les paraplégies spastiques héréditaires



L'équipe étudie en particulier la spastine : la protéine dont le gène est muté dans la paraplégie spastique la plus fréquente. Les résultats obtenus montrent que cette protéine joue un rôle à la fois au niveau du réticulum endoplasmique (RE) et des endosomes. Les contacts entre ces deux compartiments cellulaires sont nécessaires pour de nombreuses fonctions cellulaires et notamment la fission des endosomes, un processus altéré en absence de spastine. La spastine interagit avec la protéine Ist1 qui participe à ce processus. L'absence de spastine est aussi responsable de dysfonctions des lysosomes. Il a été identifié une machinerie protéique impliquée dans la fission des endosomes au niveau des contacts entre le RE et les endosomes. Un défaut de cette fission altère le recyclage de protéines essentielles à la fonction des lysosomes. Le RE contrôle ainsi la fonction des lysosomes. La majorité des protéines impliquées dans les paraplégies spastiques héréditaires peuvent être placées dans cette voie cellulaire. Evan Reid propose cette voie cellulaire comme cruciale dans la pathogénèse des paraplégies spastiques héréditaires et que les dysfonctions des lysosomes dans les axones sont une cause commune de ces maladies.

PARAPLEGIES SPASTIQUES AUTOSOMIQUES DOMINANTES SPG3 ET SPG4

Les formes les plus fréquentes des paraplégies spastiques autosomiques dominantes sont dues à des mutations des gènes SPG4 et SPG3.

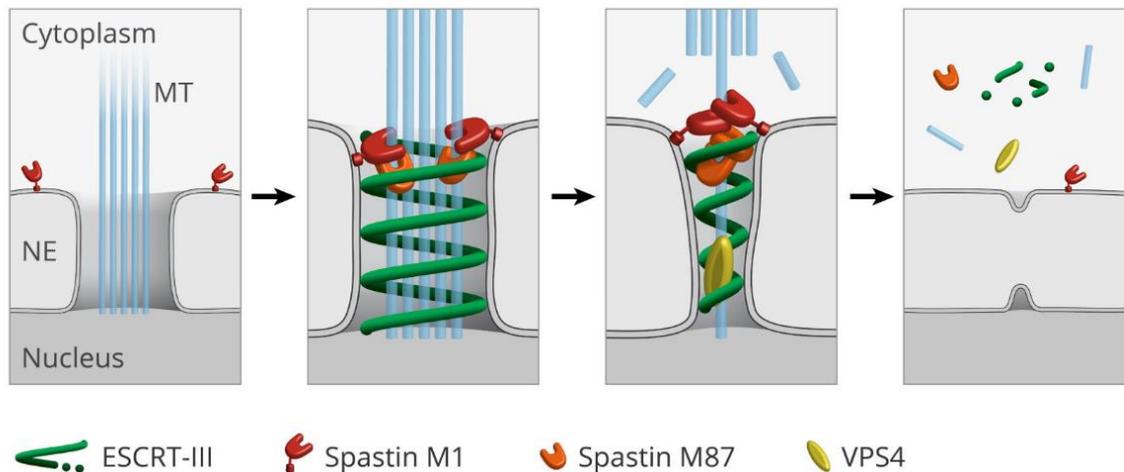
Lors du congrès, on a ainsi pu faire le point sur la forme SPG4. Le gène en cause code pour la spastine et on sait que cette protéine est partiellement déficiente chez les patients entraînant des anomalies de coupure des microtubules cellulaires, des anomalies de trafic de composants cellulaires et un stress oxydant. Des composés chimiques restaurent partiellement seulement ces problèmes et il faut donc progresser encore dans la compréhension des mécanismes en cause. A noter qu'une équipe a montré que certains patients SPG4 pourraient avoir aussi des défauts d'un autre gène, adjacent à SPAST.

Conférence plénière de Harald Stenmark (Norvège) : Spastin et ESCRT-III coordonnent le démontage du fuseau mitotique et la reformation de l'enveloppe nucléaire



Dans les formes SPG4, le gène *SPAST* muté produit une protéine, la spastine, qui ne remplit plus son rôle habituel. Cette équipe norvégienne étudie justement ce rôle afin de comprendre les mécanismes de la pathologie. Les complexes appelés ESCRT sont impliqués dans la courbure/scission de membranes à l'intérieur de la cellule. Un homologue du complexe ESCRT-III, appelé IST1 recrute la spastine au niveau de l'enveloppe du noyau et va permettre sa reformation. En effet, lorsqu'une cellule se divise, la membrane entourant l'ADN (enveloppe nucléaire) se dissocie pour permettre l'accès aux chromosomes. Une fois les deux nouvelles cellules formées, cette enveloppe doit se reconstruire. C'est à cette étape que la spastine intervient pour « couper » les microtubules, les rails qui accrochent l'ADN, afin de pouvoir refermer le noyau.

Figure : on voit ici la spastine (en rouge) couper les filaments de microtubules pour permettre à la membrane du noyau de se refermer.



Par ailleurs, l'équipe travaille également sur une protéine appelée « protrudine », qui interagit avec la spastine. D'après les travaux de cette équipe, la protrudine formerait des contacts entre le réticulum endoplasmique et les endosomes tardifs (vésicules de transport dans la cellule). De plus, l'absence ou la surexpression de protrudine entraînerait une relocalisation de ces endosomes dans la cellule.

A.Burgo (France) : Trafic membranaire et dynamique des microtubules dans les neurones SPG4-KO



Les paraplégies spastiques altèrent les neurones les plus longs du corps humain, reliant le cortex à la base de la moelle épinière : les motoneurones. L'efficacité de transport des molécules au sein de ces cellules est primordiale pour leur stabilité et viabilité. Il a été découvert que le gène SPAST, très fréquemment identifié dans cette maladie, est impliqué dans la régulation du transport axonal. Ainsi, dans les neurones de souris n'exprimant pas ce gène, la mobilité (mais pas la vélocité) des mitochondries est altérée induisant un déséquilibre cellulaire (plus de transport anterograde que retrograde) et la vitesse de déplacement des vésicules VAMP7 est réduite. Cela ouvre la possibilité de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de la maladie due à ce gène en particulier. Le taxol restaure certains des soucis de trafic chez les neurones de la souris invalidée pour SPAST mais pas tous. La question est : est-ce que le modèle de souris invalidé pour SPAST est un modèle adéquate pour SPG4 ?

G. Wali (Australie) : Modèle cellulaire dérivé de cellules de patients SPG4 : problème de trafic et stress oxydant

Le gène SPAST (SPG4) est la cause principale de paraplégie spastique développée à l'âge adulte. Ce gène code pour la spastine, impliquée dans la scission des microtubules, structures responsables du transport intracellulaire.

Dans des neurones provenant de la sphère olfactive, le mouvement des peroxysomes, organites impliqués dans le métabolisme des lipides et des peroxydes a été analysé. Dans les cellules de patient, il a été observé un défaut de transport de ces structures dû à une diminution de microtubules stables. De plus, leur sensibilité au stress oxydant semble exacerbée. Toutefois, l'utilisation d'une drogue qui permet de stabiliser les microtubules, rétablit les mouvements normaux des peroxysomes. Ainsi il semble que le gène SPAST, via son effet sur les microtubules, affecte le mouvement des peroxysomes et la sensibilité des cellules au stress oxydant.

A. Sobanska (Pologne) : Implication des neurones non moteurs chez les patients SPG3 et SPG4

Les paraplégies spastiques peuvent être accompagnées de différents symptômes, tels que de l'épilepsie, une démence ou encore une neuropathie. Une équipe polonaise s'est intéressée aux symptômes cliniques non moteurs dans SPG3 et SPG4. Chez 28 patients SPG4 et 9 patients SPG3, ils ont analysé le potentiel visuel et auditif, ainsi que l'électroencéphalogramme (EEG). L'EEG a montré des altérations chez 35% des patients SPG4 mais aucun patient SPG3. Le potentiel auditif semble prolongé chez 48% des patients SPG4 et 38 % des patients SPG3. Enfin, 64% des patients SPG4 présentent des altérations à l'IRM. Cette étude a permis de mettre en avant la présence de symptômes non moteurs dans les pathologies SPG3 et SPG4.

T. M. Newton (Royaume Uni) : L'âge de début de SPG4 est influencé par d'autres facteurs



Cette équipe a noté que les mutations SPG4 par délétion sont souvent plus précoces d'âge de début que lorsqu'il s'agit de mutations ponctuelles. En fait certaines délétions emportent également un bout d'un autre gène, DPY30, une protéine impliquée dans l'export du golgi pouvant conduire à des défauts des lysosomes. Les effets chez certains patients pourraient donc découler de manière additive de problèmes liés à la spastine et à DPY30.

PARAPLEGIE SPASTIQUE AUTOSOMIQUE DOMINANTE DE TYPE SPG31

Le gène SPG31 code pour REEP1, une protéine capable d'interagir avec les microtubules et impliquée dans la formation des tubules du réticulum endoplasmique. Un rôle au niveau mitochondrial est aussi évoqué puisque des anomalies des mitochondries sont également retrouvées chez les patients. On montre également qu'en fonction de la localisation de la mutation dans la protéine, il y a une atteinte différente des sous types de motoneurones primaires ou secondaires.

J. Lavie (France) : Altération de la morphologie mitochondriale et de la distribution cellulaire chez des patients SPG31

Dans les fibroblastes de 5 patients, le réseau mitochondrial apparaît très développé. Cette altération semble être due à la perte de fonction de la protéine DRP1, responsable de la scission mitochondriale. Le rétablissement de fonction la protéine permet de retrouver un réseau comparable à celui de fibroblastes témoins. Dans les neurones, la surexpression de REEP1 mutée montre un adressage de la protéine à la mitochondrie, séquestrant celle-ci dans la zone périnucléaire. Etant donné, l'importance de la distribution et de la morphologie mitochondriale pour la viabilité des neurones, la dysfonction mitochondriale semble être impliquée dans SPG31.

J. Falk (Allemagne) : Une nouvelle mutation dans le gène REEP1 dans des maladies de l'axone héréditaires et détection d'une forte corrélation entre le génotype, le phénotype et l'effet de la protéine mutante.

Des mutations dans le gène *REEP1* sont associées avec des atteintes des motoneurones supérieurs (dans les paraplégies spastiques héréditaires) ou inférieures (dans des neuropathies motrices héréditaires) et quelques phénotypes mixtes ont aussi été décrits. Toutefois, il n'est pas connu si ces observations traduisent une susceptibilité générale de ces sous-types neuronaux ou s'il existe une véritable corrélation entre le type de mutation et les symptômes de patients. Une étude génétique effectuée chez des patients avec les symptômes précédemment décrits a permis d'identifier des nouvelles mutations ainsi que certaines déjà connues dans le gène *REEP1*. Des analyses basées sur ces résultats ainsi que sur toutes les descriptions clinico-génétiques publiées jusqu'alors suggèrent qu'une atteinte des motoneurones inférieures est significativement associée avec des mutations affectant la partie C-terminal de la protéine REEP1. Des expériences complémentaires ont montré que ces protéines mutantes, mais pas les protéines mutées dans la partie N-terminale, forment des agrégats dans les cellules. Ces résultats suggèrent que la partie hydrophobe de la protéine (qui est dans la partie C-terminale) est impliqué de ce phénomène d'agrégation et qu'une partie C-terminale non mutée est requise pour prévenir ces agrégats. Ces résultats corroborent les hypothèses selon lesquelles une perte de fonction de la protéine REEP1 est responsable d'atteinte des motoneurones supérieures tandis qu'une agrégation anormale de la protéine induit une atteinte des motoneurones inférieurs. Ainsi, des symptômes mixtes associés à des mutations touchant la partie C-terminale de la protéine résulteraient d'une perte de fonction partielle de la protéine couplée à une agrégation

anormale. Ces résultats suggèrent l'existence d'une corrélation entre la nature des mutations et celles des symptômes dans ces pathologies. Comprendre pourquoi ces deux populations distinctes de neurones (motoneurons supérieurs ou inférieurs) ont une susceptibilité différente aux mutations d'un même gène représente un intérêt certain pour envisager des futures stratégies thérapeutiques.

C. O'Kane (Royaume Uni) : Les protéines impliquées dans les paraplégies spastiques héréditaires participent à la formation du réticulum endoplasmique.



Les symptômes des paraplégies spastiques héréditaires et la dégénérescence des longs axones (jusqu'à 1 mètre de longueur) des motoneurons suggèrent un problème dans le maintien des structures intracellulaire à l'extrémité de l'axone. Certaines des mutations les plus fréquentes affectent des protéines du réticulum endoplasmique (RE) qui est un compartiment cellulaire constitué d'un réseau de membrane et impliqué dans un très grand nombre de fonctions cellulaires. Cela suggère que le réseau du RE est important dans la fonction et la survie des longs axones. Pour étudier les défauts du RE engendré par la perte des protéines impliqués dans les paraplégies spastiques héréditaires l'équipe du Dr. O'Kane a utilisé le modèle de la drosophile. Ainsi la perte de fonctions des protéines REEP et réticulons a été étudiée. Les résultats obtenus montrent que ces protéines sont impliquées dans la formation et/ou le maintien du réseau de RE dans les axones. Le maintien de ce réseau apparaît comme crucial

dans la survie des longs axones qui dégénèrent dans les paraplégies spastiques et pourrait expliquer en partie la susceptibilité de ces cellules.

PARAPLEGIES SPASTIQUES ET METABOLISME DES LIPIDES

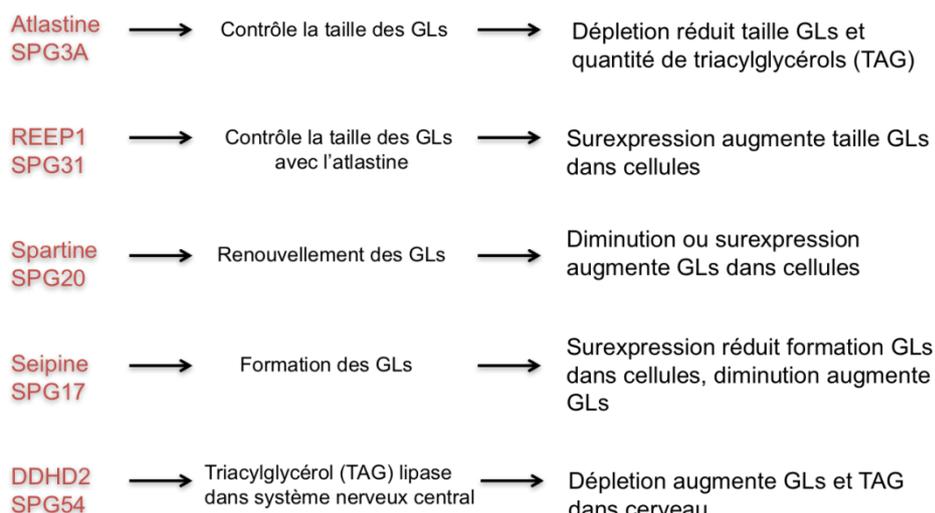
Depuis quelques années, il y a une explosion du nombre de nouveaux gènes en cause impliquant le métabolisme des lipides. Les lipides représentent la moitié de la masse sèche du cerveau et sont très importants pour diverses fonctions. En effet, les membranes des cellules sont formées majoritairement de lipides qui contrôlent le trafic des protéines, la communication entre les cellules ou encore la fusion des vésicules. Même des gènes connus, comme *SPG4/SPAST*, *BSCL2/SPG17*, *SPG18/ERLIN2*, semblent impliqués indirectement dans la régulation de l'homéostasie lipidique. Leur rôle dans la modulation de nombre et taille des gouttelettes de lipides intracellulaires est particulièrement étudié. Un des intérêts de cette voie des lipides, est que des essais thérapeutiques peuvent être mis en jeu plus rapidement car on connaît bien certaines voies métaboliques, comme dans le cas de *SPG5/CYP7B1* pour laquelle des essais sont en cours chez des patients.

Conférence plénière de Elena Rugarli (Allemagne) : La spastine se lie aux gouttelettes lipidiques et affecte le métabolisme des lipides



Plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des phospholipides sont en cause dans les paraplégies spastiques héréditaires. Parmi eux, *SPAST*, codant pour la spastine, connue pour son rôle dans la régulation des réseaux de microtubules, a été impliqué dans le métabolisme des lipides également. En effet, la spastine est aussi localisée dans un compartiment lipidique appelé « gouttelettes lipidiques » dont les rôles sont multiples. La quantité de spastine influence la taille et le nombre de ces gouttelettes, ainsi que le niveau de cholestérol et phospholipides dans la cellule. Ces découvertes ouvrent de nouvelles pistes pour l'étude de ces gènes car on peut s'attendre à ce que l'absence de spastine entraîne un remodelage des membranes du fait de ces équilibres lipidiques perturbés.

PSH et gouttelettes lipidiques (GL)



N. Tadepalle (Allemagne) : Le rôle de la spastine dans le métabolisme des gouttelettes lipidiques et son intérêt dans les paraplégies spastiques héréditaires

La majorité des paraplégies spastiques héréditaires à transmission autosomique dominante est due à des mutations dans le gène *SPAST*, codant pour la spastine, une protéine impliquée dans le sectionnement des microtubules. Cette protéine est principalement présente sous deux isoformes (M1 et M87). Il a été montré précédemment que la forme M1 localise au niveau des gouttelettes lipidiques lorsqu'elle est surexprimée. Pour cette étude une lignée cellulaire dans laquelle la spastine est absente a été créée. Ces cellules, lorsqu'elles sont placées en absence de nutriments, montrent une expression plus importante de la protéine, associée aux gouttelettes. Ceci est accompagné de l'augmentation des triacylglycérols et de la diminution des cholesteryl esters. Dans des cellules provenant d'un modèle de souris où la spastine est absente : le nombre de gouttelettes ainsi que leur taille sont augmentés lorsque les cellules sont privées de nutriments. Ces résultats suggèrent que l'absence de spastine affecte le métabolisme des lipides soulignant son rôle dans la pathogénèse des paraplégies spastiques héréditaires.

Conférence plénière de Benjamin Cravatt (USA) : Cartographie chimique des voies de signalisation des maladies humaines et son rôle dans les paraplégies spastiques héréditaires



Les réactions chimiques au sein de cellules vivantes créent un réseau extrêmement complexe d'interactions entre réactifs, enzymes et produits de ces réactions. Pour analyser ces voies de signalisation le dogme était jusqu'à aujourd'hui de travailler sur l'ADN/ARN (génomique) ou les protéines (protéomique). Une analyse plus fine est possible depuis quelques années sur la chimie de ces voies de signalisation par l'étude des enzymes ou des substrats, via notamment le "profilage de l'activité protéique" (ABPP).

Le profilage de l'activité protéique est un système qui utilise des sondes permettant d'identifier ou de détecter de façon spécifique des protéines, et dans notre cas des enzymes. Par cette technique plus de 7 grandes classes d'enzymes sont analysables et la découverte de nouveaux inhibiteurs, potentiellement thérapeutiques, en est facilitée.

Ces inhibiteurs peuvent cibler des enzymes peu ou pas décrites, ce qui est fréquemment le cas des enzymes de maladies rares, comme les PSHs.

Une application de cette approche est celle du gène *DDHD2* (*SPG54*) qui muté impacte une enzyme phospholipase et dont un modèle de souris muté existe. Par profilage des lipides les chercheurs ont trouvé une augmentation massive de triglycérides cérébraux, un constituant des graisses. Après développement d'un inhibiteur spécifique de *DDHD2* ils ont également retrouvé des accumulations similaires de triglycérides dans les cerveaux de souris. L'utilisation d'ABPP a donc permis une compréhension plus fine du rôle de *DDHD2*, en mimant le défaut de cette enzyme par un inhibiteur et l'intégration de ces informations facilite la compréhension des mécanismes sous-jacents aux maladies étudiées. Le développement d'inhibiteurs spécifiques est en cours de réalisation pour des enzymes impliquées dans des PSHs ou d'autres maladies neurologiques et pourraient être de nouvelles pistes d'études dans les années à venir.

Future Directions: Serine Hydrolases and Human Neurological Disorders

Serine hydrolase	Type of genetic mutation	Human Disorder	Inhibitors
DDHD2	Null mutations (recessive)	Complex hereditary spastic paraplegia	Optimized
DDHD1	Null mutations (recessive)	Hereditary spastic paraplegia	Leads
ABHD12	Several null mutations (recessive)	PHARC	Leads
PLA2G6	Several null mutations (recessive)	Infantile neuroaxonal dystrophy	Leads
PNPLA6	Point mutations, not clear if null (recessive)	Progressive spastic paraplegia, muscle wasting	Leads

E. Ylikallio (Finlande) : Une nouvelle mutation dans le gène CYP7B1, responsable de paraplégie spastique, potentiellement traitable avec la simvastatine ©

En Finlande, une étude génétique a été menée sur les paraplégies spastiques sur 41 familles. Cette étude a mis en évidence 6 gènes responsables dont un nommé « CYP7B1 », impliqué dans le métabolisme du cholestérol. L'accumulation toxique de cholestérol dans les cellules est un phénomène biologique souvent observé dans les paraplégies spastiques. Le patient portant la mutation a pu suivre un traitement à partir de simvastatine, permettant la diminution du cholestérol. Celle-ci a pu être observée pendant 1 an sans effets secondaires, ouvrant ainsi un espoir pour un premier traitement spécifique.

C. Durand (France) : Les mutations de CYP2U1 inhibent la voie de signalisation de l'acide arachidonique dans SPG56



Le gène *CYP2U1* est responsable d'une forme récessive rare de paraplégie spastique. Elle est caractérisée par une apparition précoce des symptômes et la présence de signes extra-neurologiques. Ce gène code pour une enzyme impliquée dans la régulation des acides gras. L'équipe a mis au point un test enzymatique *in vitro* pour tester l'effet des mutations sur la production de 19 et 20 HETE normalement produits par cette enzyme. En collaboration, un modèle 3D a aussi été généré afin de localiser et déterminer les effets des mutations de cette protéine. Cette étude permettra de mieux diagnostiquer les patients porteurs de ce type de mutations.

L. Leonard (Italie) : Maculopathie dégénérante pigmentaire comme symptôme principal dans une famille italienne SPG56/CYP2U1

SPG56 est une forme autosomique récessive de paraplégie spastique héréditaire associée à des mutations dans le gène *CYP2U1*. Il n'existe aucune documentation précise d'altération visuelle dans les quelques cas rapportés de SPG56, alors que c'est une forme complexe et que les atteintes visuelles sont extrêmement fréquentes dans de tels cas. Cette étude rapporte trois patients d'une famille consanguine présentant une mutation dans le gène *CYP2U1*, et ayant pour symptôme une maculopathie (atteinte de la macula, une zone de la rétine de l'œil) dégénérative associée avec une paraplégie spastique progressive. C'est le premier rapport de maculopathie dégénérative associée à une mutation dans le gène *CYP2U1*.

S. Schumacher (Allemagne) : Analyse fonctionnel de la mutation N88S dans la seipine

La seipine est une protéine membranaire du réticulum endoplasmique (RE) qui est très conservée au cours de l'évolution et qui est fortement retrouvée au niveau du cerveau et des testicules. Des mutations induisant l'absence de cette protéine sont associées à une forme rare de lipodystrophie (c'est-à-dire la dégénérescence du tissu graisseux). Deux mutations faux-sens (remplacement d'un acide aminé par un autre au sein de la protéine) dans le gène *BSCL2* codant pour la seipine sont associées à une paraplégie spastique héréditaire. Des expériences conduites chez la levure et d'autres modèles d'études suggèrent que la seipine joue un rôle dans la formation des gouttelettes lipidiques : des compartiments de stockage de lipides à l'intérieur des cellules. De plus, l'expression de la seipine mutante (mutation N88S) induirait l'apparition d'agrégats dans le RE responsables d'un stress de cet organite qui pourrait conduire à la dégénérescence des neurones. Le travail effectué par l'équipe d'Elena Rugarli a permis de mettre en évidence que la seipine sauvage (non muté) inhibe la formation des gouttelettes lipidiques tandis que la surexpression de la protéine mutante (N88S) induit une augmentation du nombre de ces gouttelettes ainsi que de la quantité de triacylglycérol et de cholesteryl esters dans les gouttelettes. De plus, la forme mutée de la seipine est localisée au niveau de zones de la membrane du RE qui sont en étroites proximité avec les gouttelettes lipidiques. De manière intéressante des analyses complémentaires ont montré que la seipine interagit avec la protéine ERLIN2 qui est retrouvée dans la membrane du RE au niveau de zones enrichies en cholestérol. La protéine ERLIN2 est en outre directement impliquée dans les paraplégies spastiques héréditaires. Le rôle fonctionnel de l'interaction entre la seipine et ERLIN2 est actuellement en cours d'étude.

Photo : Pr Enza Maria Valente (Italie) et Pr Giorgio Casari (Italie)



PARAPLEGIES SPASTIQUES AUTOSOMIQUES RECESSIVES SPG11 ET SPG15

Les deux paraplégies spastiques héréditaires à transmission autosomique récessive les plus fréquentes sont les formes SPG11 et SPG15. Ces deux formes sont identiques d'un point de vue clinique et sont caractérisées par un âge de début de la maladie très précoce qui suggère une atteinte développementale ainsi que neurodégénérative. La paraplégie spastique de type SPG11 est causée par des mutations du gène SPG11 induisant une perte de fonction de la protéine codée par ce gène (spatacine). Dans le cas de SPG15, il s'agit de la spastizine. Ces pathologies sont caractérisées par une raideur progressive des membres inférieurs ainsi que des troubles cognitifs et d'atteinte des nerfs périphériques.

Au cours du congrès, il a pu être démontré, que la forme SPG11 partage des points communs importants avec la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une autre maladie neurodégénérative. A la fois l'étude d'un modèle souris et de cerveaux de patients a montré qu'une accumulation de lipides était observée dans le cerveau, ouvrant la voie à de nouvelles recherches pour identifier des cibles thérapeutiques.

P. Denora (France) : La dégénérescence des moto-neurones de patients atteints de la paraplégie spastique de type SPG11 ressemble aux lésions atypiques de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

L'équipe a décrit les caractéristiques cliniques et pathologiques de deux patientes SPG11 décédées. Des lésions ont été observées dans les faisceaux moteurs (impliqués dans la commande des mouvements) ainsi que dans la moelle épinière. Pour la première fois des accumulations granulaires dans des structures évoquant des lysosomes (qui sont des organites cellulaires impliqués dans la digestion de matériel, lipides et protéines notamment, dans la cellule) ont été observées dans des neurones. Ces structures ressemblent à celles observées dans la SLA mais ne contiennent pas de TDP43 ou anti cystatin C, fréquemment retrouvés dans la SLA. Ainsi, la paraplégie spastique héréditaire de type SPG11 partage des caractéristiques neuropathologiques et cliniques avec la SLA ce qui ouvre un nouveau champ d'investigation dans les maladies neurodégénératives affectant les motoneurones.

L. Hill (Royaume Uni) : Un modèle *in vitro* des paraplégies spastiques héréditaires SPG11 et SPG15

Le moyen le plus adapté pour modéliser *in vitro* ces pathologies semble être d'utiliser des cellules souches pluripotentes induites. L'objectif de ce travail est d'étudier la physiopathologie de ces deux formes en utilisant des neurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites à partir de cellules de peau de patients. Comme les patients affectés par les formes SPG11 et 15 ont des symptômes identiques et que les protéines codées par ces gènes sont associées dans la cellule, il est probable que ces deux formes résultent de l'altération d'un même processus cellulaire. La production de neurones matures et fonctionnels à partir de cellules souches pluripotentes est un processus long et complexe.

Ainsi, l'équipe de Tom Warner a pour ambition de générer des populations des sous-types de neurones les plus adéquates pour les pathologies SPG11 et SPG15: des motoneurones corticospinaux de la couche V du cortex et les neurones projetant dans le corps calleux. Ces deux populations de neurones étant les premières touchées dans ces pathologies.

J. Branchu (France) : Un modèle murin KO pour le gène *Spg11* mime la pathologie observée chez les patients



Les motoneurones sont les neurones qui commandent les muscles. Les paraplégies spastiques héréditaires représentent le second groupe de maladies du motoneurones en terme de fréquence et sont caractérisées par une faiblesse progressive et une spasticité des membres inférieurs. Ces symptômes sont principalement la conséquence de la dégénérescence des motoneurones du faisceau corticospinal. La forme SPG11 de la maladie, associée à des troubles cognitifs ainsi que la dégénérescence du corps calleux (une structure liant les deux hémisphères du cerveau), est causée par des mutations dans le gène *SPG11* induisant la perte de fonction de la protéine codée par le gène: la spatatine. Les fonctions exactes de cette protéine sont encore inconnues. Pour étudier comment la perte de fonction de cette protéine peut conduire à la dégénérescence des motoneurones, un modèle souris de la pathologie a été créé. Ce modèle animal reproduit les principales caractéristiques de la pathologie humaine: les souris présentent une altération de la marche, des problèmes de coordination et des dysfonctions motrices qui débutent à un âge précoce et s'aggravent avec le temps. Toutes les souris mutées présentent de plus une perte de force musculaire et la moitié d'entre elles ont développé une spasticité. Ces déficits moteurs sont associés à une atrophie progressive du cerveau et de la moelle épinière avec une perte des neurones du cortex moteur et du cervelet. La

dégénérescence des motoneurones est précédée par une accumulation intracellulaire de matériel lipidique. Ce nouveau modèle murin de la pathologie va permettre d'étudier les fonctions cellulaires altérées responsable de la maladie.

Photo : l'équipe du Pr Bernard Brais (Montréal) et Giovanni Stevanin (Paris)



AUTRES FORMES DE PARAPLEGIES SPASTIQUES

Un nouveau gène de paraplégie spastique est décrit alors qu'il avait été impliqué dans la SLA, démontrant encore le chevauchement entre ces maladies. Encore un autre exemple de lien entre les paraplégies spastiques et d'autres maladies ; les symptômes comme les fonctions des gènes et parfois les gènes eux-mêmes relient les paraplégies spastiques aux dégénérescences par surcharge en fer.

Conférence de Valeria Tiranti (Italie) : Modèles expérimentaux dans la neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer



Cette équipe italienne s'intéresse aux maladies neurodégénératives liées à l'accumulation de fer dans certaines zones du cerveau. Les gènes impliqués dans ces maladies sont liés aux métabolismes du fer, au fonctionnement de la mitochondrie ou des lysosomes ou encore au métabolisme des lipides. Cela n'est pas sans rappeler les mécanismes impliqués dans les paraplégies spastiques et d'ailleurs les symptômes observés chez les patients sont très similaires aux paraplégies spastiques : spasticité, troubles de la marche, incoordination des mouvements, problèmes cognitifs, dégénérescence rétinienne. Afin de mieux comprendre les mécanismes de ces maladies, cette équipe a mis au point des modèles souris, mais utilise aussi des neurones de patients dérivés de cellules souches reprogrammées à partir de cellules de peau. Ces nouvelles découvertes ont permis d'identifier les similarités entre les physiopathologies des maladies liées à l'accumulation du fer, les paraplégies spastiques et les ataxies, ouvrant ainsi la porte à l'identification traitements communs pour ces différentes maladies chevauchantes.

R. Alm et E.Teyssou (France) : Une nouvelle mutation du gène *UBQLN2* dans une famille avec paraplégie spastique associée avec une sclérose latérale amyotrophique

Une famille de 7 individus (sur 4 générations) affectée par une paraplégie spastique est décrite. Les principaux gènes impliqués dans ce groupe de pathologies ont été testés et aucune mutation n'a été observée. Dix ans après le début des symptômes (qui sont apparus à 35 ans) un individu de cette famille a développé une forme agressive de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les principaux gènes impliqués dans les SLA ont été analysés et une mutation sur le gène *UBQLN2* a été retrouvée chez 3 personnes de la famille. Ce gène code pour l'Ubiquiline-2, un composant des agrégats observés dans les motoneurons en dégénérescence chez les patients affectés par la SLA. L'ubiquiline-2 est impliquée dans un certain nombre de processus de dégradation de protéines dans la cellule. La mutation retrouvée dans cette famille n'avait jusqu'alors jamais été décrite et est prédite comme pathogénique par des outils bio-informatiques. Des expériences conduites sur les lymphoblastes de patients ont montré que les processus de dégradation de protéines sont dérégulés. Ces résultats confirment le rôle de *UBQLN2* dans la pathogénèse des SLA et étend son rôle à la pathogénèse des paraplégies spastiques.

I. Ricca (Italie) : Identification de mutations de AP4SI/SPG52 grâce au séquençage nouvelle génération dans 3 familles

Les paraplégies spastiques héréditaires (PSH) couvrent un spectre d'atteintes génétiques très hétérogène avec comme caractéristique clinique principale une spasticité des membres inférieurs. Malheureusement, les PSH débutant dans l'enfance sont parfois mal diagnostiqués.

Une équipe italienne a testé l'ADN de patients PSH non-diagnostiqués, en recherchant des mutations dans 72 gènes liés aux PSH ou aux maladies motrices. Ils ont ainsi identifié des mutations dans le gène *AP4SI*, responsable de SPG52 chez 4 enfants. De par leur tableau clinique, cette découverte préconise de tester ce gène chez les enfants avec paraplégie spastique, déficit cognitif, absence de langage et certains signes à l'IRM. La présence de convulsions peut aussi faire partie des signes cliniques.

K. Kirimtay (Turquie) : Différentiation d'iPS, obtenues à partir de leucocytes de patients, en motoneurones et cellules musculaires

La mutation du gène *Alsin (ALS2)* entraîne une paraplégie spastique débutant dans l'enfance et dont la transmission est autosomique récessive. Les mécanismes moléculaires impliqués restent méconnus. C'est pourquoi une équipe de recherche turque a isolé des leucocytes chez un patient et une personne témoin, afin de les différencier en cellules souches pluripotentes (cellules pouvant être reprogrammées en différents types de cellules) pour ensuite obtenir des cellules musculaires et des motoneurones. Leur objectif est tout d'abord de vérifier qu'il s'agit bien du type cellulaire voulu grâce à des marqueurs spécifiques, puis d'analyser l'effet de cette mutation sur la fonction de ces cellules.

L. Ruaud (France) : Paraplégie spastique progressive et surdité congénitale ; une association inhabituelle

L'historique clinique d'une femme de 39 ans affectée par une paraplégie spastique progressive et d'une surdité progressive qui ont tous deux débuté à l'âge de 11 ans est décrit. Des crises d'épilepsies ont aussi été observées chez cette patiente dont les capacités intellectuelles sont normales. Alors que le développement pubertaire était normal la patiente a eu ses premières règles à 19 ans seulement. Un implant auditif a permis à la patiente de récupérer l'audition de manière satisfaisante. Des IRM du cerveau et de la moelle épinière n'ont révélés aucunes anomalies. Un développement incomplet du nerf optique a été noté. Même si observé chez une seule patiente, cette association de symptômes ne correspond à aucun syndrome connu et bénéficierait d'une investigation moléculaire poussée.

DIAGNOSTIC GENETIQUE

Les ataxies spinocérébelleuses dominantes (SCA), récessives (SCAR) et les paraplégies spastiques héréditaires (PSH) sont des maladies neurodégénératives hétérogènes proches. Aujourd'hui environ 200 gènes sont identifiés, mais 50 % des cas restent non résolus. De plus, le nombre important de cas sporadiques (sans autre membre de la famille atteint) est une difficulté dans le diagnostic génétique et nécessite des approches systématiques désormais possibles avec le séquençage de nouvelle génération. De nombreuses équipes testent donc cette nouvelle technologie. Globalement le taux de rendu diagnostic est d'environ 50% dans les SCA, 25% dans les SCAR et 33% dans les PSH. Le fait d'utiliser des panels de gènes tous analysés ensemble permet d'identifier des patients mutés dans des gènes inattendus et montre qu'une approche « sans a priori » est meilleure. Les 20 à 30% de variants dont l'interprétation reste impossible compte tenu des connaissances actuelles restent un goulot d'étranglement et la source future de nouvelles mutations.

Conférence plénière de Peter Bauer (Allemagne) : Panel de gènes pour le diagnostic des ataxies et des paraplégies spastiques héréditaires

Le test de diagnostic parfait pour les ataxies et les paraplégies spastiques héréditaires serait capable de détecter tous les changements de nucléotides dans tous les gènes d'intérêt mais aussi toutes les expansions de nucléotides et les modifications épigénétiques. A l'heure actuelle aucun test ne répond à ces critères mais les techniques de séquençage de nouvelle génération s'en approchent. Peter Bauer a montré les progrès récents mais aussi les limites du diagnostic génétique de ces maladies. Aujourd'hui le rendement de ces panels est de seulement 25% pour le diagnostic des ataxies et de 40% pour les paraplégies spastiques héréditaires. Il est nécessaire d'appliquer des tests de sensibilité et de spécificité pour l'interprétation des données qui est rendu difficile par la quantité très importante de données obtenues par ces techniques de séquençage. Un consensus des experts et la validation des outils de diagnostic par la communauté scientifique est crucial pour permettre la bonne compréhension des données par les médecins et patients.



	Sporadic	AR (>2 sibs)	AD
1. Test	Exclude FXN	Exclude FXN	Exclude SCA repeats
2. Test	NGS with SACS, SYNE1, SPG7 as core genes	NGS with SACS, SYNE1, SPG7 as core genes (other genes according to phenotype)	NGS with PRKCG, ITPR1, CACNA1A, SPTBN2 as core genes
3. Test	Consider adding CNA	Consider adding CNA Consider WES/WGS	Presumably, WES/WGS will not add a lot
		Research testing	Research testing

C. Goizet (France) : Propositions de classification des paraplégies spastiques héréditaires et des ataxies héréditaires

Les paraplégies spastiques héréditaires (SPG) et les ataxies héréditaires (CA) ont vu leurs causes génétiques augmenter considérablement ces dernières années grâce aux nouvelles technologies. Cette importante hétérogénéité génétique a entraîné la complexification des classifications dont les bases ont été établies il y a plus de 20 ans. Ainsi, plusieurs équipes se sont rassemblées pour des sessions de discussion autour du thème de la simplification de la classification de ces patients.

Les cliniciens qui diagnostiquent les patients se réfèrent généralement au mode de transmission (quand il est connu), aux caractéristiques phénotypiques (incluant des résultats médicaux et paramédicaux si nécessaire) et au gène et/ou au type de mutation impliqué. Par exemple, ce groupe propose de diviser les différentes formes de CA en AD-CA (autosomique dominant), AR-CA (autosomique récessif), XL-CA (lié à l'X), mit-CA (forme à transmission mitochondriale) et SPO-CA (formes sporadiques). Puis, serait ajouté le gène en cause. Par exemple, SCA1 deviendrait AD-CA-ATX1, l'ataxie de Friedreich deviendrait AR-A-FXN, etc.

Ces suggestions sont aussi faisables pour les SPG et les neuropathies héréditaires, ainsi que pour n'importe quelle maladie héréditaire génétiquement hétérogène. Cela permettrait de répondre aux soucis de classification des patients mutés dans un gène qui peut rendre compte de plusieurs maladies : SPG11 peut expliquer des SPG, des neuropathies ou une ALS ; PNPLA6 rend compte d'ataxie pure, d'ataxies complexes ou de paraplégies spastiques.

S. Magri (Italie) : Un panel génétique commun pour le diagnostic des paraplégies spastiques et des ataxies spinocérébelleuses



Une équipe italienne a développé deux panel génétiques pour analyser les patients référés à leur laboratoire et dont les gènes les plus communs avaient été exclus. Cette approche a permis l'identification de mutations chez 53 patients sur les 243 (soit 21,8 %), sans disparité chez les patients atteints d'ataxie ou de paraplégie spastique. Dans les mutations identifiées il est à noter que certaines se trouvent dans des gènes difficiles à séquencer

de par leur taille (*SYNE1*, *SACS*, *SPG11*, ...), dans des gènes rares (*SPG8*, *SPG21*, *SPG47*, ...), mais malgré ces réussites il existe toujours de nombreux variants de significations inconnus (VUS) fréquents après usage du séquençage nouvelle génération et dont l'interprétation n'est pas possible. L'approche utilisée ici a permis de trouver des mutations dans gènes inattendus sur la base clinique (*ATP13A2*, *CYP27A1*, *EXOSC3*, *PLP1*) et d'identifier des gènes d'ataxie chez des patients avec paraplégie spastique ou des gènes de paraplégie spastique chez des patients avec ataxie cérébelleuse.

JA. Morales Saute (Brésil) : Utilisation d'un nouveau panel de séquençage nouvelle génération chez des patients PSH originaires du Sud du Brésil

Aujourd'hui plus de 54 gènes sont décrits comme potentiellement pathogènes dans des formes de paraplégie spastique familiale. Dans cette étude un panel de 12 gènes a été testé en séquençage nouvelle génération sur 29 familles brésiliennes de Rio Grande do Sul suspectées de PSH. Sur les 29 familles, 17 familles ont eu un diagnostic génétique probable (soit 58,6 %). Le taux de réussite de ce panel est plus important lorsque la transmission est dominante (66 %) et moins important lorsque la transmission est mal définie (50 %). Ce panel semble adapté au diagnostic de familles suspectées de PSH dans cette population. Le gène dominant le plus retrouvé y est SPG4 (60 %) et le gène récessif le plus commun est SPG11 (26 %).

S. Morais (Portugal) : Le séquençage nouvelle génération met en évidence l'hétérogénéité génétique des paraplégies spastiques

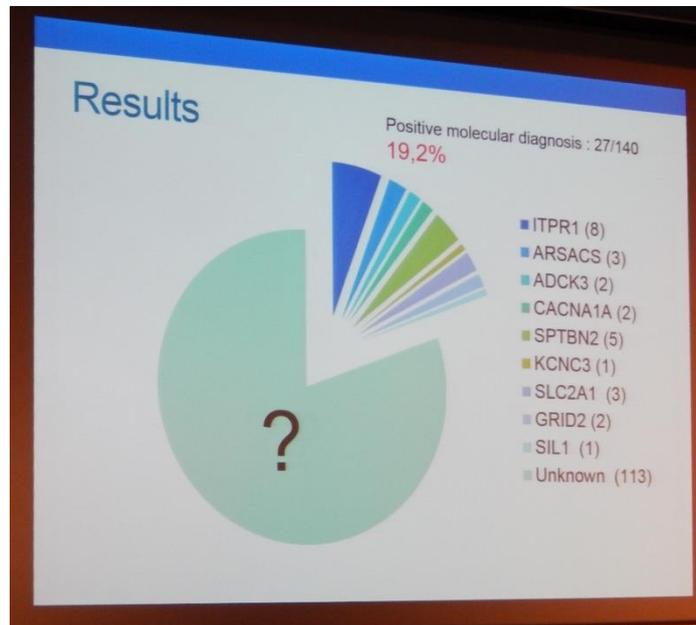


Au Portugal, dans une cohorte de 193 familles, 98 ne disposent pas d'un diagnostic après une analyse des gènes les plus fréquemment impliqués. Le séquençage d'un panel de gènes candidats a permis d'identifier la mutation responsable dans 21 des 98 cas. Cependant, chez 36 des 98 patients, la significativité génétique des variants n'a pas pu être établie. Ces résultats mettent en avant l'importance d'analyser un grand nombre de gènes et ce quel que soit le mode de transmission ; mais montrent également qu'ils existent encore un grand nombre de gènes et de mécanismes inconnus impliqués dans les paraplégies spastiques.

L. Parodi (France) : Analyse de 74 gènes impliqués dans les paraplégies spastiques (PSH) avec le séquençage nouvelle génération

La forte hétérogénéité clinique des PSH rend les tests moléculaires classiques longs et fastidieux, c'est pourquoi un kit de capture ciblé, couplé au séquençage de nouvelle génération, a été développé au laboratoire afin d'analyser les exons de 74 gènes potentiellement impliqués dans les PSH. Une cohorte de 283 patients (218 patients de la cohorte SPATAX dont 153 français et 98 portugais, et 32 patients italiens) a été séquencée et analysée à l'aide de ce kit de capture ciblée. Parmi ces 283 patients, le gène responsable du phénotype a pu être identifié dans 33,1% des cas. Pour 36,4% des patients, aucun variant d'intérêt n'a pu être détecté. Pour 30,5% des patients, un ou plusieurs variant(s) de signification inconnue ont été mis en évidence ; dans ce cas, les connaissances actuelles des gènes impliqués n'ont pas permis de conclure quant à leur implication dans la maladie. Grâce à l'utilisation du kit de capture ciblée couplé au séquençage de nouvelle génération, le nombre de diagnostics moléculaires a pu être augmenté par rapport à l'utilisation des méthodes classiques basées sur des arbres décisionnels pour les analyses génétiques en fonction de la transmission. Le criblage de ces 283 patients a montré l'importance d'avoir testé le même set de gènes sur des patients avec des modes de transmission différents, mettant ainsi en évidence des modes de transmission inattendus pour certains gènes et des présentations cliniques non classiques chez certains patients mutés.

L. Burglen (France) : Améliorer le diagnostic moléculaire des ataxies congénitales non-progressives



L'ataxie congénitale non progressive est responsable d'une hypotonie au cours des premiers mois et peut être suivie ou non d'un déficit intellectuel. De nombreux gènes, avec différents modes de transmissions sont impliqués, cependant l'incidence de ces gènes reste méconnue. Aujourd'hui, il est encore difficile de discerner une ataxie congénitale non progressive d'une ataxie apparaissant dans l'enfance et dont l'évolution est lente.

Afin de mieux corréliser les données cliniques et génétiques, une équipe de recherche a sélectionné 140 patients pour réaliser un séquençage nouvelle génération sur un panel de 35 gènes connus. Parmi ces gènes, 19 sont responsables d'ataxie congénitale non progressive, 5 d'ataxie infantile et 12 représentent des gènes candidats. Cette approche a permis d'identifier les gènes responsables chez 20% des patients. Le gène d'ataxie dominante ITPR1 (SCA15) est le plus fréquent. En seconde position, on retrouve le gène responsable de l'ataxie spastique, ARSACS. Il faut noter le fort taux de mutation de novo (60%), donc non présentes chez les parents.

I. Dorboz (France) : Relation entre paraplégies spastiques rares et nouveaux gènes de leucodystrophie

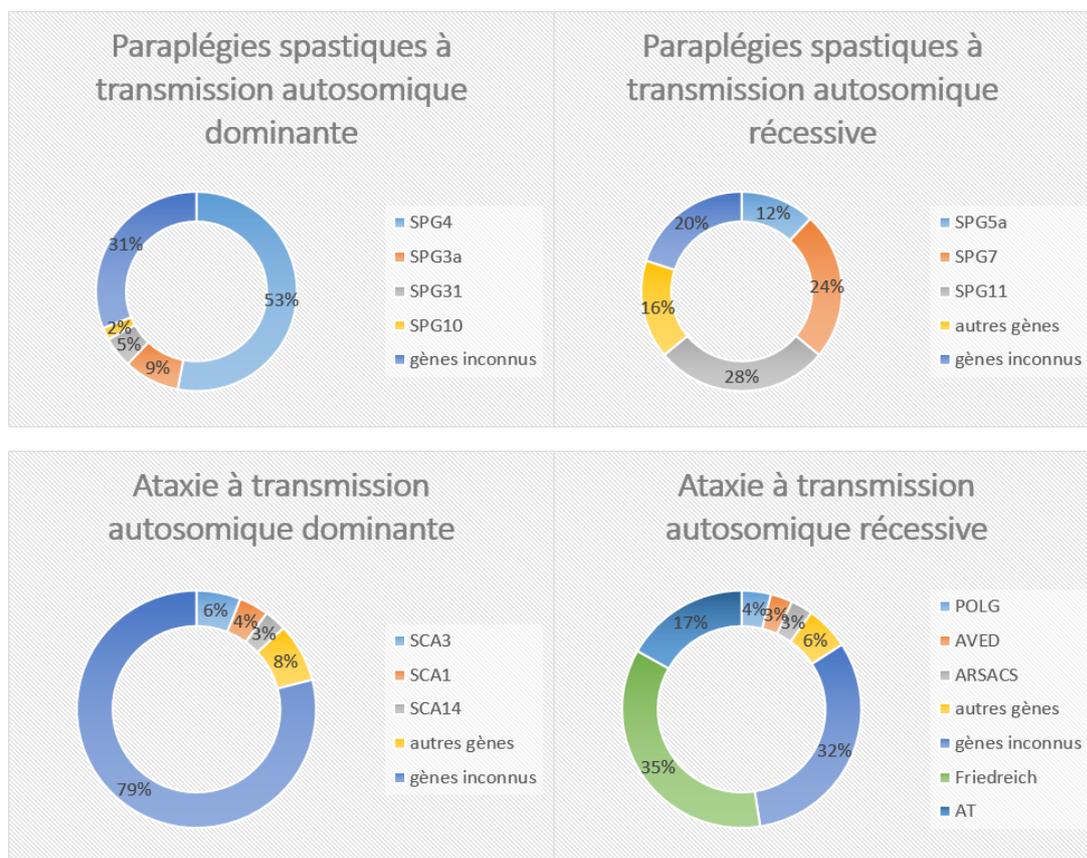
Les paraplégies spastiques sont cliniquement et génétiquement très hétérogènes. Un groupe de patients a été sélectionné selon une neuroimagerie normale et dont les diagnostics n'ont pas encore été posés. Il s'est avéré que les gènes impliqués chez ces patients étaient connus pour être associés à des formes cliniques sévères et des atteintes de la substance blanche. Cette analyse met en avant la forte hétérogénéité d'atteinte clinique possible avec la mutation d'un même gène. Toutefois, la raison exacte d'une telle hétérogénéité reste inconnue.

F. Noohi (Canada) : Découverte de gènes candidats prometteurs par séquençage d'exome dans des familles canadiennes françaises avec ataxie sensitive

Les ataxies sensitives forment un groupe hétérogène de troubles neurologiques et se traduisent principalement par une détérioration de l'équilibre et une démarche ataxique. Cependant, pour certains patients, ces signes sont associés à des douleurs et d'autres symptômes neurologiques. Des mutations ont déjà été décrites dans le gène *RNF170* et une équipe canadienne a séquençé l'exome de deux familles atteintes à la recherche de nouveaux gènes impliqués dans ces pathologies. Ils n'ont pas retrouvé de mutation qui causerait la maladie dans les gènes déjà connus mais sont sur la piste de certains gènes encourageants qui sembleraient ségréger dans les familles. Les analyses sont en cours de traitement.

S. Lynne Rydning (Norvège) : Paraplégie spastique et ataxie héréditaire en Norvège

En Norvège, les patients atteints de paraplégie spastique ou d'ataxie sont recensés à l'hôpital universitaire d'Oslo où ils peuvent bénéficier d'un diagnostic. Généralement le diagnostic se fait par séquençage de gène candidat. Récemment, la possibilité de séquençer en parallèle un panel de gènes candidats a permis de d'obtenir de meilleurs résultats et d'affiner la base de donnée.



	Paraplégie spastique	Ataxie héréditaire	total
Nombre total de patients	379	367	746
Cas index (cas sporadiques inclus)	230	267	497
Cas index diagnostiqués	109 (47%)	69 (26%)	178 (36%)

A. Lossos (Israël) : Base de données israélienne des paraplégies spastiques héréditaires

Afin d'établir les meilleures stratégies de diagnostic local et de connaître mieux la répartition démographique de la maladie, une équipe israélienne a créé une base de données PSH en 2005.

Cette base compte aujourd'hui 75 familles israéliennes, dont 18 à transmission autosomique dominante et 49 autosomique récessive. En dehors de 29 familles dont les mutations ont été retrouvées dans les gènes connus des formes SPG4, SPG3A, SPG11, SPG7, SPG15 et SPG35, la base a permis de poser des diagnostics de nouveaux gènes. En effet, les nouvelles techniques moléculaires permettent de découvrir de nouvelles mutations, d'apporter un conseil génétique précis et de permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie des PSH.

C. Marelli (France) : Analyse d'exomes couplée aux nombres de copies chez des patients atteints d'ataxie héréditaire

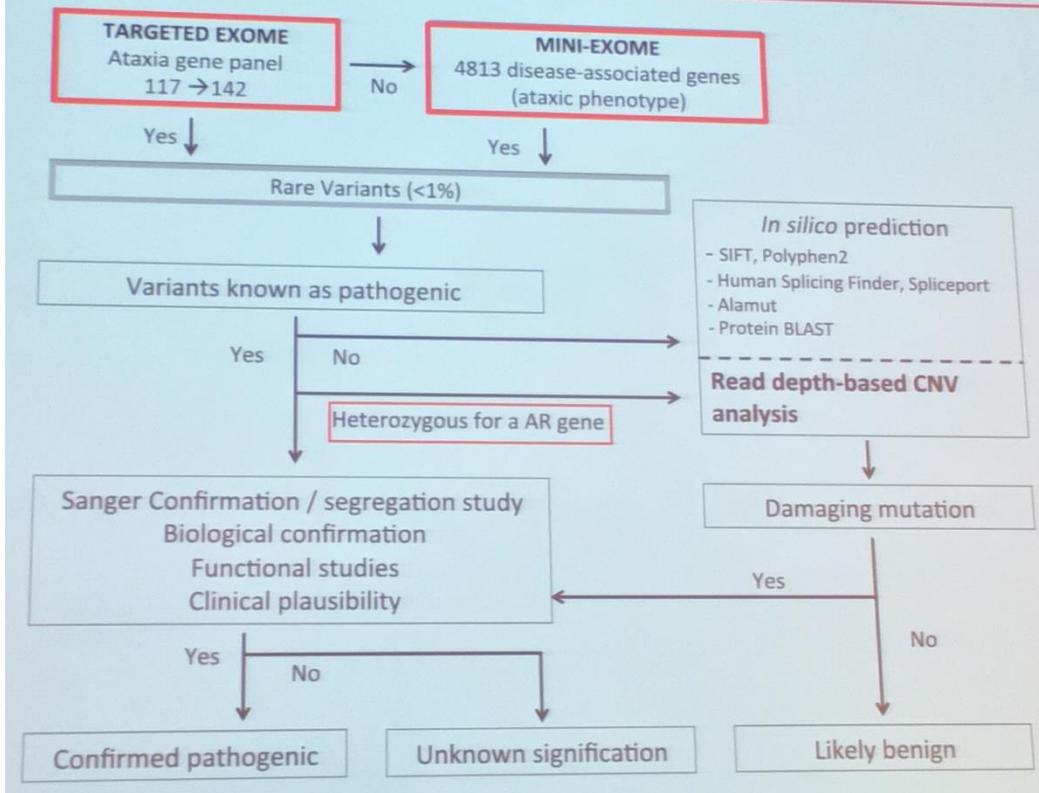


Le séquençage de nouvelle génération est une révolution pour l'évaluation diagnostique des patients avec ataxies héréditaires. Certaines mutations ou des cas particuliers de duplications ou répétitions des gènes sont cependant mal évalués par ces techniques de séquençage.

Dans cette étude, une nouvelle stratégie d'analyse a été appliquée par réalisation de mini-exomes chez 33 patients atteints d'ataxie héréditaire, d'âge d'apparition de la maladie inférieur à 50 ans et qui avaient été référencés à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier. Les résultats sont comparables à ceux d'exomes complets et semblent mieux que ceux du séquençage de nouvelle génération ciblé. Ils ont identifié des variations dans le nombre de copies de gènes chez 3 patients, ainsi que des mutations dans des gènes fréquemment ou rarement impliqués dans ces pathologies. Ces résultats montrent qu'une analyse bio-informatique plus poussée des données permet l'identification de variations dans le nombre de copies d'un gène ou de séquences répétées. De plus ce laboratoire fournit un algorithme pour permettre l'interprétation et la validation des résultats de séquençage nouvelle génération.

Le taux de diagnostic a été de 42% ; 33% étaient négatifs tandis qu'une interprétation n'était pas possible dans 24%. Le gène le plus fréquent était SETX.

Methods (1)



Results (2): pathogenic mutations

Gene	Disease	N
SETX	Ataxia with Oculo-motor apraxia type 2	n=5
ATM	Ataxia telangiectasia	n=1
NPC1	Niemann Pick C	n=2
ATXN2, PRKCG, PDYN	SCA2, SCA14, SCA23 (Dominant SCA)	n=4
HSD17B4	DBP deficiency	n=1
ERCC4	Xeroderma Pigmentosum type F	n=1

N. Lorenzo (Italie) : Formes rares d'ataxie spinocérébelleuse à transmission autosomique dominante : SCA36 et SCA14 sont les formes les plus fréquentes dans 14 familles italiennes

Avec plus de 30 gènes identifiés ces 30 dernières années, les ataxies spinocérébelleuses à transmission autosomique dominante présentent une hétérogénéité génétique importante. La répétition de triplets CAG est responsable des formes les plus fréquentes : SCA1-2-3-6-7-DRPLA. Les formes de la maladie, sans expansions de triplets et qui présentent des mutations « conventionnelles », sont plus rares et ne représentent que 25% des ataxies.

Une équipe italienne s'est intéressée à ces formes rares et a sélectionné 30 patients avec une atrophie cérébelleuse, une transmission autosomique dominante et ne présentant pas d'expansions de triplet dans les gènes SCA1-2-3-6-7-17-DRPLA. Des mutations ont été identifiées chez 14 des 30 patients.

Gènes	Nbre de patients présentant une mutation
SCA36	4
SCA14	3
SCA5	2
SCA19	2
SCA15	1
SCA23	1
SCA35	1

Des données cliniques ont pu être obtenues pour les 14 patients ainsi que pour 15 membres des familles. Dans l'ordre de fréquence des symptômes cliniques : ophtalmoplégie, signes pyramidaux, problèmes urinaires, tremblements de la tête, neuropathie axonale.

S. Hinreiner (Allemagne) : Evaluation Clinique et génétique des PSH

Sur une cohorte de 278 cas de PSH, l'équipe a identifié une mutation dans environ ¼ des cas, y compris des délétions et insertions et montre que la nouvelle technologie de séquençage augmente le taux de diagnostic.

Photo : les Pr Franco Taroni (Milan) et Valeira Tiranti (Milan)

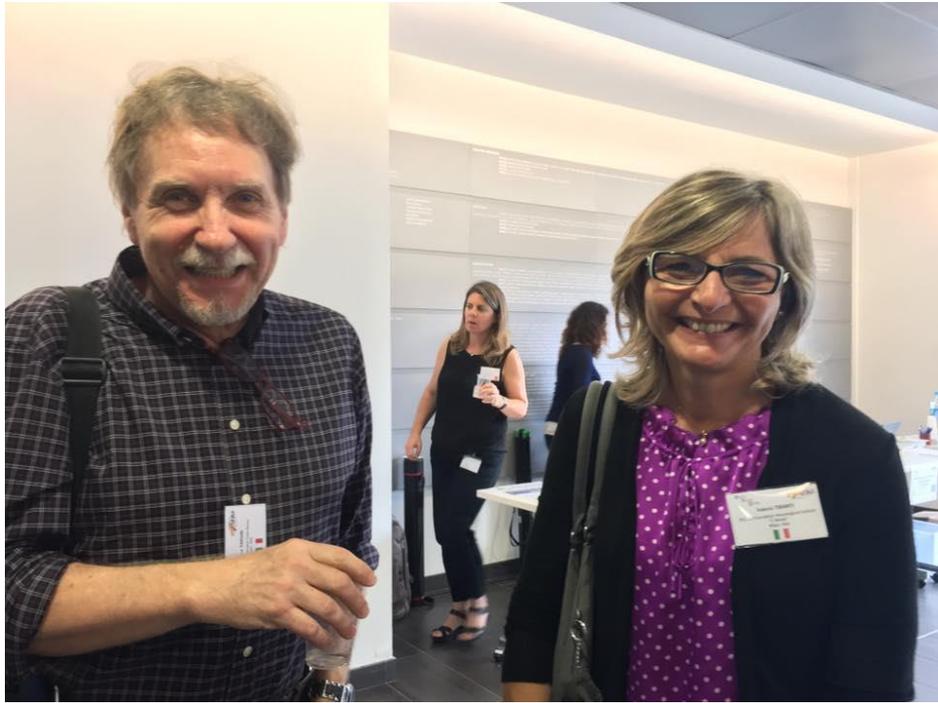


Photo : l'Equipe de recherche d'Illkirch.



Photo : Une partie de l'équipe de Tubingen



Photo : Une partie de l'équipe de Jamilé Hazan (Paris)



Photo : Tom Walihg et Giovanni Stevanin.



Photo: 3 italiens travaillant en France, en Allemagne et en Italie sur les PSH



Photos : Pendant les pauses, déjeuner et session poster

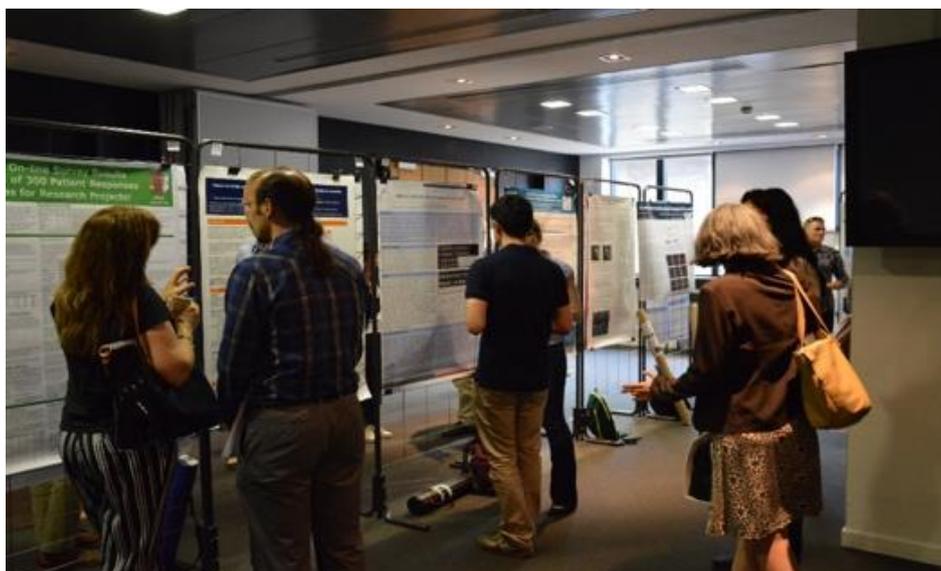


Tableau des principales formes de paraplégies spastiques héréditaires

Locus/Maladie	Gène	Chromosome	Protéine
SPG1	<i>L1CAM</i>	Xq28	Neural cell adhesion molecule 1
SPG2	<i>PLP1</i>	Xq22	Myelin proteolipid protein
SPG3A	<i>ATL1</i>	14q22	Atlastin-1
SPG4	<i>SPAST</i>	2p22	Spastin
SPG5A	<i>CYP7B1</i>	8q12	25-hydroxycholesterol 7-alpha-hydroxylase
SPG6	<i>NIPA1</i>	15q11	Magnesium transporter NIPA1
SPG7		16q24	Paraplegin
SPG8	<i>KIAA0196</i>	8q24	Strumpellin
SPG9A	<i>ALDH18A1</i>	10q24	Delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthase
SPG9B	<i>ALDH18A1</i>	10q24	Delta-1-pyrroline-5-carboxylate synthase
SPG10	<i>KIF5A</i>	12q13	Kinesin heavy chain isoform 5A
SPG11		15q21	Spatacsin
SPG12	<i>RTN2</i>	19q13	Reticulon-2
SPG13	<i>HSPD1</i>	2q33	Mitochondrial heat shock protein
SPG14		3q27-q28	
SPG15	<i>ZFYVE26</i>	14q24	Spastizin
SPG16		Xq11	
SPG17	<i>BSCL2</i>	11q12	Seipin
SPG18	<i>ERLIN2</i>	8p11	Erlin-2
SPG19		9q	
SPG20		13q13	Spartin
SPG21	<i>ACP33</i>	15q22	Maspardin
SPG22	<i>SLC16A2</i>	Xq13	Monocarboxylate transporter 8
SPG23		2q24-q32	
SPG24		13q14	
SPG25		6q23-q24	
SPG26	<i>B4GALNT1</i>	12q13	Beta-1,4 N-acetylgalactosaminyltransferase 1
SPG27		10q22-q24	
SPG28	<i>DDHD1</i>	14q22	Phospholipase DDHD1
SPG29		1p31-p21	
SPG30	<i>KIF1A</i>	2q37	Kinesin-like protein KIF1A
SPG31	<i>REEP1</i>	2p11	Receptor expression-enhancing protein 1
SPG32		14q12-q21	
SPG33	<i>ZFYVE27</i>	10q24	Protrudin
SPG34		Xq24-q25	
SPG35	<i>FA2H</i>	16q23	Dihydroceramide fatty acyl 2-hydroxylase

SPG36		12q23-q24	
SPG37		8p21-q13	
SPG38		4p16-p15	
SPG39	<i>PNPLA6</i>	19p13	Neuropathy target esterase
SPG41		11p14-p11	
SPG42	<i>SLC33A1</i>	3q25	Acetyl-coenzyme A transporter 1
SPG43	<i>C19orf12</i>	19q12	C19orf12
SPG44	<i>GJC2</i>	1q42	Gap junction gamma-2 protein
SPG45	<i>NT5C2</i>	10q24-q24	Cytosolic purine 5'-nucleotidase
SPG46	<i>GBA2</i>	9p13	Non-lysosomal glucosylceramidase
SPG47	<i>AP4B1</i>	1p13	AP-4 complex subunit beta-1
SPG48	<i>AP5Z1</i>	7p22	AP-5 complex subunit zeta-1
SPG49	<i>TECPR2</i>	14q32	Tectonin beta-propeller repeat-containing protein 2
SPG50	<i>AP4M1</i>	7q22	AP-4 complex subunit mu-1
SPG51	<i>AP4E1</i>	15q21	AP-4 complex subunit epsilon-1
SPG52	<i>AP4S1</i>	14q12	AP-4 complex subunit sigma-1
SPG53	<i>Vps37A</i>	8p22	Vacuolar protein sorting-associated protein 37A
SPG54	<i>DDHD2</i>	8p11	Phospholipase DDHD2
SPG55	<i>C12orf65</i>	12q24	
SPG56	<i>CYP2U1</i>	4q25	Cytochrome P450 2U1
SPG57	<i>TFG</i>	3q12	
SPG58	<i>KIF1C</i>	17p13	Kinesin-like protein KIF1C
SPG59	<i>USP8</i>	15q21	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 8
SPG60	<i>WDR48</i>	3p22	WD repeat-containing protein 48
SPG61	<i>ARL6IP</i>	16p12	ADP-ribosylation factor-like protein 6-interacting protein 1
SPG62	<i>ERLIN1</i>	10q24	Erlin-1
SPG63	<i>AMPD2</i>	1p13	AMP deaminase 2
SPG64	<i>ENTPD1</i>	10q24	Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1
SPG66	<i>ARSI</i>	5q32	Arylsulfatase I
SPG67	<i>PGAP1</i>	2q33	GPI inositol-deacylase
SPG68	<i>FLRT1</i>	11q13	Leucine-rich repeat transmembrane protein FLRT1
SPG69	<i>RAB3GAP2</i>	1q41	Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit
SPG70	<i>MARS</i>	12q13	Methionine--tRNA ligase, cytoplasmic
SPG71	<i>ZFR</i>	5p13	Zinc finger RNA-binding protein
SPG72	<i>REEP2</i>	5q31.2	Receptor expression-enhancing protein 2

SPG73	<i>CPT1C</i>	19q13	Carnitine O-palmitoyltransferase 1, brain isoform
SPG74	<i>IBA57</i>	1q42	utative transferase CAF17, mitochondrial
SPG75	<i>MAG</i>	19q13	Myelin-associated glycoprotein
SPG76	<i>CAPN1</i>	11q13	Calpain-1 catalytic subunit
MT-TI			
MT-ATP6			
ALS2		2q33	Alsin
BICD2		9q22	Protein bicaudal D homolog 2
CCT5		5p15	T-complex protein 1 subunit epsilon
FAM134B		5p15	Reticulophagy receptor FAM134B
HACE1		6q16	E3 ubiquitin-protein ligase
LYST		1q42	Lysosomal-trafficking regulator
ATP13A2		1p36	Probable cation-transporting ATPase 13A2
TPP1		11p15	Tripeptidyl-peptidase 1
EXOSC3		9p13	Exosome complex component RRP40

Tableau des principales formes d'ataxies dominantes

Locus/maladie	Gène	Chromosome	Protéine
SCA1	<i>ATXN1</i>	6p22	Ataxine-1
SCA2	<i>ATXN2</i>	12q24	Ataxine-2
SCA3 = MJD	<i>MJD1</i>	14q32	Ataxine-3
SCA4		16q22	
SCA5	<i>SPTBN2</i>	11q13	Beta-spectrine
SCA6	<i>CACNA1A</i>	19p13	CACNA1A
SCA7	<i>ATXN7</i>	3p14	Ataxine-7
SCA8	<i>ATXN8</i>	13q21	ATXN8OS
SCA9		?	
SCA10	<i>ATXN10</i>	22q13	Ataxine-10
SCA11	<i>TTBK2</i>	15q15	Tau tubuline kinase 2
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	5q32	Proteine phosphatase 2
SCA13	<i>KCNC3</i>	19q13	Potassium channel voltage gated member 3
SCA14	<i>PKCgamma</i>	19q13	Proteine kinase C gamma
SCA15=SCA16	<i>ITPR1</i>	3p26	Inositol triphosphate receptor type 1
SCA17 = HDL4	<i>TBP</i>	6q27	TATA box binding proteine
SCA18		7q22	

SCA19 = SCA22	<i>KCND3</i>	1p13	KCND3
SCA20	<i>large duplication chromosomique</i>	11q12	
SCA21	<i>TMEM240</i>	1p36	Transmembrane proteine 240
SCA23	<i>PDYN</i>	20p13	Prodynorphine
SCA25		2p21-p13	
SCA26	<i>eEF2</i>	19p13	Eukaryotic translation elongation factor 2
SCA27	<i>FGF14</i>	13q33	Fibroblast growth factor 14
SCA28	<i>AFG3L2</i>	18p11	ATPase family gene 3-like 2
SCA30		4q34-q35	
SCA31	<i>TK2 et BEAN</i>	16q21	Thymidine kinase 2 et brain-expressed associated with NEDD4
SCA32		7q32-q33	
SCA35	<i>TGM6</i>	20p13	Protéine-glutamine gamma-glutamyltransferase 6
SCA36	<i>NOP56</i>	20p13	Nuclear protéine 56
SCA37		1p32	
SCA38	<i>ELOVL5</i>	6p12	Elongation of very long chain fatty acids-like 5
SCA40	<i>CCDC88C</i>	14q32	Coiled-coil domain-containing proteine 88C
SCA41	<i>TRPC3</i>	4q27	Transient receptor potential cation channel subfamily C member 3
SCA42	<i>CACNA1G</i>	17q21	CACNA1G
HLD6	<i>TUBB4A</i>	19p13	Tubuline beta 4A
DRPLA	<i>ATN1</i>	12p	Atrophine-1

Tableau des principales formes d'ataxies récessives

Locus/Maladie	Gène	Chromosome	Protéine
ARCA1	<i>SYNE1</i>	6q25	Synaptic nuclear envelope protein 1
ARCA2	<i>CABC1, COQ8, COQ8A, ADCK3</i>	1q42	Chaperone-activity of BC1 complex like
Salih ataxia	<i>KIAA0226</i>	3q29	Rundataxine
MSS	<i>SIL1</i>	5q31	SIL1
FRDA	<i>FXN</i>	9q21	Frataxine

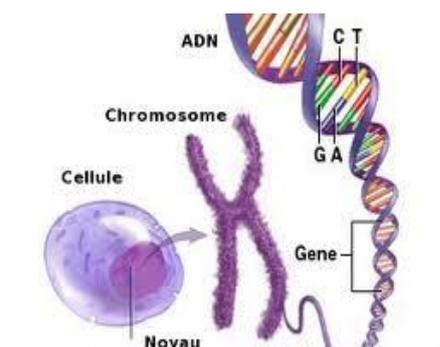
SANDO	<i>POLG</i>	15q26	Polymerase gamma
IOSCA	<i>c10orf2</i>	10q24	Twinkle
AVED	<i>ATTP</i>	8q12	Alpha tocophérol transfer protein
ABL	<i>MTP</i>	4q23	MTP
AT	<i>ATM</i>	11q22	Ataxia telangectasia mutated
ATLD	<i>MRE11</i>	11q21	Meiotic recombination 11 homolog
AOA1	<i>APT</i>	9p21	Aprataxine
AOA2	<i>SETX</i>	9q34	Senataxine
AOA3	<i>PIK3R5</i>	17p13	Phosphatidylinositol 3 kinase regulatory subunit 5
AOA4	<i>PNKP</i>	19q13	Polynucleotide kinase 3 prime phosphatase
SCAN1	<i>TDP1</i>	14q32	Tyrosyl-DNA-phosphodiesterase
ARSACS	<i>SACS</i>	13q12	Sacsine
PHARC	<i>ABHD12</i>	20p11	Abhydrolase domain containing 12
CTX	<i>CYP27</i>	2q35	Sterol 27 hydroxylase
SCAR14/SPARCA1	<i>SPTBN2</i>	11q13	Beta 3 spectrine
Baltic Myoclonus	<i>CSTB</i>	21q22	Cystatine B
OMA	<i>KCTD7</i>	7q11	KCTD7
Cayman ataxia	<i>ATCAY</i>	19q13	Caytaxine
SCAR7	<i>TPP1</i>	11p15	Tripeptidyl peptidase 1
ARCA	<i>SYT14</i>	1q32	Synaptotagmine 14
LBSL	<i>DARS2</i>	1q25	Mitochondrial aspartyl tRNA synthetase
LKPAT	<i>CLCN2</i>	3q27	Chloride channel 2
Karak syndrome	<i>PLA2G6</i>	22q13	Phospholipase A2
SCAR12	<i>WWOX</i>	16q23	WW domain containing oxydoreductase
SCAR20	<i>SNX14</i>	6q14	Sorting nexin 14
SCAR17	<i>CWF19L1</i>	10q24	CWF19 like proteine 1
SCAR10	<i>ANO10</i>	3p22	Anoctamine-10
SCAR18	<i>GRID2</i>	4q22	Glutamate receptor ionotropic delta 2

Pour une liste plus exhaustive : <http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html>

Annexe

Recherche de nouveaux gènes : Comment ça marche ?

Notre organisme est constitué de cellules*. Ces cellules comportent un noyau dans lequel on trouve les chromosomes*, qui supportent toute l'information génétique, c'est-à-dire ce qui sert à produire toutes les protéines. Les chromosomes sont comme des pelotes de laine que l'on peut dérouler. Une fois déroulée, le fil que l'on obtient est l'ADN*. Il se compose de deux parties:



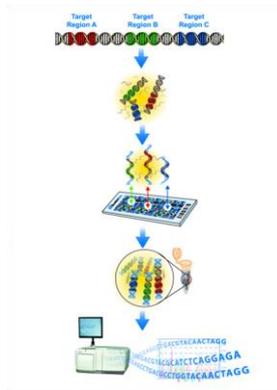
- Une partie (95%) qui ne code pour rien,
- Une petite partie (5%) qui va coder pour des protéines. Chaque protéine est codée par un morceau de chromosome que l'on appelle gène. Lorsque ce gène est muté (c'est-à-dire qu'il y a une anomalie dans le code), cette erreur va se retrouver au niveau de la protéine. Elle va entraîner des anomalies de structure et de fonction et cette protéine ne sera alors plus capable de jouer son rôle dans la cellule. Dans certains cas, la protéine ne sera plus produite du tout.

La 1^{ère} étape dans la recherche de nouveaux gènes impliqués dans les maladies génétiques est de localiser la mutation sur un des chromosomes. Les chromosomes « marchent » par paires, autrement dit on a deux versions de chaque chromosome, un hérité du père, l'autre de la mère. On va ainsi distinguer deux grands groupes de maladies :

- **Les maladies autosomiques récessives** : C'est-à-dire pour lesquelles il faut avoir les deux versions du gène (celle provenant du père et celle provenant de la mère) qui soient mutées pour être malade. En général, les parents ne sont pas malades (porteurs sains).
- **Les maladies autosomiques dominantes** : C'est-à-dire pour lesquelles il suffit d'avoir une seule version du gène muté pour être malade. En général un enfant malade a un de ces parents qui l'est aussi.

Pour localiser la mutation, on recherche des régions chromosomiques qui sont communes aux différents individus atteints de la même famille et qui sont absents chez les sains. Afin de regarder comment se transmettent les chromosomes au sein de la famille, on utilise des marqueurs. Ils sont comme des cartes d'identités des chromosomes et nous permettent de suivre leur transmission.

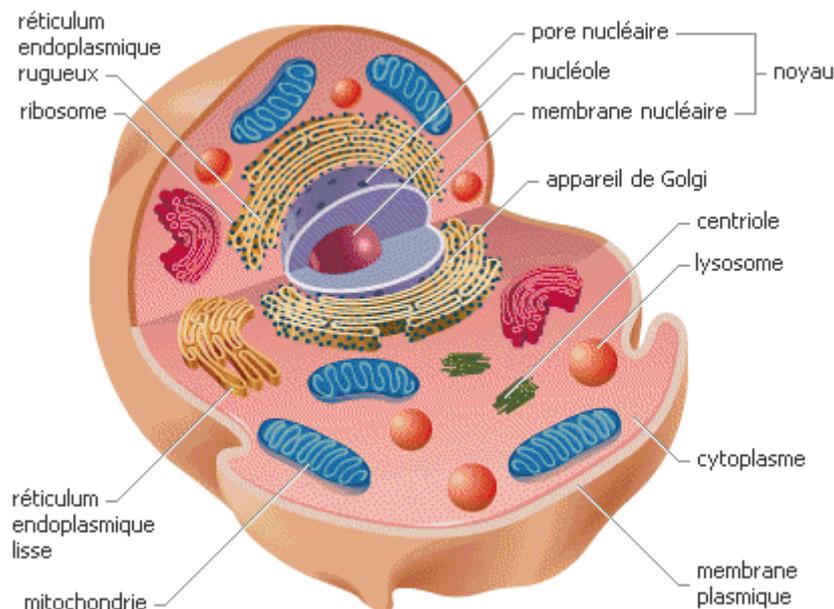
La 2^{ème} étape est ensuite d'identifier les mutations responsables de la maladie. Pour cela il faut séquencer, c'est-à-dire déterminer le code génétique. Jusqu'à aujourd'hui on séquençait les gènes de la région d'intérêt les uns après les autres. Ce processus était assez long et cher.



Maintenant, avec la nouvelle technologie de l'exome, on séquence tous les gènes de tous les chromosomes en une seule fois en quelques jours. C'est une technologie très rapide mais qui génère beaucoup de données qu'il faut analyser par la suite. Le séquençage de l'exome a été rendu possible grâce la création de puces. L'ADN* est fragmenté puis déposé sur ces puces qui vont « capturer » les gènes. On séquence ensuite ces morceaux d'ADN*. La séquence (le code) est comparée à celle d'un individu sain, ce qui nous permet d'identifier des différences dans la séquence d'ADN* entre les deux individus.

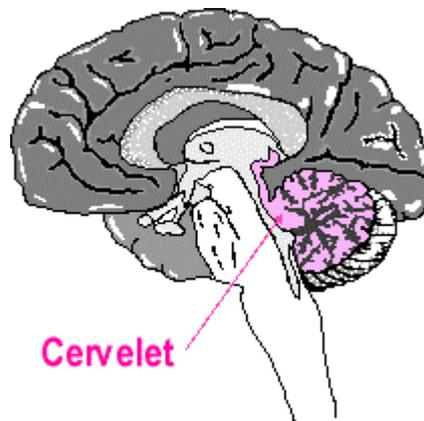
Glossaire

- **Acide aminé:** (ou aminoacides) classe de composés chimiques, constituants élémentaires des protéines.
- **ADN (Acide DésoxyriboNucléique):** support de l'information génétique. Constitué de quatre types de nucléotides ou base azotées : adénine (A), guanine (G), thymine (T) et cytosine (C) (cf. schéma def chromosome).
- **Allèles :** différentes versions d'un même gène.
- **ARN (Acide RiboNucléique):** copie simple brin linéaire de l'ADN, utilisé comme intermédiaire par les cellules pour la synthèse des protéines.
- **ARN interférence :** technique utilisant de petites séquences de nucléotides ciblant un gène d'intérêt et permettant de diminuer la quantité de protéine produite à partir de celui-ci.
- **ATP (adénosine-5'-triphosphate):** est la molécule qui, dans la biochimie de tous les organismes vivants connus, fournit l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme.
- **Autophagie:** terme regroupant plusieurs voies de dégradation des constituants cellulaires, essentielles au bon fonctionnement de la cellule.
- **Axone :** fibre constituant le prolongement du neurone (cellule excitatrice) et permettant la conduction du signal électrique dans le système nerveux.
- **Caenorhabditis Elegans :** petit ver transparent d'environ un millimètre de longueur, fréquemment utilisé comme modèle en recherche génétique.
- **Cellule :** plus petite unité d'un organisme vivant pouvant fonctionner de manière autonome. Le corps humain est formé d'environ 100 000 milliards de cellules.



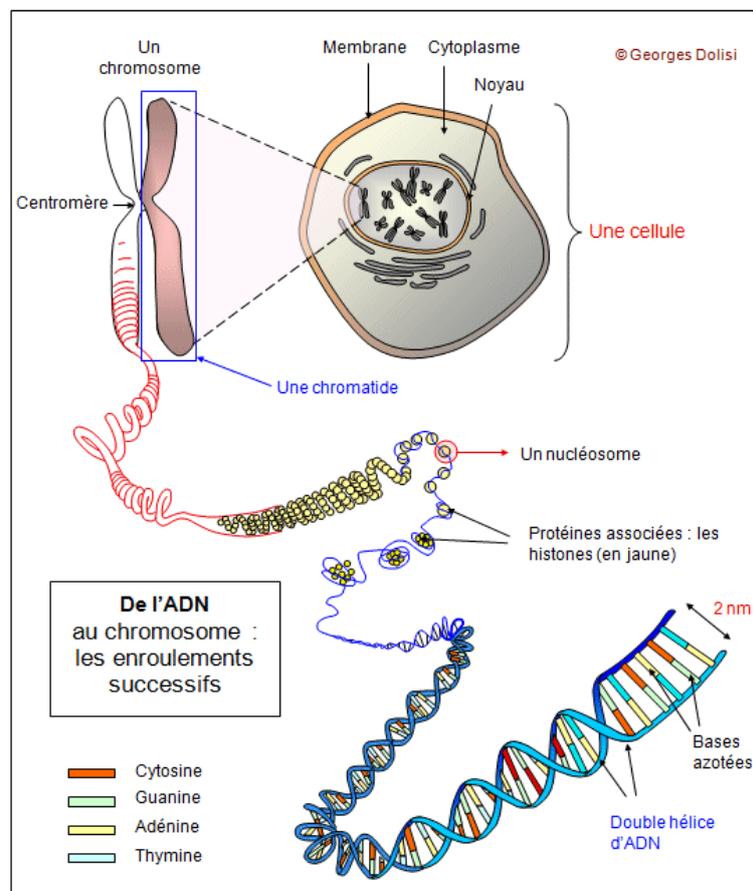
(source image : <http://associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be/>)

- **Cervelet** : Partie du cerveau située à l'arrière du crâne. Il joue un rôle dans la coordination des mouvements, dans la posture du corps et son équilibre.



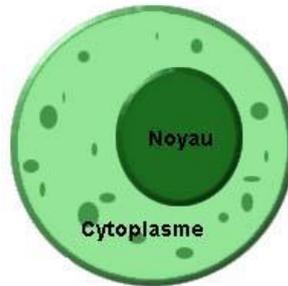
(source image : <http://www.alasanteglobale.com/cervelet.html>)

- **Chromosomes** : présents en 23 paires dans chaque cellule humaine, supports de l'information génétique, constitué de l'ADN condensé.



(source image : <http://georges.dolisi.free.fr/Schemas/>)

- **Clairance**: capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer d'un fluide (le sang, la lymphe, etc.) une substance donnée.
- **Cytoplasme** : contenu d'une cellule vivante, compris entre les membranes et le noyau.

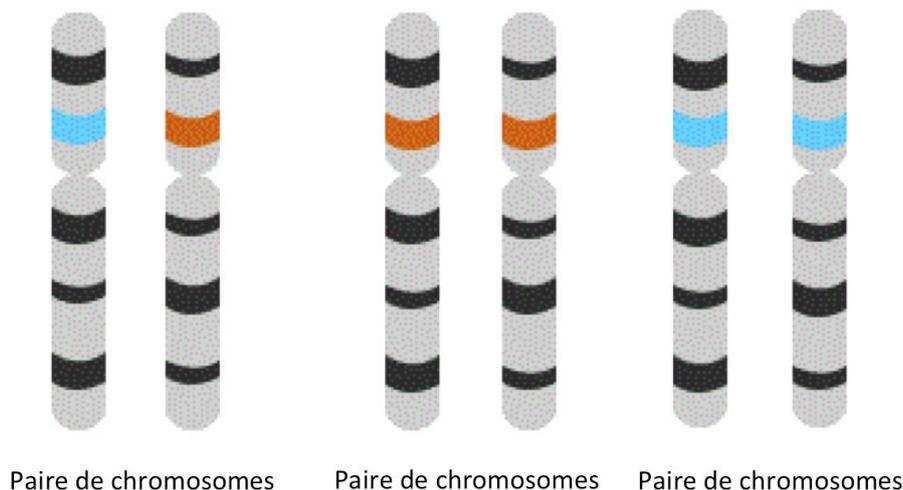


(source image : <http://mpronovost.ep.profweb.qc.ca/BIONP1/>)

- **Drosophile** : petite mouche utilisée couramment en modèle dans la recherche génétique.
- **Enzyme** : protéine permettant de faciliter une réaction biochimique en utilisant un substrat et en le transformant en produit.
- **Fibroblastes** : cellules de la peau fréquemment prélevées chez les patients pour servir de modèle de la pathologie en laboratoire de recherche.
- **Gène** : unité d'information composée d'ADN (acide désoxyribonucléique) permettant la production, en différentes étapes, d'une protéine fonctionnelle.
- **Génome** : ensemble du matériel génétique d'un organisme.
- **Gouttelette lipidique** : compartiment de la cellule impliqué dans le stockage et le métabolisme des lipides.
- **Hétérozygote** : différent sur les deux copies d'un même gène (sur les deux chromosomes) / **Homozygote** : identique sur les deux copies d'un même gène (sur les deux chromosomes).

Individu **hétérozygote** pour ce gène

Individu **homozygote** pour ce gène



- **Homéostasie**: capacité que peut avoir un système quelconque à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures.
- **Homologue (gène)** : gène présentant une similitude de séquence plus ou moins importante avec un autre gène, chez une même espèce ou chez des espèces différentes.

- **Inclusions nucléaires**: substances incorporées dans le noyau cellulaire et n'appartenant pas à cette structure.
- **In vitro**: expression latine qualifiant des recherches ou des examens pratiqués en dehors de l'organisme vivant.
- **In vivo**: expression latine qualifiant des recherches ou des examens pratiqués sur un organisme vivant.
- **Knock-in**: introduction d'un gène d'intérêt dans une région spécifique de l'ADN.
- **Knock-out**: inactivation totale d'un gène (en français « invalidation génique »).
- **Lipides** : constituants de la matière grasse. Ils forment un groupe très diversifié et on les retrouve à différents endroits d'une cellule, notamment dans les membranes et les vésicules.
- **Lymphoblastes** : cellules dérivées des lymphocytes (globules blancs) et souvent utilisées pour cultiver les cellules de patients en laboratoire car prélevables facilement (prise de sang).
- **Lysosome** : élément de la cellule participant à la dégradation et au recyclage de protéines, lipides et sucres.
- **Membrane** : couche de lipides délimitant une structure cellulaire. Par exemple, la membrane plasmique délimite la cellule entière, tandis que la membrane du réticulum endoplasmique délimite ce compartiment à l'intérieur de la cellule.
- **Mesures anthropométriques**: mesure des caractéristiques physiques (par exemple la hauteur, le poids, la composition corporelle) comparés à des normes pour l'âge, le sexe.
- **Métabolisme** : ensemble des transformations biochimiques se déroulant dans une cellule (ou un organisme) et divisées en deux types : synthèse et dégradation.
- **Microtubules** : fibres constituant le squelette de la cellule et servant de "rails" pour le transport des molécules.
- **Mitochondrie** : élément de la cellule permettant de produire l'énergie indispensable à sa survie.
- **Morpholino** : type de molécule utilisé pour modifier l'expression génétique. La technologie des morpholinos est une technologie anti-sens permettant de diminuer le taux d'une protéine ciblée dans la cellule.
- **Mutation**: modification de l'information génétique dans le génome d'une cellule ou d'un virus.

Faux-sens : mutation de l'ADN produisant un changement de la séquence de la protéine pour laquelle il code, pouvant entraîner des modifications de la fonction de cette protéine, voire l'inactiver.

Non-sens : mutation de l'ADN produisant un "STOP" dans la séquence de la protéine pour laquelle il code, entraînant un raccourcissement et une perte de fonction de cette protéine.

- **Myéline** : substance entourant les fibres nerveuses permettant leur protection mais également la propagation de l'influx nerveux le long de celles-ci.
- **Neurone** : cellule excitable, permettant de transmettre un signal électrique, et constituant la population cellulaire de base du système nerveux.
- **Nucléotide** : molécule de base constituant le support de l'information génétique (ADN).
- **Organites** : structures de la cellule ayant chacune un rôle spécifique (mitochondrie, réticulum endoplasmique, etc.)
- **Prévalence** : nombre de cas atteints d'une maladie dans une population à un instant donné.
- **Protéase**: sont des enzymes qui brisent les liaisons entre les protéines.
- **Protéine**: molécule composée d'acides aminés produite par la cellule et remplissant un rôle précis permettant son bon fonctionnement.
- **PSH** : paraplégie spastique héréditaire.

- **Récepteur**: protéine se liant à un facteur spécifique (un ligand, comme un neurotransmetteur, une hormone, ou une autre substance), induisant une réponse cellulaire à ce ligand.
- **Réticulum endoplasmique** : réseau de tubules membranaires en continuité avec le noyau de la cellule dont le rôle est la synthèse et la maturation de certaines protéines.
- **SCA**: ataxie spinocérébelleuse.
- **Stress oxydatif** : type d'agression cellulaire due à des espèces oxydantes.
- **Trafic intracellulaire** : transport de molécules à travers les différents compartiments de la cellule.
- **Transmission génétique** (Voir si meilleure illustration + explication) (très bonne illustration!!)

Récessif: présence de deux copies du gène identiques indispensable pour que le caractère s'exprime. Pour que l'enfant soit atteint, les deux parents doivent transmettre le gène responsable de la maladie.

Dominant: présence d'une seule copie du gène muté suffisante pour que la maladie s'exprime.

Autosomalique : le gène transmis est porté par un chromosome non sexuel.

Lié à l'X : le gène transmis est porté par un chromosome sexuel (X ou Y)

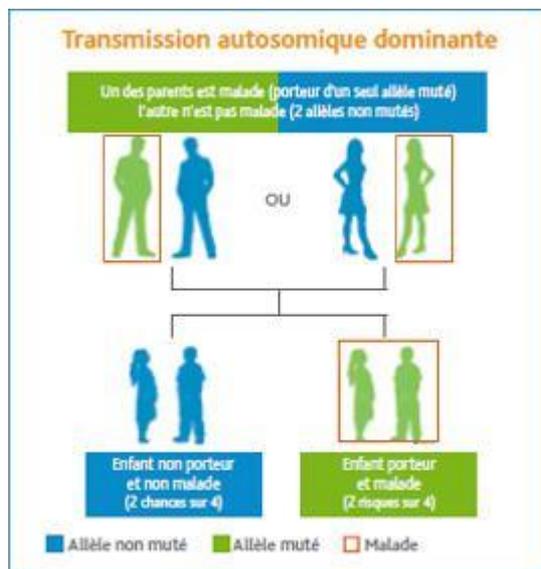


Figure 9 : Transmission autosomique dominante

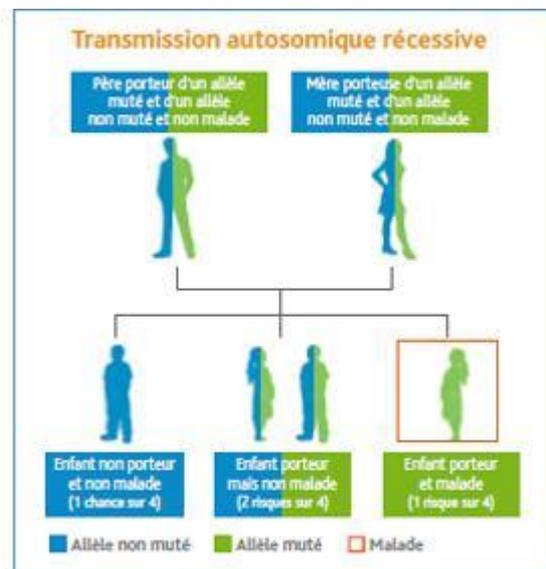


Figure 10 : Transmission autosomique récessive

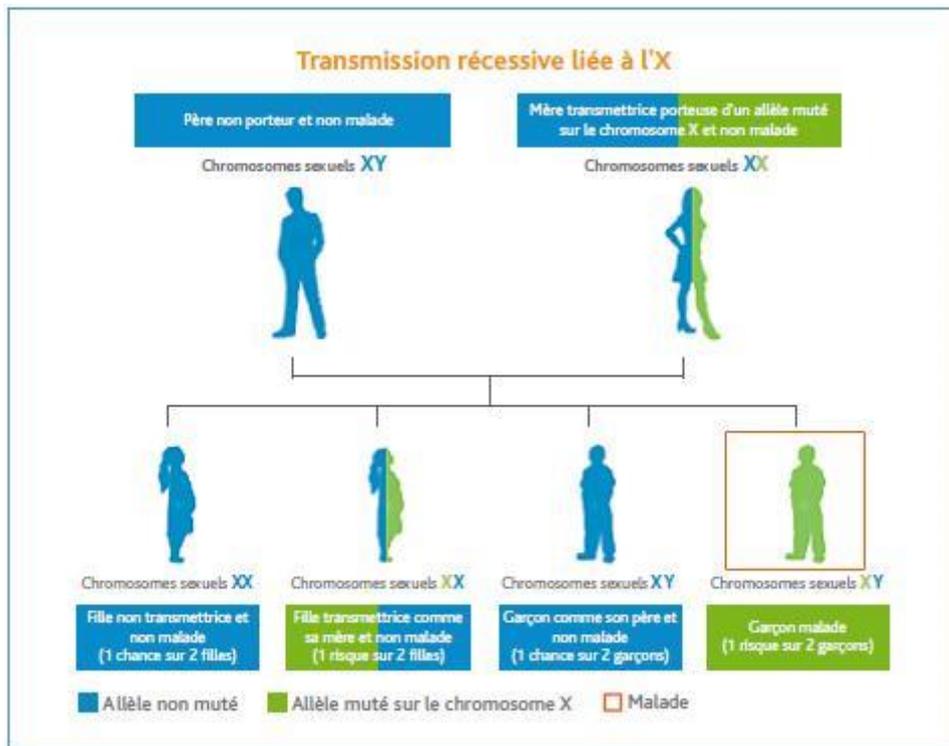


Figure 11 : Transmission récessive liée à l'X

(source image : <http://www.associationiris.org/infos-medicales-et-traitements/>)



Institut national de la santé et de la recherche médicale



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Merci à tous les sponsors



École Pratique des Hautes Études
Sciences de la vie et de la terre

