



## **Génétique des DFT: Où en sommes nous?**

**Projets du réseau de recherche DFT &  
Réseau des centres de compétences**



# Le réseau de recherche sur les DFT et DFT-SLA

Réseau Inserm RBM 02-59

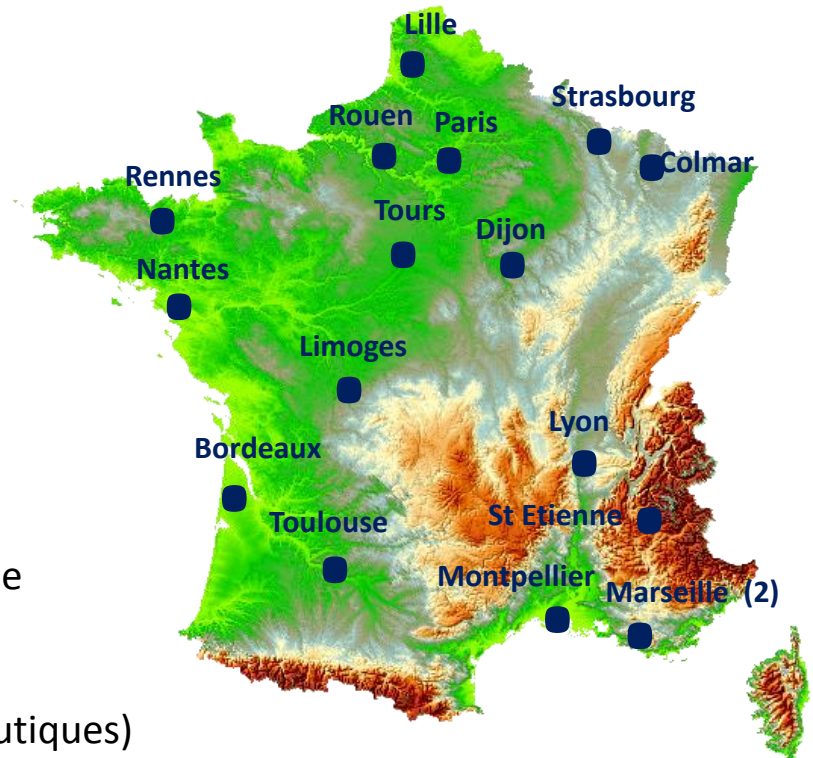
Collaboration entre 17 centres experts sur les DFT/SLA depuis 1998

## Cohorte clinique et biologique

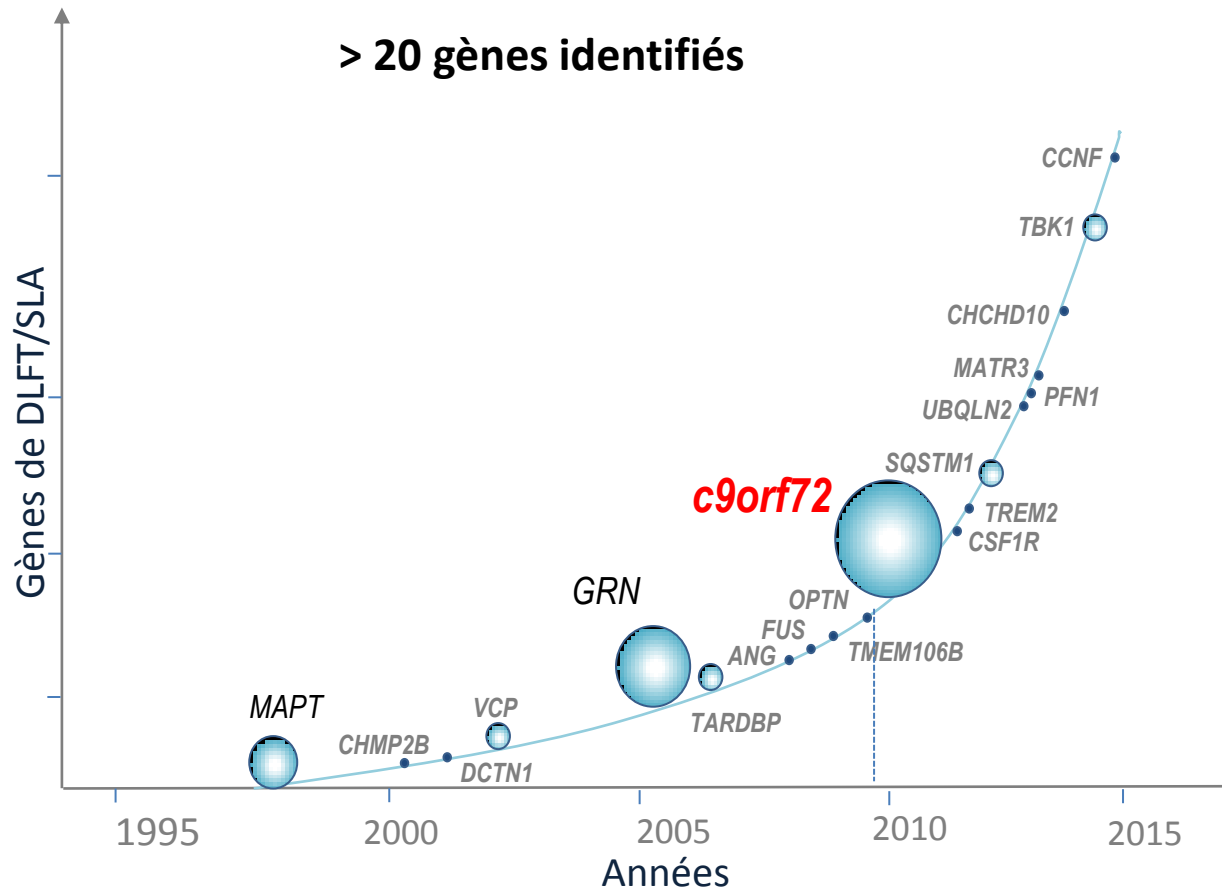
- Données cliniques & cognitives
- Echantillons biologiques: ADN, ARN, lignées cellulaires, plasma, fibroblastes

## Objectifs

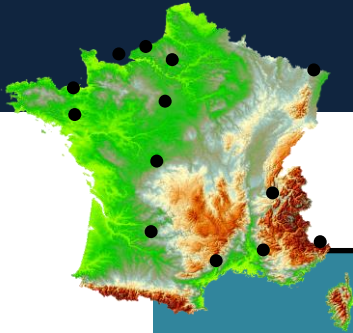
- Identifier les causes génétiques des DFT
- Caractérisation phénotypes
- Identification des facteurs modificateurs du phénotype
- Identifier des biomarqueurs des sous-types
- Etude de la phase presymptomatique (essais thérapeutiques)



# Les DLFT : Une complexité génétique croissante



# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



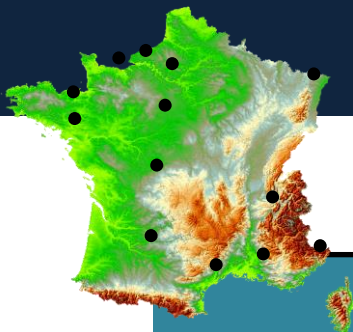
## Cohorte DFT nationale

	Cohorte globale	DFT comportemental	DFT-SLA	APP	PSP	SCB
Proposants, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Cas familiaux, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*

\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism

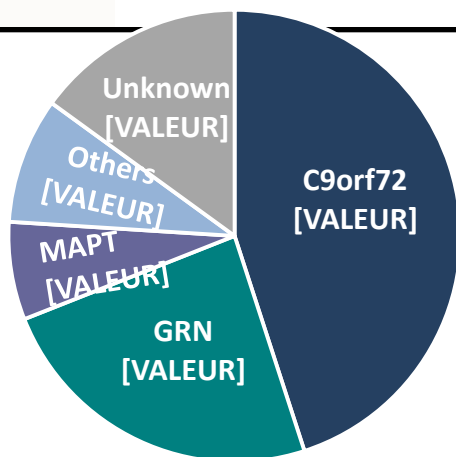


# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



## Cohorte DFT nationale

	Cohorte globale	DFT comportamental	DFT-SLA	APP	PSP	SCB
Proposants, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Cas familiaux, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*



*DFT & DFT-SLA familiales*

**'Cohorte génétique'**

**250 familles *C9ORF72***  
**130 familles *GRN***  
**39 familles *MAPT***

50 familles avec mutations plus rares  
*(12 VCP, 5 TARDBP, 5 TBK1, 5 SQSTM1 etc)*

\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism

# Objectifs du réseau

## 1. Identification de nouveaux gènes

## 2. Caractérisation des formes génétiques connues ++++

Caractérisation des troubles psychiatriques associés aux expansions C9orf72  
(Dr Guilhem Carle)

Identification des facteurs modificateurs de l'âge de début des DFT-GRN et  
C9orf72 (M Barbier)

# Objectifs du réseau

1. Identification de nouveaux gènes
2. Caractérisation des formes génétiques connues

Caractérisation des troubles psychiatriques associés aux expansions C9orf72  
(Dr Guilhem Carle)

Identification des facteurs modificateurs de l'âge de début des DFT-GRN et  
C9orf72 (M Barbier)

**→ Prélèvements génétiques de RECHERCHE  
quand une mutation est identifiée dans une famille  
(Banque ADN et de cellules)**

# Objectifs du réseau

## Consentement RECHERCHE

**Consentement de participation à l'étude génétique et clinique des maladies neurodégénératives avec troubles cognitifs.**  
Patient ou apparenté

De M / Mme .....  
Demeurant à .....

Le Dr ..... m'a proposé de participer à un projet de recherche sur les démences neurodégénératives. Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, et que cela ne changera en rien les relations pour mon traitement. Je déclare que je bénéficie d'un régime de sécurité sociale.

J'ai reçu et bien compris les informations suivantes :

- L'Inserm est le promoteur de l'étude et a souscrit une assurance spécifique pour ce projet.
- La recherche est destinée à identifier les facteurs génétiques impliqués dans les maladies neurodégénératives, d'identifier des biomarqueurs et à caractériser des marqueurs sanguins associés à ces maladies.
- Ma participation se limite à :  
Soit

Une prise de sang (volume total du prélèvement d'environ 50 ml), qui sera réalisée par un médecin ou une personne qualifiée.

Soit

Une prise de sang (volume total du prélèvement d'environ 50 ml), qui seront réalisés par un médecin ou une personne qualifiée et -

Un prélèvement cutané-praliqué-celuleux-millimètres-à-la-surface-de-la-peau-en-général-à-la-fois interne-du-bras-par-un-médecin.

Le reste des examens clinique, neuropsychologique et paraclinique (pratiqués uniquement chez les patients) fait partie du bilan habituel. Le protocole a reçu l'avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la recherche biomédicale Paris-Necker le 3 Mars 2004.

- La recherche fait appel aux techniques de biochimie et de biologie moléculaire et cellulaire et s'étendra sur plusieurs années. Ainsi, une partie des prélèvements de sang effectués durant l'essai sera congelée de façon anonyme et conservée dans la banque d'ADN et de cellules du CEGIDD UMR\_S975 (anciennement IFR des Neurosciences). Ils permettront de pouvoir rapidement étudier un paramètre biologique particulier, y compris génétique, si cela s'avérait souhaitable. Cette recherche sera menée dans plusieurs laboratoires publics ou privés. Au cas où des découvertes seraient faites au cours de ces études, je reconnais que je ne puis prétendre à en réclamer un bénéfice financier.
- En aucun cas mon nom n'apparaîtra dans la publication des résultats.
- Les conséquences de la recherche seront la possibilité d'un diagnostic génétique de ces maladies et à plus long terme, la compréhension de leurs mécanismes permettant d'espérer de nouvelles thérapeutiques.

J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES CI-DESSUS.

Je consens en particulier à un prélèvement sanguin et/ou à un prélèvement cutané et à des recherches génétiques à partir de ces prélèvements. Je ne m'oppose pas à l'utilisation de ces prélèvements pour des recherches ultérieures.

Mon consentement me décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je pourrai à tout moment arrêter ma participation, ce qui implique la destruction des données et des échantillons. Je n'encours aucune responsabilité en cas de retrait. J'en informai alors le Dr .....

Les données qui me concernent demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise le traitement de données nominatives que par des personnes mandatées par le Pr A. Bricé, coordinateur de l'étude. J'accepte d'être inscrit dans le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct géré par le Ministère chargé de la santé. Je ne pourrai pas participer à une autre recherche médicale avant le délai d'un jour.

J'ai reçu et bien compris les informations concernant l'étude qui m'ont été remises par écrit, et je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Dr ..... Fait à ..... le .....

Nom, Prénom, Signature de l'investigateur : ..... Signature du sujet : .....

En cas de majeur protégé non apte à exprimer son consentement.  
Nom, Prénom, signature du représentant légal .....

Protocole RBM 02-59 Version du 29/04/2009 Page 1 sur 4

## Fiche individuelle

**neurosciences** GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE  
Banque d'ADN et de cellules de l'IFR 70 - Bâtiment pharmacie 4<sup>ème</sup> étage  
47, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13

Responsables :  
Christina Pezet tél 33 1 42 16 21 80 courriel : chris@ice.jussieu.fr  
Isabelle Lagrou tél 33 1 42 16 21 80 courriel : isabelle@ice.jussieu.fr  
Dr. Alexandra Diaz tél 33 1 42 16 21 80-82 courriel : alexandra@ice.jussieu.fr

Reception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

**FICHE DE RENSEIGNEMENTS INDIVIDUELS**  
Dans un cadre de recherche uniquement  
(Suivre voir fiche N°1 de diagnostic moléculaire)

**CADRE RESERVE A LA BANQUE**

Code interne : ..... Date réception du prélèvement : .....  
N° père : ..... N° mère : ..... Date de traitement : .....  
Commentaires : .....

**TABLEAUX A REMPLIR IMPERATIVEMENT**

<p><b>PRESCRIPTEUR (Médecin statutaire)</b></p> <p>Nom et prénom : ..... Service : ..... Institution : ..... Adresse : ..... Téléphone : ..... Fax : ..... Courriel : .....</p>	<p><b>PRELEVEUR</b></p> <p>Nom et prénom : ..... Date : ..... Heure : ..... *insérer 3 étiquettes identifiées patient</p>
<p><b>MEDECIN REFERENT</b></p> <p>Nom et prénom : ..... Service : ..... Institution : ..... Adresse : ..... Téléphone : ..... Fax : ..... Courriel : .....</p>	<p><b>NATURE DU PRELEVEMENT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sang <input type="checkbox"/> ADN <input type="checkbox"/> Villosités choriales <input type="checkbox"/> Liquide amniotique <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : .....</p>
<p><b>PATIENT</b></p> <p>Nom : ..... Prénom : ..... Nom de jeune fille : ..... Date de naissance : ..... âge : ..... Lieu et pays de naissance : ..... Origine ethnique : ..... Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Adresse : ..... Tel : .....</p>	<p><b>RESULTAT EXAMEN CLINIQUE</b></p> <p>Sujet non à risque (conjoint) <input type="checkbox"/> Sujet à risque : non symptomatique <input type="checkbox"/> examiné <input type="checkbox"/> atteint <input type="checkbox"/> non examiné <input type="checkbox"/> état clinique non déterminé <input type="checkbox"/></p>

**RECHERCHE A COCHER IMPERATIVEMENT**

<input type="checkbox"/> ATAXIE CEREBELLEUSE AUTOSOMIQUE DOMINANTE (Réseau Spatax)	<input type="checkbox"/> DYSTONIE IDIOPATHIQUE FAMILIALE
<input type="checkbox"/> ATAXIE CEREBELLEUSE AUTOSOMIQUE RECESSIVE (Réseau Spatax)	<input type="checkbox"/> TREMBLEMENT ESSENTIEL FAMILIAL
<input type="checkbox"/> PARAPLEGIE SPASTIQUE FAMILIALE (Réseau Spatax)	<input type="checkbox"/> EPILEPSIES FAMILIALES
<input type="checkbox"/> NEUROPATHIES HEREDITAIRES (Charcot-Marie-Tooth...)	<input type="checkbox"/> MALADIE DE PARKINSON
<input type="checkbox"/> DEMENCE FRONTOTEMPORALE	<input type="checkbox"/> BIOMARQUEURS (Maladie de Huntington)
<input type="checkbox"/> MALADIE D'ALZHEIMER	<input type="checkbox"/> autres* nous appeler impérativement
<input type="checkbox"/> MALADIES DU MOTONEURONE FAMILIALES	

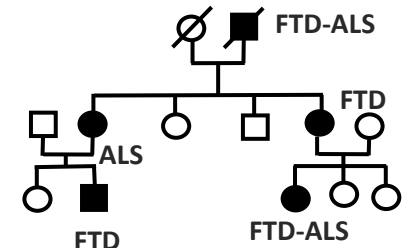
Protocole RBM 02-59 Version du 29/04/2009 Page 9 sur 9



28 ml EDTA +  
28 ml Heparinate Li

+ Données cliniques  
(Information génétiques)

+ Arbre généalogique



**Mmes Forlani et Ghassab**

Banque ADN et cellules ICM

Pavillon Roger Baillet (Pavillon Horloge) – GH Pitié-Salpêtrière

www.cref-demreres

# Objectifs du réseau

1. Identification de nouveaux gènes
2. Caractérisation des formes génétiques connues

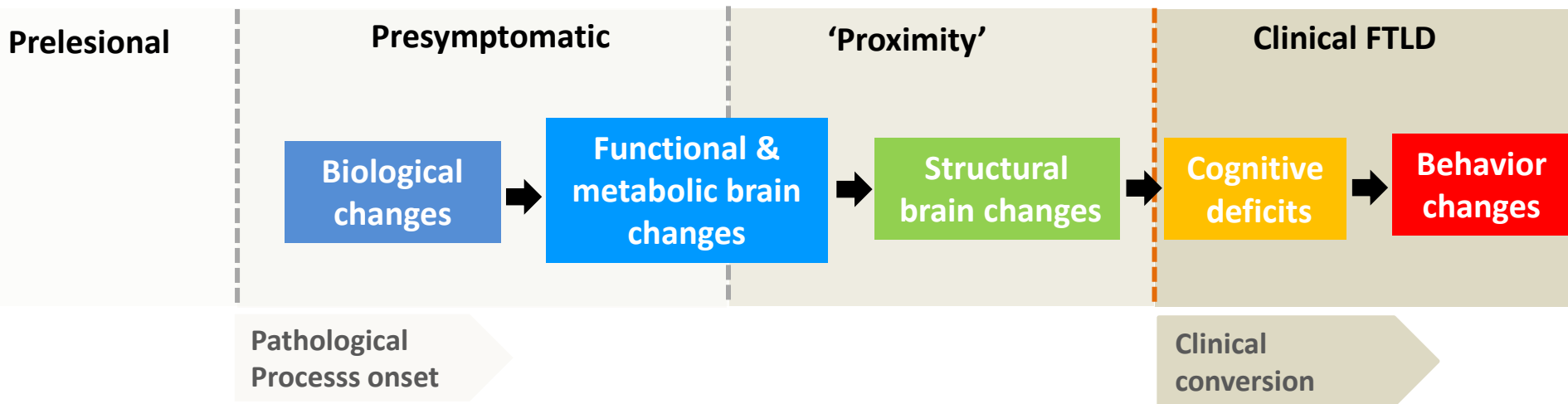
Caractérisation des troubles psychiatriques associés aux expansions C9orf72  
(Dr Guilhem Carle)

Identification des facteurs modificateurs de l'âge de début des DFT-GRN et  
C9orf72 (M Barbier)

- 3. Etude de la phase pré-symptomatique : essais thérapeutiques ciblés**



# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN



Quels marqueurs précoces pour les essais thérapeutiques ?

# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN

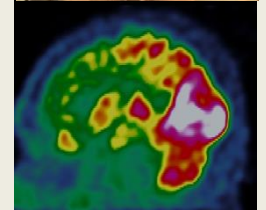
PHRC Predict-PGRN 2008-2021 (GRN)  
ANR PRTS PrevDemALS 2015-2019 (C9orf72)

## ▪ 188 participants recrutés

- ✓ Patients *C9orf72* & *GRN* (disease trajectory)
- ✓ Apparentés porteurs asymptomatiques *C9orf72* & *GRN* carriers
- ✓ Apparentés non porteurs (controles)

## ▪ 3 time-points: 0, 20, 36/50 mois

- ✓ Echelles comportementales (FBI, FRS, NPI)
- ✓ Evaluation neuropsychologique
- ✓ Echantillons biologiques (DNA, RNA, cell lines, plasma)
- ✓ 3T-MRI, FDG-PET



# Predict-PGRN & PrevDemALS:

## Etude de la phase presymptomatique des DLFT - GRN et DLFT - *corf72*

188 participants

Predict-PGRN 2010-2021  
**GRN Families**

PrevDemALS 2015-2019  
**c9orf72 Families**

	<u>GRN Cohort</u> (Total)	Patients	aGRN+ carriers	aGRN-
M0	<b>75</b>	8	<b>31*</b>	36
M18	<b>57</b>	6	<b>22*</b>	29
M50	<b>30</b>	1	<b>10</b>	19

	<u>C9orf72</u> cohort Total	Patients	ac9orf72 + carriers	aC9orf72 -
M0	<b>113</b>	19	<b>46</b>	44
M18	<b>71</b>	11	<b>34</b>	26
M36	0	0	0	0

\* 1 preclinique

- ✓ 77 asymptomatic carriers: 46 *C9orf72* & 31 *GRN* carriers
- ✓ 25 *C9orf72* & *GRN* patients (disease trajectory)
- ✓ 80 at-risk relatives non carriers (controls)

# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN

- 1) Efficience cognitive globale : MMSE, MDRS
- 2) Fonctions exécutives : FAB, Wisconsin, TMT
- 3) Cognition sociale (SEA)  
Fx pas, reconnaissance des emotions (Eckman)
- 4) Mémoire : FCRT, test des portes
- 5) Fluences catégorielles et phonémiques,  
dénomination (Boston naming test), app. semantiques  
mots
- 6) Gnosies visuelles : appariement sémantiques images
- 7) Praxies (Peigneux et Van der Linden, 2000)
- 8) Visuospatial : figure de Benson, cubes VOSP

## Questionnaire comportemental (informant familial)

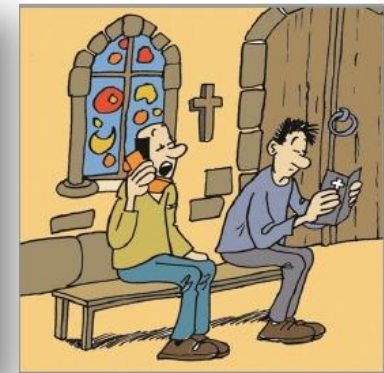
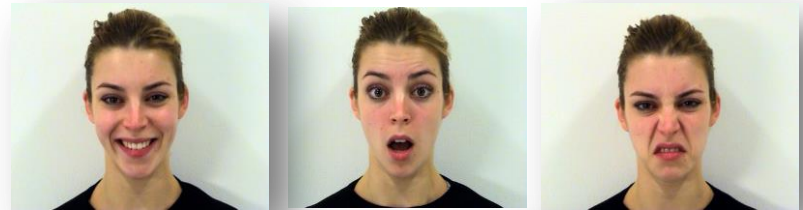
- 1) EDF (Echelle de dysfonctionnement frontal)
- 2) Frontal Behavioral Inventory (FBI)
- 3) FTD Rating Scale
- 4) Neuro Psychiatry Inventory (NPI)

## Echelles d'anxiété et depression (BDI-II, STAI-Y)



F Eustache,  
M Laisney – Caen

Emotional recognition, social rules,  
IRMf



# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN

## **Troubles développementaux** (Personnels ou familiaux)

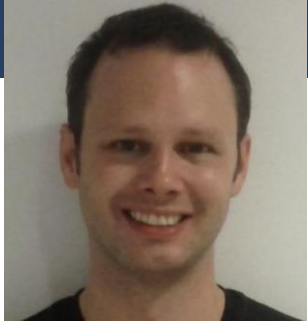
- 'Dys' : questionnaire 'maison'
- Déficience intellectuelle
- Troubles psychiatriques (SCZ etc)

## **Troubles dysimmunitaires** (Personnels)

- Maladies autoimmunes
- Vitiligo



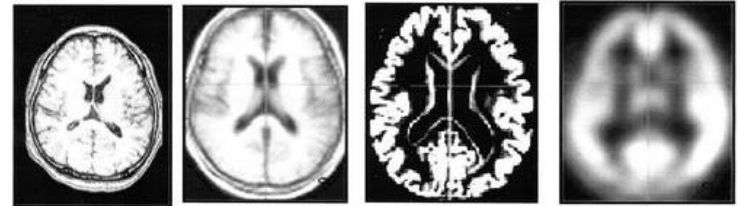
# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN



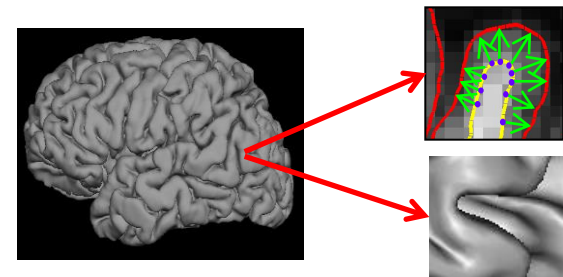
Team O Colliot & A Bertrand – ARAMIS team, ICM (Inserm)

- 1) 3D T1-weighted sequences, with axial or sagittal slices
- 2) 2D FLAIR sequence
- 3) 3D volumic T2-weighted sequences, sagittal slices.
- 4) 2D T2\* sequence
- 5) ASL
- 6) Diffusion tensor imaging
- 7) NODDI
- 8) BOLD sequence Gradient echo EPI sequence with axial slices (resting state eyes closed)

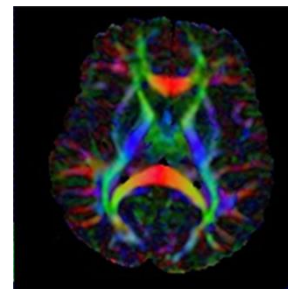
## Voxel Based Morphometry



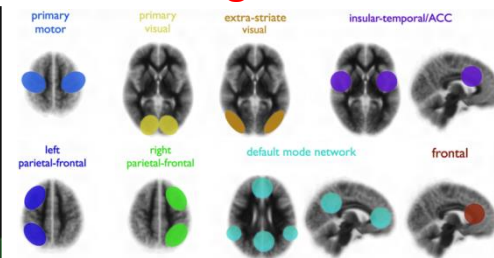
## Cortical thickness and fold opening



## DTI



## Resting state fMRI



# Neuroanatomical, structural & functional markers

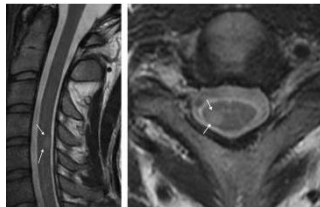


F Eustache, M Laisney – Cyceron Caen

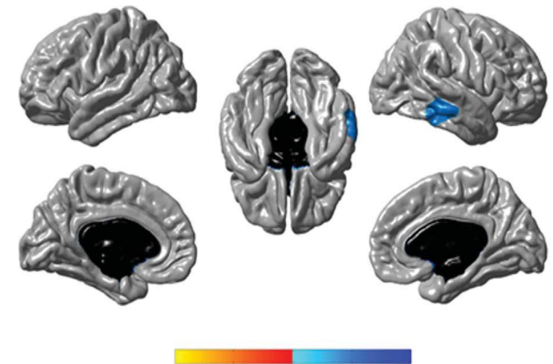
Activation fMRI



Team Dr PF Pradat– LIF team, UPMC



Team Dr M-O Habert– LIF team, UPMC



18F-Fluorodeoxyglucose PET

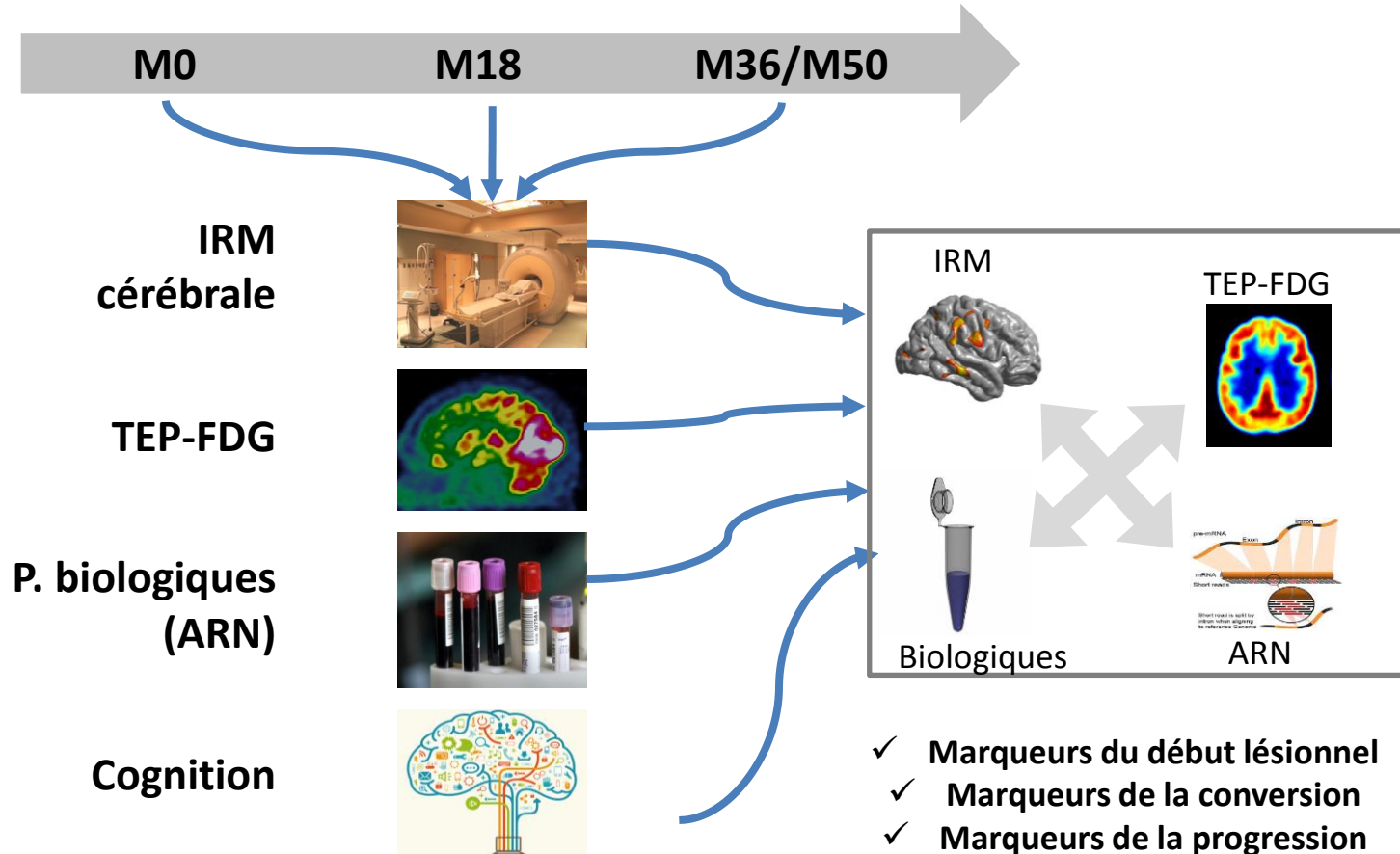
2 Mbq/kg of 18F-FDG

15min 3D acquisition

Whole brain voxel-wise analysis, SPM12

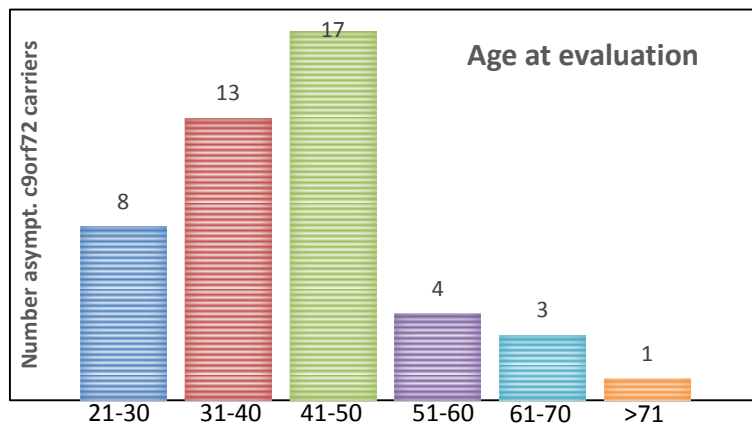
Volume of interest analysis (VOIs)

# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN



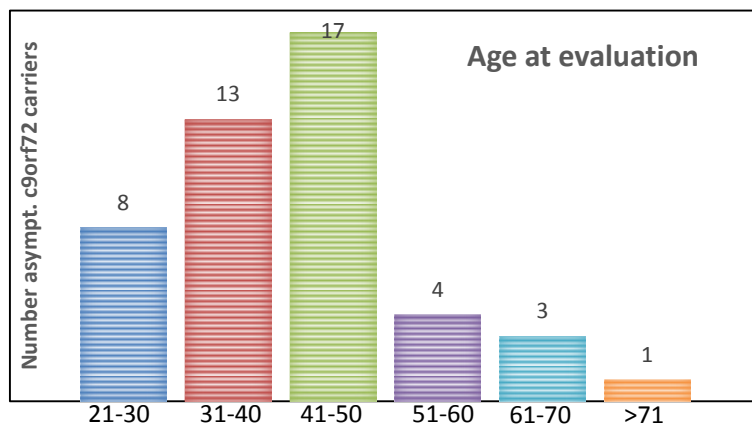
# Caractéristiques de la population C9orf72 (PrevDemAls)

	<b>Asymptomatic C9orf72 carriers</b>	<b>Non carriers Controls</b>
<b>Number</b>	46	42
<b>Gender</b>	29 F / 17 M	23 F / 19 M
<b>Mean age at evaluation, ys</b>	41.3±14.4 (24-76)	44.7±12.7 (21-77)
<b>Depression</b>	20/46 (43%)	13/42 (31%)
<b>Significant psychiatric history</b>	4 (9%) Episodic hallucinations (n=1) Bipolar disorders (n=2) Severe depression (n=1)	3 (7%) Bipolar disorder (n=1) Anorexia-bulimia (n=1) Severe depression (n=1)
<b>Auto-immune diseases</b>	6 (12%)	6 (14%)
<b>Clinical proximity</b>	4 (9%) (52-79 ys)	-



# Caractéristiques de la population C9orf72 (PrevDemAls)

	Asymptomatic <i>C9orf72</i> carriers	Non carriers Controls
<b>Number</b>	46	42
<b>Gender</b>	29 F / 17 M	23 F / 19 M
<b>Mean age at evaluation, ys</b>	41.3±14.4 (24-76)	44.7±12.7 (21-77)
<b>Depression</b>	20/46 (43%)	13/42 (31%)
<b>Significant psychiatric history</b>	4 (9%) Episodic hallucinations (n=1) Bipolar disorders (n=2) Severe depression (n=1)	3 (7%) Bipolar disorder (n=1) Anorexia-bulimia (n=1) Severe depression (n=1)
<b>Auto-immune diseases</b>	6 (12%)	6 (14%)
<b>Clinical proximity</b>	4 (9%) (52-79 ys)	-



## Criteria for 'clinical proximity' of bv-FTD

- ✓ **Do not fit the consensus criteria for bvFTD**
  - ✓ 2 mildly impaired cognitive frontal tests
  - ✓ Or: 2 behavioral symptoms of the consensus criteria
  - ✓ Or: 1 behavioral symptom + 1 altered cognitive test
- ✓ **And** a progression of these deficits during the longitudinal follow-up



# Caractéristiques de la population C9orf72 (PrevDemAls)

- Analyses sur les données baseline
- PS C9orf72 (C9+) et non porteurs (C9-)
  - 1) Comportement et cognition
  - 2) IRM anatomique - ROI
  - 3) IRM de diffusion

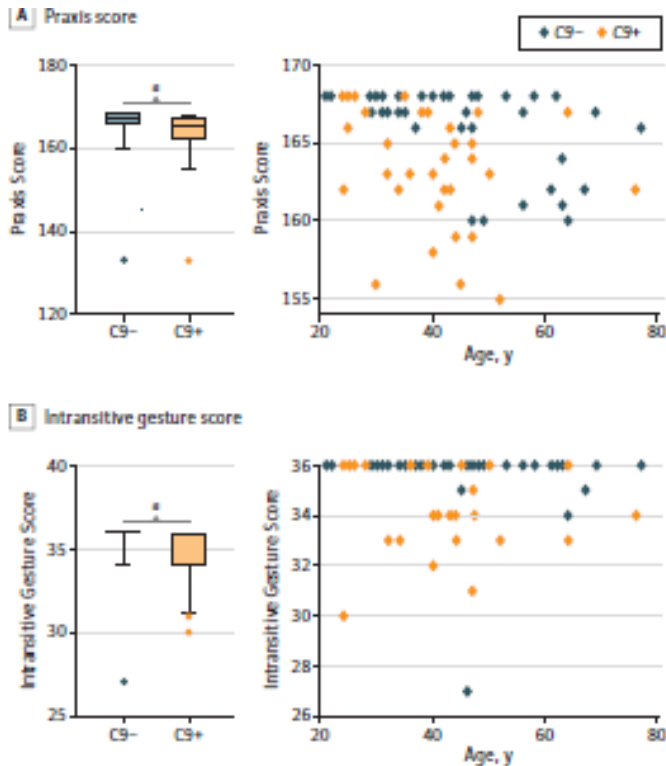
# Caractéristiques de la population C9orf72 (PrevDemAls)

JAMA Neurology | Original Investigation

## Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years

Anne Bertrand, MD, PhD; Junhao Wen, MS; Daisy Rinaldi, PhD; Marion Houot, MS; Sabrina Sayah, MS; Agnès Camuzat, PhD; Clémence Fournier, PhD; Sabrina Fontanello, MS; Alexandre Routier, MS; Philippe Couratier, MD; Florence Pasquier, MD, PhD; Marie-Odile Habert, MD; Didier Hanquain, MD, PhD; Olivier Martinaud, MD, PhD; Paola Caroppo, MD, PhD; Richard Levy, MD, PhD; Bruno Dubois, MD; Alexis Brice, MD; Stanley Dumfries, PhD; Olivier Colliot, PhD; Isabelle La Ber, MD, PhD; for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group

### A. Bertrand



	c9-	c9+	p value
Total number	39	41	
including subjects < 40-year-old	16	22	
Age (years)	45.2 ± 13.9	39.8 ± 11.1	0.084
Female gender	24 (61.5%)	24 (58.5%)	0.784
Familial phenotype: FLTD/ALS/mixed/N.A.	15/2/21/1	18/3/20/0	0.771
Expected years to onset		-19.3 ± 11.2	
Neuropsychological scores			
MMSE score (30)	28.8 ± 1.5	28.6 ± 1.3	0.338
MDRS score* (144)	141.5 ± 3.2	141.4 ± 2.6	0.538
FAB score (18)	16.8 ± 1.4	17.1 ± 0.9	0.392
Mini-SEA (30)	26.2 ± 4.7	25.6 ± 3.5	0.128
Praxis score:			
- finger dexterity (36)	35.5 ± 1.2	35.4 ± 1.2	0.571
- melokinetic apraxia (24)	23.2 ± 1.5	22.8 ± 2.3	0.373
- non-representational gestures (36)	35.7 ± 0.9	35.4 ± 1.2	0.157
- <b>intransitive gestures (36)</b>	<b>35.7 ± 1.5</b>	<b>34.9 ± 1.6</b>	<b>0.004</b>
- transitive gestures (36)	35.2 ± 2.0	34.9 ± 2.9	0.790

# Résultats préliminaires

## Visite 'baseline'

Bertrand A et al., *Jama Neurol*, 2018

3D T1  
2D FLAIR sequence  
3D  
2D T2\* sequence  
ASL  
Diffusion tensor imaging/ NODDI  
BOLD sequence (resting state)

- 41 presymptomatic carriers
  - 39 non-carriers

Anatomy  
3DT1

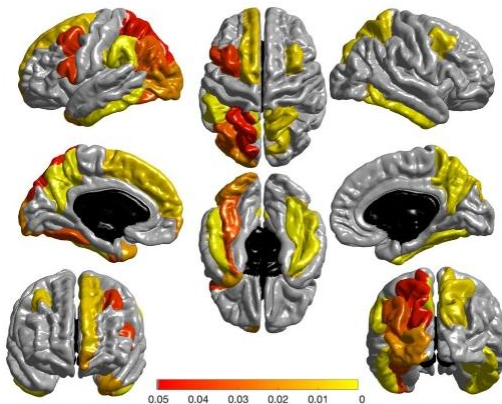
Microstructure  
DTI 60 directions

ROI measures

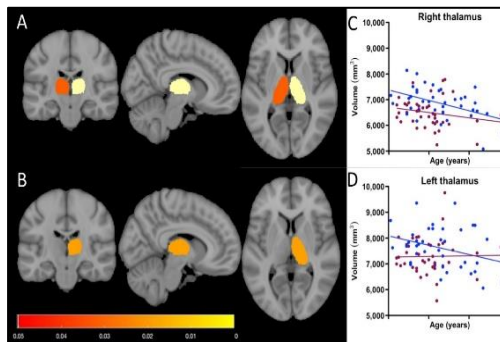
Linear mixed-effect model

$$Y_{ik}^{(j)} = \mu + \beta \times \mathbf{gender}_i + \lambda \times \mathbf{age}_i + \eta \times \mathbf{group}_i + \mathbf{U}_k + \epsilon_{ik}^{(j)}$$

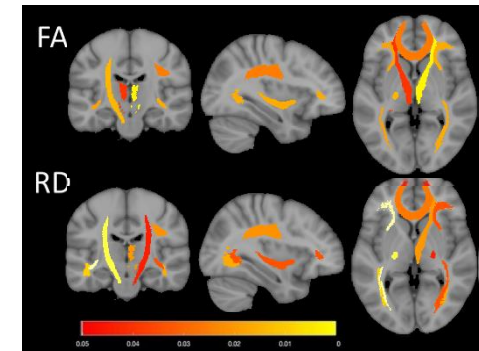
Volume cortical par ROI



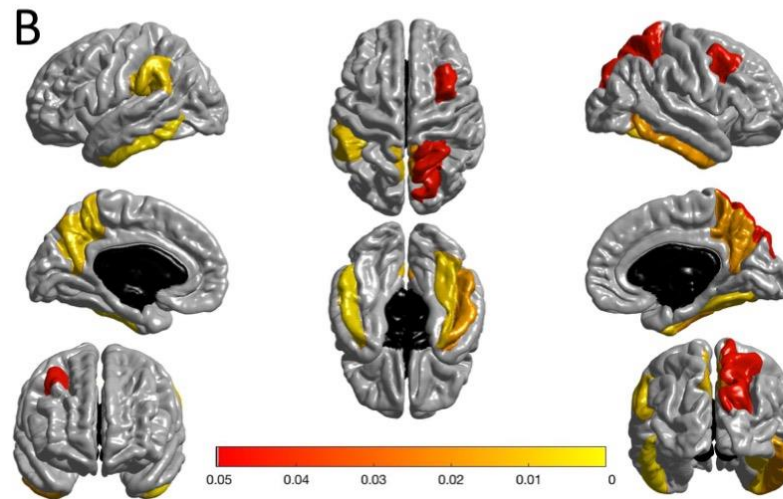
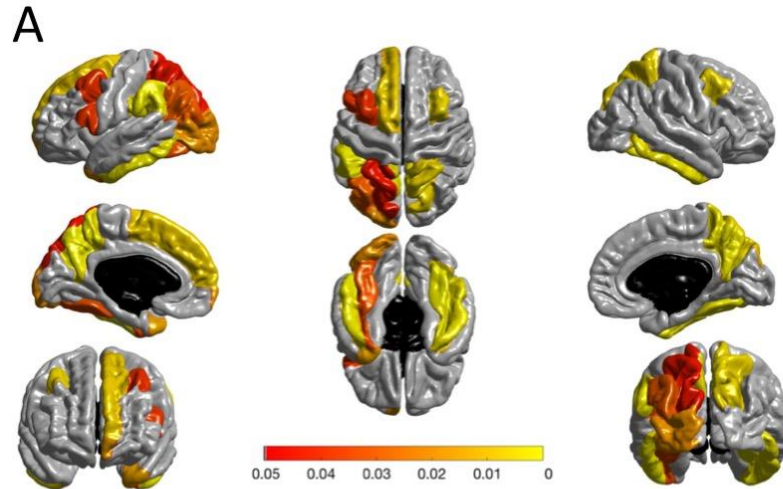
Volume structures sous corticales



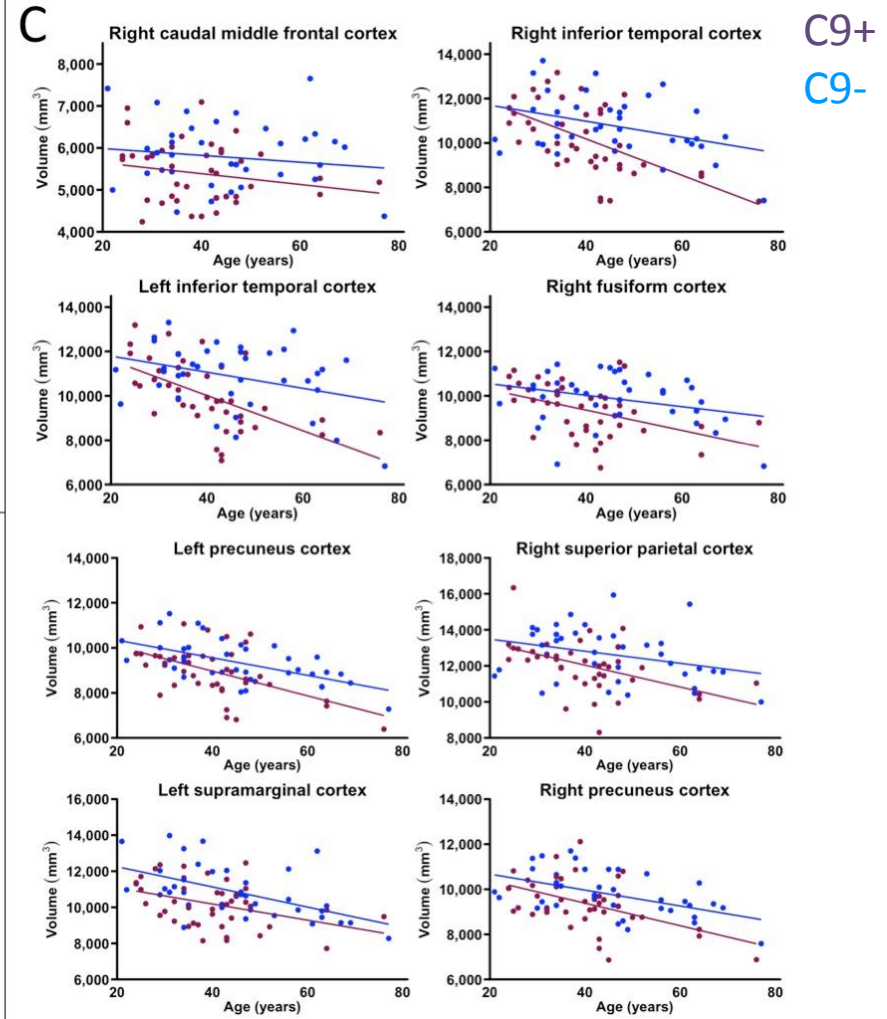
DTI – sequences de diffusion



# Modifications structurelles et microstructurelles précoces



*A Sans correction; B avec corrections pour comparaisons multiples*



Diffuse cortical atrophy within the associative cortex

Sparing of primary sensorimotor and visual cortex, frontobasal cortex, and superior temporal cortex

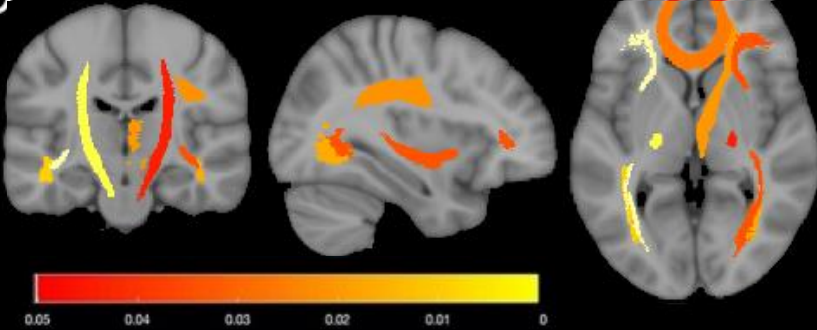
# Modifications structurelles et microstructurelles précoces

## IRM de diffusion

FA

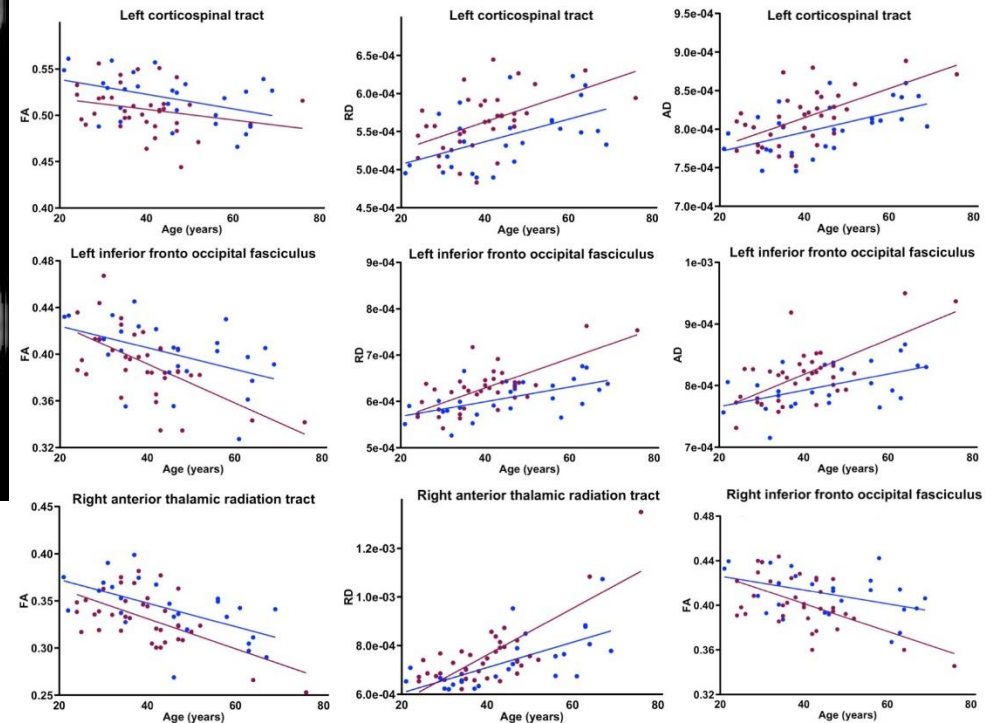


RD



FA: Fractional anisotropy  
RD: Radial diffusivity

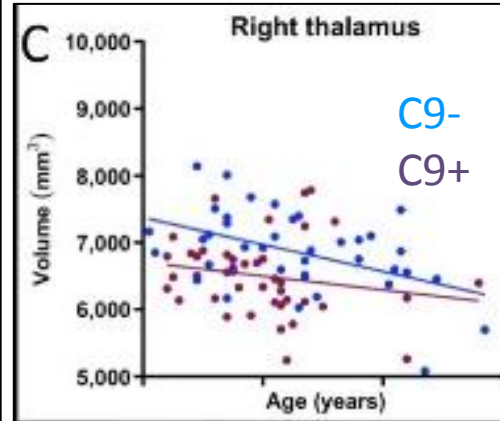
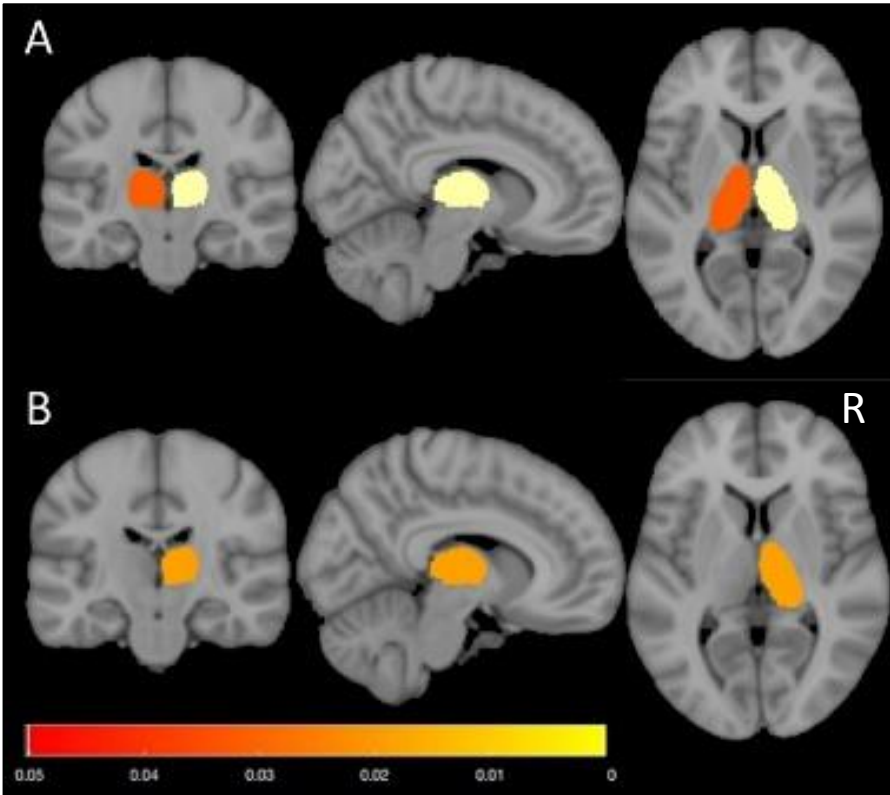
- Faisceaux connectant les lobes frontaux ou temporaux  
*Forceps minor, bilateral inferior fronto-occipital fasciculus and right superior longitudinal fasciculus bilateral inferior longitudinal fasciculus*
- Faisceaux corticospinaux (G)
- Radiations thalamiques antérieures



Volumes corticaux normalisés en fonction de l'âge



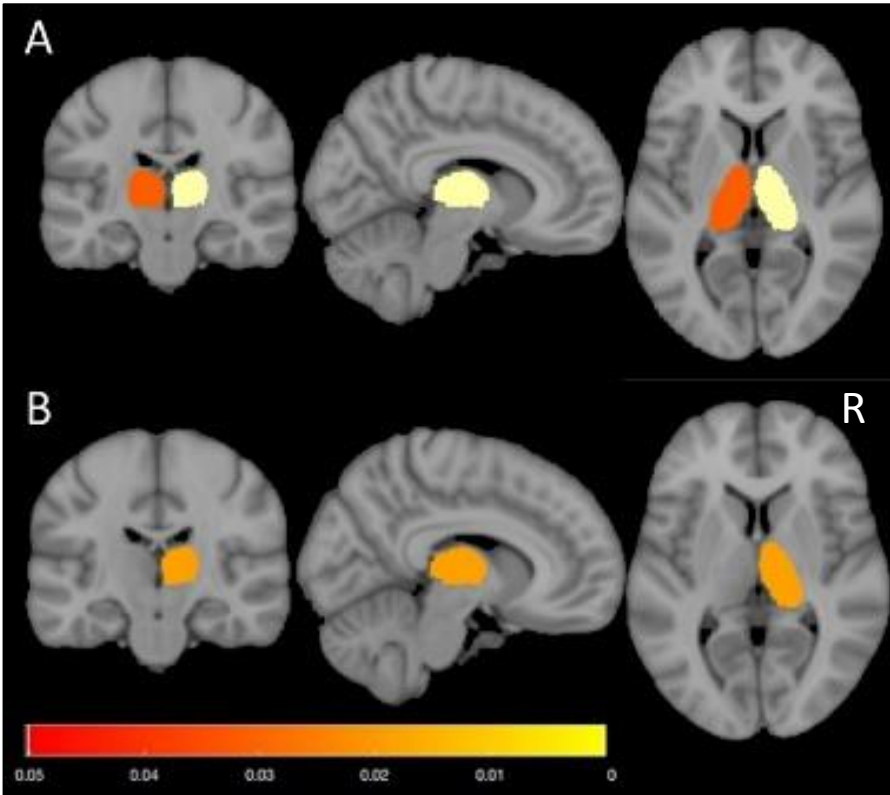
# Atteinte thalamique spécifique et précoce



A Sans correction; B avec corrections pour comparaisons multiples

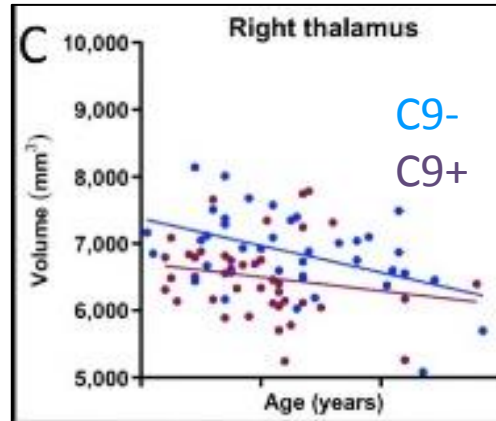
Sous groupe <40 ans

# Atteinte thalamique spécifique et précoce



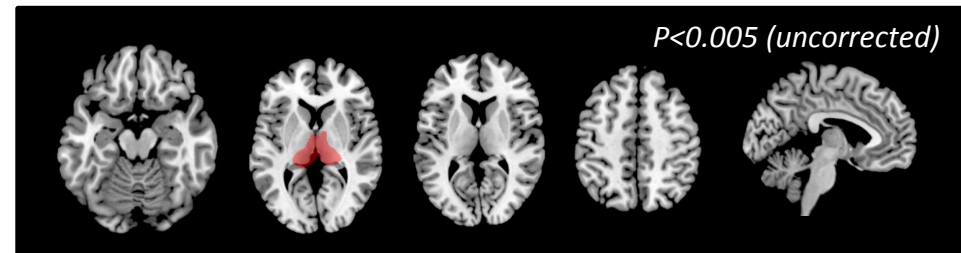
A Sans correction; B avec corrections pour comparaisons multiples

Sous groupe <40 ans



## Atrophy in the Thalamus But Not Cerebellum Is Specific for C9orf72 FTD and ALS Patients – An Atlas-Based Volumetric MRI Study

Sonja Schönecker<sup>1</sup>, Christiane Neuhofer<sup>1</sup>, Markus Otto<sup>2</sup>, Albert Ludolph<sup>2</sup>, Jan Kassubek<sup>2</sup>, Bernhard Landwehrmeyer<sup>2</sup>, Sarah Anderl-Straub<sup>2</sup>, Elisa Semler<sup>2</sup>, Janine Diehl-Schmid<sup>3</sup>, Catharina Prix<sup>1</sup>, Christian Vollmar<sup>1</sup>, Juan Fortea<sup>4</sup>, Deutsches FTLD-Konsortium<sup>2†</sup>, Hans-Jürgen Huppertz<sup>5</sup>, Thomas Arzberger<sup>6</sup>, Dieter Edbauer<sup>7,8,9</sup>, Berend Feddersen<sup>10</sup>, Marianne Dieterich<sup>1,7,9</sup>, Matthias L. Schroeter<sup>11,12</sup>, Alexander E. Volk<sup>13</sup>, Klaus Fließbach<sup>14,15</sup>, Anja Schneider<sup>14,15</sup>, Johannes Kornhuber<sup>16</sup>, Manuel Maler<sup>16</sup>, Johannes Prudlo<sup>17,18</sup>, Holger Jahn<sup>19,20</sup>, Tobias Boeckh-Behrens<sup>21</sup>, Adrian Danek<sup>1</sup>, Thomas Klopstock<sup>7,9,22</sup> and Johannes Levin<sup>1,7\*</sup>



Col MO Habert

# Conclusions de l'analyse baseline

- Modifications structurelles et microstructurelles très précoces (< 40 ans )  
Progression lésionnelle lente à la phase PS (âge moyen 65 ans)
- La pathologie C9orf72 est elle aussi une maladie neuro-développementale ?  
C9orf72 s'exprime durant la vie fœtale...  
Agrégation de pathologie développementale dans les familles C9
- La DLFT C9orf72 est elle une pathologie initialement thalamique ?  
Atteinte précoce  
Atteinte spécifique
- Essais thérapeutiques AntiC9... début 2019!

# Prélèvements génétiques de RECHERCHE quand une mutation est identifiée dans une famille (Banque ADN et de cellules)

**80 familles GRN (115 patients)  
145 familles C9orf72 (162 patients)**

Prélevés à l'UF de neurogénétique  
Mais non prélevées pour la recherche ....!

Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix  
47/63 bd de l'Hôpital  
75061 Paris Cedex 13

**CONSENTEMENT POUR L'EXAMEN DES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES À DES FINS MÉDICALES**  
Loi N°2004-800 du 6 août 2004- Code de la santé publique  
(établi en 3 exemplaires : 1 pour l'intéressé, 1 pour le laboratoire, 1 pour le dossier médical)

Consultation de Génétique  
Tél: 01 42 16 13 46 / Fax: 01 42 16 13 54  
Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique  
Tél: 01 42 17 76 47 / Fax: 01 42 17 76 18

<b>IDENTIFICATION DU PATIENT</b> NCM : Prénom : NCM de jeune fille : Date de Naissance : <input type="checkbox"/> mineur <input type="checkbox"/> majeur	<b>IDENTITÉ du(DES) TITULAIRE(S) de L'AUTORITÉ PARENTALE pour un MINEUR ou du TUTEUR LÉGAL (mineur ou majeur)*</b> Père (nom, prénom) ..... , né le ..... Mère (nom, prénom) ..... , née le ..... Autre (nom, prénom) ..... , né le ..... Lien de parenté :
---	---

- Je (nous) soussigné(e)s certifie(certifions) avoir reçu du Dr ..... une information compréhensible concernant l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales qui sera réalisé par des actes de cytogénétique et/ou génétique moléculaire (ci-après désignés par "analyse") à partir du(des) prélèvement(s) effectué(s) chez moi / chez mon enfant mineur/ chez ..... , dans le cadre de :

**A remplir par le médecin prescripteur (Senior obligatoire)**  
Contexte pathologique :  
Cette analyse est effectuée dans le but de (une seule case à cocher) :  
 rechercher une origine génétique à la maladie (diagnostic étiologique)  
 proposer un diagnostic prédictif (gène/mutation) ..... )  
 rechercher une hétérozygotie pour une maladie récessive ou liée à l'X (gène/mutation : ..... )  
 Autre : .....

- Je (nous) donne(donnons) mon(notre) consentement pour ce prélèvement et cette analyse ; j'ai compris que cette analyse a pour but de déterminer si un (ou plusieurs) de mes gènes ou de mes chromosomes présente(nt) une (ou plusieurs) anomalie(s) en rapport avec la pathologie citée ci-dessus. Conformément aux articles R1131-4 et R1131-5 du Code de la santé publique, je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cette analyse et sa finalité. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais et je pourrai obtenir toute information complémentaire auprès du médecin désigné ci-dessus.

- Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande. Dans ce cas, j'en informerai par écrit le médecin désigné ci-dessus. Cette décision ne modifiera en rien ma prise en charge médicale.

- Les résultats de cette analyse, commentés et signés par un praticien responsable agréé conformément à l'article R1131-19 du code de la santé publique, me seront transmis par le médecin prescripteur au cours d'une consultation. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'au(x) médecin(s) que je désignerai.

- Au cas où cette analyse pourrait révéler d'autres affections que celle recherchée, je n'en serai informé(e) que si cela comporte un bénéfice direct pour moi, en l'état actuel des connaissances à ce jour.

- J'ai compris que les résultats de l'analyse pourront amener à préconiser un bilan au sein de ma famille, et que les modalités d'information de la famille devront être précisées à l'issue de la consultation de rendu de résultat (Article L1151-1 du code de la santé publique).

- J'accepte que mes résultats soient utilisés pour faciliter la réalisation de tests génétiques chez les membres de ma famille qui en feraient la demande.  
Si vous refusez, cochez ici :       NON

- J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale, dans le cadre de ma pathologie, de même que la saisie de données médicales anonymisées, dans les conditions fixées par la loi.  
Si vous refusez, cochez ici :       NON

Fait à ..... le .....

Signature du patient/ des titulaires de l'autorité parentale/ du tuteur \*      Signature du médecin (Senior obligatoire)  
\* Rayer la(les) mention(s) inutile(s)

**ATTESTATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR (Senior obligatoire)**  
Je soussigné (e) ..... Docteur en Médecine, certifie avoir informé (les) personne(s) sus-nommée(s) des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses, des possibilités de prévention et de traitement, des modalités de transmission génétique et leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille et avoir recueilli son(leur) consentement dans les conditions du code de la santé publique (articles n°R1131-4 et 5) et de l'article 16-10 du Code Civil.  
Signature : ..... Cachet : .....

## UMR\_S 1127, ICM, Paris

Mathieu Barbier  
 Daisy Rinaldi  
 Agnès Camuzat  
 Dario Saracino  
 Vincent Anquetil  
 Clémence Fournier  
 Morwena Latouche

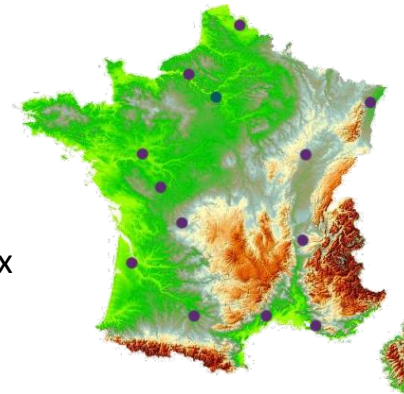


## UF de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire, Paris

Eric Le Guern, Fabienne Clot, Cécile Cazeneuve

## French clinical & genetic research network on FTD/FTD-ALS

- Amiens
- Angers
- Bordeaux
- Dijon
- Lille
- Limoges
- Lyon / St Etienne / Grenoble
- Nantes



- Paris
- Marseille
- Montpellier
- Poitiers
- Rennes/St Briec
- Rouen
- Strasbourg/Colmar
- Toulouse
- Guadeloupe



# Do neurodevelopmental genetic factors impact differential trajectory towards PPA in GRN disease?

## Developmental dyslexia

***DYX1C1/EKN1*** <sup>1,2</sup>  
***ROBO1*** <sup>2</sup>  
***CYP19A1***  
***CTNND2***  
***DCDC2***  
***DCDC2*** <sup>1,2</sup>, ***KIAA0319*** <sup>2</sup>, ***TTRAP***, ***THEM2***  
***C2ORF3/GCF2***  
***MRLP19***  
***CNTNAP5***  
***FAM17A***  
***NRSNR1***  
***FRM1, CEP63, NCAN***  
***CNT*** etc.

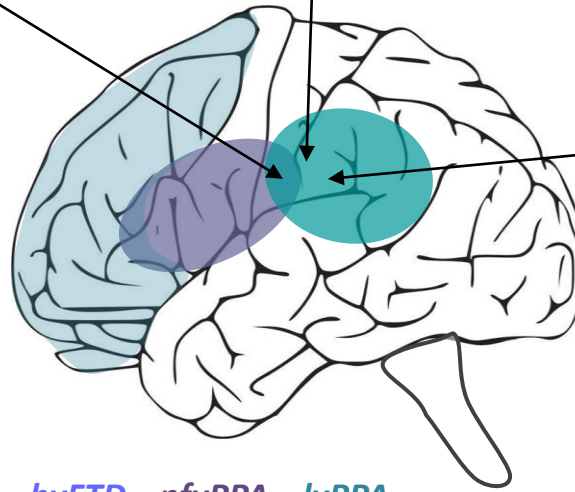
## Developmental dyspraxia of speech/dysphasia

***FOXP2*** <sup>3</sup>  
***CNTNAP2***  
***GRIN2B***  
***ATP2C2***  
***CMIP***  
***CNKSR2*** etc.

## Reading and language skills

(Gialluisi et al., 2014)

***RBFOX2*** <sup>3</sup>  
***CCDC136/FLNC*** <sup>3</sup>  
***DOCK4***  
***GTF21***  
***SLC2A3***  
***ATP2C2***  
***CMIP***  
***PCNT***  
***PRMT2***  
***DIP2A***  
***S100B***



***bvFTD*** ***nfvPPA*** ***lvPPA***

## ***Exploratory study***

***GRN-lv&nfvPPA / GRN-bvFTD***  
***lvPPA AD / amnesic AD***

<sup>1</sup> Cortical thickness

<sup>2</sup> Brain development, neuronal migration, axonal guidance

<sup>3</sup> Important splicing regulator in neurons

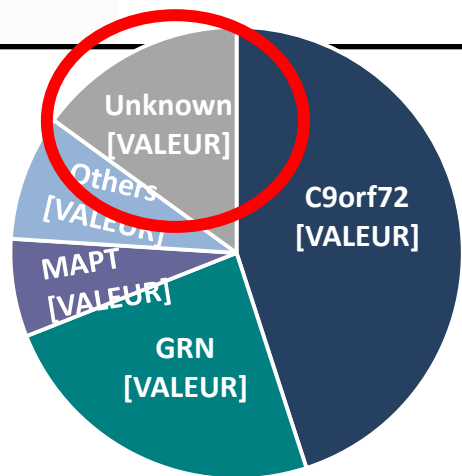
Eicher et al., 2016, Mascheretti et al., 2017

# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



## Cohorte DFT nationale

	Cohorte globale	DFT comportemental	DFT-SLA	APP	PSP	SCB
Proposants, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Cas familiaux, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*



*DFT & DFT-SLA familiales*

**'Cohorte génétique'**

**250 familles C9ORF72**  
**130 familles GRN**  
**39 familles MAPT**

50 familles avec mutations plus rares  
*(12 VCP, 5 TARDBP, 5 TBK1, 5 SQSTM1 etc)*

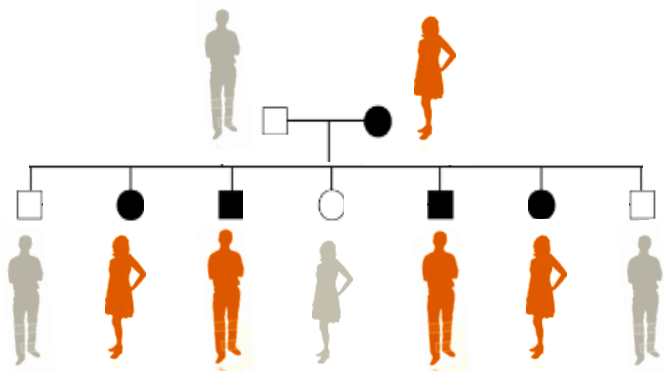
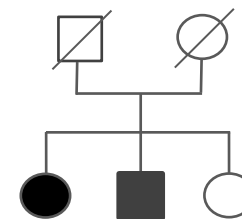
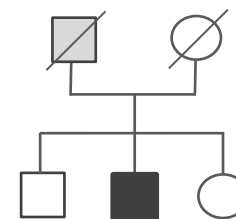
\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism



# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales

## Environ 50 familles non expliquées

- 20 familles PSP,
- 30 familles DFT
- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares 1-3%
- Taille des cohortes 'familles' insuffisante



Ségrégation familiale



Cohortes de patients

# Caractéristiques de la population C9orf72 (PrevDemAls)

JAMA Neurology | Original Investigation

## Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years

Anne Bertrand, MD, PhD; Junhao Wen, MS; Daisy Rinaldi, PhD; Marion Houot, MS; Sabrina Sayah, MS; Agnès Camuzat, PhD; Clémence Fournier, PhD; Sabrina Fontanello, MS; Alexandre Routier, MS; Philippe Couratier, MD; Florence Pasquier, MD, PhD; Marie-Odile Habert, MD; Didier Hanquain, MD, PhD; Olivier Martinaud, MD, PhD; Paola Caroppo, MD, PhD; Richard Levy, MD, PhD; Bruno Dubois, MD; Alexis Brice, MD; Stanley Dumfries, PhD; Olivier Colliot, PhD; Isabelle Le Ber, MD, PhD; for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group

## A. Bertrand

- 1) Efficience cognitive globale : MMSE, MDRS
- 2) Fonctions exécutives : FAB, Wisconsin, TMT
- 3) Cognition sociale (SEA), Fx pas, reconnaissance des émotions (Eckman)
- 4) Mémoire : FCRT, test des portes
- 5) Fluences catégorielles et phonémiques, dénomination (Boston naming test), app. sémantiques mots
- 6) Gnosies visuelles : appariement sémantiques images
- 7) Praxies (Peigneux et Van der Linden, 2000)
- 8) Visuospatial : figure de Benson, cubes VOSP

### Behavioral & psychiatric scales

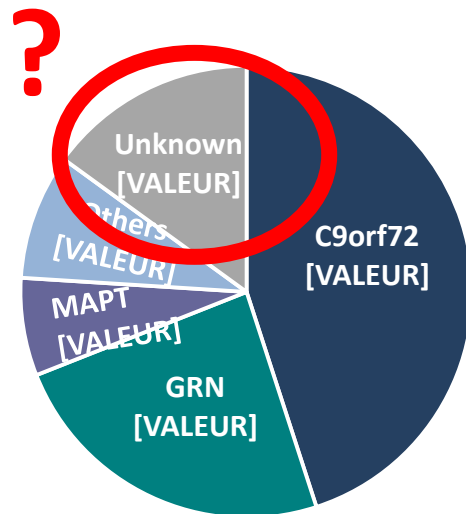
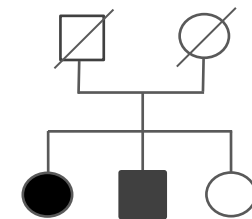
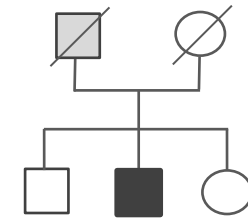
- 1) EDF (Echelle de dysfonctionnement frontal)
- 2) Frontal Behavioral Inventory (FBI)
- 3) FTD Rating Scale
- 4) Neuro Psychiatry Inventory (NPI)
- 5)  $\pm$ DIGS, PSAS/SANS, Y-BOCS
- 6) Anxiété et dépression (BDI-II, STAI-Y)

	c9-	c9+	p value
Total number	39	41	
including subjects < 40-year-old	16	22	
Age (years)	45.2 $\pm$ 13.9	39.8 $\pm$ 11.1	0.084
Female gender	24 (61.5%)	24 (58.5%)	0.784
Familial phenotype: FLTD/ALS/mixed/N.A.	15/2/21/1	18/3/20/0	0.771
Expected years to onset		-19.3 $\pm$ 11.2	
Neuropsychological scores			
MMSE score (30)	28.8 $\pm$ 1.5	28.6 $\pm$ 1.3	0.338
MDRS score* (144)	141.5 $\pm$ 3.2	141.4 $\pm$ 2.6	0.538
FAB score (18)	16.8 $\pm$ 1.4	17.1 $\pm$ 0.9	0.392
Mini-SEA (30)	26.2 $\pm$ 4.7	25.6 $\pm$ 3.5	0.128
Praxis score:			
- finger dexterity (36)	35.5 $\pm$ 1.2	35.4 $\pm$ 1.2	0.571
- melokinetic apraxia (24)	23.2 $\pm$ 1.5	22.8 $\pm$ 2.3	0.373
- non-representational gestures (36)	35.7 $\pm$ 0.9	35.4 $\pm$ 1.2	0.157
- <b>intransitive gestures (36)</b>	<b>35.7 <math>\pm</math> 1.5</b>	<b>34.9 <math>\pm</math> 1.6</b>	<b>0.004</b>
- transitive gestures (36)	35.2 $\pm$ 2.0	34.9 $\pm$ 2.9	0.790

# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales

## Environ 50 familles non expliquées

- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares, 1-3%
- Taille des cohortes 'familles' insuffisante

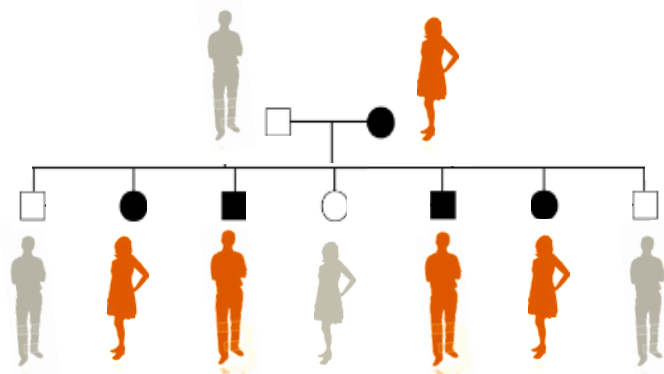
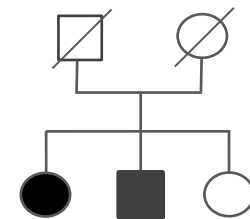
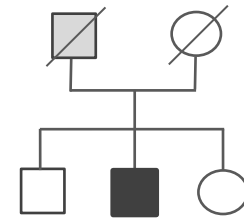


*DFT & DFT-SLA familiales*

# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales

## Environ 50 familles non expliquées

- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares, 1-3%
- Taille des cohortes 'familles' insuffisante



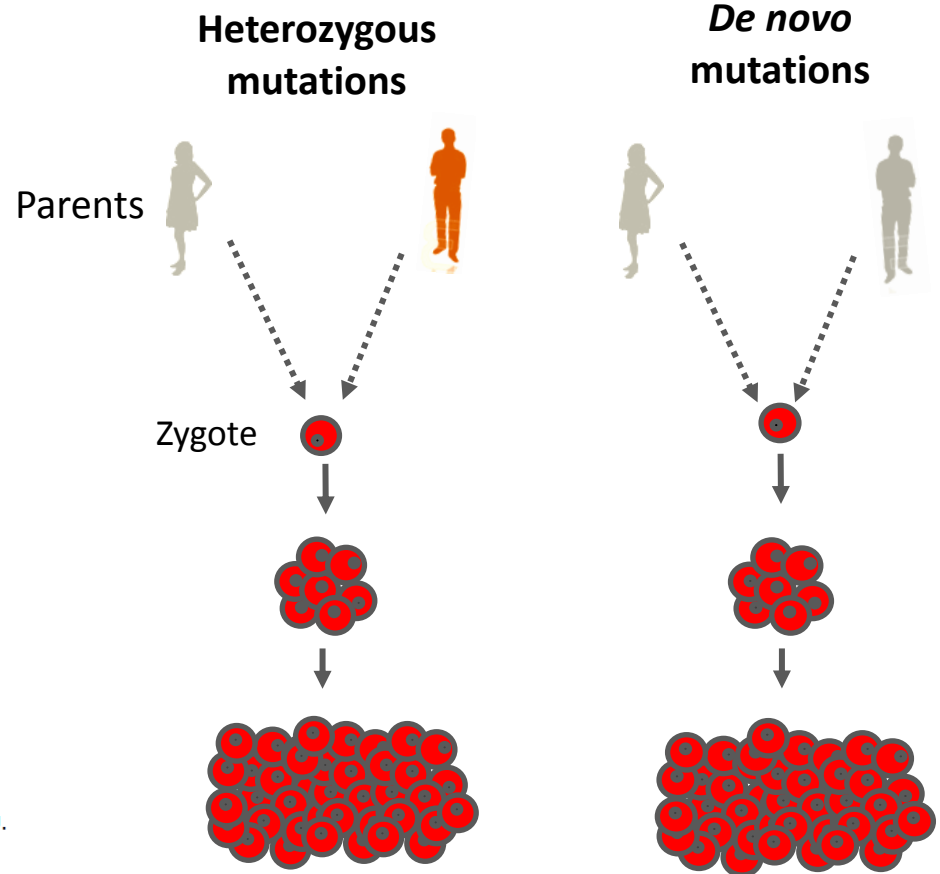
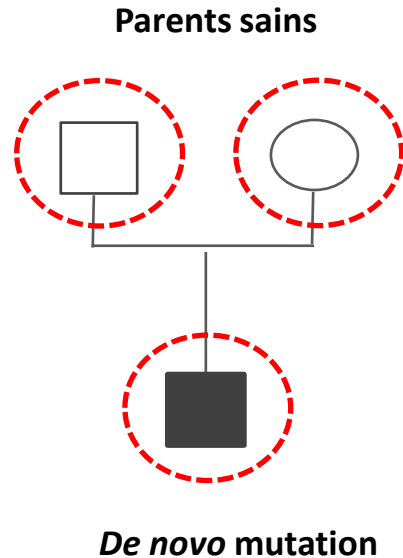
Ségrégation familiale



Cohortes de patients

# Objectifs du réseau

## Autres stratégies



*Nature*. ; 485(7397): 237–241. doi:10.1038/nature10945.

***De novo* mutations revealed by whole exome sequencing are strongly associated with autism**

Stephan J. Sanders<sup>1</sup>, Michael T. Murtha<sup>1</sup>, Abha R. Gupta<sup>2,\*</sup>, John D. Murdoch<sup>1,\*</sup>, Melanie J. Raubeson<sup>1,\*</sup>, A. Jeremy Willsey<sup>1,\*</sup>, A. Gulhan Ercan-Sencicek<sup>1,†</sup>, Nicholas M. DiLullo<sup>1,†</sup>, Neelroop N. Parikshak<sup>3</sup>, Jason L. Stein<sup>3</sup>, Michael F. Walker<sup>1</sup>, Gordon T. Ober<sup>1</sup>, Nicole A. Teran<sup>1</sup>, Youeun Song<sup>1</sup>, Paul El-Fishawy<sup>1</sup>, Ryan C. Murtha<sup>1</sup>, Murim Choi<sup>4</sup>, John D. Overton<sup>4</sup>, Robert D. Bjornson<sup>5</sup>, Nicholas J. Carriero<sup>5</sup>, Kyle A. Meyer<sup>6</sup>, Kaya Bilguvar<sup>7</sup>, Shrikant M. Mane<sup>8</sup>, Nenad Šestan<sup>6</sup>, Richard P. Lifton<sup>4</sup>, Murat Günel<sup>7</sup>, Kathryn Roeder<sup>9</sup>, Daniel H. Geschwind<sup>3,§</sup>, Bernie Devlin<sup>10,§</sup>, and Matthew W. State<sup>1,§</sup>

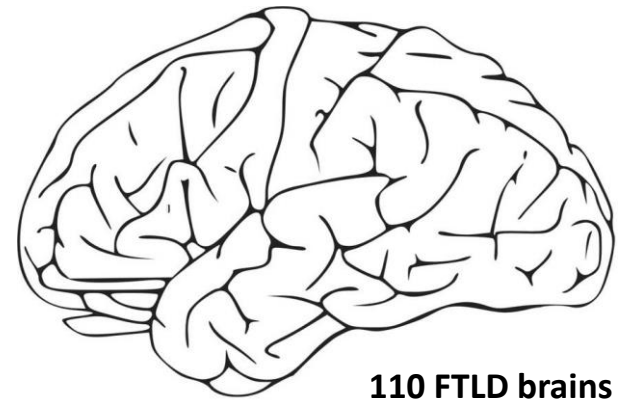
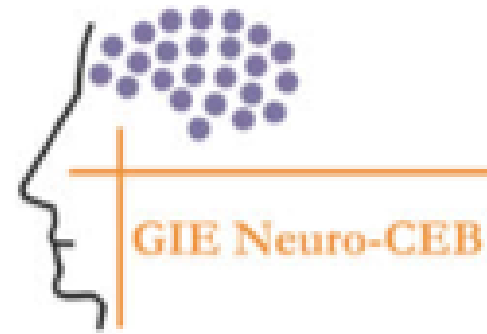
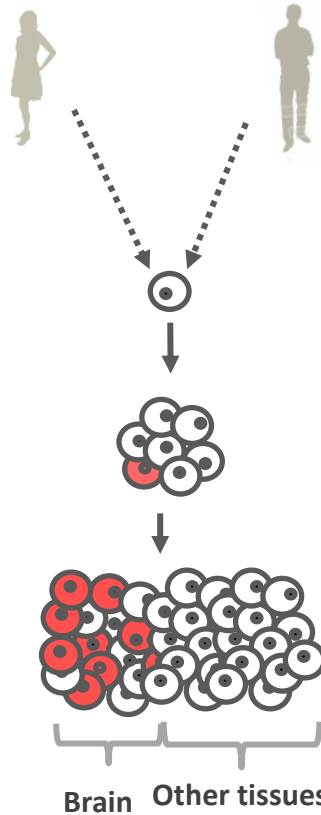
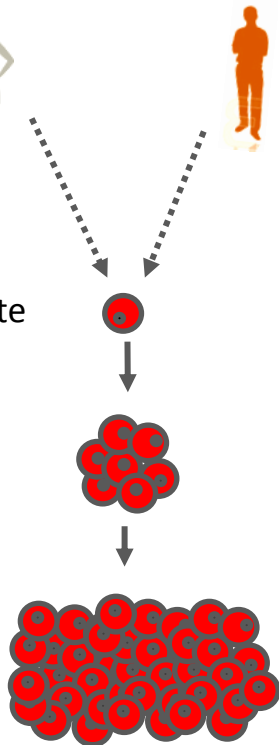
# What else can we expect from genetic studies ?

**Heterozygous mutations**

**Somatic mutations**

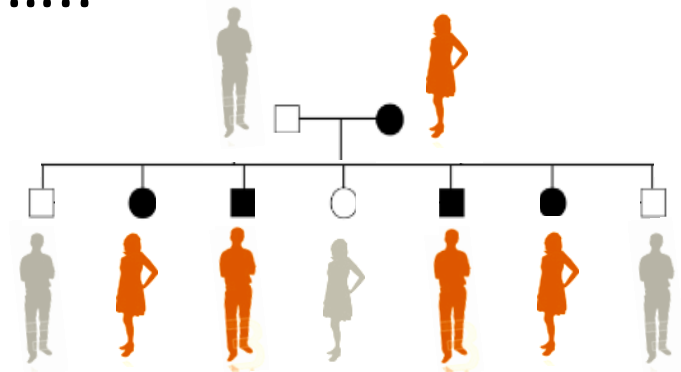
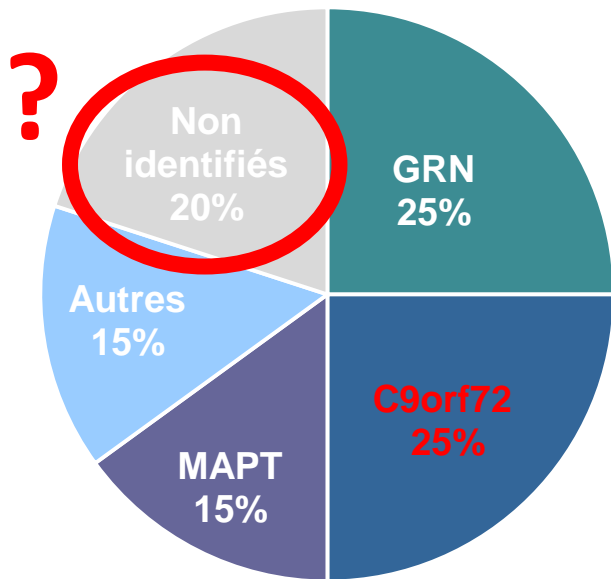
Parents

Zygote



# Objectifs du réseau

## 1. Identification de nouveaux gènes .....



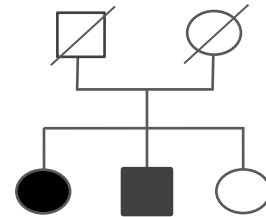
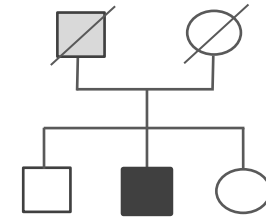
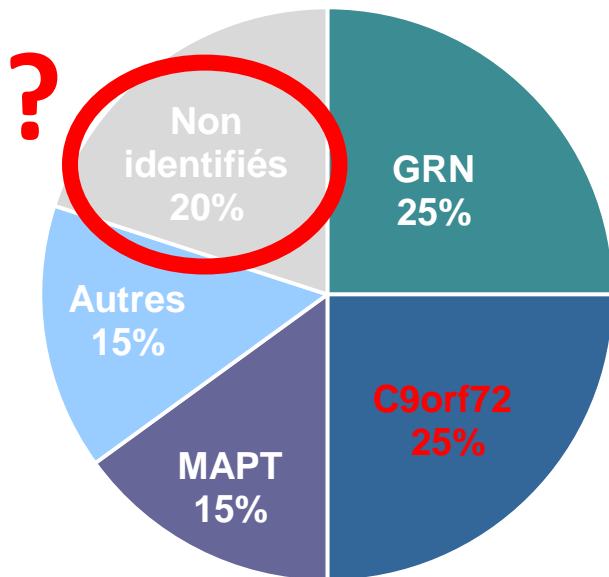
Ségrégation de la mutation dans les familles



Cohortes de patients

# Objectifs du réseau

## 1. Identification de nouveaux gènes .....

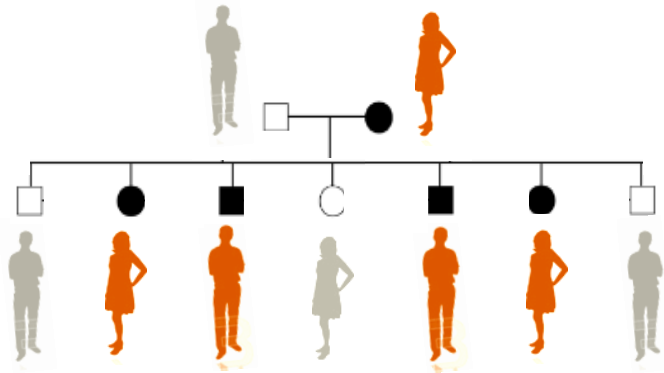


**Seulement ~ 50 familles non expliquées**

- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares, 1-3%
- Taille des cohortes insuffisante



# Unravel FTLD genetic heterogeneity

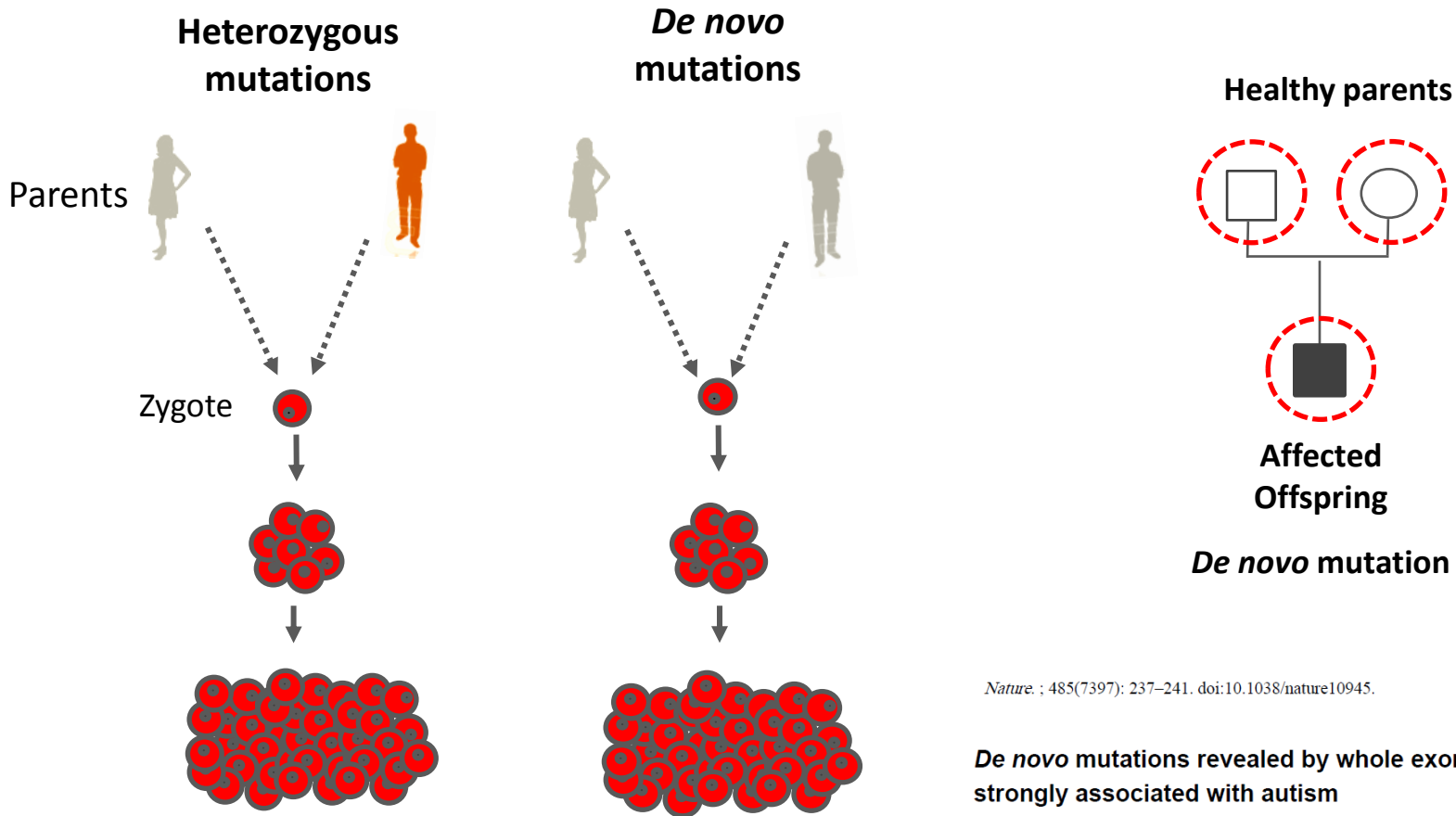


**Familial segregation**



**Patients cohorts**

# What else can we expect from genetic studies ?



*Nature* ; 485(7397): 237–241. doi:10.1038/nature10945.

**De novo mutations revealed by whole exome sequencing are strongly associated with autism**

Stephan J. Sanders<sup>1</sup>, Michael T. Murtha<sup>1</sup>, Abha R. Gupta<sup>2,\*</sup>, John D. Murdoch<sup>1,\*</sup>, Melanie J. Raubeson<sup>1,2</sup>, A. Jeremy Willsey<sup>1,\*</sup>, A. Gulhan Ercan-Sencicek<sup>1,\*</sup>, Nicholas M. DiLullo<sup>1,\*</sup>, Neelroop N. Parikshak<sup>3</sup>, Jason L. Stein<sup>3</sup>, Michael F. Walker<sup>1</sup>, Gordon T. Ober<sup>1</sup>, Nicole A. Teran<sup>1</sup>, Youeun Song<sup>1</sup>, Paul El-Fishawy<sup>1</sup>, Ryan C. Murtha<sup>1</sup>, Murim Choi<sup>4</sup>, John D. Overton<sup>4</sup>, Robert D. Bjornson<sup>5</sup>, Nicholas J. Carriero<sup>5</sup>, Kyle A. Meyer<sup>6</sup>, Kaya Bilguvar<sup>7</sup>, Shrikant M. Mane<sup>8</sup>, Nenad Šestan<sup>6</sup>, Richard P. Lifton<sup>4</sup>, Murat Günel<sup>7</sup>, Kathryn Roeder<sup>9</sup>, Daniel H. Geschwind<sup>3,§</sup>, Bernie Devlin<sup>10,§</sup>, and Matthew W. State<sup>1,§</sup>

# What else can we expect from genetic studies ?

nature  
neuroscience

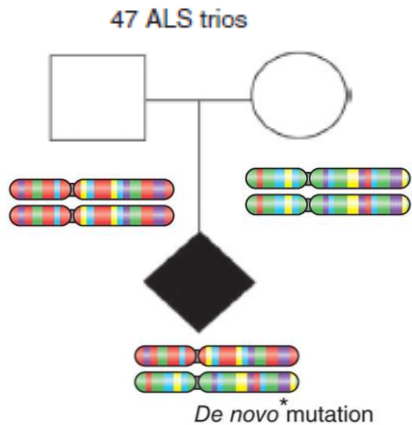
## Exome sequencing to identify *de novo* mutations in sporadic ALS trios

Alessandra Chesi<sup>1</sup>, Brett T Staah<sup>2</sup>, Ana Jovičić<sup>1</sup>, Julien Couthouis<sup>1</sup>, Maria Fasolino<sup>3</sup>, Alya R Raphael<sup>1</sup>, Tomohiro Yamazaki<sup>4</sup>, Laura Elias<sup>2</sup>, Meraida Polak<sup>5</sup>, Crystal Kelly<sup>5</sup>, Kelly L Williams<sup>6-8</sup>, Jennifer A Fifita<sup>6,8</sup>, Nicholas J Maragakis<sup>9</sup>, Garth A Nicholson<sup>6,7</sup>, Oliver D King<sup>10</sup>, Robin Reed<sup>4</sup>, Gerald R Crabtree<sup>2</sup>, Ian P Blair<sup>6-8</sup>, Jonathan D Glass<sup>5</sup> & Aaron D Gitler<sup>1</sup>

### 25 previously unknown *de novo* variants

Table 1 List of amino acid–altering *de novo* variants identified in 47 ALS trios

Trio #	Genomic coordinates (hg19)	Nucleotide change	Gene	Description	Amino acid change
19	chr1:26672011	C/A	<i>AIM1L</i>	Absent in melanoma 1–like protein	Gly380Trp
44	chr3:138219345	T/G	<i>CEP70</i>	Centrosomal protein 70 kDa	Asp478Ala
3	chr11:62677899	A/G	<i>CHRM1</i>	Cholinergic receptor, muscarinic	Leu225Pro
37	chr16:58555162	A/G	<i>CNOT1</i>	CCR4–NOT transcription complex, subunit 1	Phe2326Ser
12	chr6:70672763	G/C	<i>COL19A1</i>	Collagen, type XIX, alpha 1	Splicing
33	chr5:122909210	A/–	<i>CSNK1G3</i>	Casein kinase	Frameshift indel
37	chr9:140611221	G/A	<i>EHMT1</i>	Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase	Ala777Thr
23	chr19:18561734	G/A	<i>ELL</i>	Elongation factor RNA polymerase II	Arg340Trp
18	chr14:38061661	GCTCAGCGCCGTACCC ATGGCCGTCAC/–	<i>FOXA1</i>	Transcriptional activator of the forkhead class of DNA-binding proteins	Non-frameshift indel
20	chr7:4800826	G/A	<i>FOXP1</i>	Transcriptional activator of the forkhead class of DNA-binding proteins	Val610Met
33	chr14:105518381	C/G	<i>GPR132</i>	G protein–coupled receptor	Lys31Asn
23	chr22:50688552	C/T	<i>HDAC10</i>	Histone deacetylase	Gly110Glu
23	chr16:22826121	C/A	<i>HS3ST2</i>	Heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase	Gln64Lys
50	chr6:17850560	C/G	<i>KIF13A</i>	Kinesin family member	Gln237His
3	chr11:132016267	C/T	<i>NTM</i>	Immunoglobulin domain–containing GPI-anchored cell adhesion molecule	Arg87Cys
48	chr15:65157668	C/G	<i>PLEKH02</i>	Pleckstrin homology domain–containing protein	Pro302Ala
44	chr8:10466776	C/T	<i>RP11</i>	Retinitis pigmentosa 1–like 1	Arg1611Gln
35	chr16:30740326	G/–	<i>SRCAP</i>	ATPase component of the chromatin-remodeling SRCAP complex	Frameshift indel
43	chr20:60749698	C/T	<i>SS18L1</i>	Synovial sarcoma translocation gene on chromosome 18–like 1, component of neuron-specific nBAF chromatin remodeling complex	Gln388Stop
41	chr13:33703370	G/T	<i>STARD13</i>	StAR-related lipid transfer (START) domain containing protein	Leu364Ile
8	chr17:30202275	G/C	<i>UTP6</i>	Small subunit (SSU) processome component	Ala428Gly
29	chr10:75865064	C/T	<i>VCL</i>	Cytoskeletal protein associated with cell-cell and cell-matrix junctions	Pro796Leu
26	chr4:10117848	G/C	<i>WDR1</i>	WD repeat–containing protein	Phe9Leu
1	chr14:74371655	A/G	<i>ZNF410</i>	Zinc finger protein	Tyr278Cys
43	chr16:89294680	G/A	<i>ZNF778</i>	Zinc finger protein	Glu662Lys



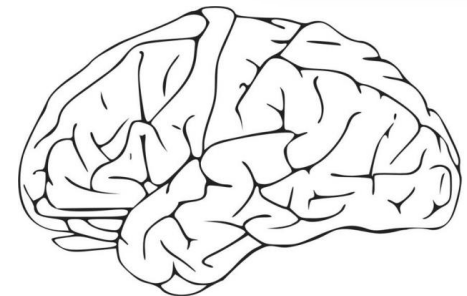
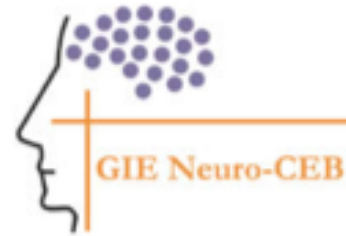
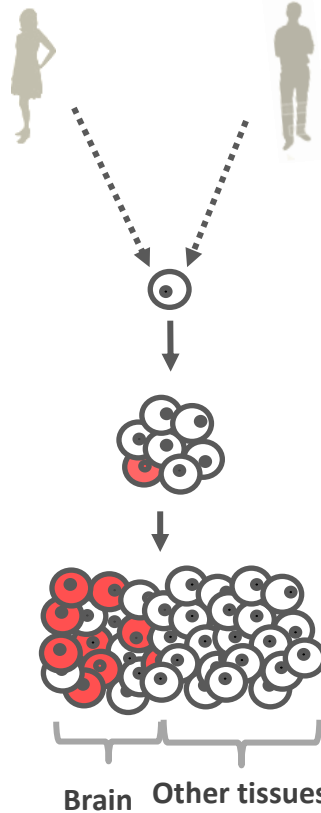
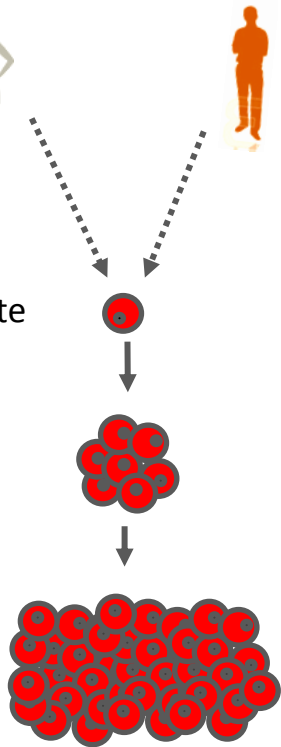
# What else can we expect from genetic studies ?

**Heterozygous mutations**

**Somatic mutations**

Parents

Zygote



**110 FTLN brains**

## CONSENTEMENT POUR L'EXAMEN DES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES À DES FINS MÉDICALES

Loi N°2004-800 du 6 août 2004- Code de la santé publique

(établi en 3 exemplaires : 1 pour l'intéressé,  
1 pour le laboratoire, 1 pour le dossier médical)

<b>IDENTIFICATION DU PATIENT</b> NOM : Prénom : NOM de jeune fille : Date de Naissance :  <input type="checkbox"/> mineur <input type="checkbox"/> majeur	<b>IDENTITÉ du(des) TITULAIRE(S) de L'AUTORITÉ PARENTALE pour un MINEUR ou du TUTEUR LÉGAL (mineur ou majeur)*</b>  Père (nom, prénom) ..... , né le..... Mère (nom, prénom) ..... , née le..... Autre (nom, prénom) ..... , né le..... Lien de parenté :
---	--

- Je(nous) soussigné(e)(s) certifie(certifions) avoir reçu du Dr ..... une information compréhensible concernant l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales qui sera réalisé par des actes de cytogénétique et/ou génétique moléculaire (ci-après désignés par "analyse") à partir du(des) prélèvement(s) effectué(s) chez moi / chez mon enfant mineur/ chez .....\*, dans le cadre de :

### A remplir par le médecin prescripteur (Senior obligatoire)

Contexte pathologique :

Cette analyse est effectuée dans le but de (une seule case à cocher) :

- rechercher une origine génétique à la maladie (diagnostic étiologique)
- proposer un diagnostic prédictif (gène/mutation : .....) )
- rechercher une hétérozygotie pour une maladie récessive ou liée à l'X (gène/mutation : .....) )
- Autre : .....

- Je(nous) donne(donnons) mon(notre) consentement pour ce prélèvement et cette analyse ; j'ai compris que cette analyse a pour but de déterminer si un (ou plusieurs) de mes gènes ou de mes chromosomes présente(nt) une (ou plusieurs) anomalie(s) en rapport avec la pathologie citée ci-dessus. Conformément aux articles R1131-4 et R1131-5 du Code de la santé publique, je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cette analyse et sa finalité. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais et je pourrai obtenir toute information complémentaire auprès du médecin désigné ci-dessus.
- Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande. Dans ce cas, j'en informerai par écrit le médecin désigné ci-dessus. Cette décision ne modifiera en rien ma prise en charge médicale.
- Les résultats de cette analyse, commentés et signés par un praticien responsable agréé conformément à l'article R1131-19 du code de la santé publique, me seront transmis par le médecin prescripteur au cours d'une consultation. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'au(x) médecin(s) que je désignerai.
- Au cas où cette analyse pourrait révéler d'autres affections que celle recherchée, je n'en serai informé(e) que si cela comporte un bénéfice direct pour moi, en l'état actuel des connaissances à ce jour.
- J'ai compris que les résultats de l'analyse pourront amener à préconiser un bilan au sein de ma famille, et que les modalités d'information de la famille devront être précisées à l'issue de la consultation de rendu de résultat (Article L1131-1 du code de la santé publique).
- J'accepte que mes résultats soient utilisés pour faciliter la réalisation de tests génétiques chez les membres de ma famille qui en feraient la demande.  
Si vous refusez, cochez ici :                       NON
- J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale, dans le cadre de ma pathologie, de même que la saisie de données médicales anonymisées, dans les conditions fixées par la loi.  
Si vous refusez, cochez ici :                       NON

Fait à ....., le .....

Signature du patient/ des titulaires de l'autorité parentale/ du tuteur \*

Signature du médecin (Senior obligatoire)

\* Rayer la(les) mention(s) inutile(s)

### ATTESTATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR (Senior obligatoire)

Je soussigné (e) ..... Docteur en Médecine, certifie avoir informé le(les) personne(s) sus-nommée(s) des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses, des possibilités de prévention et de traitement, des modalités de transmission génétique et leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille et avoir recueilli son(leur) consentement dans les conditions du code de la santé publique (articles n°R1131-4 et 5) et de l'article 16-10 du Code Civil.

Signature :

Cachet :

# Network degeneration and dysfunction in presymptomatic *C9ORF72* expansion carriers

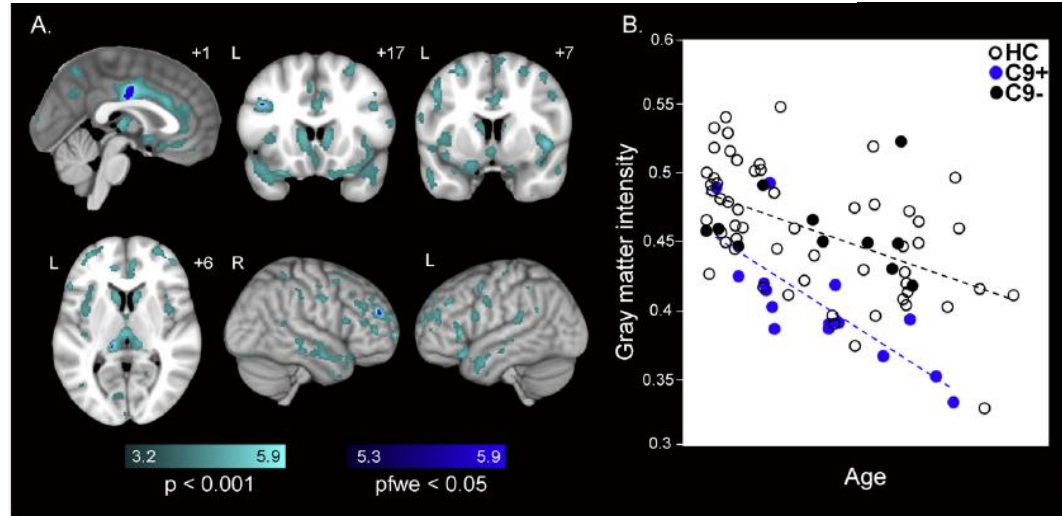


Suzee E. Lee<sup>a,\*</sup>, Ana C. Sias<sup>a</sup>, Maria Luisa Mandelli<sup>a</sup>, Jesse A. Brown<sup>a</sup>, Alainna B. Brown<sup>a</sup>, Anna M. Khazenzon<sup>a,b</sup>, Anna A. Vidovszky<sup>a</sup>, Theodore P. Zanto<sup>c</sup>, Anna M. Karydas<sup>a</sup>, Mochtar Pribadi<sup>d</sup>, Deepika Dokuru<sup>d</sup>, Giovanni Coppola<sup>d</sup>, Dan H. Geschwind<sup>d</sup>, Rosa Rademakers<sup>e</sup>, Maria Luisa Gorno-Tempini<sup>a</sup>, Howard J. Rosen<sup>a</sup>, Bruce L. Miller<sup>a</sup>, William W. Seeley<sup>a,f</sup>

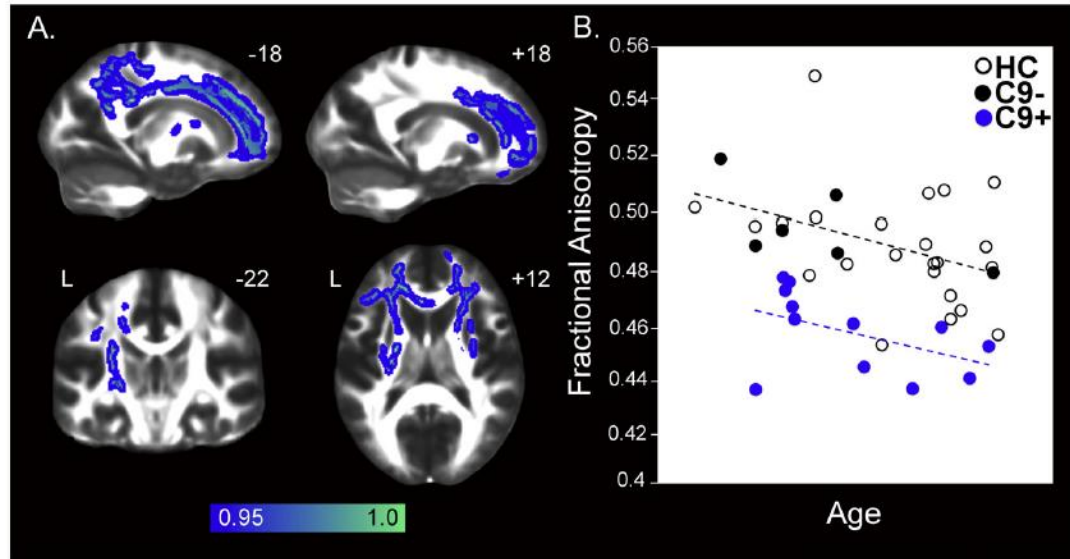
**15 PS C9orf72+**  
**Age moyen: 43.7 ans**

## Voxel-based morphometry

- Bilateral prefrontal cortex
- Gyrus cingulaire post
- Thalamus (pulvinar)



## DTI





# Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis

Jonathan D Rohrer, Jennifer M Nicholas, David M Cash, John van Swieten, Elise Doppler, Lize Jiskoot, Rick van Minkelen, Serge A Rombouts, M Jorge Cardoso, Shona Clegg, Miklos Espak, Simon Mead, David L Thomas, Enrico DeVita, Mario Masellis, Sandra E Black, Morris Freedman, Ron Keren, Bradley J Macintosh, Ekaterina Rogava, David Tang-Wai, Maria Carmela Tartaglia, Robert Laforce Jr, Fabrizio Tagliavini, Pietro Tiraboschi, Veronica Redaelli, Sara Prioni, Marina Grisoli, Barbara Borroni, Alessandro Padovani, Daniela Galimberti, Elio Scarpini, Andrea Arighi, Giorgio Fumagalli, James B Rowe, Ian Coyle-Gilchrist, Caroline Graff, Marie Fallström, Vesna Jelic, Anne Kinhult Ståhlbom, Christin Andersson, Håkan Thonberg, Lena Lilius, Giovanni B Frisoni, Giuliano Binetti, Michela Plevani, Martina Bocchetta, Luisa Benussi, Roberta Ghidoni, Elizabeth Finger, Sandra Sorbi, Benedetta Nacmias, Gemma Lombardi, Cristina Politò, Jason D Warren, Sebastien Ourselein, Nick C Fox, Martin N Rossor

118 PS (MAPT, C9orf72, GRN)  
49.2 ans (AAO 53.3)

	Non-carriers (n=102)	Mutation carriers (n=118)
Male	60 (59%)	57 (48%)
Mutated gene		
MAPT	18 (18%)	26 (22%)
GRN	60 (59%)	58 (49%)
C9orf72	24 (24%)	34 (29%)
Clinical status		
Asymptomatic	102 (100%)	78 (66%)
Symptomatic	0	40 (34%)
Right-handed	94 (92%)	106 (90%)
Age (years)	49.2 (36.3-61.7)	53.3 (41.4-62.7)
Education (years)	13 (11-16)	13 (10-16)
Years from expected onset		
-20 or longer	32 (31%)	21 (18%)
-20 up to -10	18 (18%)	21 (18%)
-10 up to 0	23 (23%)	24 (20%)
0 and beyond expected onset	29 (28%)	52 (44%)

Data are n (%) or median (IQR).

**Table 1: Characteristics of study participants**

	-25years	-20years	-15years	-10years	-5years	0 years	5 years	10 years
<b>Behavioural</b>								
Cambridge Behavioural Inventory—Revised (/180)								
Non-carriers	1.9	4.6	7.6	10.6	13.2	14.9	15.4	14.2
Carriers	0.2	4.3	9.6	16.2	24.0	33.1	43.5	55.1
Difference	-1.7	-0.3	2.0	5.5	10.8	18.2	28.1	40.9
SE	2.8	2.2	2.7	4.0	4.9	5.3	5.8	8.7
p value	0.5611	0.8867	0.4748	0.1620	0.0269	0.0005	<0.0001	<0.0001
<b>Cognitive</b>								
Mini Mental State Examination (/30)								
Non-carriers	29.5	29.2	28.9	28.6	28.4	28.3	28.3	28.2
Carriers	30.3	29.6	28.8	28.0	27.1	26.1	25.0	23.9
Difference	0.7	0.4	<0.1	-0.6	-1.4	-2.2	-3.2	-4.4
SE	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.7	0.9	1.3
p value	0.0221	0.1683	0.9303	0.0922	0.0045	0.0008	0.0006	0.0007
<b>Neuropsychological (Z score)</b>								
Logical Memory—Immediate Recall								
Non-carriers	0.4	0.2	0.1	<0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.4
Carriers	0.4	0.3	0.1	-0.1	-0.4	-0.8	-1.3	-1.9
Difference	<0.1	0.1	<0.1	-0.1	-0.3	-0.6	-1.0	-1.5
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.8948	0.7183	0.8779	0.6136	0.0863	0.0005	<0.0001	<0.0001
Logical Memory—Delayed Recall								
Non-carriers	0.3	0.2	0.1	<0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.5
Carriers	0.2	0.2	<0.1	-0.2	-0.5	-0.9	-1.3	-1.8
Difference	-0.1	-0.1	-0.1	-0.3	-0.4	-0.7	-1.0	-1.4
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.6463	0.6767	0.4849	0.1696	0.0105	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Digit Span forwards								
Non-carriers	0.1	0.1	0.1	<0.1	<0.1	-0.1	-0.1	-0.2
Carriers	0.5	0.3	0.1	-0.2	-0.4	-0.7	-1.0	-1.3
Difference	0.3	0.2	<0.1	-0.2	-0.4	-0.7	-0.9	-1.1
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.1479	0.4366	0.9235	0.2847	0.0253	0.0005	0.0001	0.0003
Digit Span backwards								
Non-carriers	0.1	0.1	<0.1	<0.1	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
Carriers	0.1	<0.1	-0.2	-0.4	-0.6	-0.8	-1.1	-1.4
Difference	-0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.5	-0.7	-0.9	-1.2
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.8098	0.5866	0.3136	0.0933	0.0079	0.0001	<0.0001	0.0001

(Table 2 continues on next page)

	-25 years	-20 years	-15 years	-10 years	-5 years	0 years	5 years	10 years
(Continued from previous page)								
Digit Symbol Task								
Non-carriers	0.8	0.7	0.5	0.3	0.1	-0.2	-0.4	-0.7
Carriers	0.8	0.6	0.3	<0.1	-0.4	-0.9	-1.4	-1.9
Difference	<0.1	-0.2	-0.2	-0.3	-0.5	-0.7	-0.9	-1.2
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.9036	0.7223	0.3033	0.0549	0.0017	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Trail Making Test Part A								
Non-carriers	0.4	0.3	0.2	<0.1	-0.2	-0.4	-0.6	-0.8
Carriers	0.6	0.4	0.1	-0.2	-0.6	-1.0	-1.5	-2.0
Difference	0.2	0.1	-0.1	-0.2	-0.4	-0.6	-0.9	-1.2
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.4662	0.7470	0.7716	0.2832	0.0355	0.0012	0.0002	0.0001
Trail Making Test Part B								
Non-carriers	0.6	0.4	0.3	0.2	<0.1	-0.2	-0.3	-0.5
Carriers	0.9	0.7	0.4	<0.1	-0.5	-1.0	-1.7	-2.5
Difference	0.3	0.2	0.1	-0.2	-0.5	-0.9	-1.4	-1.9
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.1730	0.2639	0.7317	0.3799	0.0072	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Letter Fluency								
Non-carriers	0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.4	-0.5	-0.6	-0.6
Carriers	0.2	0.2	<0.1	-0.3	-0.6	-1.1	-1.7	-2.4
Difference	0.1	0.2	0.2	0.1	-0.2	-0.6	-1.1	-1.8
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.6629	0.3280	0.3592	0.7952	0.2746	0.0015	<0.0001	<0.0001
Category Fluency								
Non-carriers	0.5	0.4	0.2	0.1	-0.1	-0.3	-0.4	-0.6
Carriers	0.6	0.5	0.3	<0.1	-0.4	-0.8	-1.3	-2.0
Difference	0.1	0.1	0.1	-0.1	-0.3	-0.5	-0.9	-1.4
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.6632	0.4945	0.6544	0.7932	0.1226	0.0007	<0.0001	<0.0001
Boston Naming Test								
Non-carriers	<0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3
Carriers	0.4	0.2	-0.2	-0.6	-1.0	-1.6	-2.2	-2.9
Difference	0.4	0.3	0.1	-0.3	-0.7	-1.2	-1.9	-2.6
SE	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3
p value	0.1763	0.2871	0.7965	0.3202	0.0047	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Block Design								
Non-carriers	0.4	0.3	0.2	<0.1	-0.2	-0.3	-0.5	-0.7
Carriers	0.7	0.5	0.2	-0.1	-0.5	-1.0	-1.4	-2.0
Difference	0.3	0.2	<0.1	-0.2	-0.4	-0.6	-0.9	-1.3
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.2220	0.3911	0.8839	0.4029	0.0284	0.0001	<0.0001	<0.0001

# Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis

Jonathan D Rohrer, Jennifer M Nicholas, David M Cash, John van Swieten, Elise Doppler, Lize Jiskoot, Rick van Minkelen, Serge A Rombouts, M Jorge Cardoso, Shona Clegg, Miklos Espak, Simon Mead, David L Thomas, Enrico DeVita, Mario Masellis, Sandra E Black, Morris Freedman, Ron Keren, Bradley J Macintosh, Ekaterina Rogoeva, David Tang-Wai, Maria Carmela Tartaglia, Robert Laforce Jr, Fabrizio Tagliavini, Pietro Tiraboschi, Veronica Redaelli, Sara Prioni, Marina Grisoli, Barbara Borroni, Alessandro Padovani, Daniela Galimberti, Elio Scarpini, Andrea Arighi, Giorgio Fumagalli, James B Rowe, Ian Coyle-Gilchrist, Caroline Graff, Marie Fallström, Vesna Jelic, Anne Kinhult Ståhlbom, Christin Andersson, Håkan Thonberg, Lena Lilius, Giovanni B Frisoni, Giuliano Binetti, Michela Plevani, Martina Bocchetta, Luisa Benussi, Roberta Ghidoni, Elizabeth Finger, Sandro Sorbi, Benedetta Nacmias, Gemma Lombardi, Cristina Polito, Jason D Warren, Sebastien Ourselein, Nick C Fox, Martin N Rossor

118 PS (MAPT, C9orf72, GRN)  
49.2 ans (AAO 53.3)

	Non-carriers (n=102)	Mutation carriers (n=118)
Male	60 (59%)	57 (48%)
Mutated gene		
MAPT	18 (18%)	26 (22%)
GRN	60 (59%)	58 (49%)
C9orf72	24 (24%)	34 (29%)
Clinical status		
Asymptomatic	102 (100%)	78 (66%)
Symptomatic	0	40 (34%)
Right-handed	94 (92%)	106 (90%)
Age (years)	49.2 (36.3-61.7)	53.3 (41.4-62.7)
Education (years)	13 (11-16)	13 (10-16)
Years from expected onset		
-20 or longer	32 (31%)	21 (18%)
-20 up to -10	18 (18%)	21 (18%)
-10 up to 0	23 (23%)	24 (20%)
0 and beyond expected onset	29 (28%)	52 (44%)

Data are n (%) or median (IQR).  
**Table 1: Characteristics of study participants**

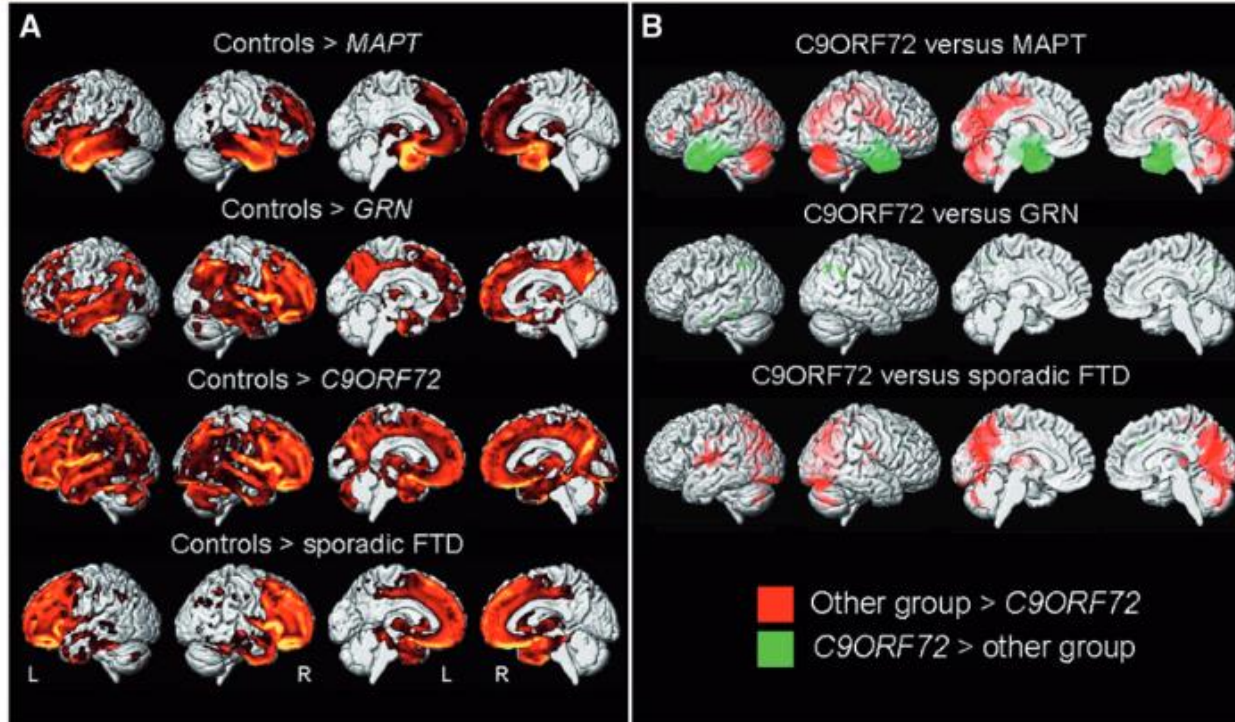
	-25years	-20years	-15years	-10years	-5years	0 years	5years	10years
<b>Whole-brain volume (% of TV)</b>								
Whole brain								
Non-carriers	86.1%	84.8%	83.7%	82.6%	81.6%	80.7%	79.8%	79.0%
Carriers	87.0%	85.7%	84.0%	82.1%	79.8%	77.2%	74.3%	71.1%
Difference	0.9%	0.8%	0.3%	-0.5%	-1.8%	-3.5%	-5.5%	-8.0%
SE	0.9	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.9	1.2
p value	0.3184	0.3198	0.6738	0.5004	0.0157	<0.0001	<0.0001	<0.0001
<b>Cortical volume (% of TV)</b>								
Frontal lobe								
Non-carriers	12.9%	12.7%	12.4%	12.2%	12.0%	11.8%	11.7%	11.5%
Carriers	13.1%	12.8%	12.4%	12.0%	11.5%	11.1%	10.5%	10.0%
Difference	0.2%	0.1%	-0.1%	-0.2%	-0.5%	-0.8%	-1.1%	-1.5%
SE	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
p value	0.3208	0.5261	0.8689	0.766	0.0023	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Temporal lobe								
Non-carriers	8.8%	8.6%	8.5%	8.3%	8.2%	8.1%	8.0%	7.9%
Carriers	8.7%	8.6%	8.4%	8.1%	7.9%	7.6%	7.3%	6.9%
Difference	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.2%	-0.3%	-0.5%	-0.7%	-1.0%
SE	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
p value	0.8944	0.7049	0.3287	0.0483	0.0005	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Parietal lobe								
Non-carriers	7.1%	7.0%	6.8%	6.7%	6.6%	6.4%	6.4%	6.3%
Carriers	7.0%	6.9%	6.7%	6.6%	6.4%	6.2%	5.9%	5.6%
Difference	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.2%	-0.3%	-0.5%	-0.6%
SE	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
p value	0.2818	0.4546	0.4800	0.2820	0.0510	0.0010	<0.0001	<0.0001
Occipital lobe								
Non-carriers	5.6%	5.6%	5.5%	5.4%	5.4%	5.3%	5.2%	5.1%
Carriers	5.6%	5.5%	5.5%	5.4%	5.3%	5.2%	5.0%	4.9%
Difference	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.1%	-0.2%	-0.3%
SE	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
p value	0.4022	0.5072	0.5377	0.4311	0.2181	0.0554	0.0166	0.0175
Insula								
Non-carriers	0.86%	0.85%	0.85%	0.84%	0.83%	0.82%	0.80%	0.79%
Carriers	0.85%	0.84%	0.82%	0.80%	0.77%	0.74%	0.71%	0.67%
Difference	-0.01%	-0.02%	-0.03%	-0.04%	-0.05%	-0.07%	-0.10%	-0.12%
SE	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
p value	0.5379	0.2992	0.1028	0.0131	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Cingulate								
Non-carriers	1.95%	1.91%	1.89%	1.86%	1.84%	1.82%	1.81%	1.79%
Carriers	1.98%	1.95%	1.91%	1.86%	1.80%	1.74%	1.67%	1.59%
Difference	0.04%	0.03%	0.02%	<0.01%	-0.04%	-0.08%	-0.14%	-0.20%
SE	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.05
p value	0.3386	0.3246	0.5478	0.8934	0.1935	0.0036	<0.0001	<0.0001
<b>Subcortical volume (% of TV)</b>								
Hippocampus								
Non-carriers	0.70%	0.69%	0.68%	0.68%	0.67%	0.66%	0.65%	0.64%
Carriers	0.69%	0.69%	0.68%	0.68%	0.64%	0.62%	0.59%	0.55%
Difference	-0.01%	-0.01%	-0.01%	-0.01%	-0.02%	-0.04%	-0.06%	-0.09%
SE	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
p value	0.4421	0.6667	0.6464	0.3408	0.0441	0.0003	<0.0001	<0.0001



# Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics

Jennifer L. Whitwell,<sup>1</sup> Stephen D. Weigand,<sup>2</sup> Bradley F. Boeve,<sup>3</sup> Matthew L. Senjem,<sup>4</sup> Jeffrey L. Gunter,<sup>4</sup> Mariely DeJesus-Hernandez,<sup>5</sup> Nicola J. Rutherford,<sup>5</sup> Matthew Baker,<sup>5</sup> David S. Knopman,<sup>3</sup> Zbigniew K. Wszolek,<sup>6</sup> Joseph E. Parisi,<sup>7</sup> Dennis W. Dickson,<sup>8</sup> Ronald C. Petersen,<sup>3</sup> Rosa Rademakers,<sup>5</sup> Clifford R. Jack Jr<sup>1</sup> and Keith A. Josephs<sup>3</sup>

groups	MAPT (n = 25)	GRN (n = 12)	C9ORF72 (n = 19)	Sporadic FTD (n = 20)
model with 26 variables (overall classification 93%)				
	24	0	0	1
	0	12	0	0
C9ORF72	0	0	17	1
sporadic FTD	1	0	2	18
alternative model with 14 variables (overall classification 74%)				
	23	3	0	3
	0	7	1	0
C9ORF72	1	1	13	4
sporadic FTD	1	1	5	13



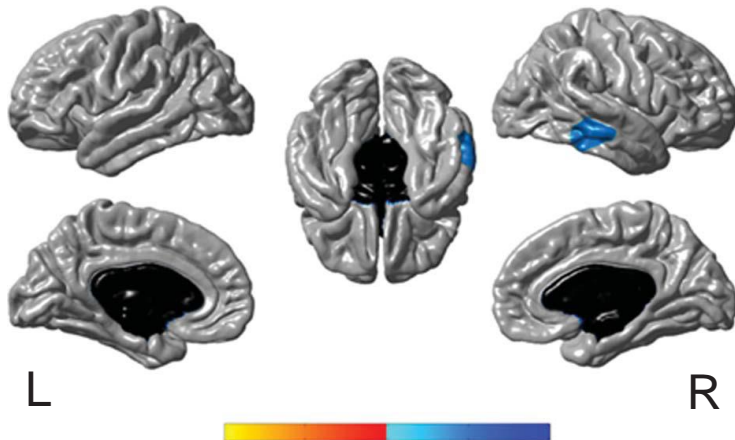
**Figure 1** Results of the voxel-based morphometry analysis of grey matter volume. (A) Patterns of grey matter loss in MAPT, GRN, C9ORF72 and sporadic FTD groups compared with controls, at  $P < 0.05$  (corrected for multiple comparisons using family-wise error). (B) Differences in grey matter volume between the C9ORF72 group and the other disease groups, at  $P < 0.001$  (uncorrected for multiple comparisons). Results are shown in 3D renderings of the brain.

# Early metabolic and structural changes in lateral temporal lobe precede cognitive & clinical symptoms in *GRN* disease

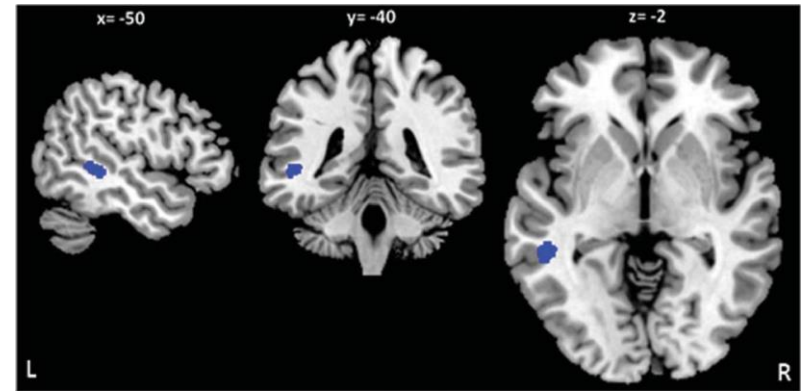
## Lateral Temporal Lobe: An Early Imaging Marker of the Presymptomatic *GRN* Disease?

Paola Caroppo<sup>a,b,c,d,e</sup>, Marie-Odile Habert<sup>f,g</sup>, Stanley Durrleman<sup>a,b,c,d,h</sup>, Aurélie Funkiewiez<sup>b,i,j</sup>, Vincent Perlbarg<sup>a,b,c,d,f,k</sup>, Valérie Hahn<sup>l</sup>, Hugo Bertin<sup>f,l</sup>, Malo Gaubert<sup>f,l</sup>, Alexandre Routier<sup>a,b,c,d,h,l</sup>, Didier Hannequin<sup>m</sup>, Vincent Deramecourt<sup>n</sup>, Florence Pasquier<sup>n</sup>, Sophie Rivaud-Pechoux<sup>a,b,c,d</sup>, Martine Vercelletto<sup>o</sup>, Geoffrey Edouart<sup>a,b,c,d,p</sup>, Romain Valabregue<sup>a,b,c,d,q</sup>, Pascal Lejeune<sup>f</sup>, Mira Didic<sup>s</sup>, Jean-Christophe Corvol<sup>a,b,c,d,p,t</sup>, Habib Benali<sup>f</sup>, Stéphane Lehericy<sup>a,b,c,d,q</sup>, Bruno Dubois<sup>a,b,c,d,i,j,t</sup>, Olivier Colliot<sup>a,b,c,d,h</sup>, Alexis Brice<sup>a,b,c,d,t,u,\*</sup>, Isabelle Le Ber<sup>a,b,c,d,j,t,\*</sup> and the Predict-PGRN study group

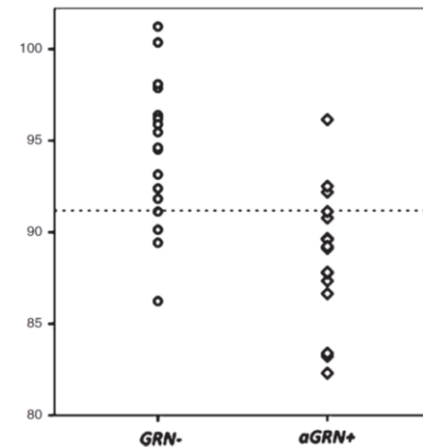
Mean age in *GRN* carriers = 40 ys  
 ≈ 20 years before disease onset



MRI - Cortical thickness changes in presymptomatic *GRN*+ over a 20-months follow-up period ( $p < 0.05$  corrected).



PET-FDG hypometabolism in *GRN*+ compared to *GRN*- at baseline ( $p < 0.001$  uncorrected).



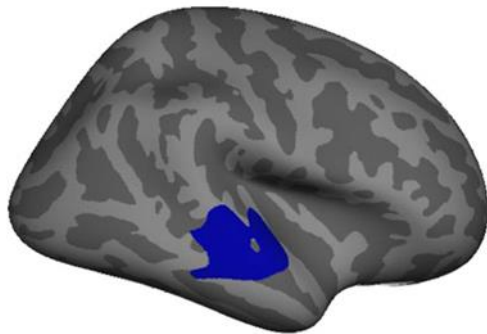
Plot of the adjusted values of [18F]FDG uptake in the cluster is reported.

# Is the temporal region an early marker of the presymptomatic stage?



## Distinctive age-related temporal cortical thinning in asymptomatic granulin gene mutation carriers

Fermin Moreno<sup>a,b,c,\*</sup>, Roser Sala-Llonch<sup>d,e,1</sup>, Myriam Barandiaran<sup>a,b,c</sup>, Raquel Sánchez-Valle<sup>e,f</sup>, Ainara Estanga<sup>b,c</sup>, David Bartrés-Faz<sup>d,e</sup>, Andone Sistiaga<sup>b,c,g</sup>, Ainhoa Alzualde<sup>b,c</sup>, Esther Fernández<sup>h</sup>, José Félix Martí Massó<sup>a,b,c</sup>, Adolfo López de Munain<sup>a,b,c</sup>, Begoña Indakoetxea<sup>a,b,c</sup>



Articles

## Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis

Jonathan D Rohrer, PhD, Jennifer M Nicholas, PhD, David M Cash, PhD, Prof John van Swieten, MD, Elise Dopper, MD, Lize Jiskoot, MSc, Rick van Minkelen, PhD, Prof Serge A Rombouts, PhD, M Jorge Cardoso, PhD, Shona Clegg, BSc, Miklos

*Lancet Neurol* 2015; 14: 253-62

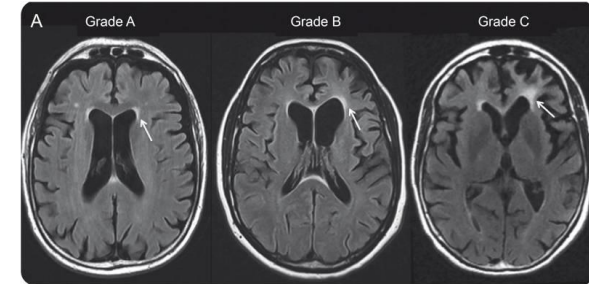
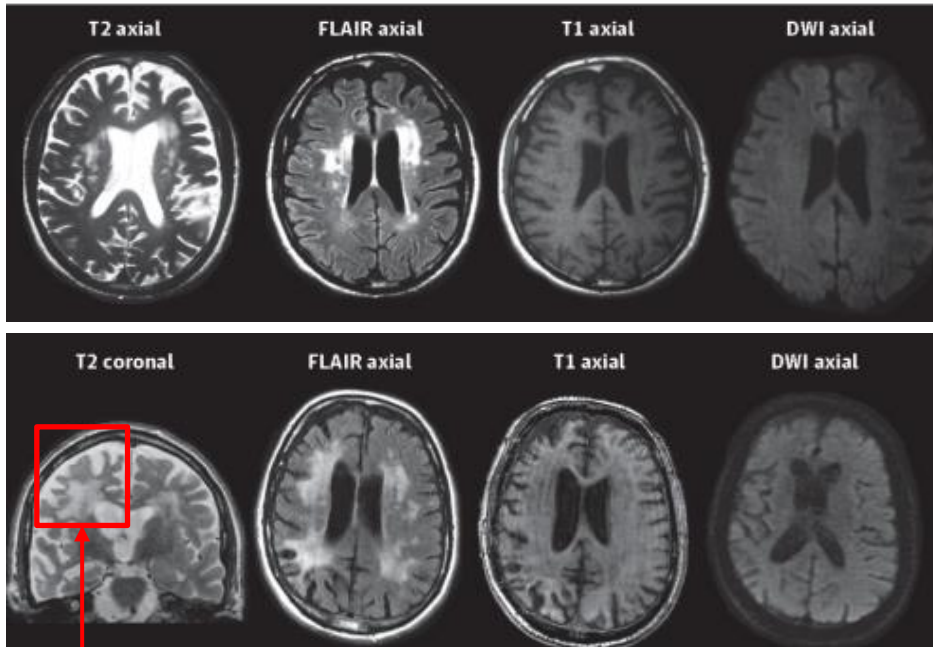
	-25	-20	-15	-10	-5	0	5	10
<b>Frontal</b>	0.3543	0.7745	0.5031	0.0522	0.0016	0.0001	<0.0001	<0.0001
<b>Temporal</b>	0.9473	0.5782	0.2101	0.0348	0.0049	0.0021	0.0024	0.0038
<b>Parietal</b>	0.8236	0.7587	0.2768	0.0361	0.0030	0.0008	0.0009	0.0013
<b>Occipital</b>	0.4961	0.6711	0.9823	0.5805	0.2502	0.1271	0.0938	0.0863
<b>Insula</b>	0.3702	0.1736	0.0471	0.0074	0.0019	0.0021	0.0049	0.0112



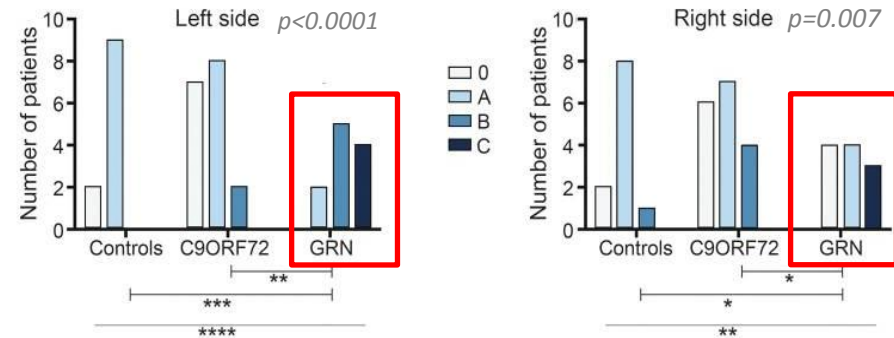
# Extensive white matter involvement in *GRN* carriers



*Le Ber et al., 2008; Caroppo et al., 2014 ; Ameer et al., 2016*



B. Grade of periventricular frontal WM lesions



- *Supra-tentorial/Frontal* > posterior
- *Hyper-T2 & FLAIR/HypoT1*
- *Normal diffusion & T2\**
- *Peri-ventricular/U-fibers/Confluent*

	controls	C9ORF72	GRN	p-values
n	11	17	11	
Gender, female (%)	45.4	29.4	58.3	.29
Age at MRI (ys)	62 (51-76)	61 (48-73)	63 (48-76)	.99
Age at onset (ys)	n.a.	56 (47-71)	57 (48-72)	.99
Disease duration (mths)	n.a.	36 (12-168)	36 (12-60)	.88

Collaborations: A. Bertrand & O. Colliot

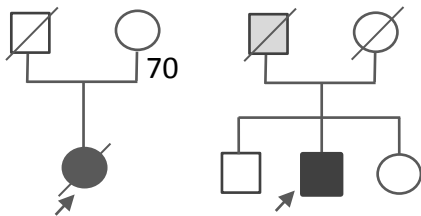


# Defining the phenotypic spectrum of *GRN* disease

## Loss of function mutations & pleiotropic effects

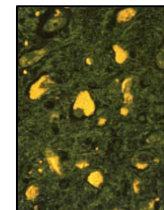
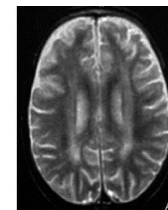
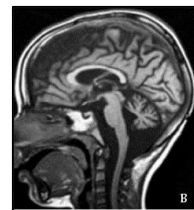
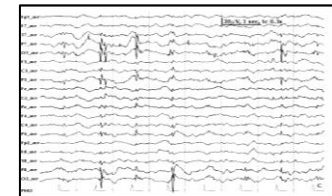
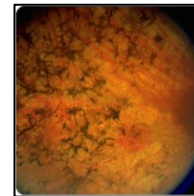


**Homozygous mutations lead to adult CLN-like phenotype**



Visual deficit (1/2)  
Cerebellar ataxia (2/2)  
Epilepsy (2/2)  
FTD (2/2)  
Skin biopsy (1/2)

**Ceroid lipofuscinosis (Batten disease)**



Portuguese family with the co-occurrence of frontotemporal lobar degeneration and neuronal ceroid lipofuscinosis phenotypes due to progranulin gene mutation

Maria R. Almeida<sup>1,2</sup>, Maria C. Macário<sup>3</sup>, Lina Ramos<sup>4</sup>, Inês Baldeiras<sup>4</sup>, Maria H. Ribeiro<sup>4</sup>, Isabel Santana<sup>1,2</sup>

Strikingly Different Clinicopathological Phenotypes Determined by Progranulin-Mutation Dosage

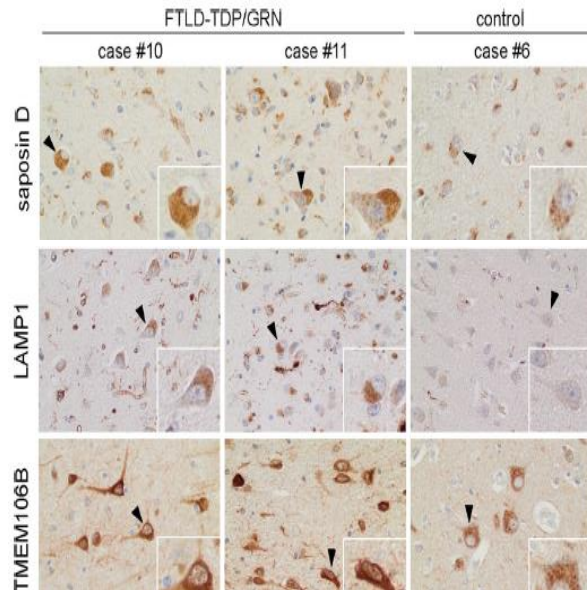
Katherine R. Smith,<sup>1,2</sup> John Damiano,<sup>3</sup> Silvana Franceschetti,<sup>4</sup> Stirling Carpenter,<sup>5</sup> Laura Canafoglia,<sup>6</sup> Michela Morbin,<sup>6</sup> Giacomina Rossi,<sup>6</sup> Davide Pareyson,<sup>7</sup> Sara E. Mole,<sup>8</sup> John F. Staropoli,<sup>9</sup> Katherine B. Sims,<sup>9</sup> Jada Lewis,<sup>10</sup> Wen-Lang Lin,<sup>11</sup> Dennis W. Dickson,<sup>11</sup> Hans-Henrik Dahl,<sup>3</sup> Melanie Bahlo,<sup>1,12</sup> and Samuel F. Berkovic<sup>5</sup>

- Pleiotropic effect of PGRN
- GRN mutations lead to both FTLN/CLN
- Lysosomal pathway

# Impaired lysosomal function in *GRN* disease

① FTLD-TDP/*GRN* patients have NCL-like pathology

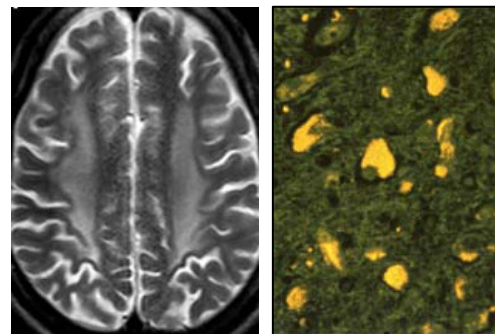
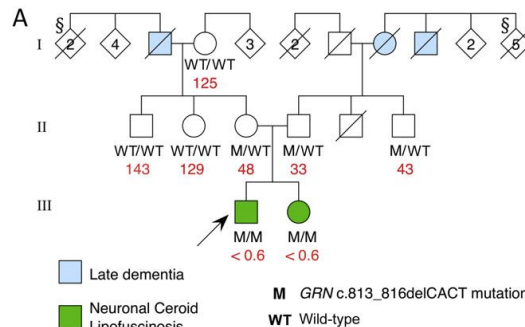
Increase of the major NCL storage components and of lysosomal proteins in brains of FTLD-TDP/*GRN* patients



② Patients with homozygous *GRN* mutations present with NCL

Strikingly Different Clinicopathological Phenotypes Determined by Progranulin-Mutation Dosage

Katherine R. Smith,<sup>1,2</sup> John Damiano,<sup>3</sup> Silvana Franceschetti,<sup>4</sup> Stirling Carpenter,<sup>5</sup> Laura Canafoglia,<sup>4</sup> Michela Morbin,<sup>6</sup> Giacomina Rossi,<sup>6</sup> Davide Pareyson,<sup>7</sup> Sara E. Mole,<sup>8</sup> John F. Staropoli,<sup>9</sup> Katherine B. Sims,<sup>9</sup> Jada Lewis,<sup>10</sup> Wen-Lang Lin,<sup>11</sup> Dennis W. Dickson,<sup>11</sup> Hans-Henrik Dahl,<sup>3</sup> Melanie Bahlo,<sup>1,12\*</sup> and Samuel F. Berkovic<sup>3,4</sup>



③ *GRN*  $-/-$  models recapitulate pathological features of FTLD-TDP and NCL



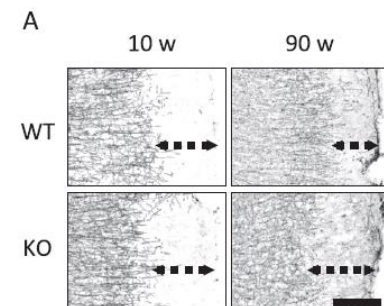
Possible involvement of lysosomal dysfunction in pathological changes of the brain in aged progranulin-deficient mice

*GRN*  $-/-$

Yoshinori Tanaka<sup>1,2</sup>, James K. Chambers<sup>3</sup>, Takashi Matsuwaki<sup>1</sup>, Keitaro Yamanouchi<sup>1</sup> and Masugi Nishihara<sup>1\*</sup>

PGRN deficiency leads to

- Impaired lysosomal function
- Lipofuscin accumulation in neurons & microglia
- Impaired myelination in the cerebral cortex
- Microglial activation & microgliosis
- TDP-43 accumulation in neurons

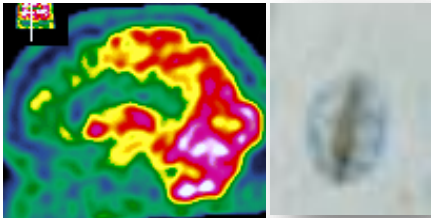




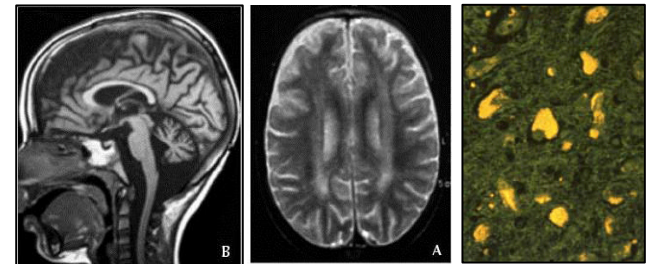
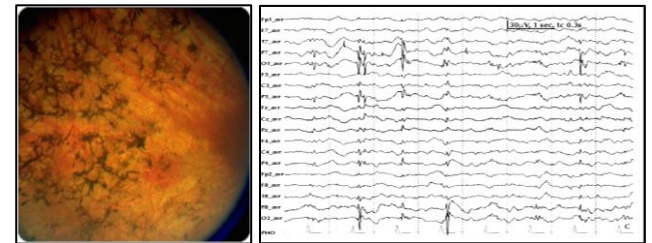
# GRN: loss of function mutations & pleiotropic effects



GRN haploinsufficiency  
lead to FTLD



Complete GRN loss lead to CLN  
Batten disease - CLN11

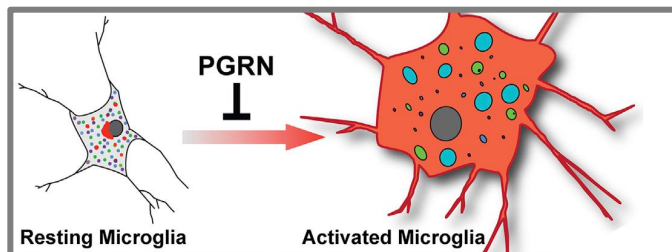
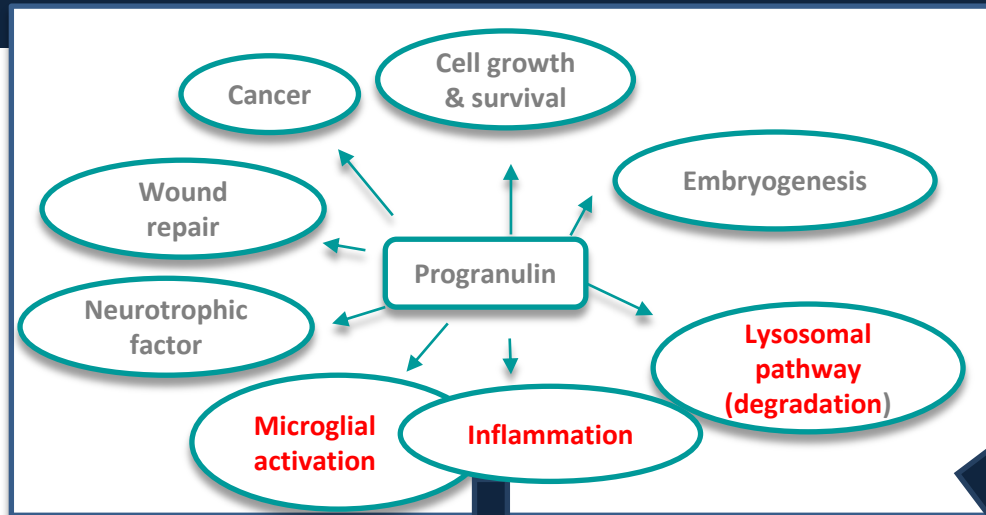


- Pleiotropic effect of PGRN
- GRN mutations lead to both FTLD/CLN
- Lysosomal pathway

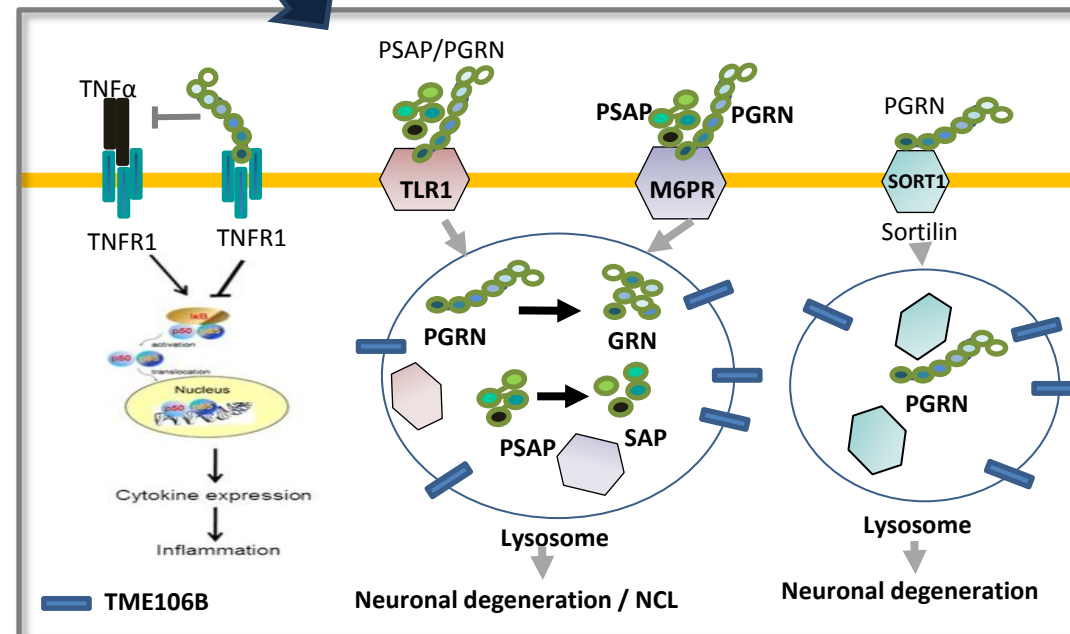


# Progranulin functions: Pleiotrophic factor

## GRN disease a lysosomal disease

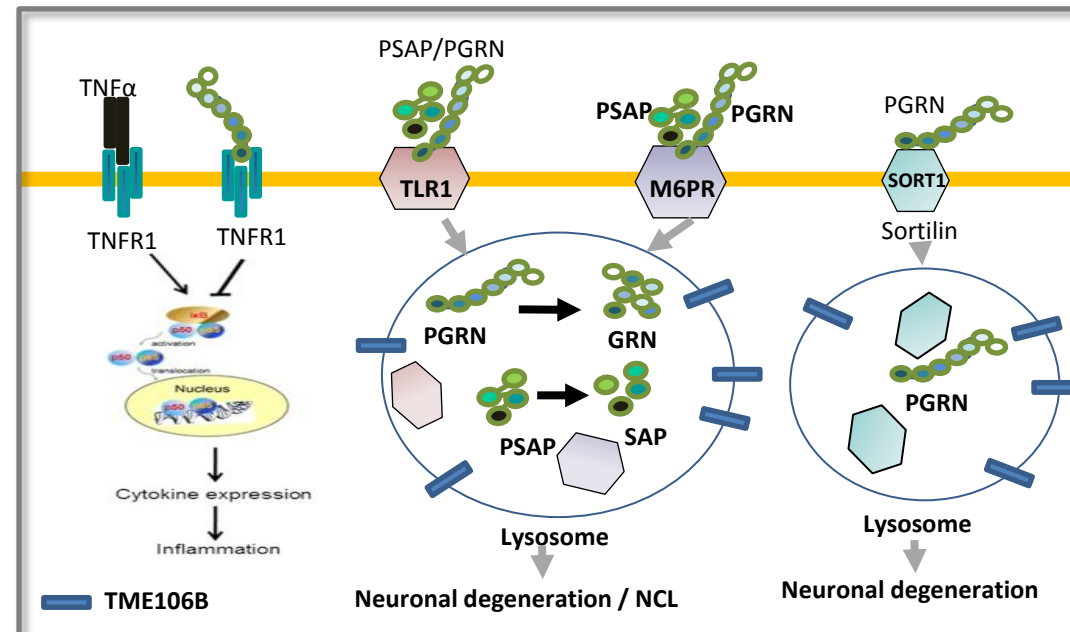
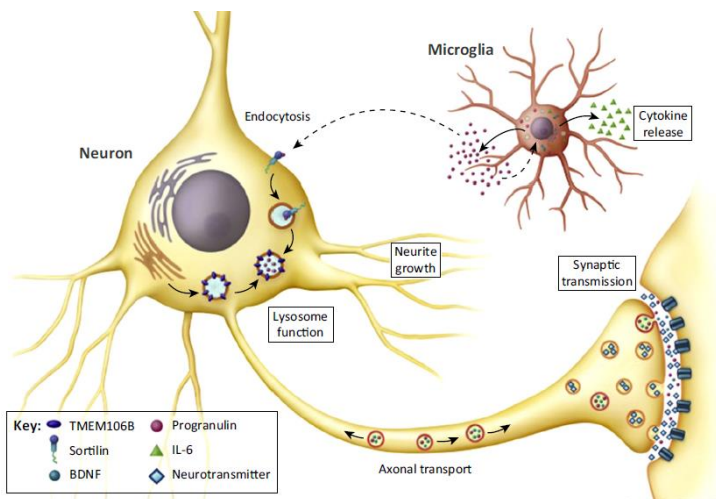
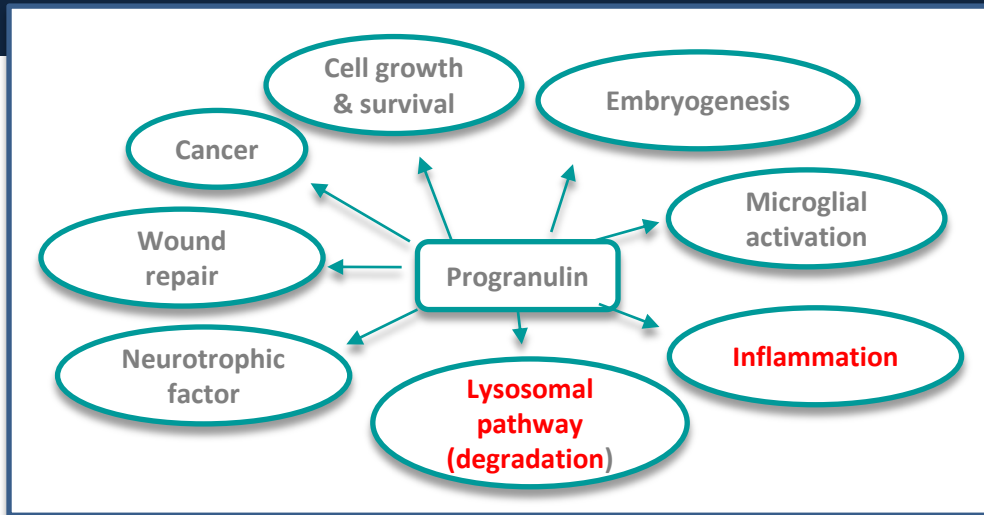


Adapted from Zhou et al., 2012



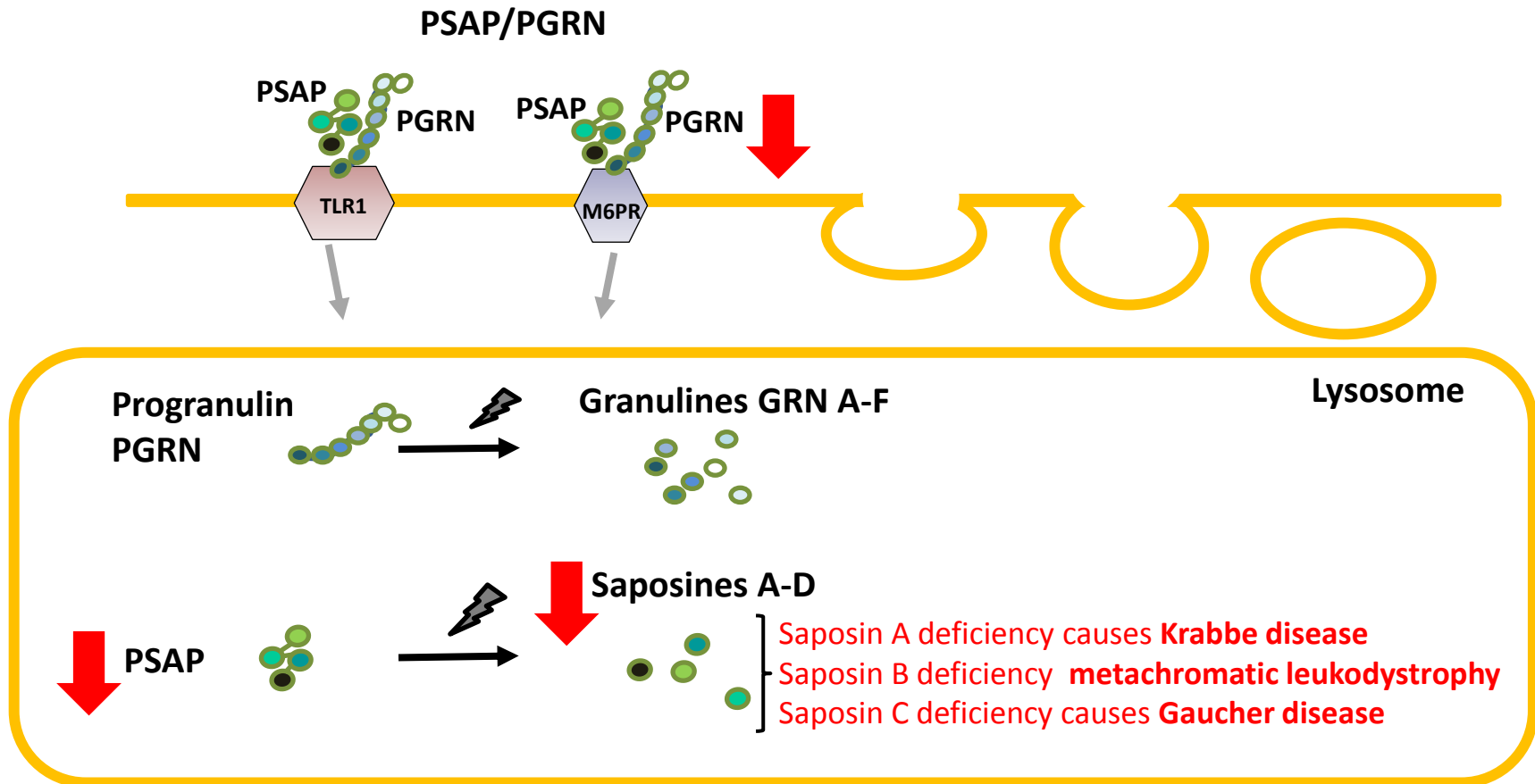
# Progranulin functions: Pleiotrophic factor

## GRN disease a lysosomal disease



# Progranulin might regulate PSAP processing & saposin function in lysosomes

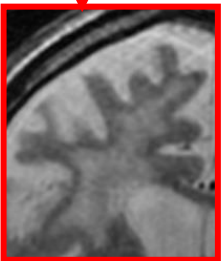
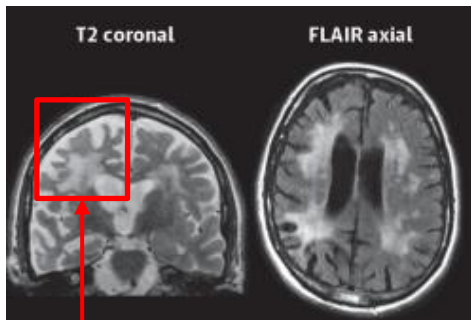
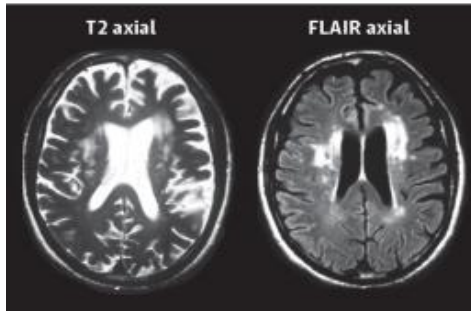
- Prosaposin facilitates lysosomal trafficking of progranulin
- Saposins serve as activator for sphingolipid degradation



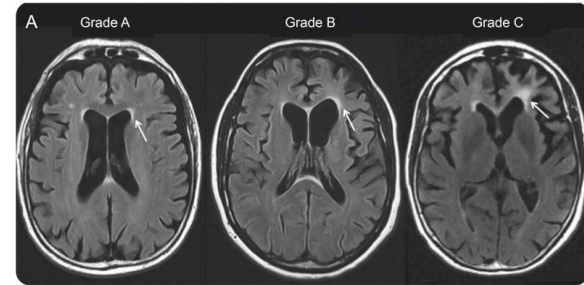
# Extensive white matter involvement in *GRN* carriers



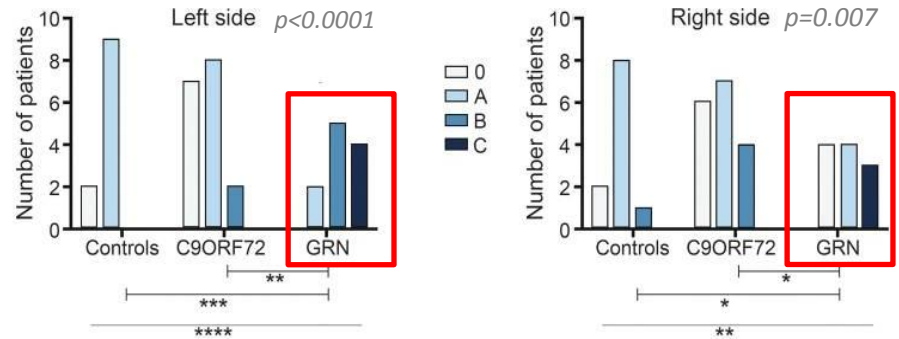
Le Ber et al., 2008; Caroppo et al., 2014 ; Ameer et al., 2016



- *Supra-tentorial/Frontal* > posterior
- *Hyper-T2 & FLAIR/HypoT1*
- *Normal diffusion & T2\**
- *Peri-ventricular/U-fibers/Confluent*

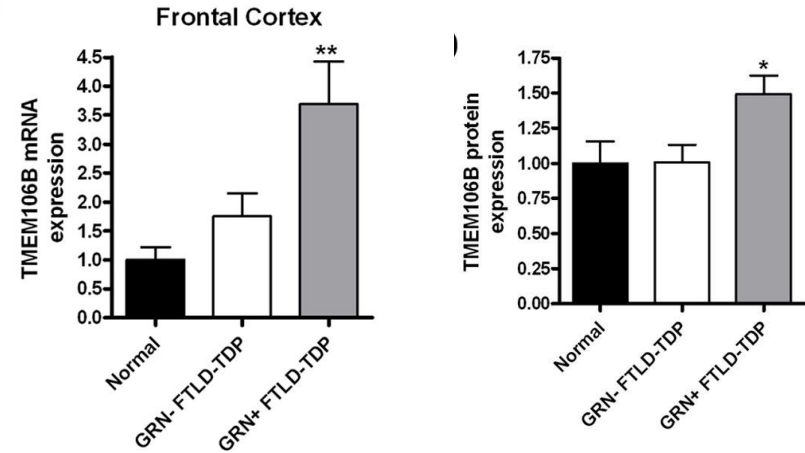
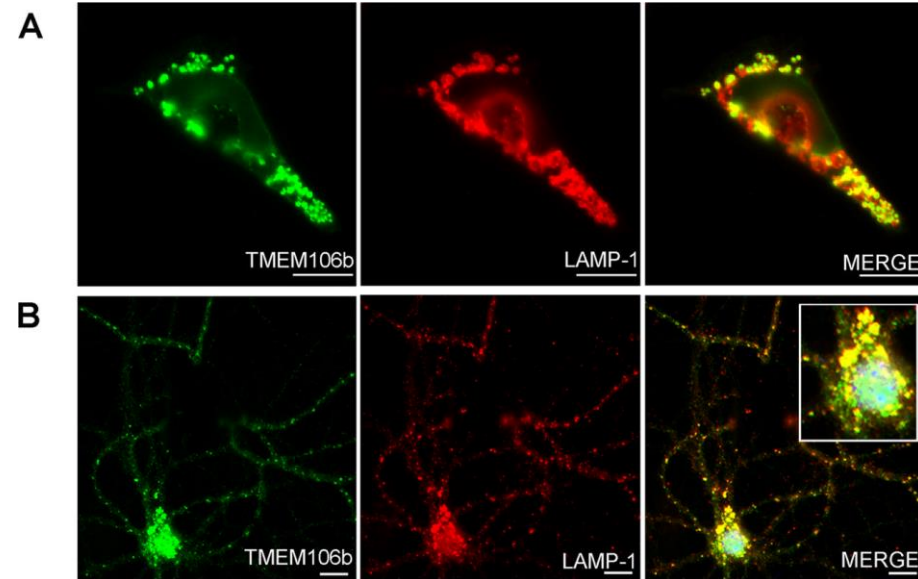


B. Grade of periventricular frontal WM lesions



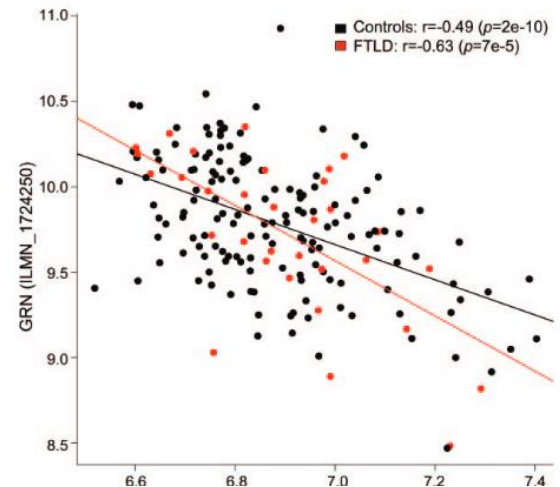
	controls	<i>C9ORF72</i>	<i>GRN</i>	<i>p</i> -values
n	11	17	11	
Gender, female (%)	45.4	29.4	58.3	.29
Age at MRI (ys)	62 (51-76)	61 (48-73)	63 (48-76)	.99
Age at onset (ys)	n.a.	56 (47-71)	57 (48-72)	.99
Disease duration (mths)	n.a.	36 (12-168)	36 (12-60)	.88

# TMEM106B is associated with late endosome/lysosome in neurons



**Over-expression of TMEM106B alters the compartmentalization of progranulin**

Figure 1 Peripheral blood *TMEM106B* and *GRN* mRNA expression levels in patients with FTL D and controls

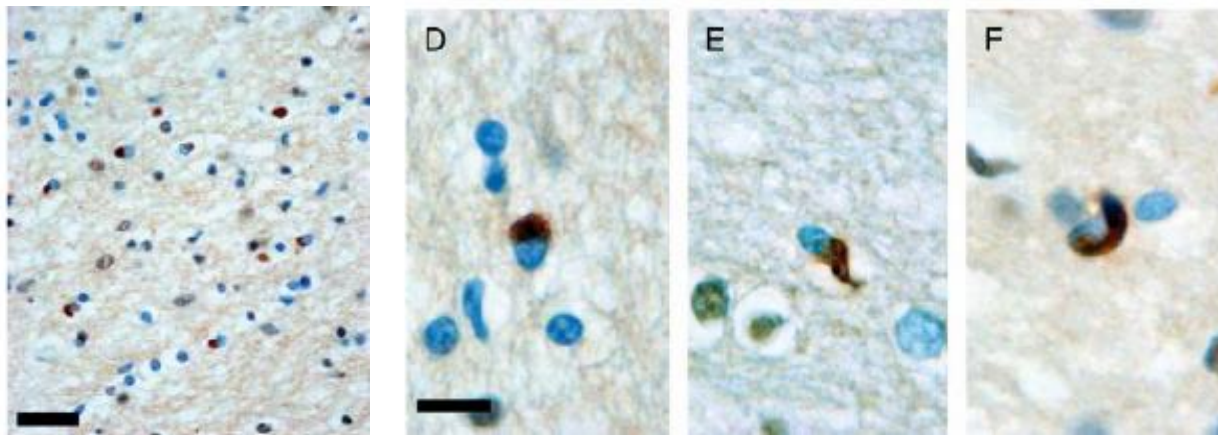




# Extensive White Matter Involvement in *GRN* carriers

## TDP-43-Positive White Matter Pathology in Frontotemporal Lobar Degeneration With Ubiquitin-Positive Inclusions

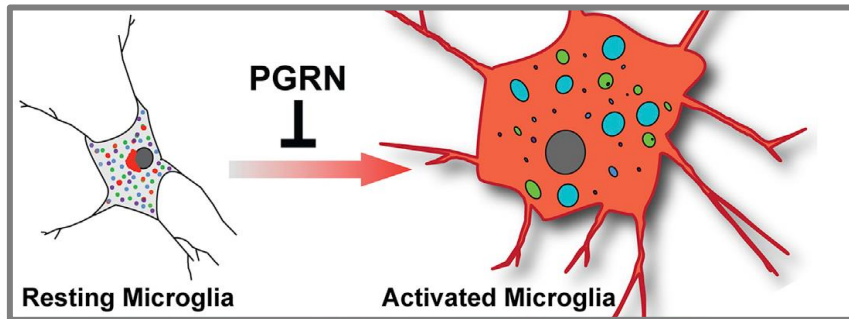
Manuela Neumann, MD, Linda K. Kwong, PhD, Adam C. Truax, BSc, Ben Vanmassenhove, MTA, Hans A. Kretschmar, MD, Vivianna M. Van Deerlin, MD, PhD, Christopher M. Clark, MD, Murray Grossman, MD, Bruce L. Miller, MD, John Q. Trojanowski, MD, PhD, and Virginia M.-Y. Lee, PhD



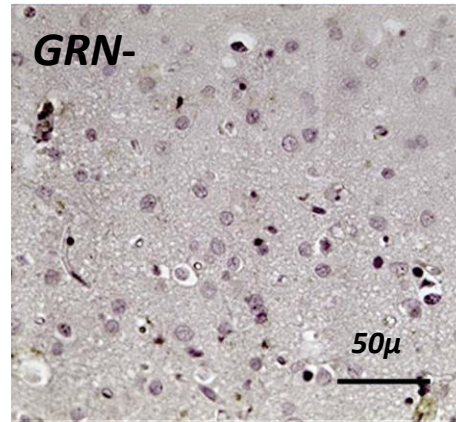
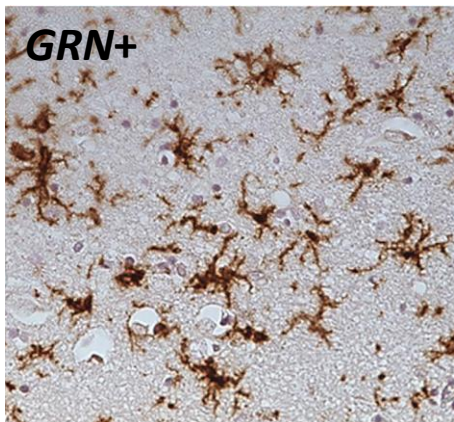
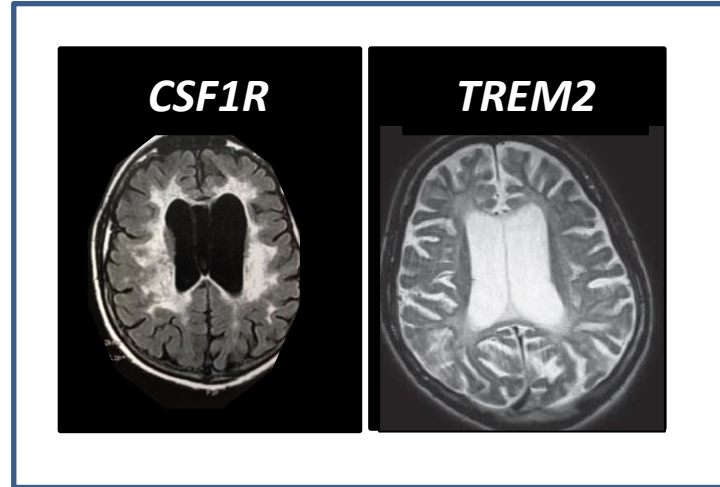




# Extensive White Matter Involvement in *GRN* carriers



Adapted from Zhou et al., 2012

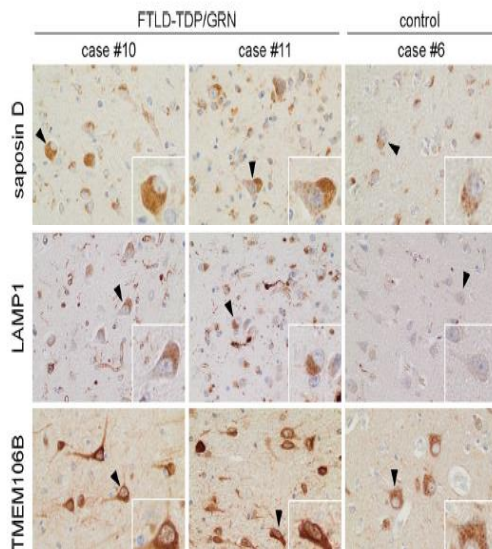


Adapted from Kim et al., 2016

# Impaired lysosomal function in *GRN* disease

① FTLD-TDP/*GRN* patients have NCL-like pathology

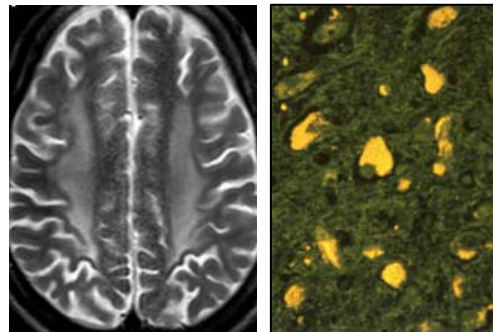
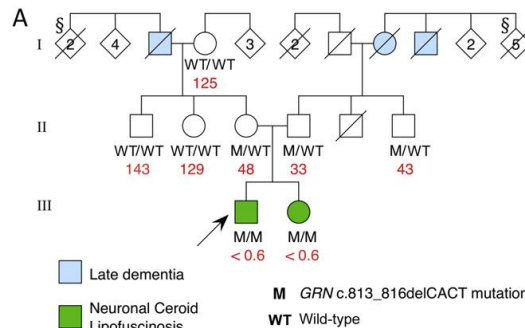
Increase of the major NCL storage components and of lysosomal proteins in brains of FTLD-TDP/*GRN* patients



② Patients with homozygous *GRN* mutations present with NCL

Strikingly Different Clinicopathological Phenotypes Determined by Progranulin-Mutation Dosage

Katherine R. Smith,<sup>1,2</sup> John Damiano,<sup>3</sup> Silvana Franceschetti,<sup>4</sup> Stirling Carpenter,<sup>5</sup> Laura Canafoglia,<sup>4</sup> Michela Morbin,<sup>6</sup> Giacomina Rossi,<sup>6</sup> Davide Pareyson,<sup>7</sup> Sara E. Mole,<sup>8</sup> John F. Staropoli,<sup>9</sup> Katherine B. Sims,<sup>9</sup> Jada Lewis,<sup>10</sup> Wen-Lang Lin,<sup>11</sup> Dennis W. Dickson,<sup>11</sup> Hans-Henrik Dahl,<sup>3</sup> Melanie Bahlo,<sup>1,12\*</sup> and Samuel E. Berkovic<sup>3,4</sup>



③ *GRN* <sup>-/-</sup> models recapitulate pathological features of FTLD-TDP and NCL



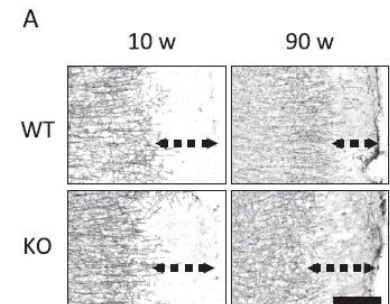
Possible involvement of lysosomal dysfunction in pathological changes of the brain in aged progranulin-deficient mice

*GRN* <sup>-/-</sup>

Yoshinori Tanaka<sup>1,2</sup>, James K. Chambers<sup>3</sup>, Takashi Matsuwaki<sup>1</sup>, Keitaro Yamanouchi<sup>1</sup> and Masugi Nishihara<sup>1\*</sup>

PGRN deficiency leads to

- Impaired lysosomal function
- Lipofuscin accumulation in neurons & microglia
- Impaired myelination in the cerebral cortex
- Microglial activation & microgliosis
- TDP-43 accumulation in neurons





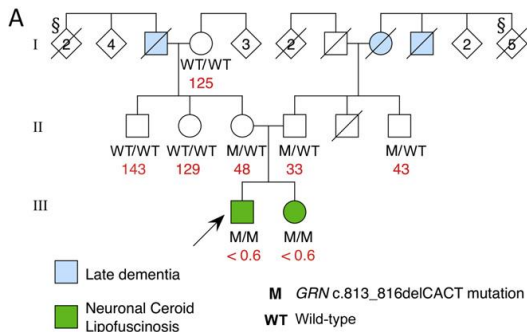
# Extensive White Matter Involvement in *GRN* carriers

## GRN disease is also a lysosomal disorder

### Strikingly Different Clinicopathological Phenotypes Determined by Progranulin-Mutation Dosage

Katherine R. Smith,<sup>1,2</sup> John Damiano,<sup>3</sup> Silvana Franceschetti,<sup>4</sup> Stirling Carpenter,<sup>5</sup> Laura Canafoglia,<sup>4</sup> Michela Morbin,<sup>6</sup> Giacomina Rossi,<sup>6</sup> Davide Pareyson,<sup>7</sup> Sara E. Mole,<sup>8</sup> John F. Staropoli,<sup>9</sup> Katherine B. Sims,<sup>9</sup> Jada Lewis,<sup>10</sup> Wen-Lang Lin,<sup>11</sup> Dennis W. Dickson,<sup>11</sup> Hans-Henrik Dahl,<sup>3</sup> Melanie Bahlo,<sup>1,12,\*</sup> and Samuel E. Berkovic<sup>3,\*</sup>

p.Thr272Serfs\*10



### Possible involvement of lysosomal dysfunction in pathological changes of the brain in aged progranulin-deficient mice

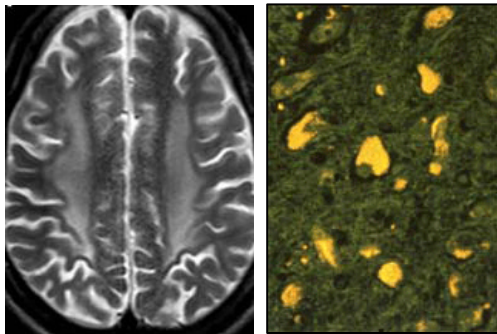
Yoshinori Tanaka<sup>1,2</sup>, James K Chambers<sup>3</sup>, Takashi Matsuwaki<sup>1</sup>, Keitaro Yamanouchi<sup>1</sup> and Masugi Nishihara<sup>1\*</sup>



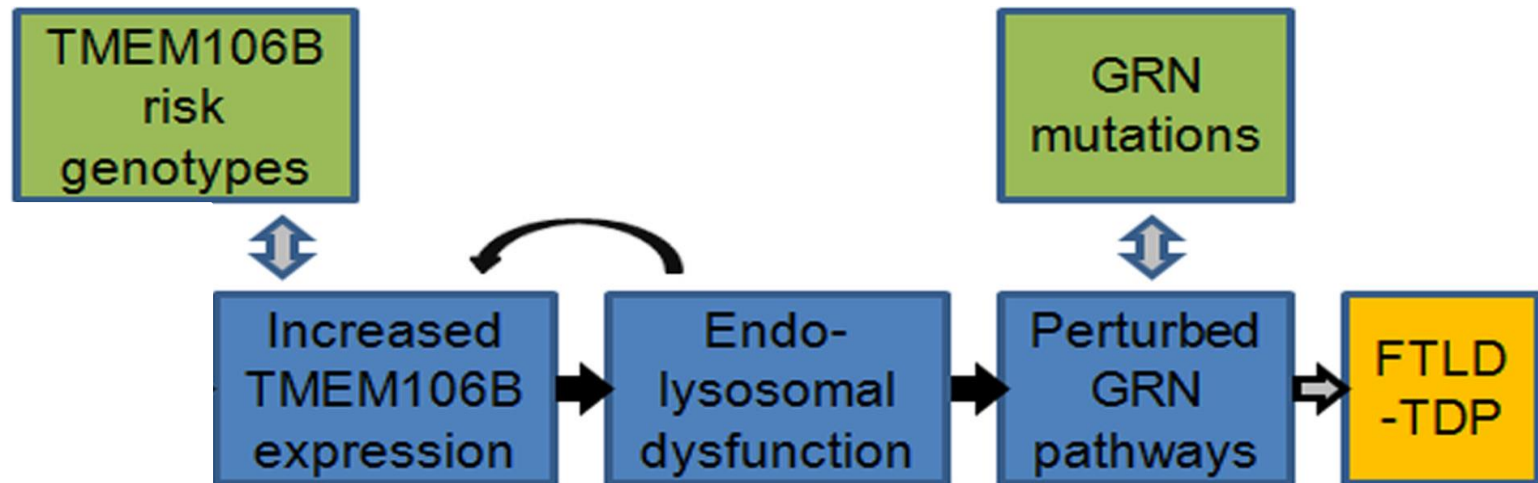
### Accelerated Lipofuscinosis and Ubiquitination in Granulin Knockout Mice Suggest a Role for Progranulin in Successful Aging

Zeshan Ahmed,<sup>\*</sup> Hong Sheng,<sup>\*</sup> Ya-fei Xu,<sup>\*</sup> Wen-Lang Lin,<sup>\*</sup> Amy E. Innes,<sup>\*</sup> Jennifer Gass,<sup>\*</sup> Xin Yu,<sup>\*</sup> Harold Hou,<sup>\*</sup> Shuichi Chiba,<sup>†</sup> Keitaro Yamanouchi,<sup>†</sup> Malcolm Leissring,<sup>\*</sup> Leonard Petrucelli,<sup>\*</sup> Masugi Nishihara,<sup>†</sup> Michael L. Hutton,<sup>\*</sup> Eileen McGowan,<sup>\*</sup> Dennis W. Dickson,<sup>\*</sup> and Jada Lewis<sup>\*</sup>

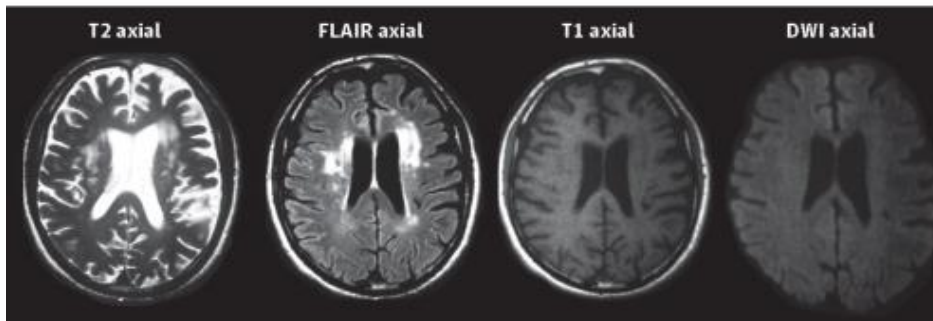
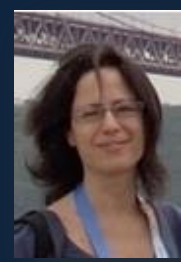
associated with aging and cellular decline in humans and animal models. Our data suggests that PGRN plays a key role in maintaining neuronal function during aging and supports the notion that PGRN is a trophic factor essential for long-term neuronal survival. (*Am J Pathol* 2010, 177:311–324; DOI: 10.2353/ajpath.2010.090915)



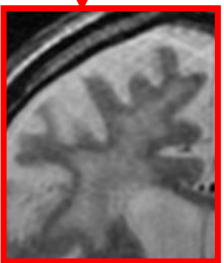
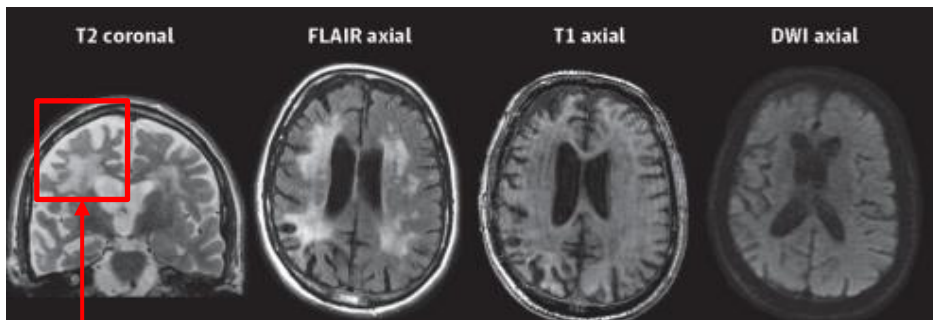
# Hypothetical model of causes and effects of TMEM106B over-expression in FTLD-TDP



# Extensive white matter involvement in *GRN* carriers



*Le Ber et al., 2008; Caroppo et al., 2014 ; Ameer et al., 2016*

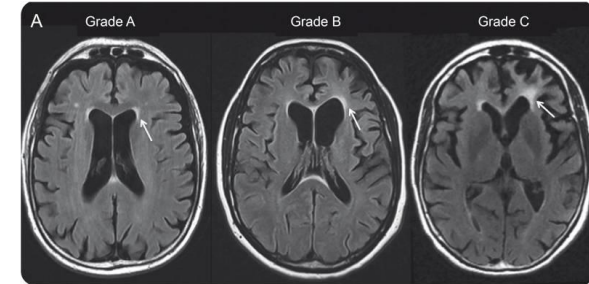
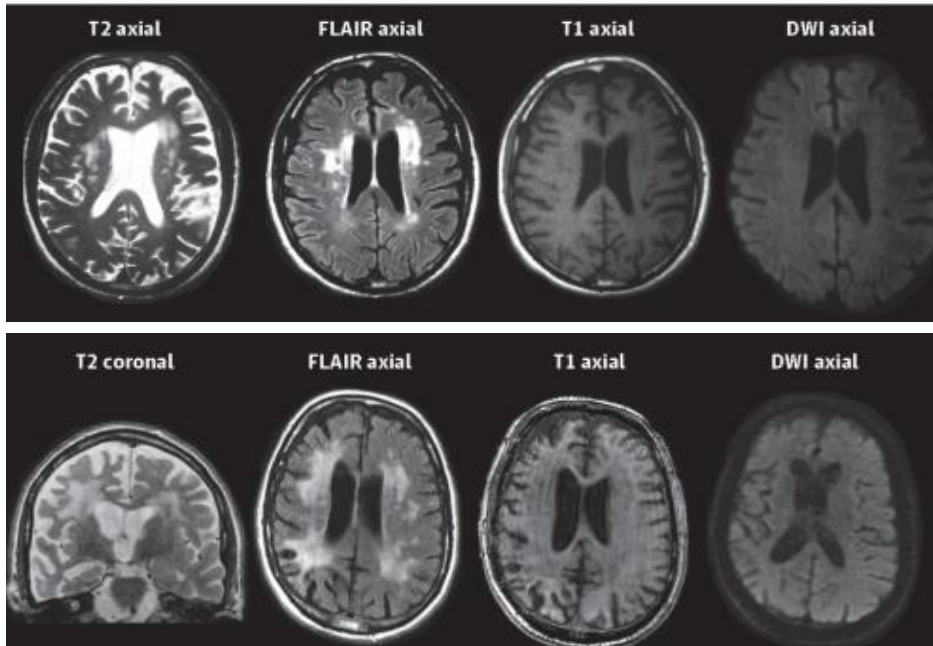


- *Supra-tentorial/Frontal > posterior*
- *Hyper-T2 & FLAIR/HypoT1*
- *Normal diffusion*
- *Peri-ventricular/U-fibers/Confluent*

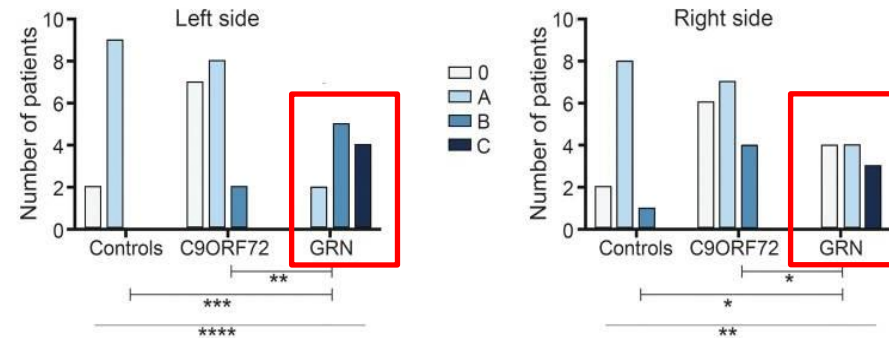


# Extensive white matter involvement in *GRN* carriers

*Le Ber et al., 2008; Caroppo et al., 2014 ; Ameur et al., 2016*



B. Grade of periventricular frontal WM lesions



**Clinical/Scientific Notes**

Fatima Ameur, MD  
 Olivier Colliot, PhD  
 Paola Caroppo, MD, PhD  
 Sebastian Sierber

**WHITE MATTER LESIONS IN FTLD: DISTINCT PHENOTYPES CHARACTERIZE GRN AND C9ORF72 MUTATIONS**  
[OPEN](#)

of sex and symptoms between the 3 groups were assessed using the  $\chi^2$  test; other comparisons were assessed using the Kruskal-Wallis test and Dunn post hoc test (when comparing 3 groups) or the Mann-

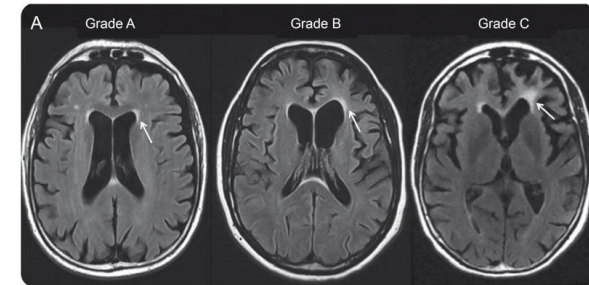
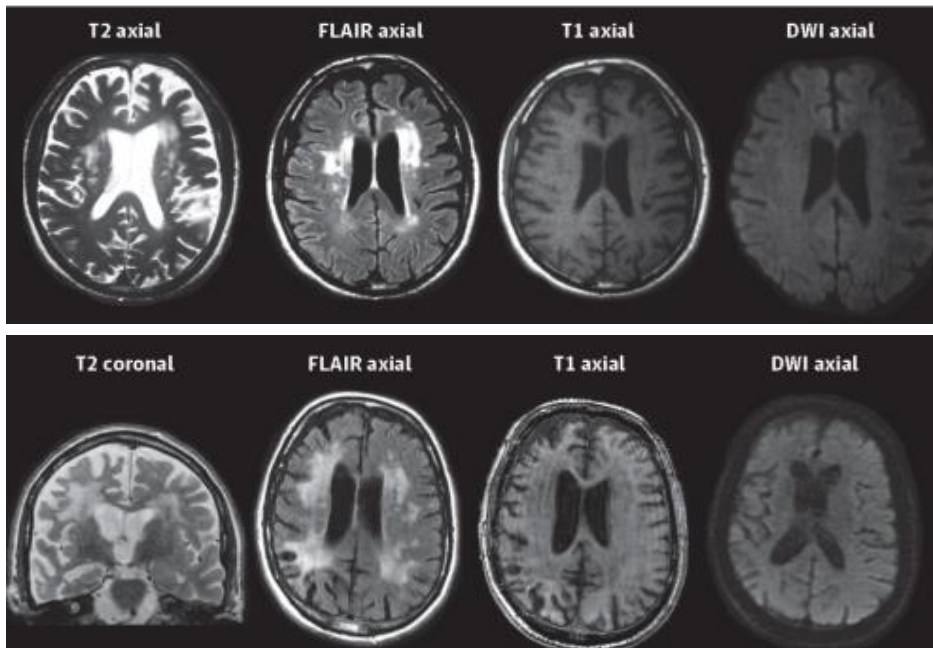
	controls	<i>C9ORF72</i>	<i>GRN</i>	<i>p</i> -values
n	11	17	11	
Gender, female (%)	45.4	29.4	58.3	.29
Age at MRI (ys)	62 (51-76)	61 (48-73)	63 (48-76)	.99
Age at onset (ys)	n.a.	56 (47-71)	57 (48-72)	.99
Disease duration (mths)	n.a.	36 (12-168)	36 (12-60)	.88

Collaboration A. Bertrand, O. Colliot

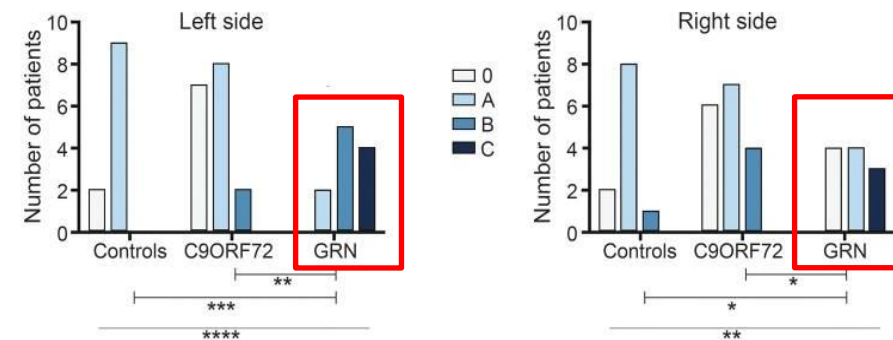


# Extensive white matter involvement in *GRN* carriers

*Le Ber et al., 2008; Caroppo et al., 2014 ; Ameur et al., 2016*



B. Grade of periventricular frontal WM lesions



- *Microglial activation & neurionflammation*
- *WM TDP-43 inclusions in oligodendrocytes*
- *Lysosomal dysfunction (SAPS)*

	controls	<i>C9ORF72</i>	<i>GRN</i>	<i>p</i> -values
n	11	17	11	
Gender, female (%)	45.4	29.4	58.3	.29
Age at MRI (ys)	62 (51-76)	61 (48-73)	63 (48-76)	.99
Age at onset (ys)	n.a.	56 (47-71)	57 (48-72)	.99
Disease duration (mths)	n.a.	36 (12-168)	36 (12-60)	.88



# Increase of the major NCL storage components and of lysosomal proteins in brains of FTLD-TDP/GRN patients.



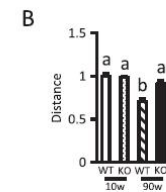
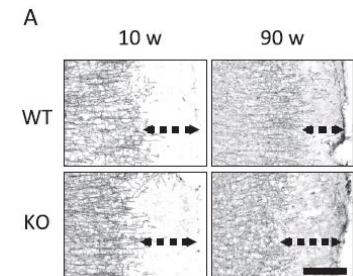
*GRN*  $-/-$

## Possible involvement of lysosomal dysfunction in pathological changes of the brain in aged progranulin-deficient mice

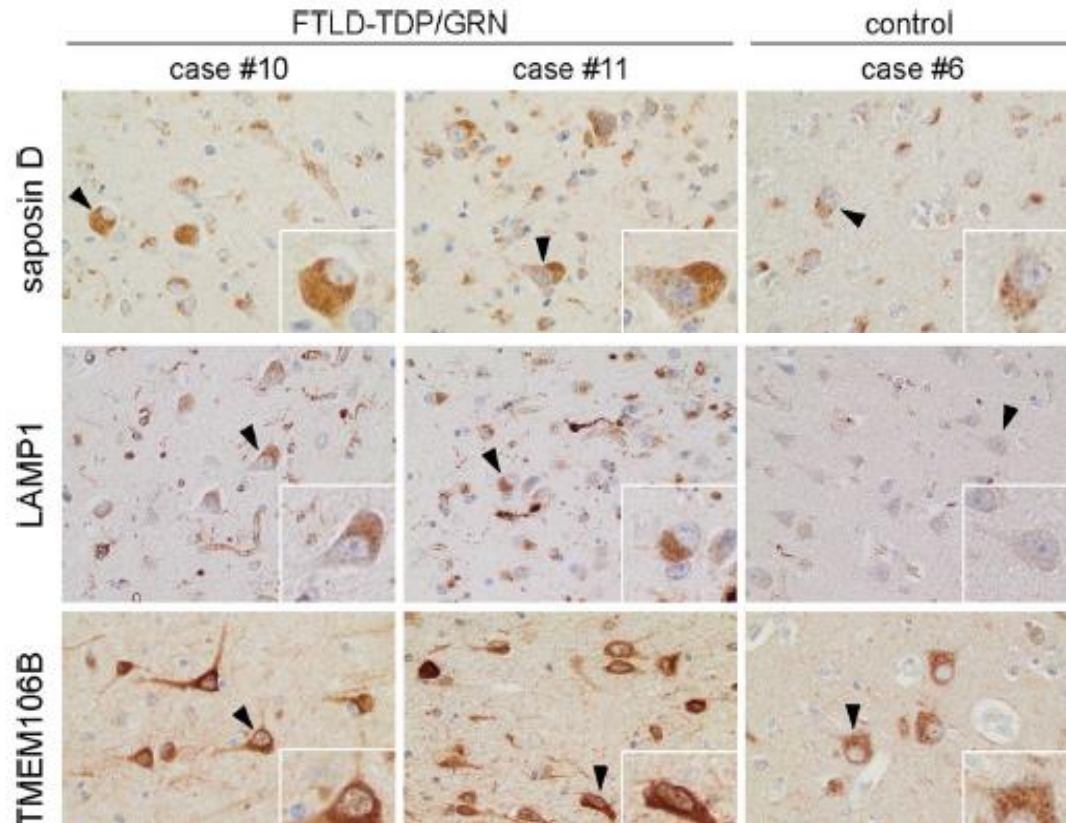
Yoshinori Tanaka<sup>1,2</sup>, James K Chambers<sup>3</sup>, Takashi Matsuwaki<sup>1</sup>, Keitaro Yamanouchi<sup>1</sup> and Masugi Nishihara<sup>1\*</sup>

PGRN deficiency leads to

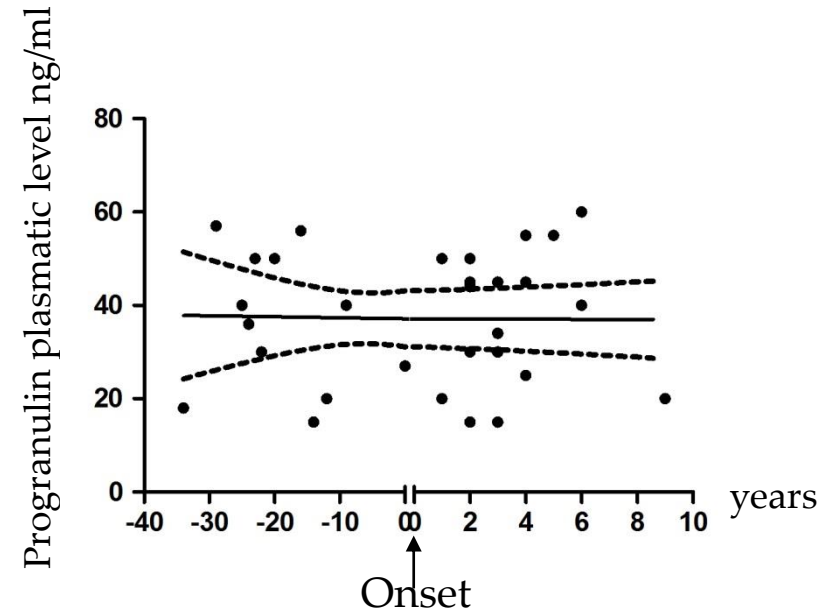
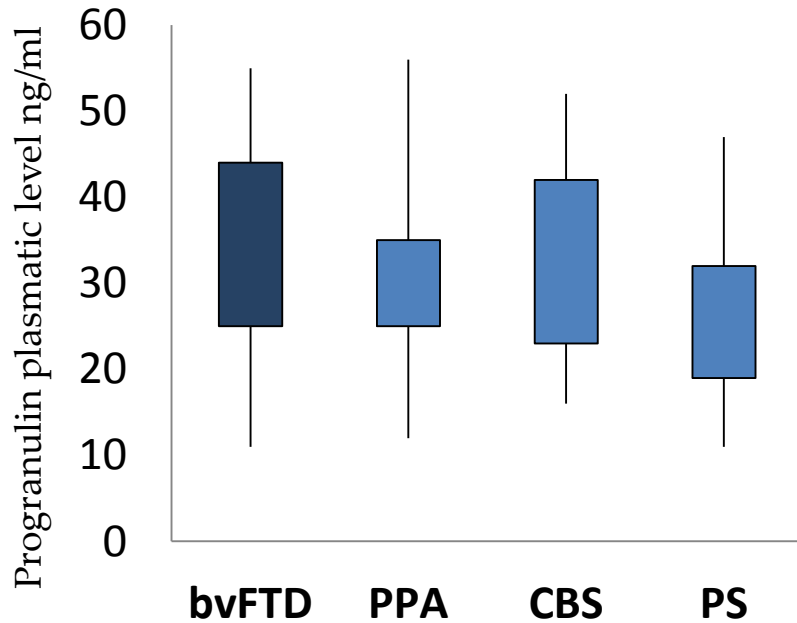
- Impaired lysosomal function
- Lipofuscin accumulation in neurons & microglia
- Impaired myelination in the cerebral cortex
- Microglial activation & microgliosis
- TDP-43 accumulation in neurons



# Increase of the major NCL storage components and of lysosomal proteins in brains of FTLD-TDP/GRN patients.



# In search of modifiers in FTLD: State of the art



- **Plasmatic progranulin is not predictive of the phenotype**
- ***TMEM106B* rs1990622 is also excluded as a modifier (Lattante *et al.* 2014)**



Brief communication

Defining the association of *TMEM106B* variants among frontotemporal lobar degeneration patients with *GRN* mutations and *C9orf72* repeat expansions

Serena Lattante<sup>a</sup>, Isabelle Le Ber<sup>a,b</sup>, Daniela Galimberti<sup>c</sup>, Maria Serpente<sup>c</sup>, Sophie Rivaud-Péchoix<sup>a</sup>, Agnès Camuzat<sup>a</sup>, Fabienne Clot<sup>b,d</sup>, Chiara Fenoglio<sup>c</sup>, The French research network on FTLD and FTLD-ALS<sup>1</sup>, Elio Scarpini<sup>c</sup>, Alexis Brice<sup>a,d</sup>, Edor Kabashi<sup>a,\*</sup>



No effect on onset age of (Cruts, 2011)

- ApoE genotype
- TAU haplotype
- Normal GRN allele
- *C9orf72* size alleles
- *TMEM106B* rs1990622



# WES in 51 unresolved families

## Work In Progress

LoF in 2  
families

**TBK1**

**SLC1A7**

**RMI1**

*TBK1:*

*Freischmidt et al. Nature neuroscience 2015 (ALS-FTD)*

*Cirulli et al. Science 2015 (ALS)*

Not expressed in brain

Not found by Sanger sequencing

LoF in 1  
family  
+  
Missense in  
1 family at  
least

**RBM12B**

**PPP1R21**

**OBSL1**

**MDN1**

**DFNA5**

**CNNM1**

**SIGIRR**

**RNF213**

**ZNF253**

**ARHGAP8**

**TRMT44**

**HYDIN**

**SOWAHC**

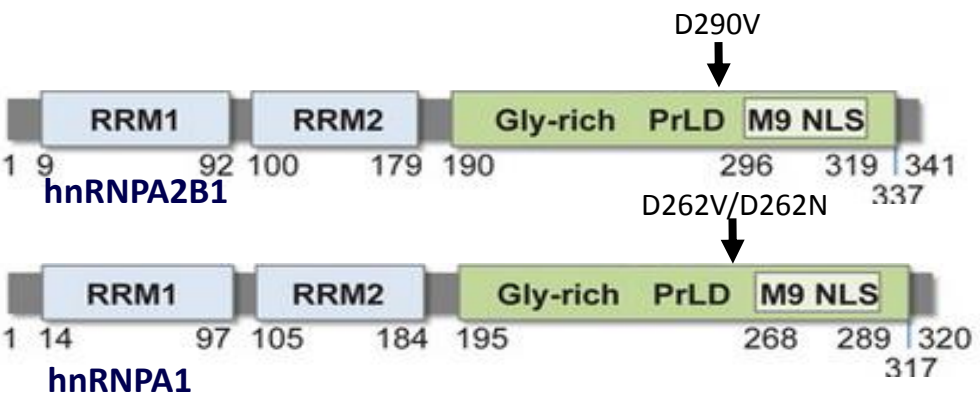
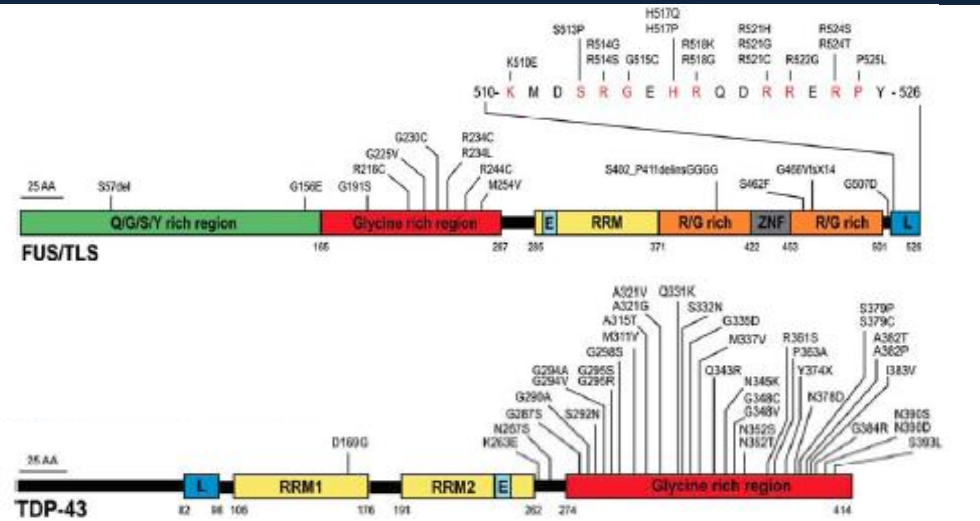
**MEGF8**

**SNRNP70**

# hnRNPA2B1: a novel Prion-like protein in FTLN/ALS disease ?

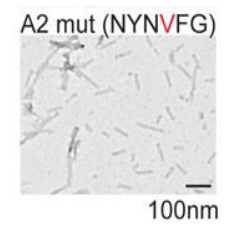
## PrLD proteins

Gene	PrLD rank among all proteins	PrLD Score
FUS	13	37.6
TAF15	22	33.2
EWSR1	25	32.4
HNRPD	28	31.5
HNRNP	30	30.6
HNRNPA2B1	32	29.9
HNRNPA1	38	28.2
HNRNPAB	39	27.3
HNRNPA3	41	27.2
TARDBP	43	26.5
TIA1	55	23.2
HNRNPA1L2	57	22.8
HNRNPH1	63	22.3
AC021224.2	68	21.6
SFPQ	79	20.8
HNRNPA0	81	20.6
HNRNPH2	98	17.5
RBM14	117	16.1
CSTF2	122	15.7
AC021593.2	124	15.4
DAZ3	136	14.6
DAZ1	143	14.1
DAZ2	143	14.1
DAZ4	143	14.1
CSTF2T	148	14
HNRNPH3	147	14
TIAL1	158	13.5
RBM33	172	12.9
CELF4	176	12.8
DAZAP1	198	11.7
PSPC1	226	10



**Mutations in prion-like domains in hnRNA2B1 and hnRNA1 cause multisystem proteinopathy and ALS**

Hong Joo Kim<sup>1\*</sup>, Nam Chul Kim<sup>1\*</sup>, Yong-Dong Wang<sup>2\*</sup>, Emily A. Scarborough<sup>3\*</sup>, Jennifer Moore<sup>4\*</sup>, Zamia Diaz<sup>5\*</sup>, Kyle S. MacLea<sup>6</sup>, Brian Freibaum<sup>7</sup>, Songqing Li<sup>8</sup>, Amandine Mollereux<sup>9</sup>, Anderson P. Kanagaraj<sup>10</sup>, Robert Carter<sup>11</sup>, Kevin B. Boylan<sup>12</sup>, Aleksandra M. Wojtas<sup>13</sup>, Rosa Rademakers<sup>14</sup>, Jack L. Pinkus<sup>15</sup>, Steven A. Greenberg<sup>16</sup>, John Q. Trojanowski<sup>17</sup>, Bryan J. Traynor<sup>18</sup>, Bradley N. Smith<sup>19</sup>, Simon Topp<sup>20</sup>, Athina-Soragia Gkazis<sup>21</sup>, Jack Miller<sup>22</sup>, Christopher E. Shaw<sup>23</sup>, Michael Kottros<sup>24</sup>, Janbernd Kirschner<sup>25</sup>, Alan Pestronk<sup>26</sup>, Yun R. Li<sup>27</sup>, Alice Flynn Ford<sup>28</sup>, Aaron D. Gitler<sup>29</sup>, Michael Benatar<sup>30</sup>, Oliver D. King<sup>31</sup>, Virginia E. Kimonis<sup>32</sup>, Eric D. Ross<sup>33</sup>, Conrad C. Welsh<sup>34</sup>, James Shorter<sup>35</sup> & J. Paul Taylor<sup>36</sup>





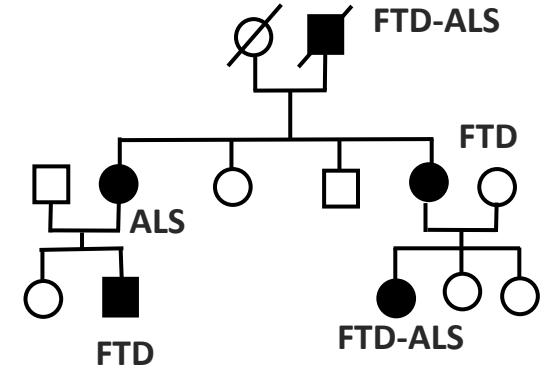
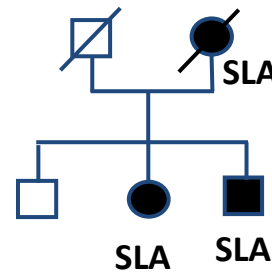
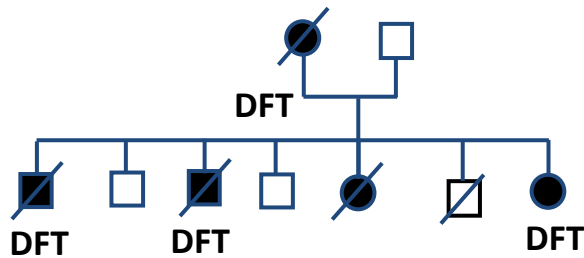
# *c9orf72*: Un lien génétique majeur entre DLFT et SLA

## A Hexanucleotide Repeat Expansion in *C9ORF72* Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD

Alan E. Renton,<sup>1,38</sup> Elisa Majounie,<sup>2,38</sup> Adrian Waite,<sup>3,38</sup> Javier Simón-Sánchez,<sup>4,5,38</sup> Sara Rollinson,<sup>6,38</sup> J. Raphael Gibbs,<sup>7,8,38</sup> Jennifer C. Schymick,<sup>1,38</sup> Hannu Laaksovirta,<sup>9,38</sup> John C. van Swieten,<sup>4,5,38</sup> Liisa Myllykangas,<sup>10</sup> Hannu Kalimo,<sup>10</sup> Anders Paetau,<sup>10</sup> Yevgeniya Abramzon,<sup>1</sup> Anne M. Remes,<sup>11</sup> Alice Kaganovich,<sup>12</sup> Sonja W. Scholz,<sup>2,13,14</sup> Jamie Duckworth,<sup>7</sup> Jinhui Ding,<sup>7</sup> Daniel W. Harmer,<sup>15</sup> Dena G. Hernandez,<sup>2,8</sup> Janel O. Johnson,<sup>1,8</sup> Kin Mok,<sup>8</sup> Mina Ryten,<sup>8</sup> Danyah Trabzuni,<sup>9</sup> Rita J. Guerreiro,<sup>8</sup> Richard W. Orrell,<sup>16</sup> James Neal,<sup>17</sup> Alex Murray,<sup>18</sup> Justin Pearson,<sup>9</sup> Iris E. Jansen,<sup>4</sup> David Sondervan,<sup>9</sup> Harro Seelaar,<sup>5</sup> Derek Blake,<sup>3</sup> Kate Young,<sup>9</sup> Nicola Halliwell,<sup>9</sup> Janis Bennion Callister,<sup>6</sup> Greg Toulson,<sup>6</sup> Anna Richardson,<sup>19</sup> Alex Gerhard,<sup>19</sup> Julie Snowden,<sup>19</sup> David Mann,<sup>19</sup> David Neary,<sup>19</sup> Michael A. Nalls,<sup>2</sup> Terhi Peuralinna,<sup>9</sup> Lilja Jansson,<sup>9</sup> Veli-Matti Isoviita,<sup>9</sup> Anna-Lotta Kaivorinne,<sup>11</sup> Maarit Hölttä-Vuori,<sup>20</sup> Elna Ikonen,<sup>20</sup> Raimo Sulkava,<sup>21</sup>

## Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of *C9ORF72* Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS

Mariely DeJesus-Hernandez,<sup>1,10</sup> Ian R. Mackenzie,<sup>2,10,\*</sup> Bradley F. Boeve,<sup>3</sup> Adam L. Boxer,<sup>4</sup> Matt Baker,<sup>1</sup> Nicola J. Rutherford,<sup>1</sup> Alexandra M. Nicholson,<sup>1</sup> NiCole A. Finch,<sup>1</sup> Heather Flynn,<sup>5</sup> Jennifer Adamson,<sup>1</sup> Naomi Kouri,<sup>1</sup> Aleksandra Wojtas,<sup>1</sup> Pheth Sengdy,<sup>6</sup> Ging-Yuek R. Hsiung,<sup>6</sup> Anna Karydas,<sup>4</sup> William W. Seeley,<sup>4</sup> Keith A. Josephs,<sup>3</sup> Giovanni Coppola,<sup>7</sup> Daniel H. Geschwind,<sup>7</sup> Zbigniew K. Wszolek,<sup>8</sup> Howard Feldman,<sup>6,9</sup> David S. Knopman,<sup>3</sup> Ronald C. Petersen,<sup>3</sup> Bruce L. Miller,<sup>4</sup> Dennis W. Dickson,<sup>1</sup> Kevin B. Boylan,<sup>8</sup> Neill R. Graff-Radford,<sup>8</sup> and Rosa Rademakers<sup>1,\*</sup>



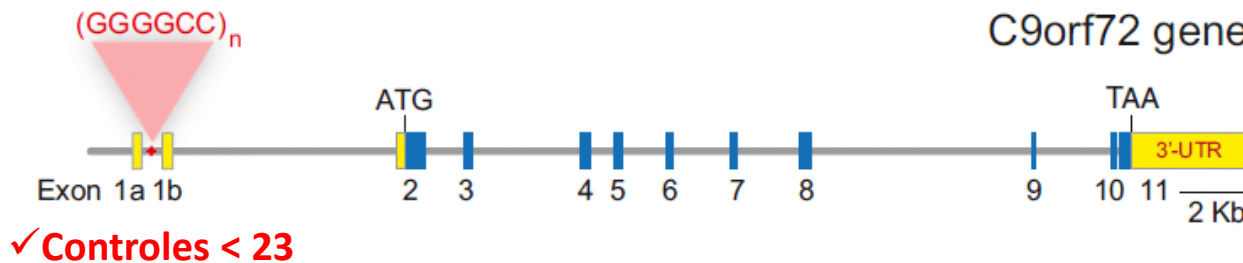
# c9orf72: Un lien génétique majeur entre DLFT et SLA

## A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD

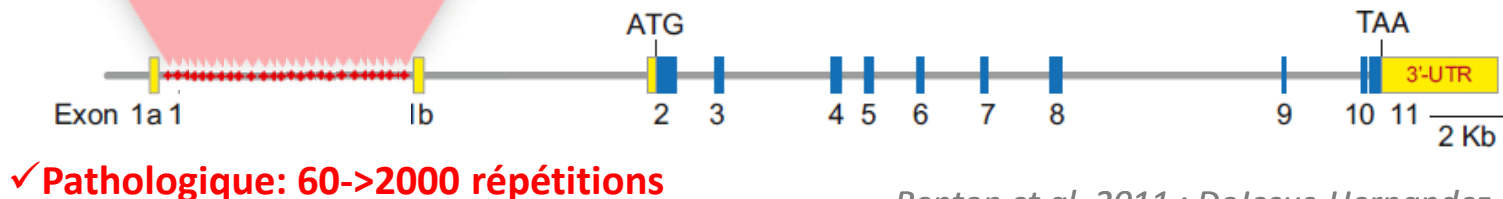
Alan E. Renton,<sup>1,38</sup> Elisa Majounie,<sup>2,38</sup> Adrian Waite,<sup>3,38</sup> Javier Simón-Sánchez,<sup>4,5,38</sup> Sara Rollinson,<sup>6,38</sup> J. Raphael Gibbs,<sup>7,8,38</sup> Jennifer C. Schymick,<sup>1,38</sup> Hannu Laaksovirta,<sup>9,38</sup> John C. van Swieten,<sup>4,5,38</sup> Liisa Myllykangas,<sup>10</sup> Hannu Kalimo,<sup>10</sup> Anders Paetau,<sup>10</sup> Yevgeniya Abramzon,<sup>1</sup> Anne M. Remes,<sup>11</sup> Alice Kaganovich,<sup>12</sup> Sonja W. Scholz,<sup>2,13,14</sup> Jamie Duckworth,<sup>7</sup> Jinhui Ding,<sup>7</sup> Daniel W. Hamer,<sup>15</sup> Dena G. Hernandez,<sup>2,8</sup> Janel O. Johnson,<sup>1,8</sup> Kin Mok,<sup>8</sup> Mina Ryten,<sup>8</sup> Danyah Trabzuni,<sup>9</sup> Rita J. Guerreiro,<sup>9</sup> Richard W. Orrell,<sup>16</sup> James Neal,<sup>17</sup> Alex Murray,<sup>18</sup> Justin Pearson,<sup>9</sup> Iris E. Jansen,<sup>4</sup> David Sondervan,<sup>9</sup> Harro Seelaar,<sup>5</sup> Derek Blake,<sup>3</sup> Kate Young,<sup>9</sup> Nicola Halliwell,<sup>9</sup> Janis Bennion Callister,<sup>6</sup> Greg Toulson,<sup>6</sup> Anna Richardson,<sup>19</sup> Alex Gerhard,<sup>19</sup> Julie Snowden,<sup>19</sup> David Mann,<sup>19</sup> David Neary,<sup>19</sup> Michael A. Nalls,<sup>2</sup> Terhi Peuralinna,<sup>9</sup> Lilja Jansson,<sup>9</sup> Veli-Matti Isoviita,<sup>9</sup> Anna-Lotta Kaivorinne,<sup>11</sup> Maarit Hölttä-Vuori,<sup>20</sup> Elina Ikonen,<sup>20</sup> Raimo Sulkava,<sup>21</sup>

## Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS

Mariely DeJesus-Hernandez,<sup>1,10</sup> Ian R. Mackenzie,<sup>2,10,\*</sup> Bradley F. Boeve,<sup>3</sup> Adam L. Boxer,<sup>4</sup> Matt Baker,<sup>1</sup> Nicola J. Rutherford,<sup>1</sup> Alexandra M. Nicholson,<sup>1</sup> NiCole A. Finch,<sup>1</sup> Heather Flynn,<sup>5</sup> Jennifer Adamson,<sup>1</sup> Naomi Kouri,<sup>1</sup> Aleksandra Wojtas,<sup>1</sup> Pheth Sengdy,<sup>6</sup> Ging-Yuek R. Hsiung,<sup>6</sup> Anna Karydas,<sup>4</sup> William W. Seeley,<sup>4</sup> Keith A. Josephs,<sup>3</sup> Giovanni Coppola,<sup>7</sup> Daniel H. Geschwind,<sup>7</sup> Zbigniew K. Wszolek,<sup>8</sup> Howard Feldman,<sup>6,9</sup> David S. Knopman,<sup>3</sup> Ronald C. Petersen,<sup>3</sup> Bruce L. Miller,<sup>4</sup> Dennis W. Dickson,<sup>1</sup> Kevin B. Boylan,<sup>8</sup> Neill R. Graff-Radford,<sup>5</sup> and Rosa Rademakers<sup>1,\*</sup>

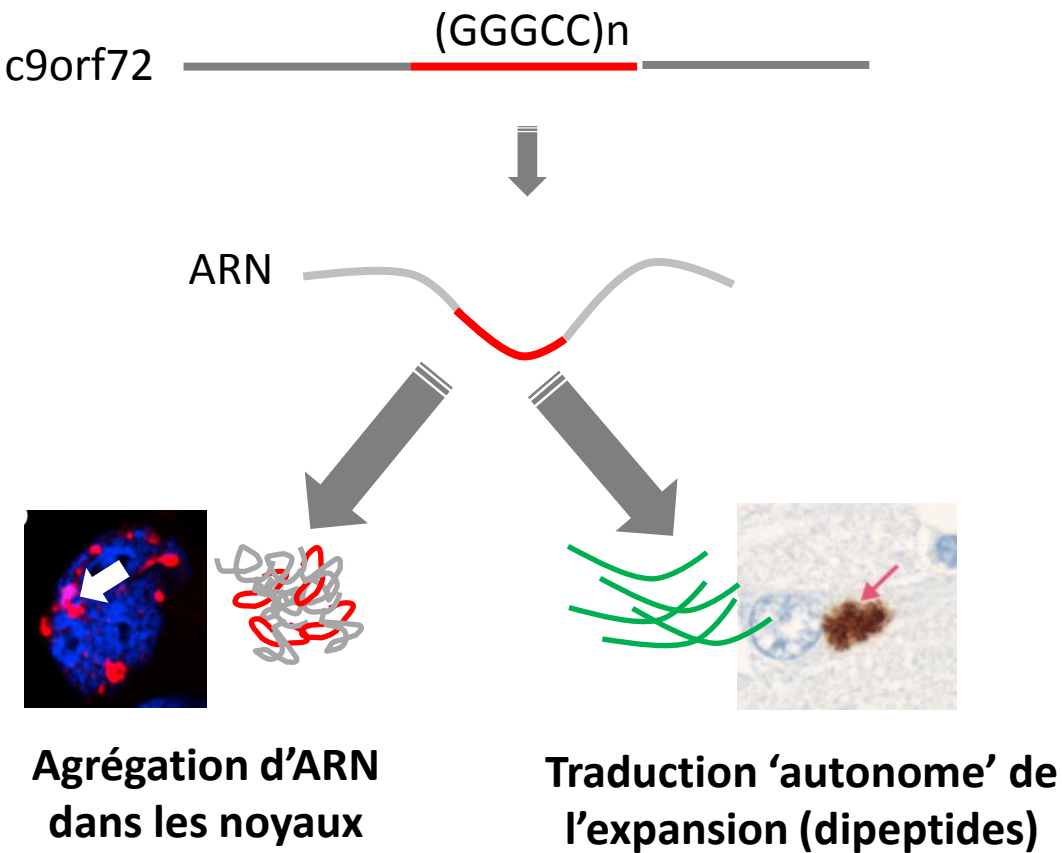


(GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC...) n 60-1600



# Perspectives thérapeutiques

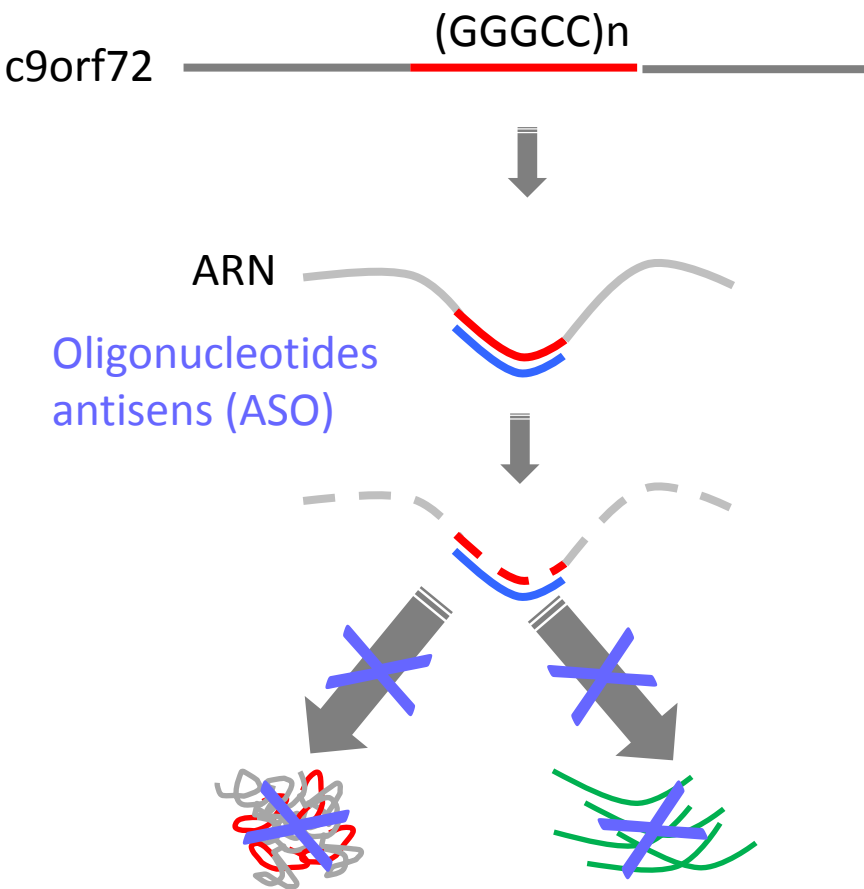
## Thérapie antisense dans les DLFT/SLA c9orf72



- Foci d'ARN
- Agrégats de dipeptides

# Perspectives thérapeutiques

## Thérapie antisense dans les DLFT/SLA c9orf72



Targeted degradation of sense and antisense *C9orf72* RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration

Clotilde Lagier-Tourenne, Michael Baughn, [...], and John Ravits

**Discovery of a Biomarker and Lead Small Molecules to Target r(GGGGCC)-Associated Defects in c9FTD/ALS**

Zhaoming Su, Yongjie Zhang, Tania F. Gendron, Peter O. Bauer, Jeannie Chew, Wang-Yong Yang, Erik Fostvedt, Karen Jansen-West, Veronique V. Belzil, Pamela Desaro, Amelia Johnston, Karen Overstreet, Seok-Yoon Oh, Peter K. Todd, James D. Berry, Merit E. Cudkowicz, Bradley F. Boeve, Dennis Dickson, Mary Kay Floeter, Bryan J. Traynor, Claudia Morelli, Antonia Ratti, Vincenzo Silani, Rosa Rademakers, Robert H. Brown, Jeffrey D. Rothstein, Kevin B. Boylan, Leonard Petrucelli,\* and Matthew D. Disney\*



# Quels marqueurs précoces pour les essais thérapeutiques ?

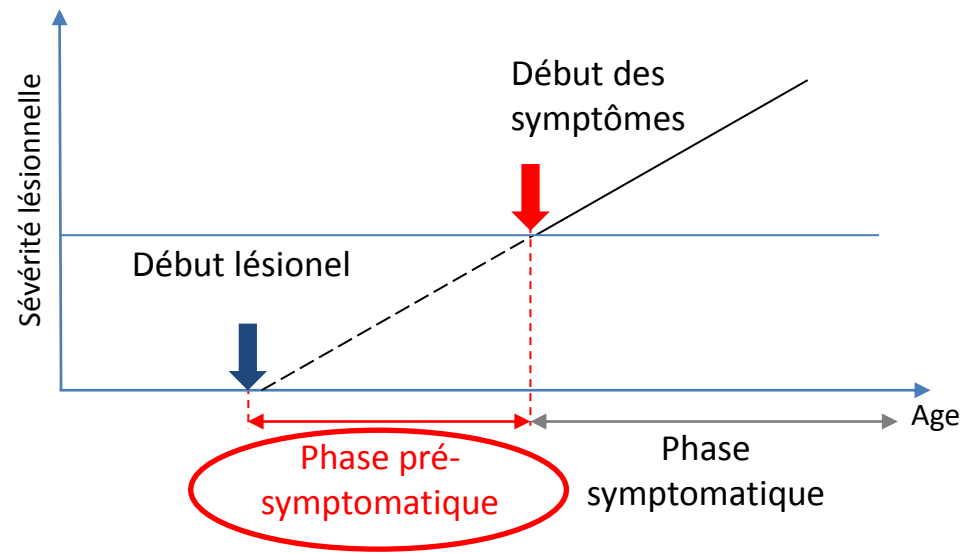
**L'initiation des traitements à la phase symptomatique de la maladie est inefficace**

(lésions neuronales irréversibles, cf. maladie d'Alzheimer)

# Quels marqueurs précoces pour les essais thérapeutiques ?

**L'initiation des traitements à la phase symptomatique de la maladie est inefficace**  
(lésions neuronales irréversibles, cf. maladie d'Alzheimer)

- La phase symptomatique est précédée d'une longue **phase pré-symptomatique**, cliniquement silencieuse pendant laquelle les lésions neuronales se développent sans symptômes cliniques
- Objectif : **initier des traitements précocement** durant la phase pré-symptomatique de la maladie, avant le début des symptômes et la survenue de lésions irréversibles.



## Etude de la phase presymptomatique C9orf72

M0

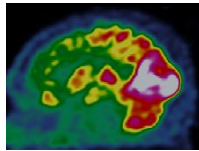
M18

M36

IRM  
cérébrale



TEP-FDG



P. biologiques  
(ARN)

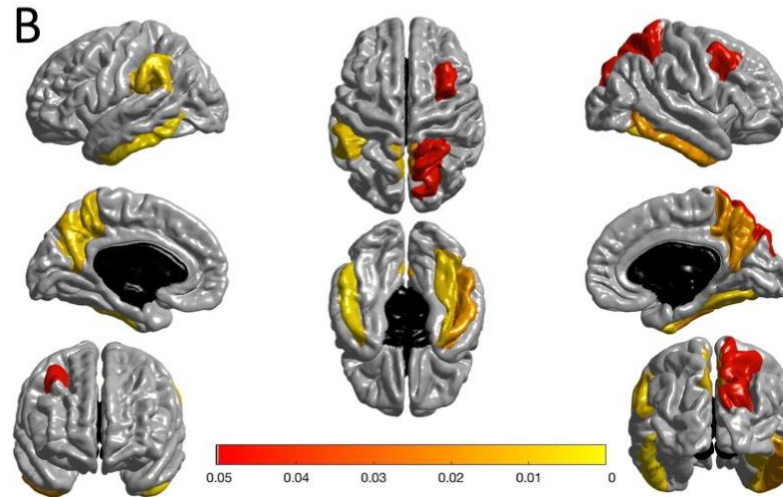
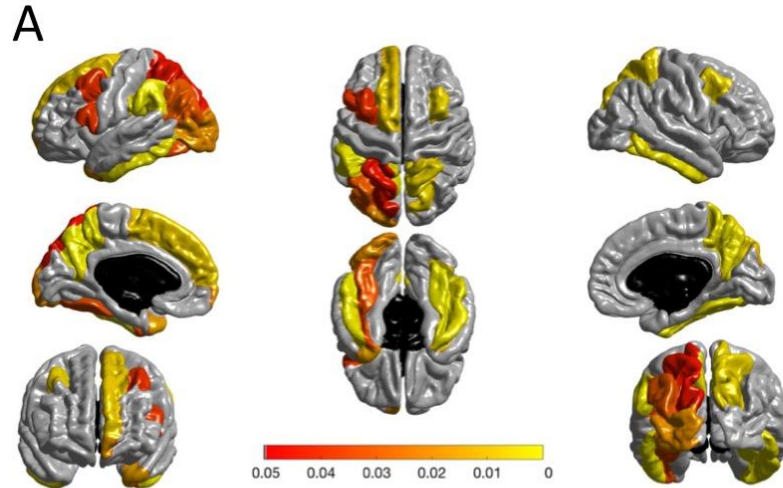


Cognition

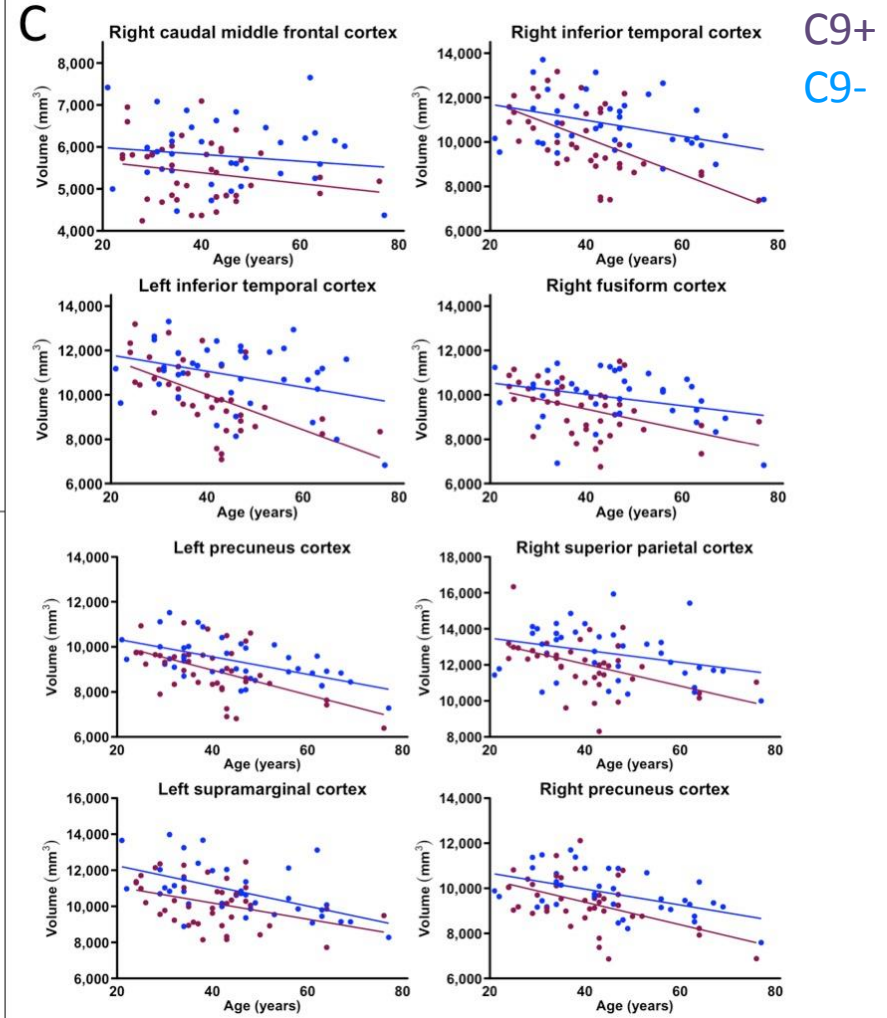


# Modifications structurelles et microstructurelles précoces

# Modifications structurelles et microstructurelles précoces



*A Sans correction; B avec corrections pour comparaisons multiples*



Diffuse cortical atrophy within the associative cortex

Sparing of primary sensorimotor and visual cortex, frontobasal cortex, and superior temporal cortex

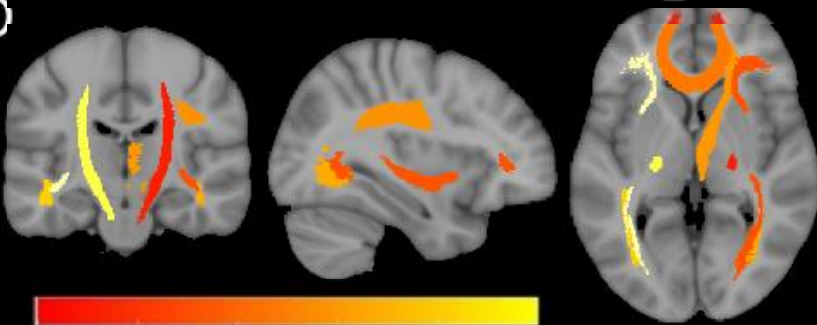
# Modifications structurelles et microstructurelles précoces

## IRM de diffusion

FA

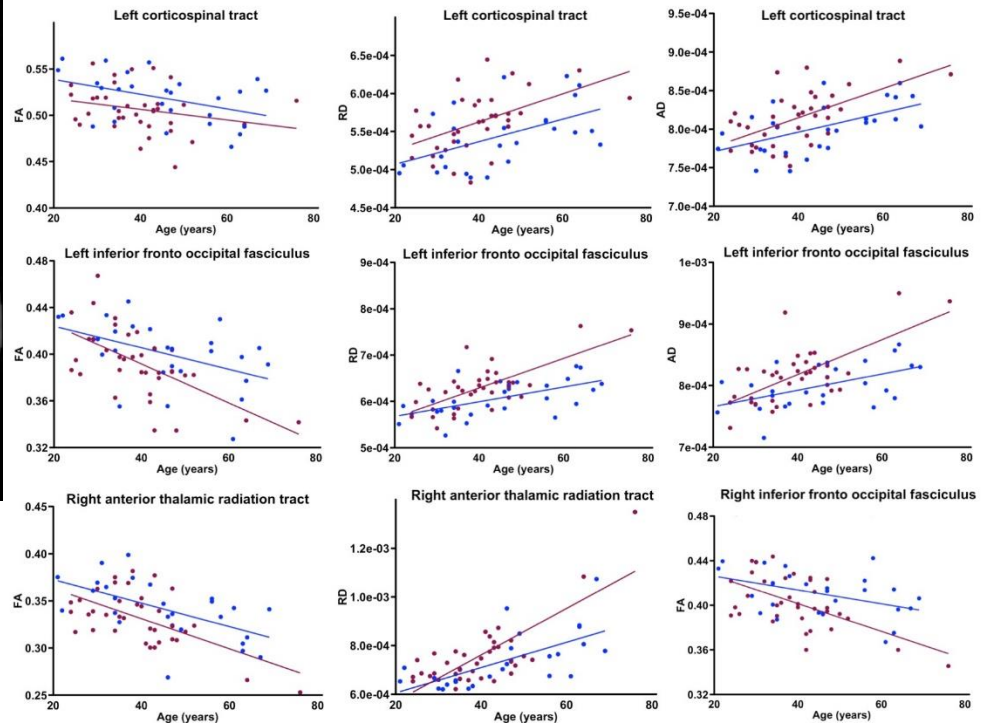


RD



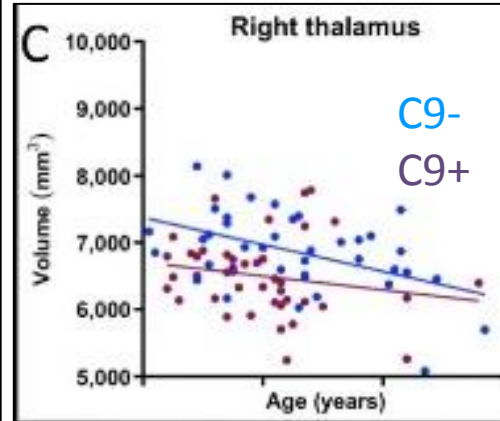
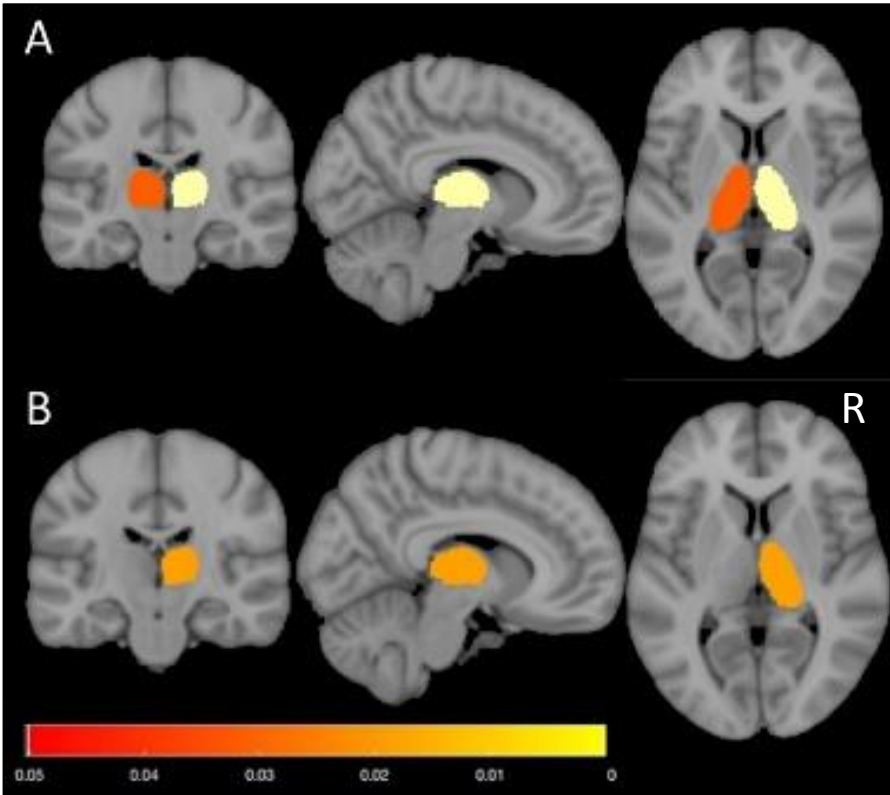
FA: Fractional anisotropy  
RD: Radial diffusivity

- Faisceaux connectant les lobes frontaux ou temporaux  
*Forceps minor, bilateral inferior fronto-occipital fasciculus and right superior longitudinal fasciculus bilateral inferior longitudinal fasciculus*
- Faisceaux corticospinaux (G)
- Radiations thalamiques antérieures



Volumes corticaux normalisés en fonction de l'âge

# Atteinte thalamique spécifique et précoce

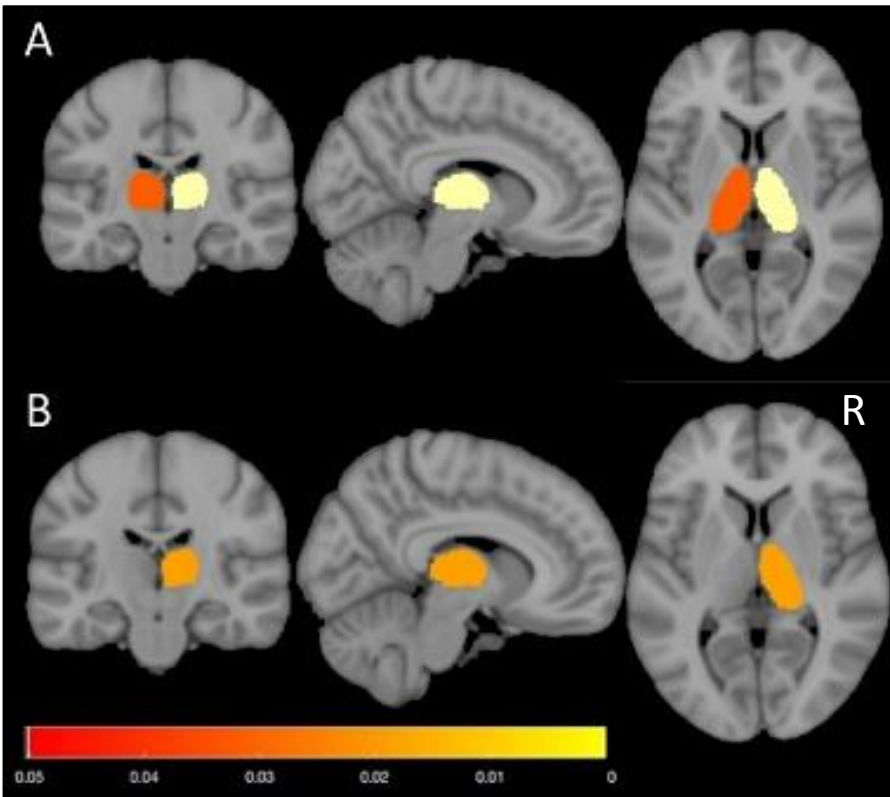


A Sans correction; B avec corrections pour comparaisons multiples

Sous groupe <40 ans

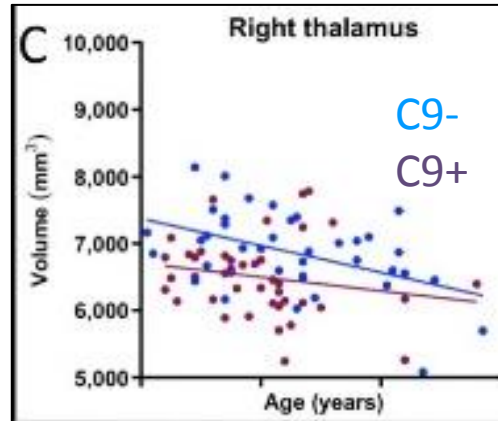


# Atteinte thalamique spécifique et précoce



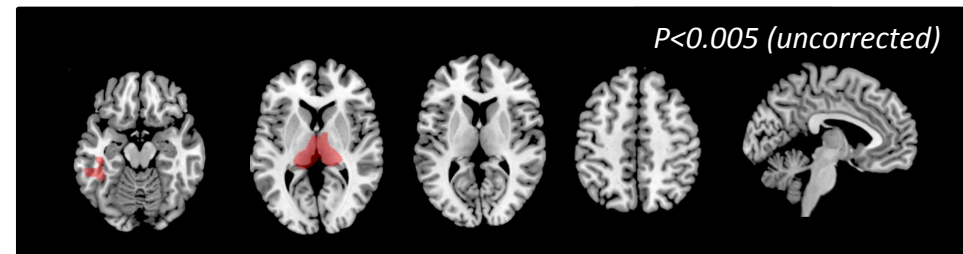
A Sans correction; B avec corrections pour comparaisons multiples

Sous groupe <40 ans



## Atrophy in the Thalamus But Not Cerebellum Is Specific for C9orf72 FTD and ALS Patients – An Atlas-Based Volumetric MRI Study

Sonja Schönecker<sup>1</sup>, Christiane Neuhofer<sup>1</sup>, Markus Otto<sup>2</sup>, Albert Ludolph<sup>2</sup>, Jan Kassubek<sup>2</sup>, Bernhard Landwehrmeyer<sup>2</sup>, Sarah Anderl-Straub<sup>2</sup>, Elisa Semler<sup>2</sup>, Janine Diehl-Schmid<sup>3</sup>, Catharina Prix<sup>1</sup>, Christian Vollmar<sup>1</sup>, Juan Fortea<sup>4</sup>, Deutsches FTLD-Konsortium<sup>2†</sup>, Hans-Jürgen Huppertz<sup>5</sup>, Thomas Arzberger<sup>6</sup>, Dieter Edbauer<sup>7,8,9</sup>, Berend Feddersen<sup>10</sup>, Marianne Dieterich<sup>1,7,9</sup>, Matthias L. Schroeter<sup>11,12</sup>, Alexander E. Volk<sup>13</sup>, Klaus Fließbach<sup>14,15</sup>, Anja Schneider<sup>14,15</sup>, Johannes Kornhuber<sup>16</sup>, Manuel Maler<sup>16</sup>, Johannes Prudlo<sup>17,18</sup>, Holger Jahn<sup>19,20</sup>, Tobias Boeckh-Behrens<sup>21</sup>, Adrian Danek<sup>1</sup>, Thomas Klopstock<sup>7,9,22</sup> and Johannes Levin<sup>1,7\*</sup>



Col MO Habert, L Migliaccio

# Conclusions de l'analyse baseline

- Modifications structurelles et microstructurelles très précoces (< 40 ans )  
Progression lésionnelle lente à la phase PS (âge moyen 65 ans)
- La pathologie C9orf72 est elle aussi une maladie neuro-developpementale ?  
C9orf72 s'exprime durant la vie fœtale...  
Agrégation de pathologie développementale dans les familles C9
- La DLFT C9orf72 est elle une pathologie thalamique ?  
Atteinte précoce  
Atteinte spécifique
- DLFT C9orf72 est elle une 'nexopathie' ?
- Essais thérapeutiques AntiC9... début 2019!

# Collaborators & friends

## Team members, Genetic lab, ICM

Agnès Camuzat  
Vincent Anquetil  
Mathieu Barbier  
Clémence Fournier  
Daisy Rinaldi  
Dario Saracino  
Sabrina Sayah  
Morwena Latouche  
Alexis Brice

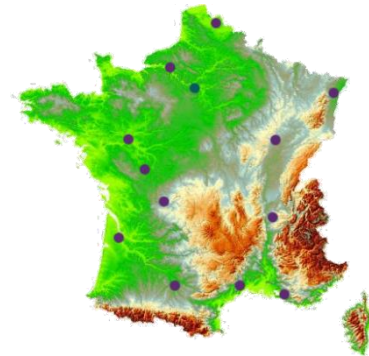
## ARAMIS et LIB

Anne Bertrand  
Junhao Wen  
Olivier Colliot  
Marie-Odile Habert

## IMMA & UNPC clinical units

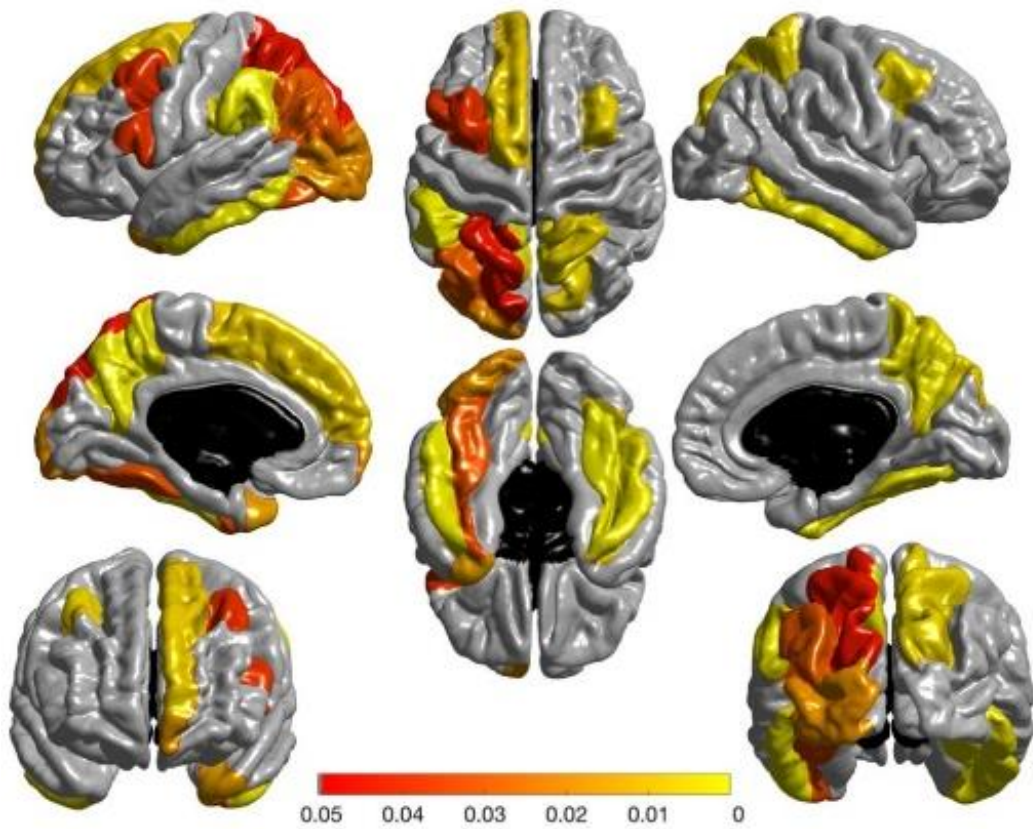
Bruno Dubois  
Richard Levy  
Lara Migliaccio  
Aurélie Guignebert  
Carole Azuar  
Béatrice Garcin  
Sophie Ferrieux  
Marie Noguès  
Guilhem Carle  
Marion Huot

## DNA and cell bank, ICM



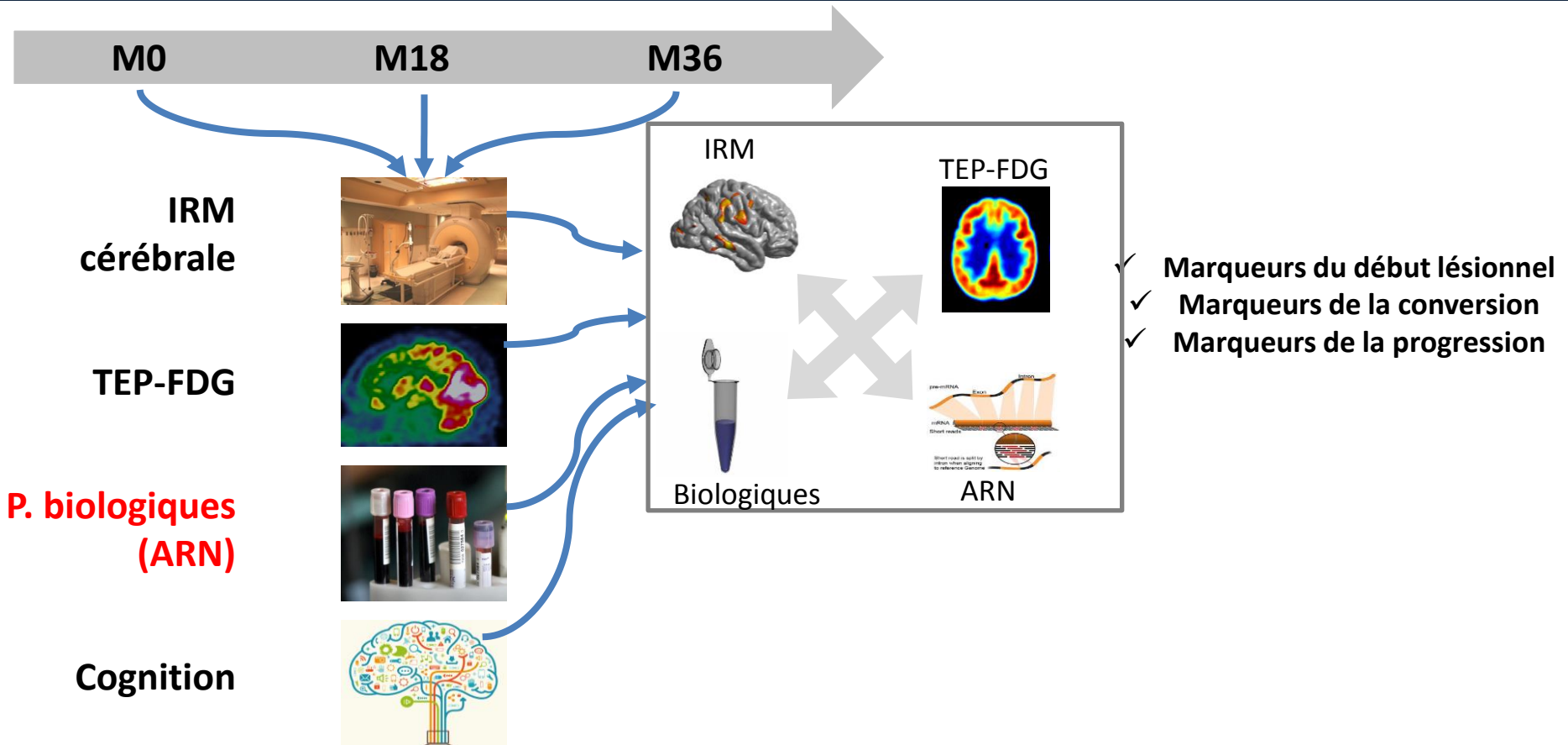






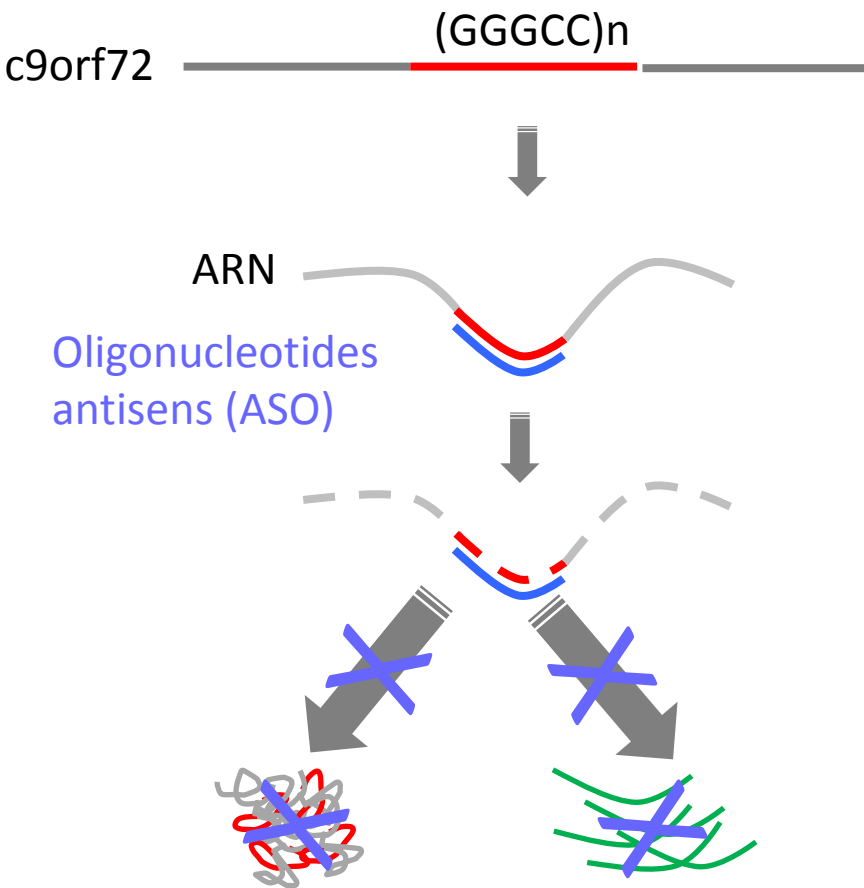


## Etude de la phase presymptomatique C9orf72



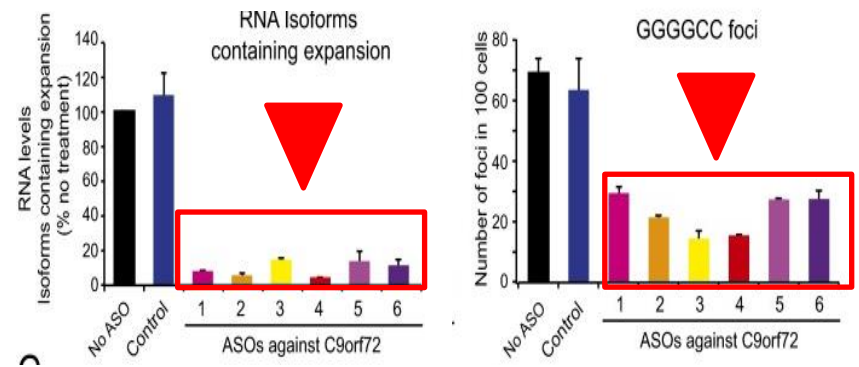
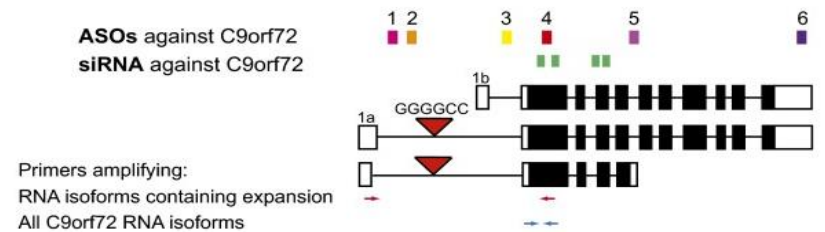
# Perspectives thérapeutiques

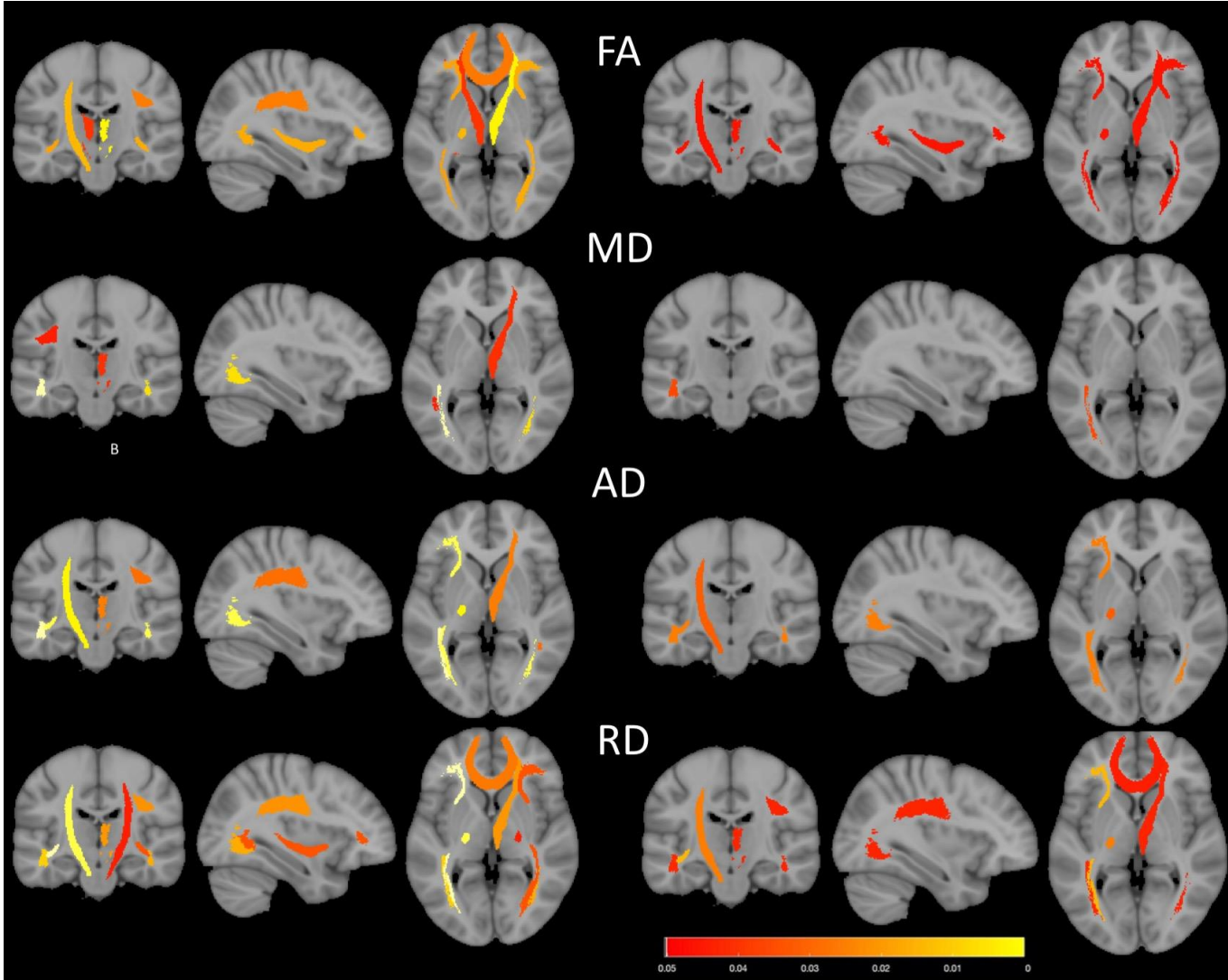
## Thérapie antisense dans les DLFT/SLA c9orf72



Targeted degradation of sense and antisense *C9orf72* RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration

Clotilde Lagier-Tourenne, Michael Baughn, [...], and John Ravits







# Identifying early brain metabolism changes

18F-Fluorodeoxyglucose PET

2 Mbq/kg of 18F-FDG

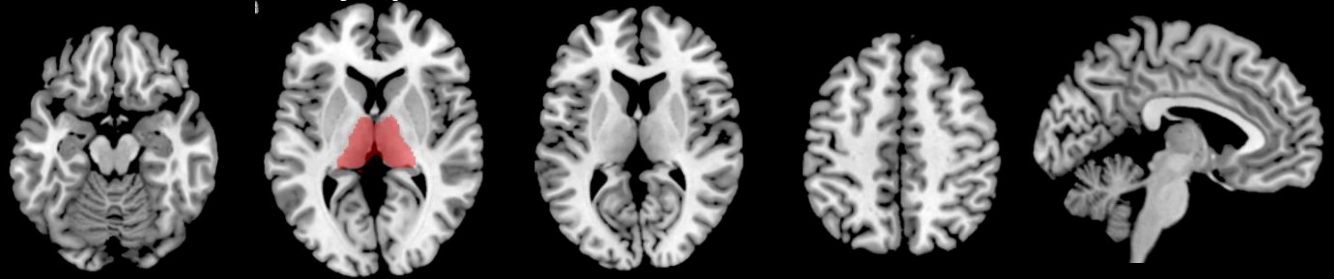
15min 3D acquisition

Whole brain voxel-wise analysis, SPM12

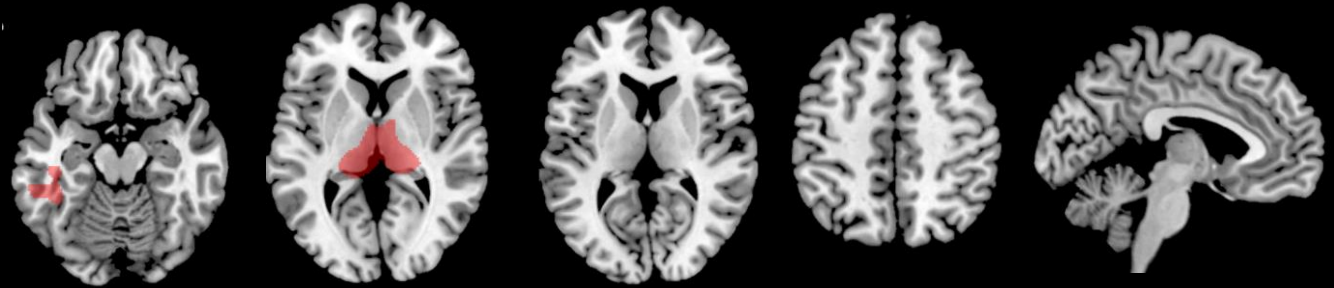
Volume of interest analysis (VOIs)

**41 non carriers vs 46 asymptomatic carriers**

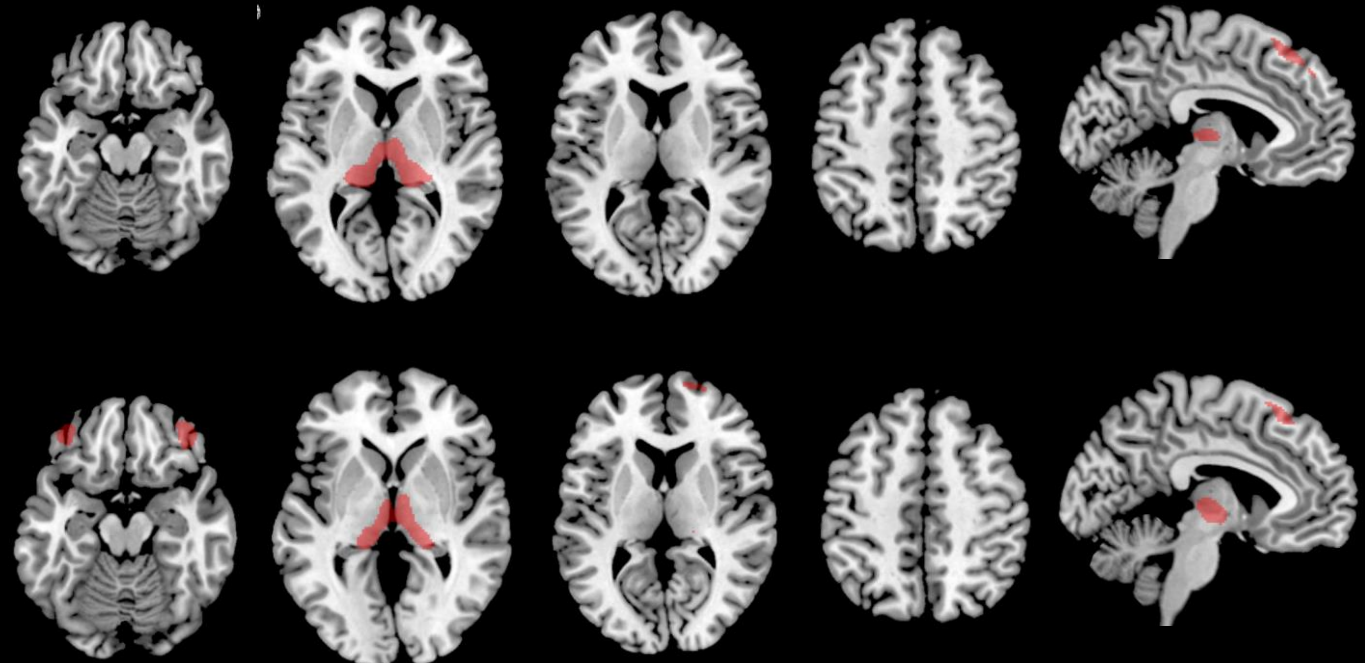
*P*<0.005 (uncorrected)



**Non carriers vs asymptomatic carriers > 40 years**



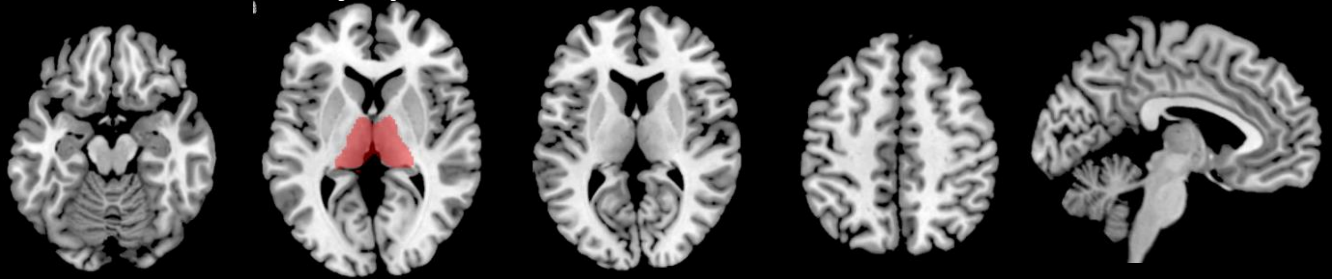
**Non carriers vs asymptomatic carriers > 46 years**



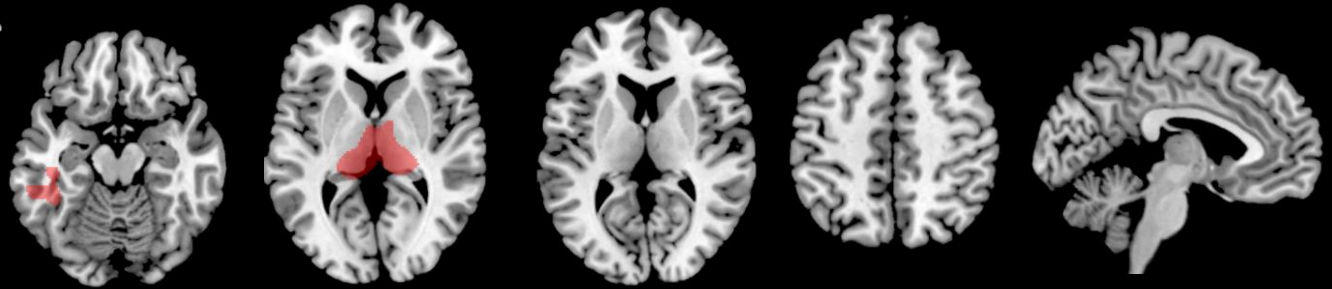


**41 non carriers vs 46 asymptomatic carriers**

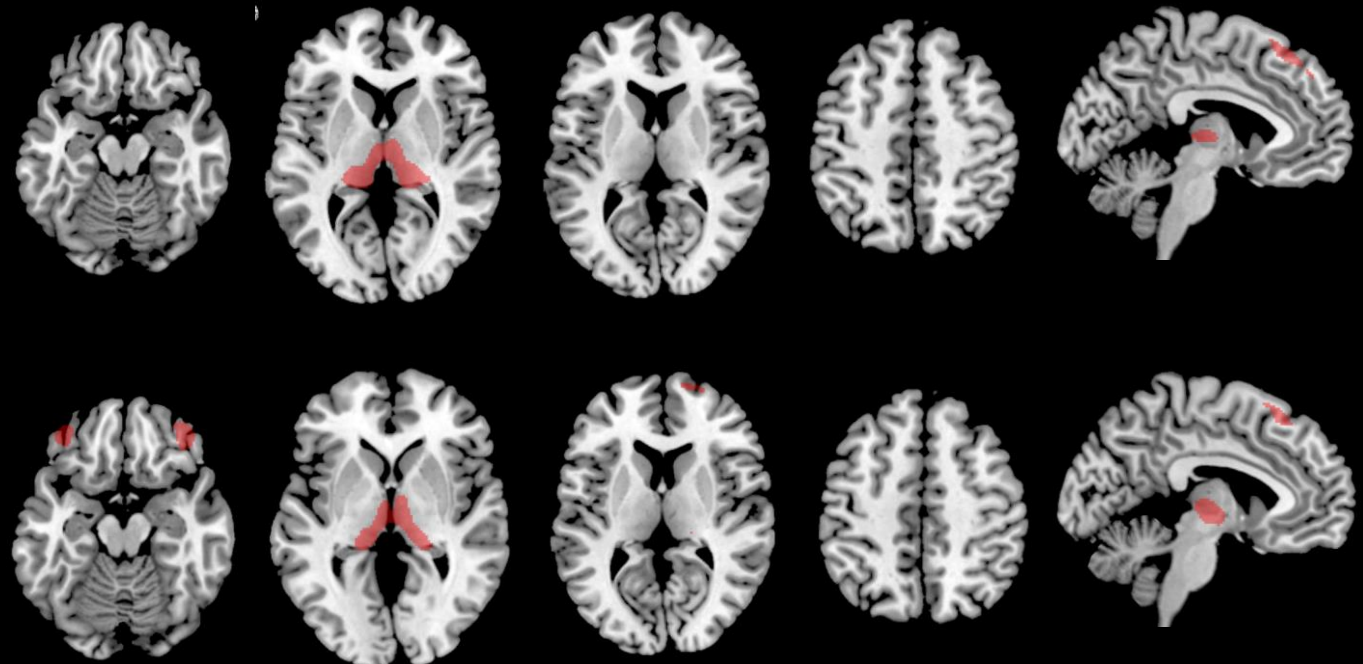
*P* < 0.005 (uncorrected)



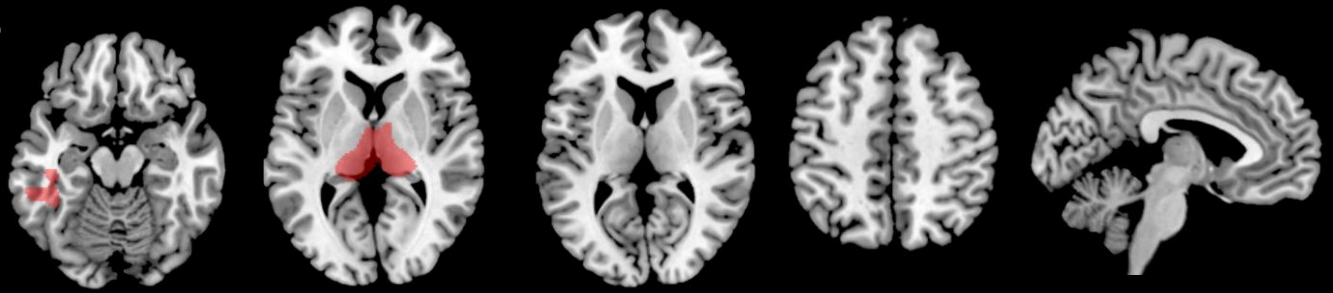
**Non carriers vs asymptomatic carriers > 40 years**



**Non carriers vs asymptomatic carriers > 46 years**



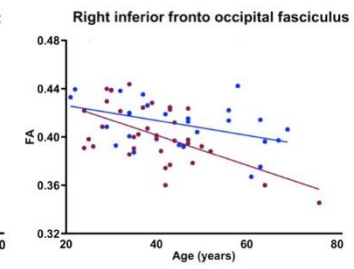
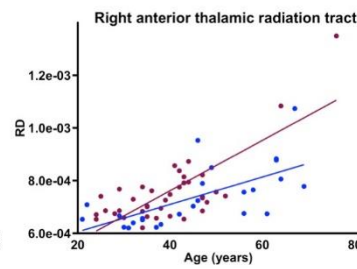
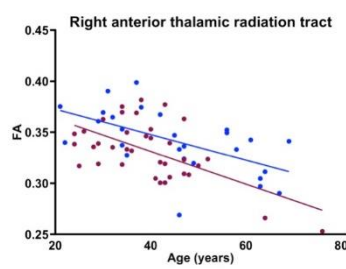
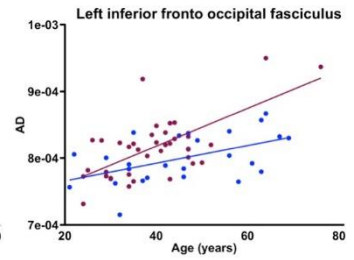
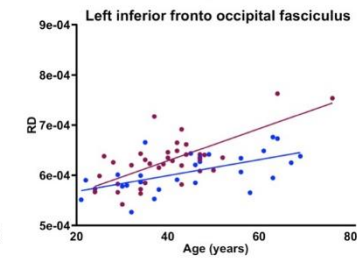
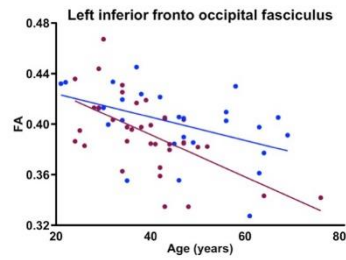
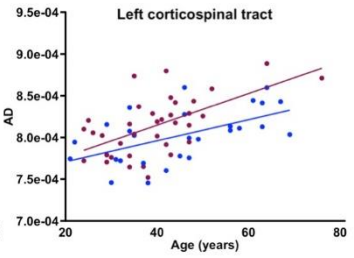
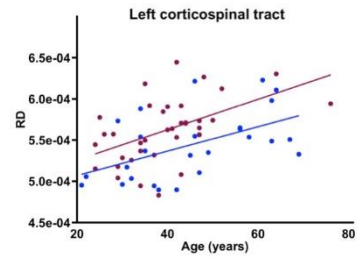
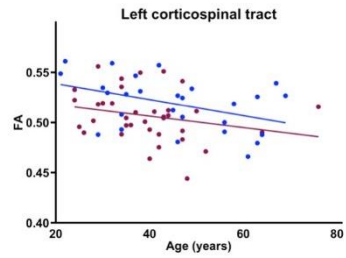
$P < 0.005$  (uncorrected)



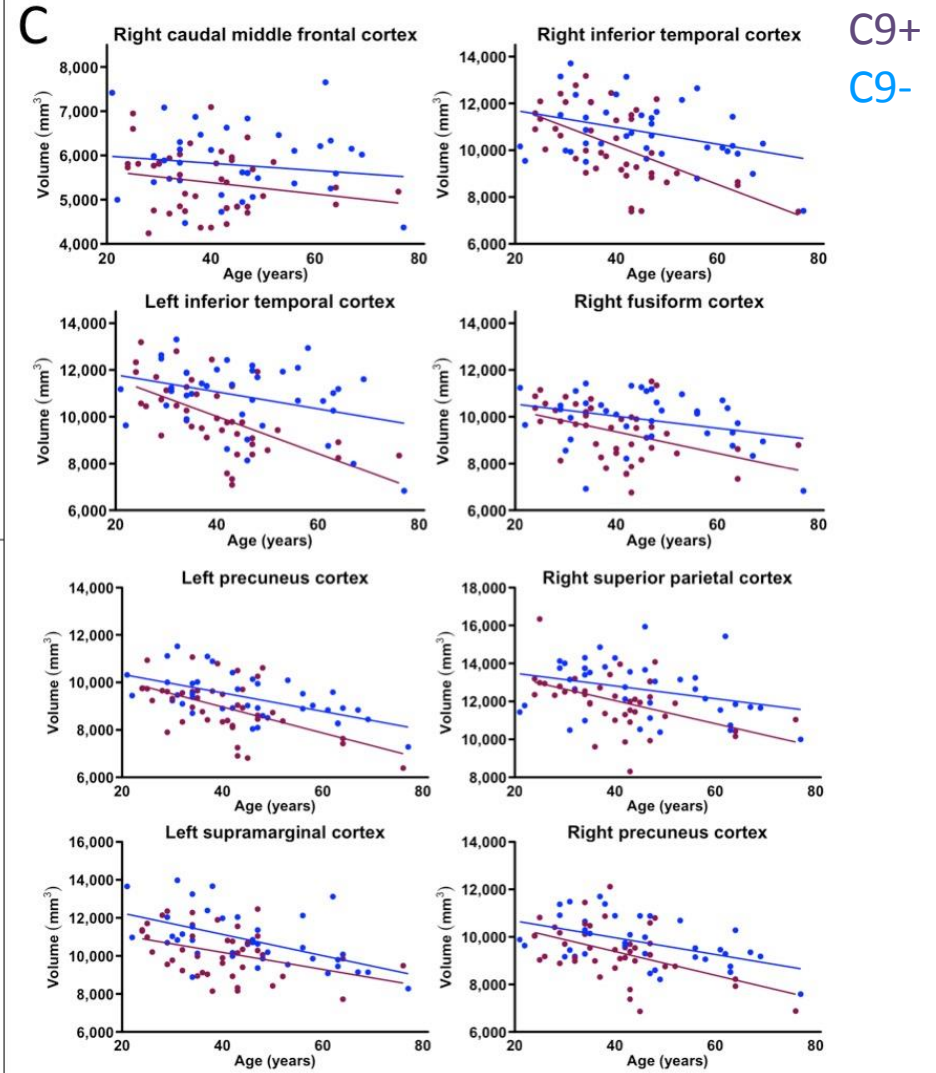
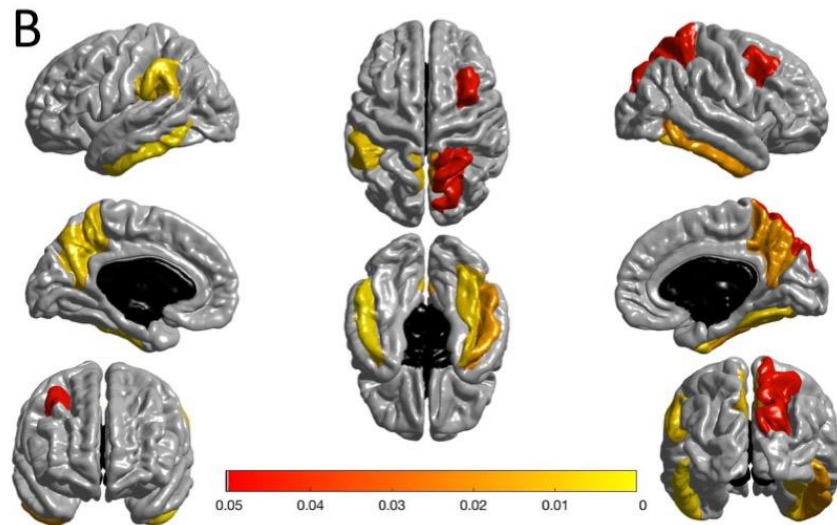
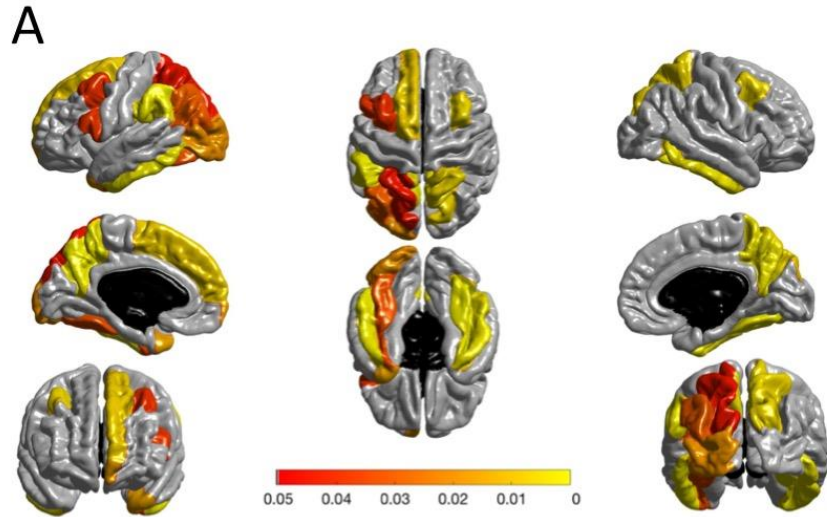


# Atrophy in the Thalamus But Not Cerebellum Is Specific for *C9orf72* FTD and ALS Patients – An Atlas-Based Volumetric MRI Study

Sonja Schönecker<sup>1</sup>, Christiane Neuhofer<sup>1</sup>, Markus Otto<sup>2</sup>, Albert Ludolph<sup>2</sup>, Jan Kassubek<sup>2</sup>, Bernhard Landwehrmeyer<sup>2</sup>, Sarah Anderl-Straub<sup>2</sup>, Elisa Semler<sup>2</sup>, Janine Diehl-Schmid<sup>3</sup>, Catharina Prix<sup>1</sup>, Christian Vollmar<sup>1</sup>, Juan Fortea<sup>4</sup>, Deutsches FTLD-Konsortium<sup>2†</sup>, Hans-Jürgen Huppertz<sup>5</sup>, Thomas Arzberger<sup>6</sup>, Dieter Edbauer<sup>7,8,9</sup>, Berend Feddersen<sup>10</sup>, Marianne Dieterich<sup>1,7,9</sup>, Matthias L. Schroeter<sup>11,12</sup>, Alexander E. Volk<sup>13</sup>, Klaus Fließbach<sup>14,15</sup>, Anja Schneider<sup>14,15</sup>, Johannes Kornhuber<sup>16</sup>, Manuel Maler<sup>16</sup>, Johannes Prudlo<sup>17,18</sup>, Holger Jahn<sup>19,20</sup>, Tobias Boeckh-Behrens<sup>21</sup>, Adrian Danek<sup>1</sup>, Thomas Klopstock<sup>7,9,22</sup> and Johannes Levin<sup>1,7\*</sup>



# Modifications structurelles et microstructurelles précoces



*A Sans correction; B avec corrections analyses multiples*

# Study design & protocol



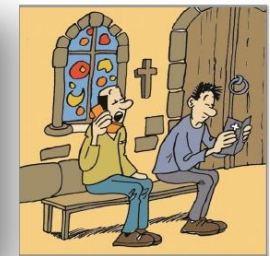
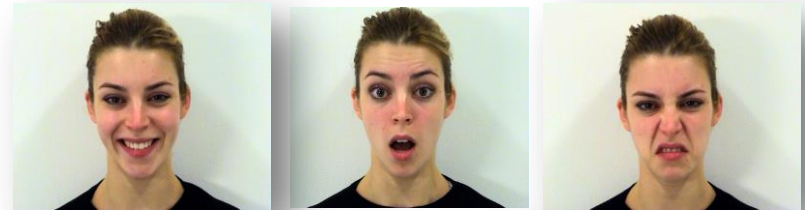
Team R Levy – FrontalLab -ICM



F Eustache,  
M Laisney – Caen

PLATEFORME D'IMAGERIE BIOMEDICALE

Emotional recognition, social rules,  
MASC (ToM), IRMf



- 1) Global cognitive efficiency : MMSE, MDRS
- 2) Executive functions : FAB, WCST, TMT
- 3) Memory : FCRT
- 4) Categorical fluency & phonetic fluency, denomination, Semantical words coupling
- 5) Visual gnosies : Semantical coupling images
- 6) Gestual praxies
- 7) Visuospatial abilities : Rey figure copy , barrage test, VOSQP
- 8) Social cognition (SEA), emotional recognition, Moral judgment

## Behavioral & psychiatric scales

- 1) EDF (Echelle de dysfonctionnement frontal)
- 2) Frontal Behavioral Inventory
- 3) FTD Rating Scale
- 4) Neuro Psychiatry Inventory
- 5) DIGS, PSAS/SANS, Y-BOCS



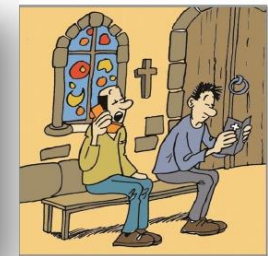
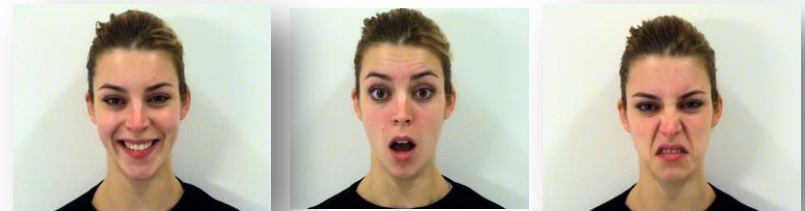
# Etude de la phase presymptomatique des DFT C9orf72 et GRN



F Eustache,  
M Laisney – Caen

Emotional recognition, social rules,  
MASC (ToM), IRMf

- 1) Global cognitive efficiency : MMSE, MDRS
- 2) Executive functions : FAB, WCST, TMT
- 3) Memory : FCRT
- 4) Categorical fluency & phonetic fluency, denomination, Semantical words coupling
- 5) Visual gnosies : Semantical coupling images
- 6) Gestual praxies
- 7) Visuospatial abilities : Rey figure copy , barrage test, VOSQP
- 8) Social cognition (SEA), emotional recognition



## Behavioral & psychiatric scales

- 1) EDF (Echelle de dysfonctionnement frontal)
- 2) Frontal Behavioral Inventory
- 3) FTD Rating Scale
- 4) Neuro Psychiatry Inventory





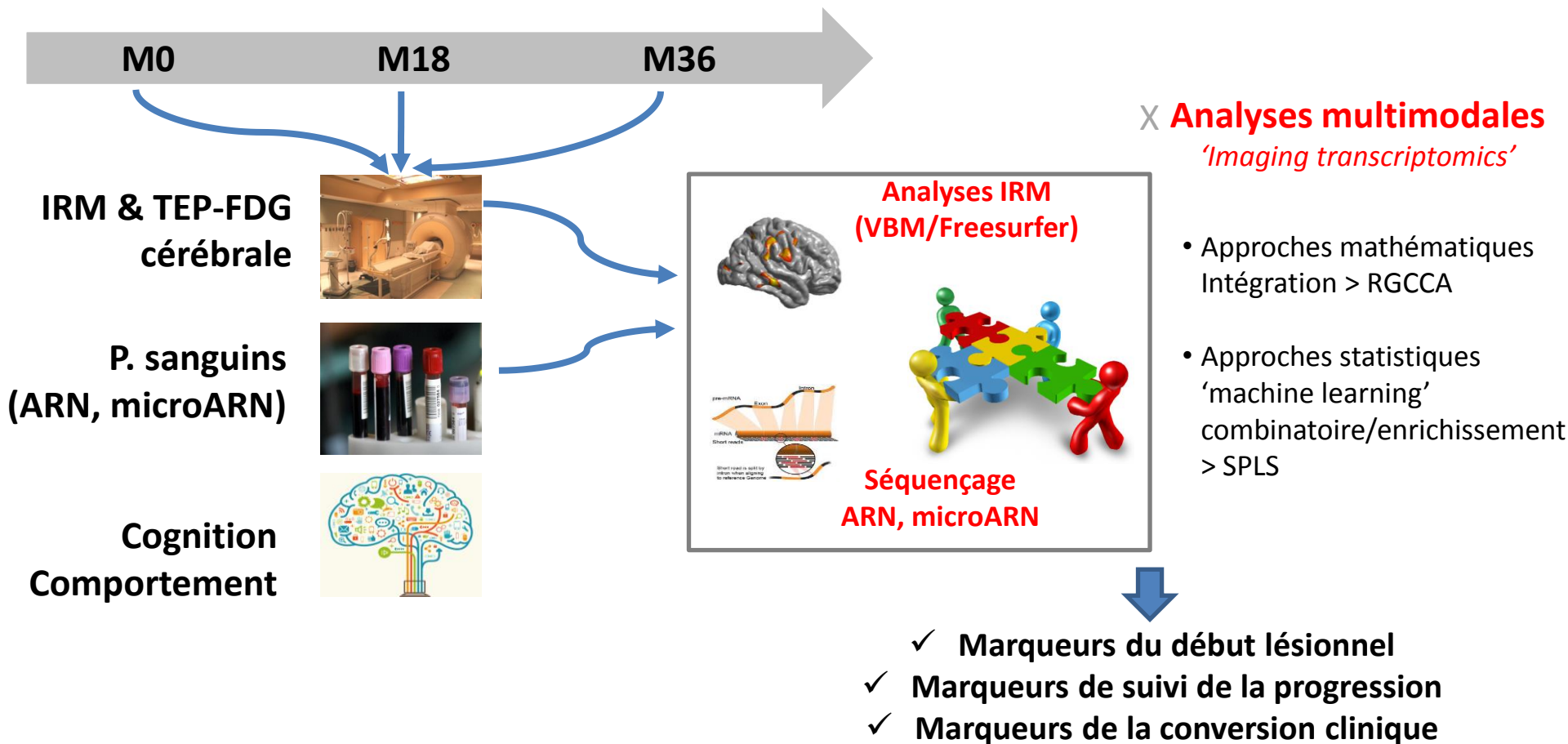
# Projet - 'Prédire pour prévenir la DFT et la SLA'

Cohorte de 113 individus issus des familles C9orf72

**47 individus porteurs de la mutation pré-symptomatiques** (stade pré-symptomatique)

22 patients (stade symptomatique)

44 individus non porteurs (contrôles)



# pTDP-43 inclusion-bearing neurons: Regional and sequential patterns

## Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD)

39 bvFTD  
(12 *c9orf72*+; 6 *GRN*+)

Johannes Brettschneider<sup>#</sup>

### Pattern I:

- Orbital gyri, gyrus rectus, amygdala

### Pattern II:

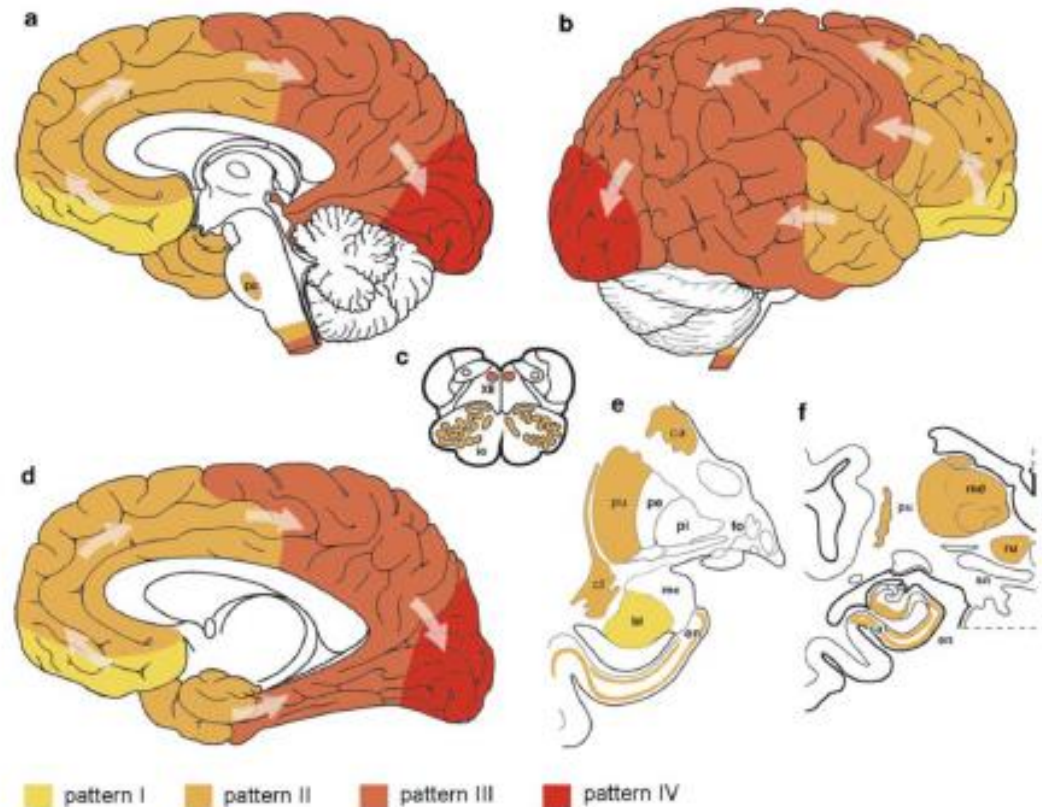
- Middle frontal
- Anterior cingulate gyrus
- Anteromedial temporal lobe
- Superior & medial temporal gyri
- Striatum, red nucleus, thalamus & precerebellar nuclei

### Pattern III:

- motor cortex
- bulbar somatomotor neurons
- spinal cord anterior horn

### Pattern IV:

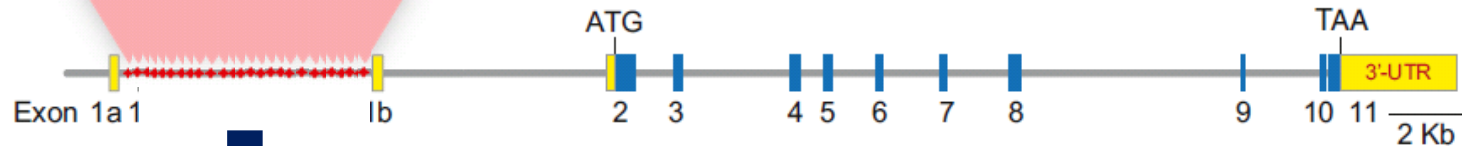
- Visual cortex





# Mécanismes pathogéniques des expansions *c9orf72*

(GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC...) n 60-1600

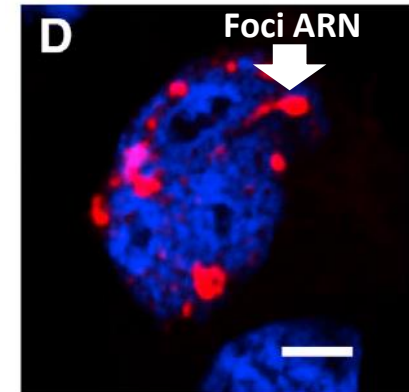


Transcription



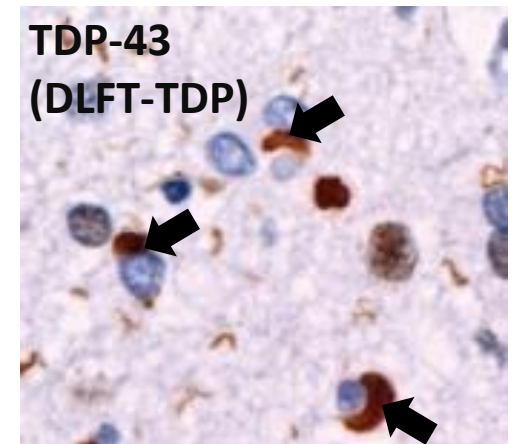
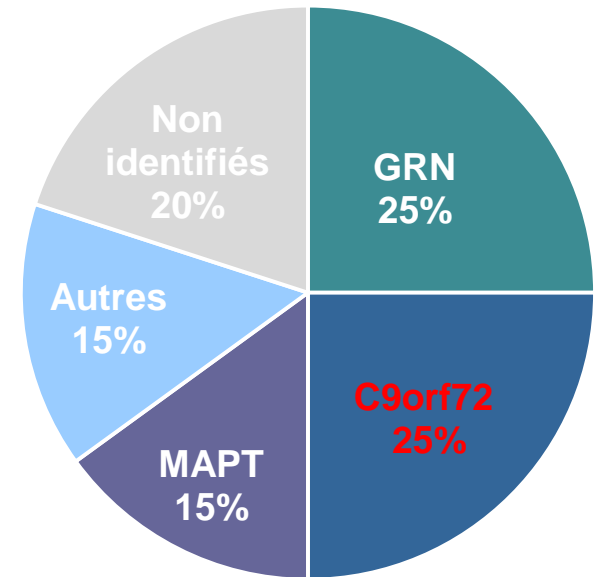
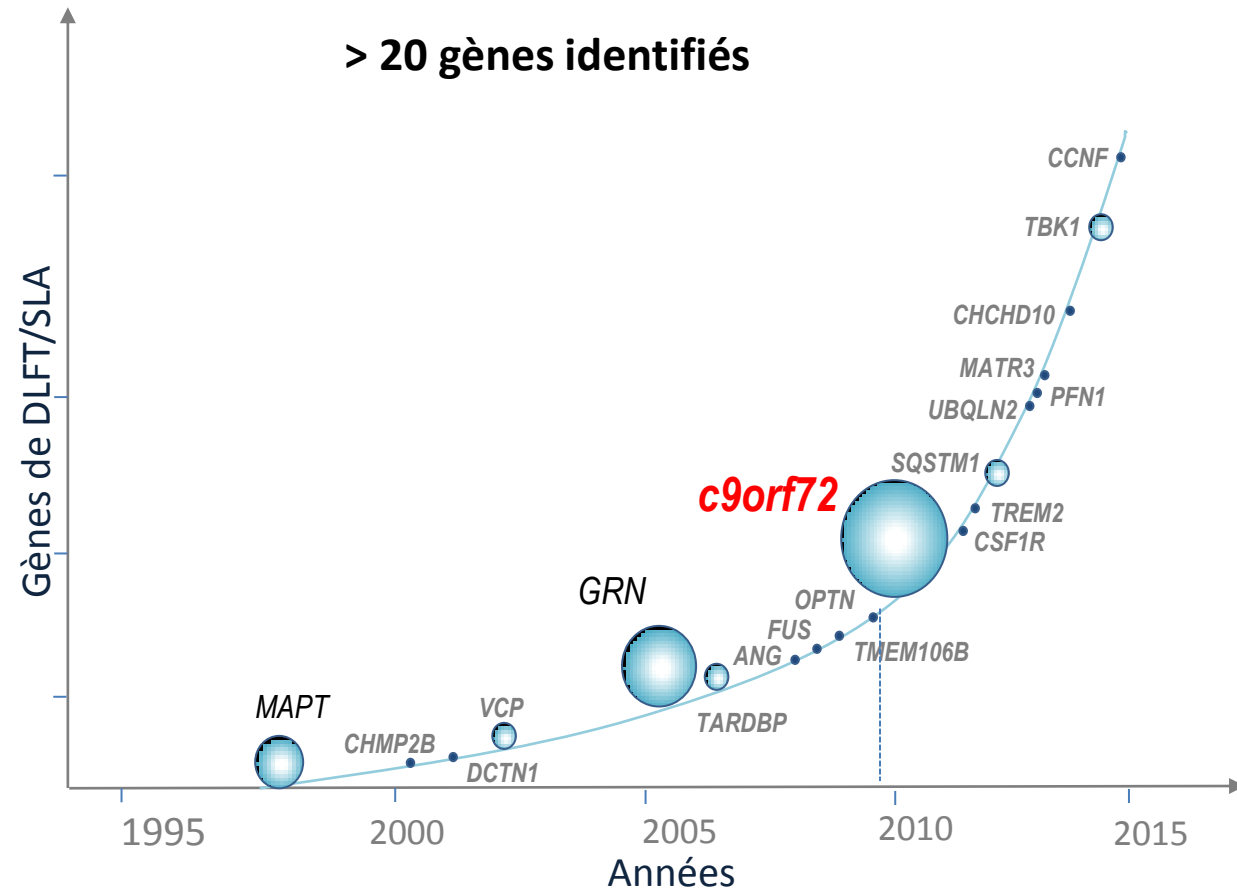
5' (GGGGCC)<sub>n</sub> 3' ARN

Toxicité de l'ARN mutant



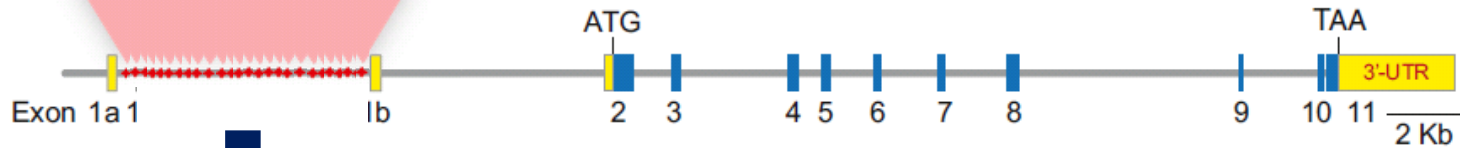
# Les DLFT : Une complexité génétique croissante

> 20 gènes identifiés



# Mécanismes pathogéniques des expansions *c9orf72*

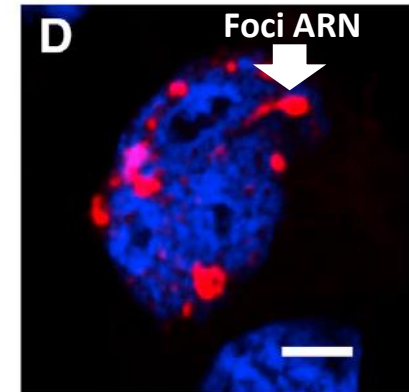
(GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC...) n 60-1600



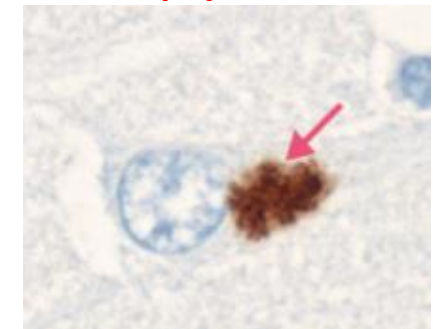
Transcription

5' (GGGGCC)<sub>n</sub> 3' ARN

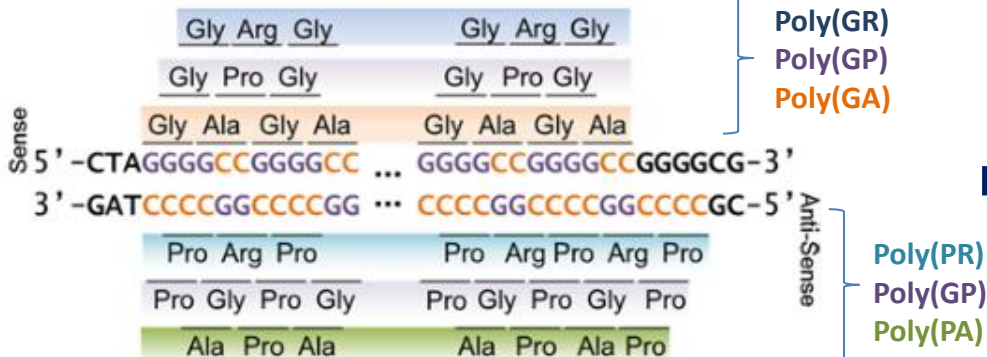
Toxicité de l'ARN mutant



Dipeptides

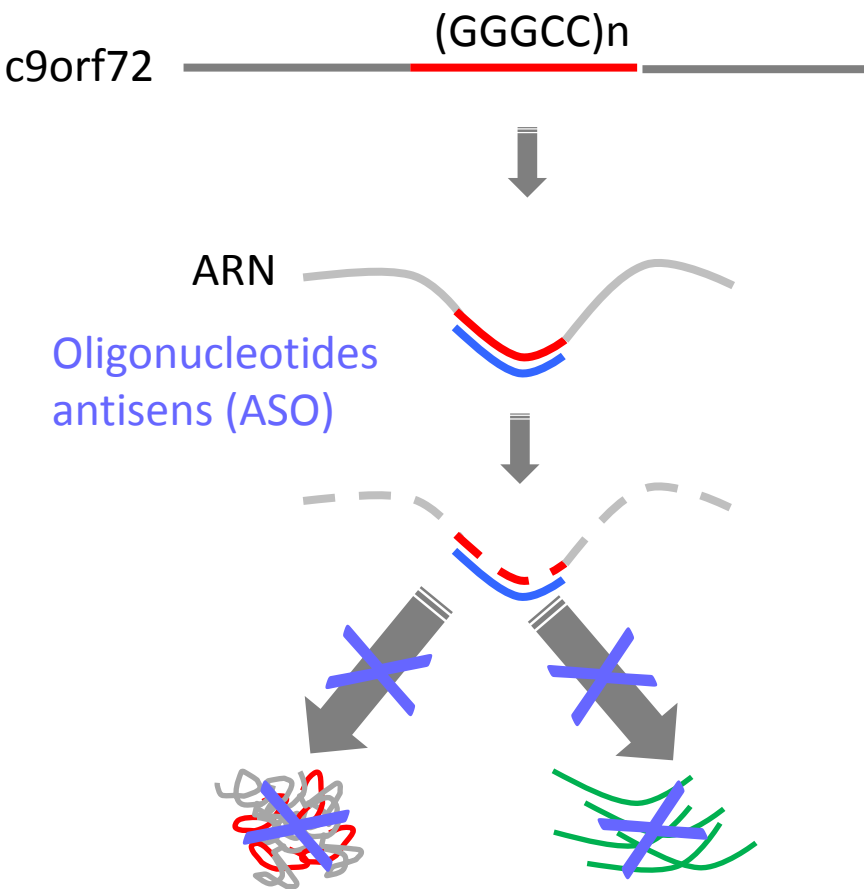


Traduction non ATG dependante



# Perspectives thérapeutiques

## Thérapie antisense dans les DLFT/SLA c9orf72



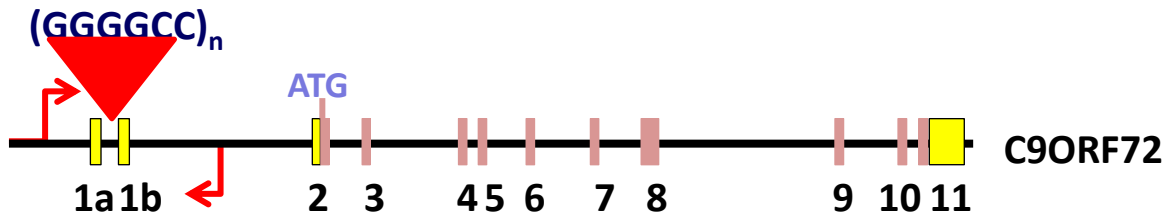
Targeted degradation of sense and antisense *C9orf72* RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration

Clotilde Lagier-Tourenne, Michael Baughn, [...], and John Ravits

**Discovery of a Biomarker and Lead Small Molecules to Target r(GGGGCC)-Associated Defects in c9FTD/ALS**

Zhaoming Su, Yongjie Zhang, Tania F. Gendron, Peter O. Bauer, Jeannie Chew, Wang-Yong Yang, Erik Fostvedt, Karen Jansen-West, Veronique V. Belzil, Pamela Desaro, Amelia Johnston, Karen Overstreet, Seok-Yoon Oh, Peter K. Todd, James D. Berry, Merit E. Cudkowicz, Bradley F. Boeve, Dennis Dickson, Mary Kay Floeter, Bryan J. Traynor, Claudia Morelli, Antonia Ratti, Vincenzo Silani, Rosa Rademakers, Robert H. Brown, Jeffrey D. Rothstein, Kevin B. Boylan, Leonard Petrucelli,\* and Matthew D. Disney\*

# Mécanismes pathogéniques des expansions *c9orf72*



Transcription bi-directionnelle

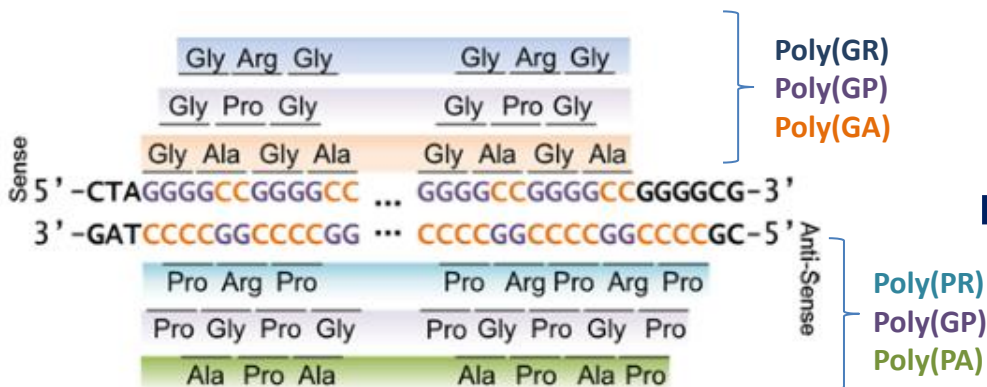


**Toxicité de l'ARN mutant**

foci ARN

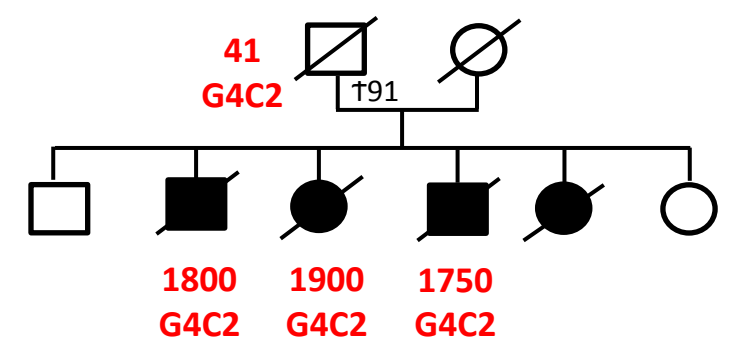
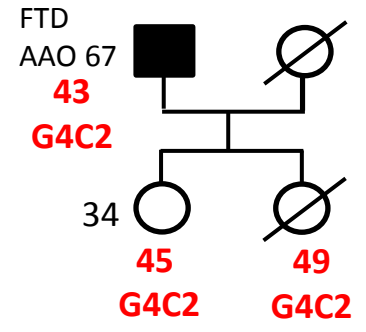
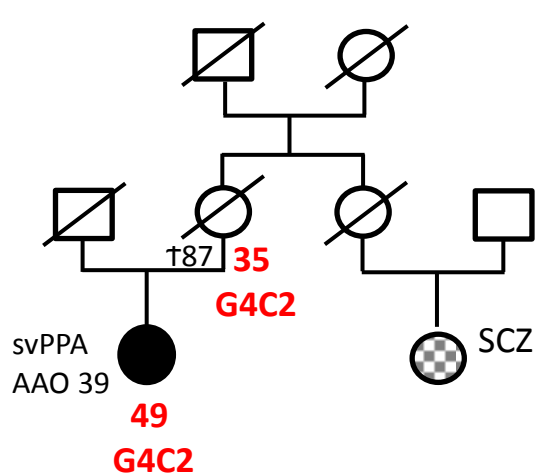
Sequestration  
RNA-Binding-Protein

Traduction non ATG dependante



**Pathologie Dipeptides**

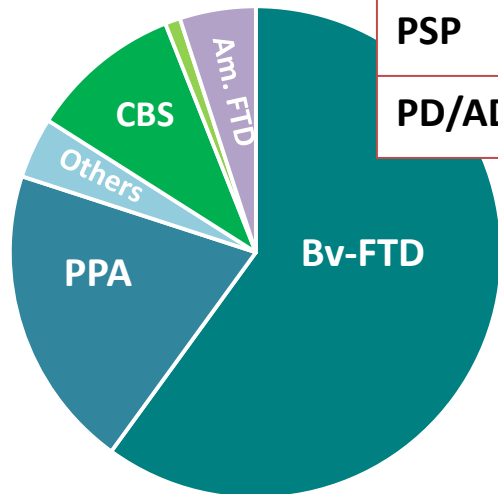
# Families with small repeat expansions (SRE)



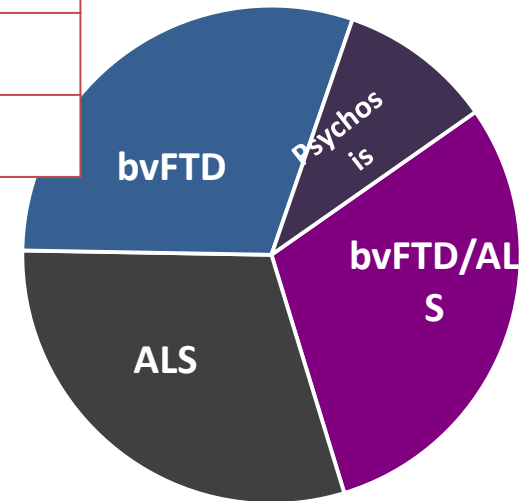
		Gender of transmitter parent	Phenotype	Age at onset	Age at last evaluation	Small RE size
Family 1	Parent	Unknown	Asymptomatic	-	87	35
	Child	Mother	svPPA	39	na	49
Family 2	Parent	Unknown	bvFTD	67	na	43
	Child 1	Father	Asymptomatic	-	34	45
	Child 2	Father	Asymptomatic	-	na	49
Family 3	Parent	Father	Asymptomatic	-	91	41
	Child 1	Father	bvFTD	41	na	1800
	Child 2	Father	bvFTD-ALS	51	na	1900
	Child 3	Father	FTD-ALS	47	na	1750

# The French FTD and FTD/ALS cohorts

	<i>GRN</i>	<i>C9ORF72</i>
<b>bvFTD</b>	<b>65%</b>	<b>32%</b>
<b>FTD-ALS</b>	0%	<b><u>30%</u></b>
<b>PPA</b>	<b><u>23%</u></b>	3%
<b>ALS</b>	0%	<b><u>25%</u></b>
<b>Psychosis</b>	4%	<b>10%</b>
<b>CBS</b>	<b><u>10%</u></b>	1%
<b>PSP</b>	0%	1%
<b>PD/AD-like</b>	1%	1%



*GRN*



*C9orf72*



# Collaborateurs ICM, nationaux et internationaux

## Equipe

I. Le Ber, investigateur principal  
V. Anquetil, Post-doctorant  
M. Barbier, Post-doctorant  
C. Fournier, Post-doctorant  
A. Camuzat, Ingénieure  
M. Latouche, MCU-PH  
J. Smeyers, Etudiant en thèse  
D. Saracino, Etudiant en thèse  
D. Rinaldi, Chef de projet  
A. Brice, Chef d'équipe



## Collaborateurs nationaux

### **IMMA et UNPC, GH Pitié-Salpêtrière**

Bruno Dubois, PUPH

### **Réseau national de recherche DFT/DFT-SLA (Inserm RBM 059)**

Limoges (Pr Couratier), Lille (Pr Pasquier),  
Rouen (Pr D Hannequin)

### **Centrale Supelec, Saclay**

A. Tenenhaus

## Collaborateurs ICM

### **ARAMIS, INRIA & CATI (Neuroimagerie)**

O. Colliot, S. Durleman, M.O. Habert

### **Frontlab, ICM (Cognition)**

Pr R. Levy, Pr B. Dubois

### **Plateformes ICM**

IGenSeq - Y. Marie

Iconics – I. Moszer

Banque ADN et cellules – A. Brice

Centre d'investigations cliniques – J.C. Corvol

## Réseaux & collaborateurs européens et internationaux

GENFI consortium - J. Rohrer (UCL, UK)

International FTD Genomics consortium - J. Hardy (UK)

RiMoD network - P. Heutink (DZNE, Germany)

ICGEB - E. Buratti (Italy)

ERASMUS MC - J. Van Swieten (Netherlands)

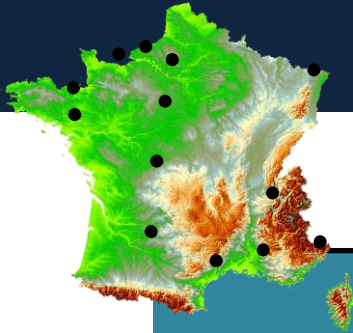
IDIBABS - E. Gelpi (Spain)

Carlo Besta institute – D. Galimberti (Italy)

Memory and Aging Center – B. Miller (UCSF, USA)

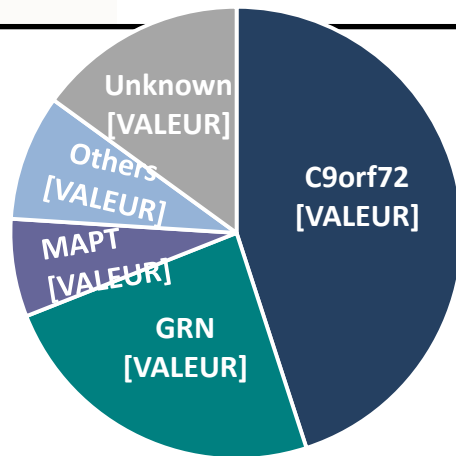
Mayo Clinic - R. Rademakers (Mayo clinic, USA)

# The French FTD and FTD/ALS cohorts



## The national FTD cohort

	Overall cohort	bv-FTD	FTD-ALS	PPA	PSP	CBS
Probands, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Familial cases, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*



**Genetic cohort**

**250 C9ORF72 families**  
**130 GRN families**  
**39 MAPT families**

50 families with less frequent mutations  
*(12 VCP, 5 TARDBP, 5 TBK1, 5 SQSTM1 etc)*

**Familial FTD & FTD-ALS**

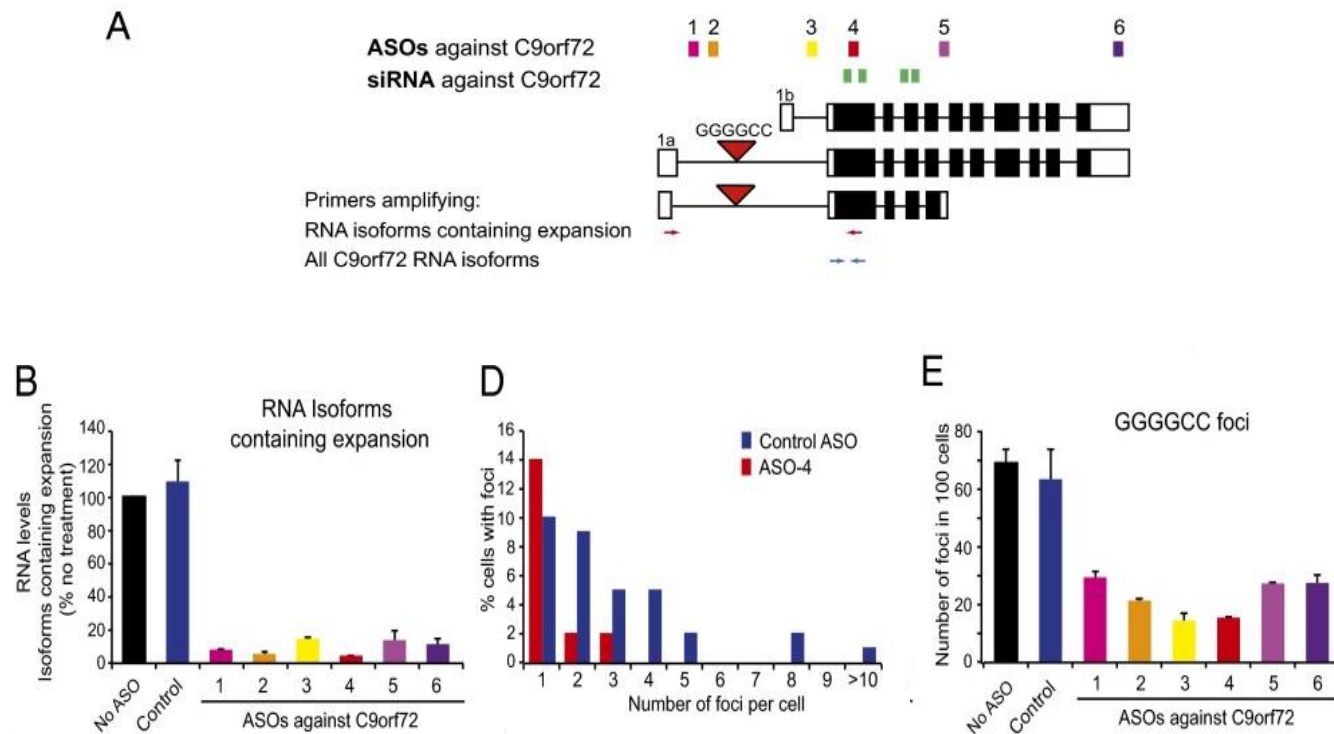
\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism

# Emerging therapeutics in genetic forms of FTD

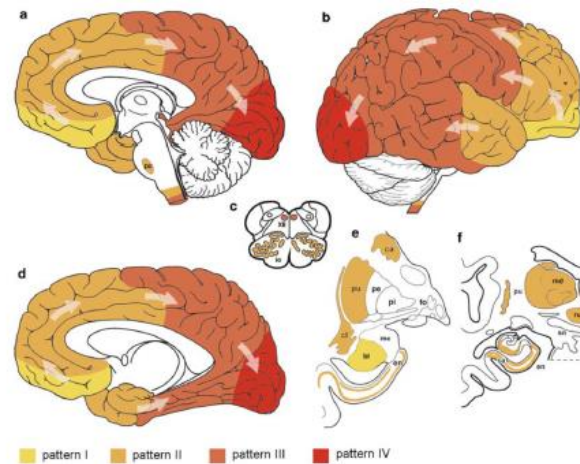
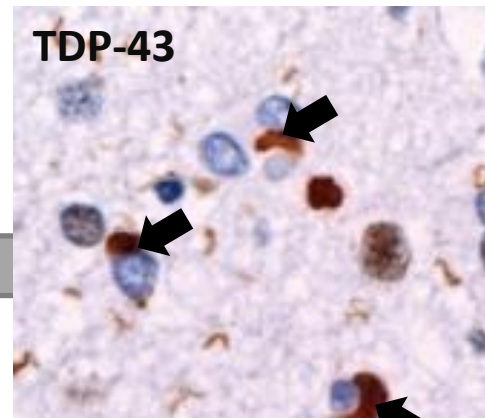
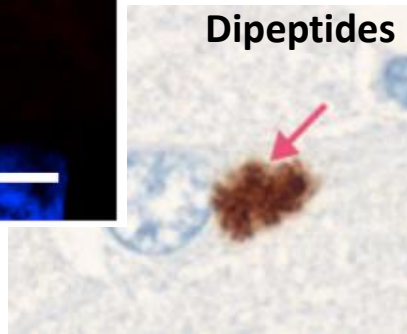
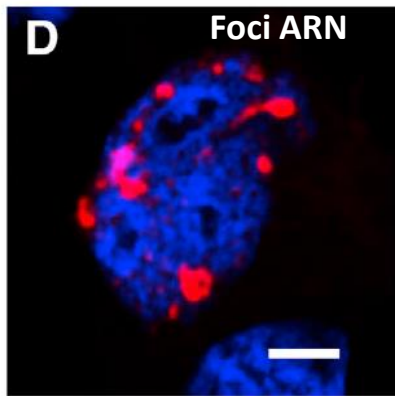


Targeted degradation of sense and antisense *C9orf72*  
RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal  
degeneration

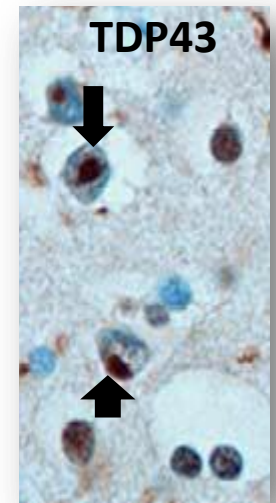
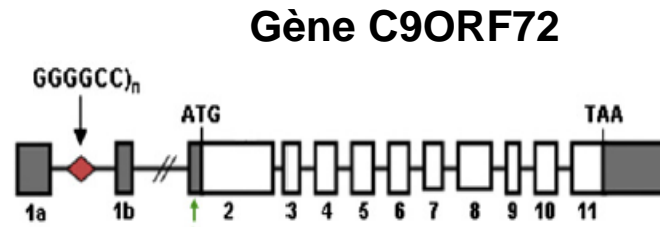
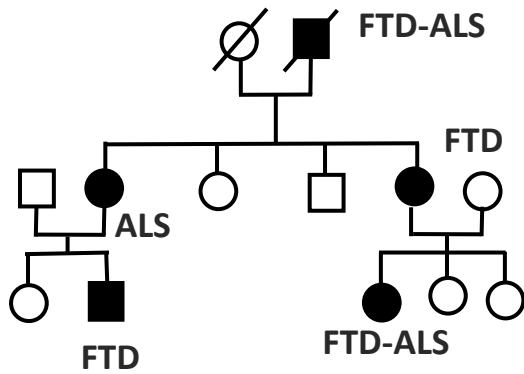
Clotilde Lagier-Tourenne, Michael Baughn, [...], and John Ravits

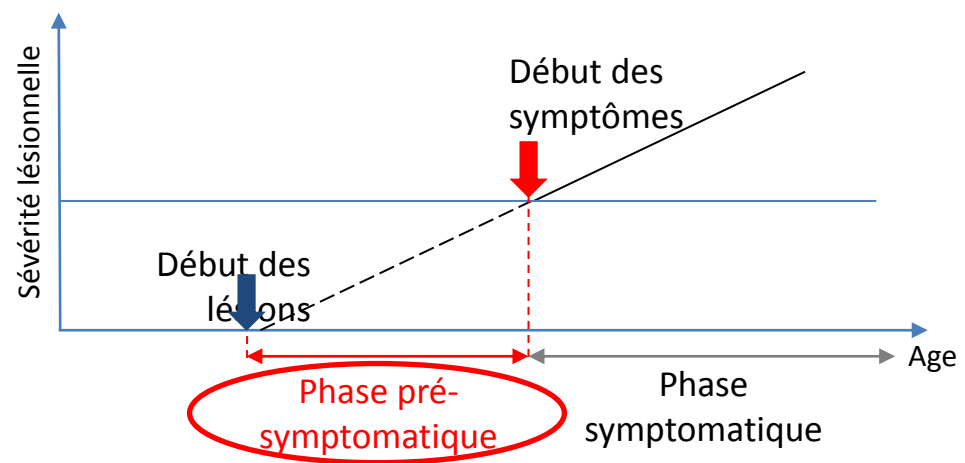
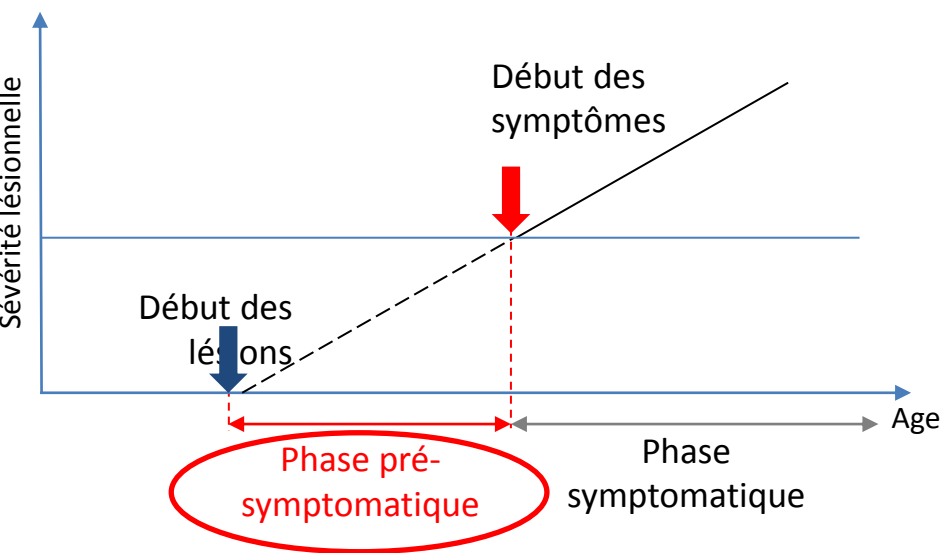


# Cinétique lésionnelle



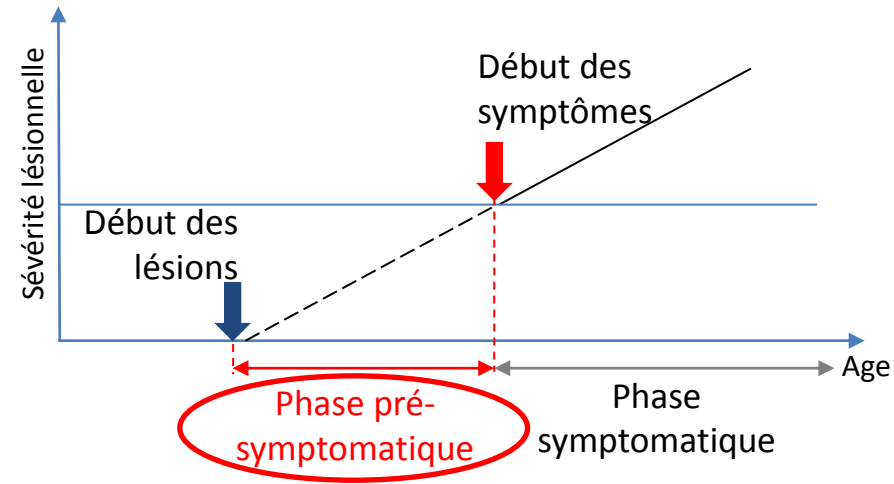
# FTD & ALS: a clinical & genetic continuum





# DFT & SLA – Problématiques actuelles & objectifs

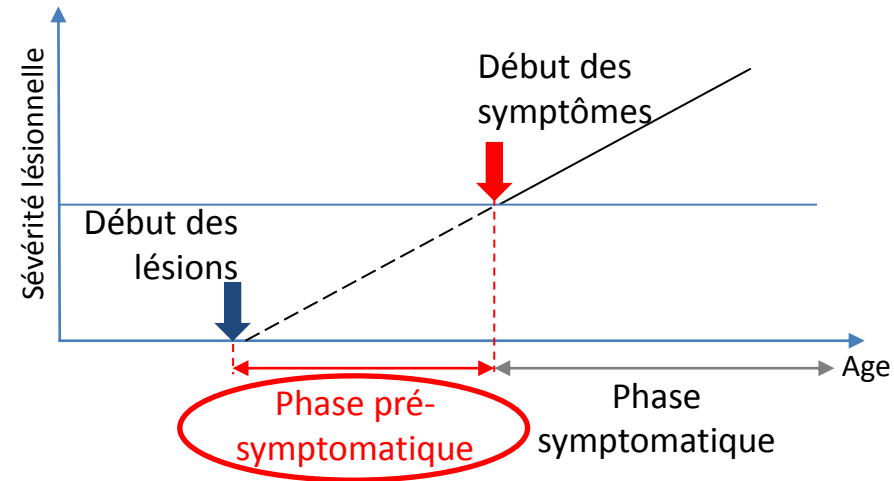
- **Absence d'outils diagnostiques spécifiques** → Errance diagnostique (dépression, maladie d'Alzheimer)
- Traitements spécifiques en cours de développement dans les formes génétiques (C9ORF72)  
→ **L'initiation des traitements à la phase symptomatique de la maladie est inefficace** (lésions neuronales irréversibles, cf. maladie d'Alzheimer)
- La phase symptomatique est précédée d'une longue **phase pré-symptomatique** (silencieuse) pendant laquelle les lésions neuronales se développent sans symptômes cliniques
- Hypothèse : **initier des traitements précocement** durant la phase pré-symptomatique de la maladie, avant le début des symptômes et la survenue de lésions irréversibles.





# DFT & SLA – Problématiques actuelles & objectifs

- Traitements spécifiques en cours de développement dans les formes génétiques (C9ORF72)  
→ **Les traitements délivrés à la phase symptomatique des démences dégénératives sont inefficaces** (lésions neuronales sévères et irréversibles, cf. maladie d'Alzheimer)
- La phase symptomatique des démences dégénératives est précédée d'une longue **phase pré-symptomatique** (silencieuse) pendant laquelle les lésions neuronales se développent sans symptômes cliniques
- Hypothèse : **initier des traitements précocement** durant la phase pré-symptomatique de la maladie, avant le début des symptômes et la survenue de lésions irréversibles.



## Objectifs du projet

Identifier des marqueurs (imagerie structurale, fonctionnelle, biologiques) du début des lésions, de leur progression et du début des symptômes pour initier des traitements préventifs (C9ORF72)

# pTDP-43 inclusion-bearing neurons: Regional and sequential patterns

## Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD)

39 bvFTD  
(12 *c9orf72*+; 6 *GRN*+)

Johannes Brettschneider<sup>#</sup>

### Pattern I:

- Orbital gyri, gyrus rectus, amygdala

### Pattern II:

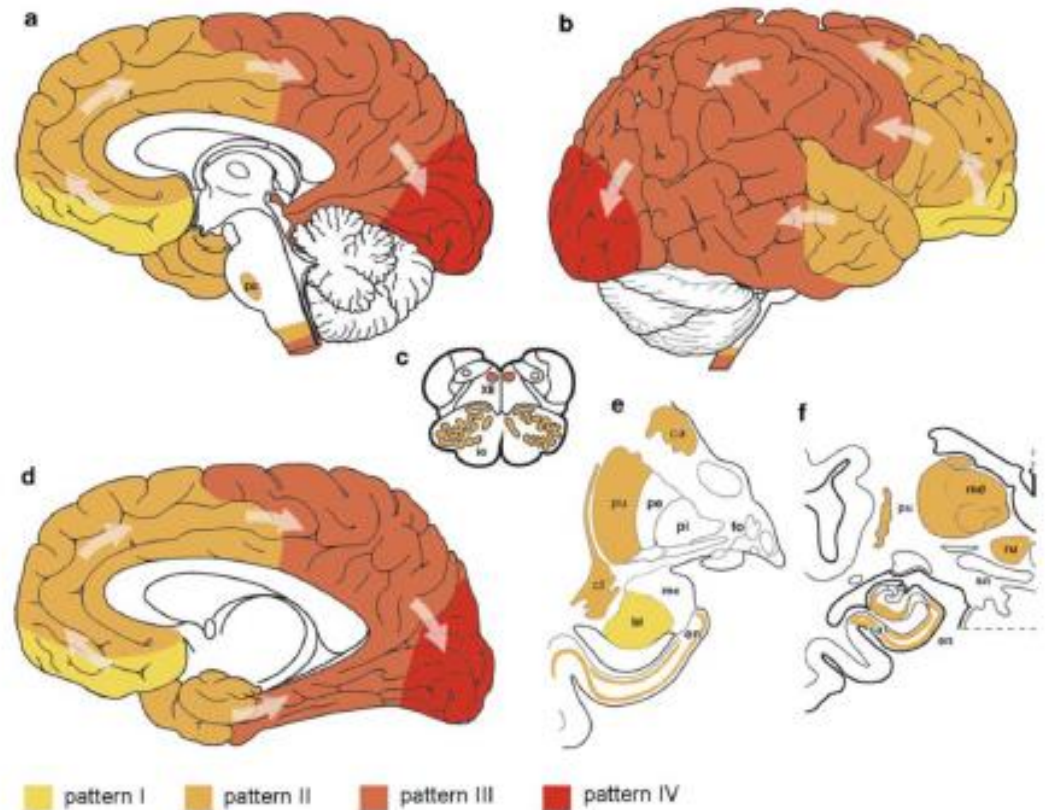
- Middle frontal
- Anterior cingulate gyrus
- Anteromedial temporal lobe
- Superior & medial temporal gyri
- Striatum, red nucleus, thalamus & precerebellar nuclei

### Pattern III:

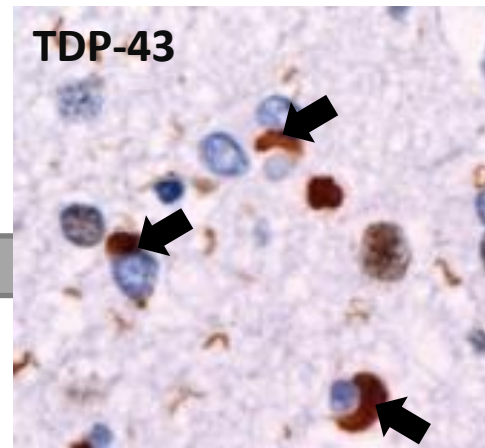
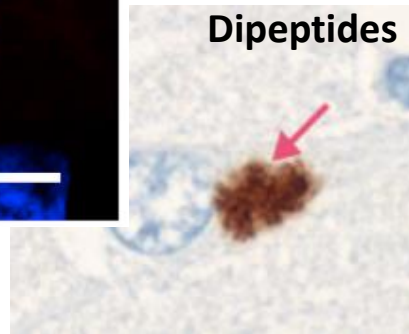
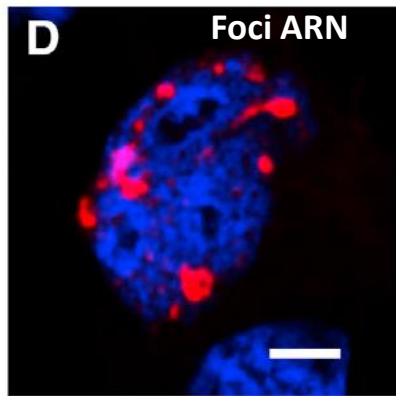
- motor cortex
- bulbar somatomotor neurons
- spinal cord anterior horn

### Pattern IV:

- Visual cortex



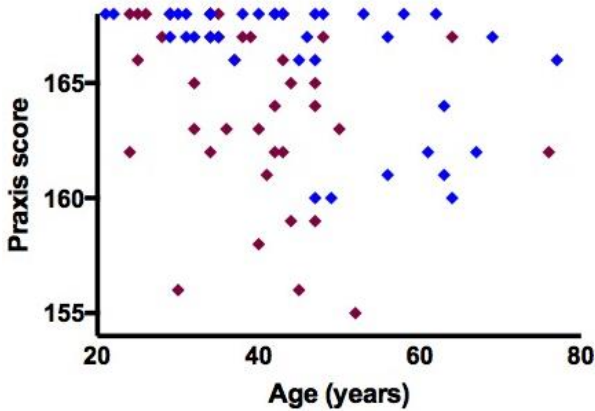
# Cinétique lésionnelle



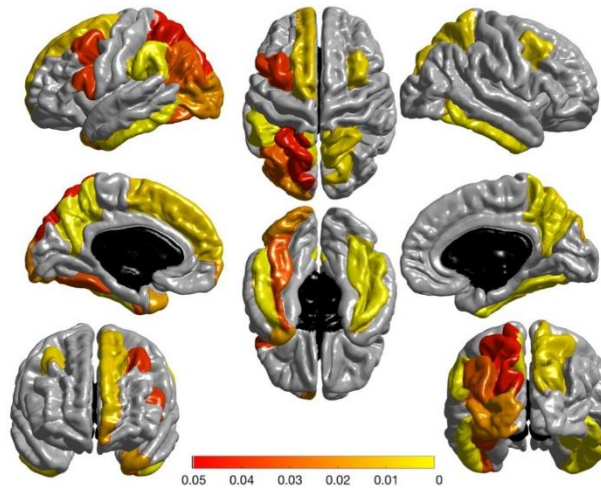
# Early cognitive, structural and microstructural changes in *c9orf72* presymptomatic carriers before 40 years of age

PrevDemAls Study – Dr Isabelle Le Ber, IM2A  
41 presymptomatic carriers (c9+) and 39 non-carriers (c9-)

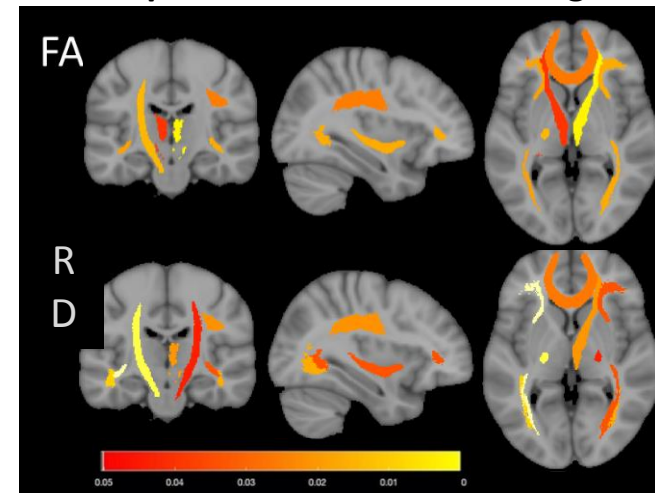
Subtle praxis impairment



Diffuse cortical atrophy



White matter alterations in corticospinal tracts and frontal regions

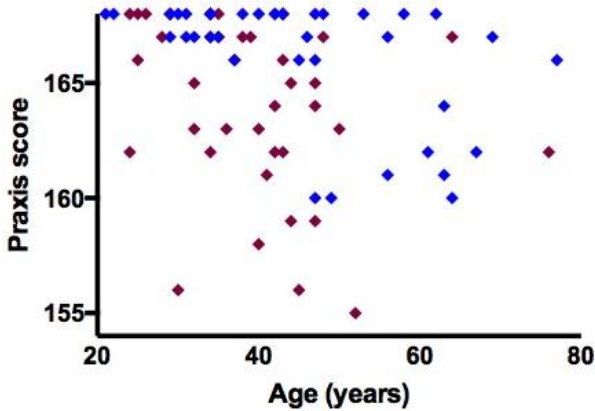


# Early cognitive, structural and microstructural changes in *c9orf72* presymptomatic carriers before 40 years of age

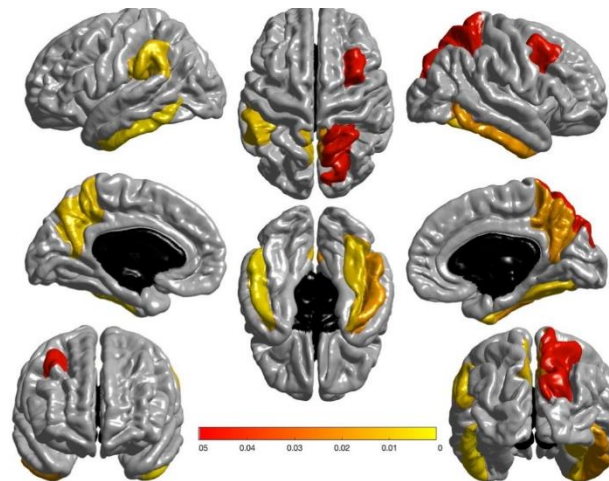
Anne Bertrand - July 27<sup>th</sup> 2017

PrevDemAls Study – Dr Isabelle Le Ber, IM2A  
41 presymptomatic carriers (c9+) and 39 non-carriers (c9-)

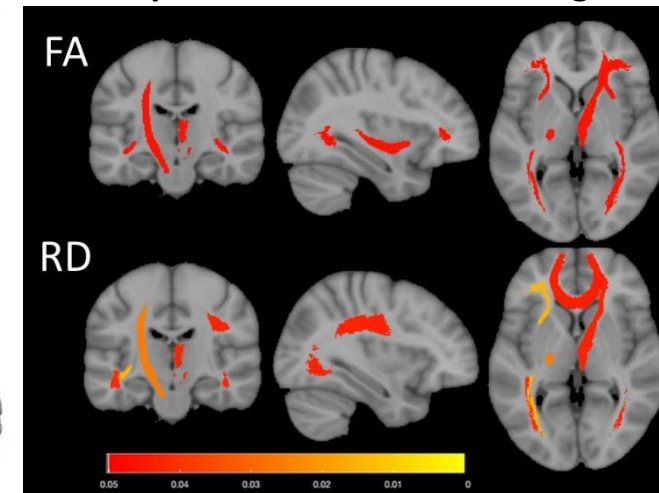
Subtle praxis impairment



Diffuse cortical atrophy

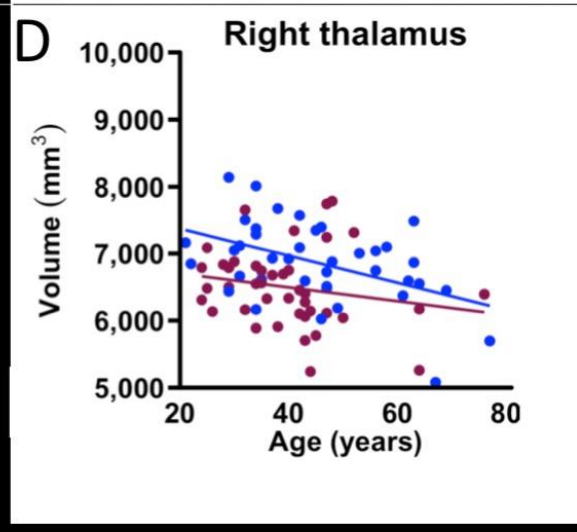
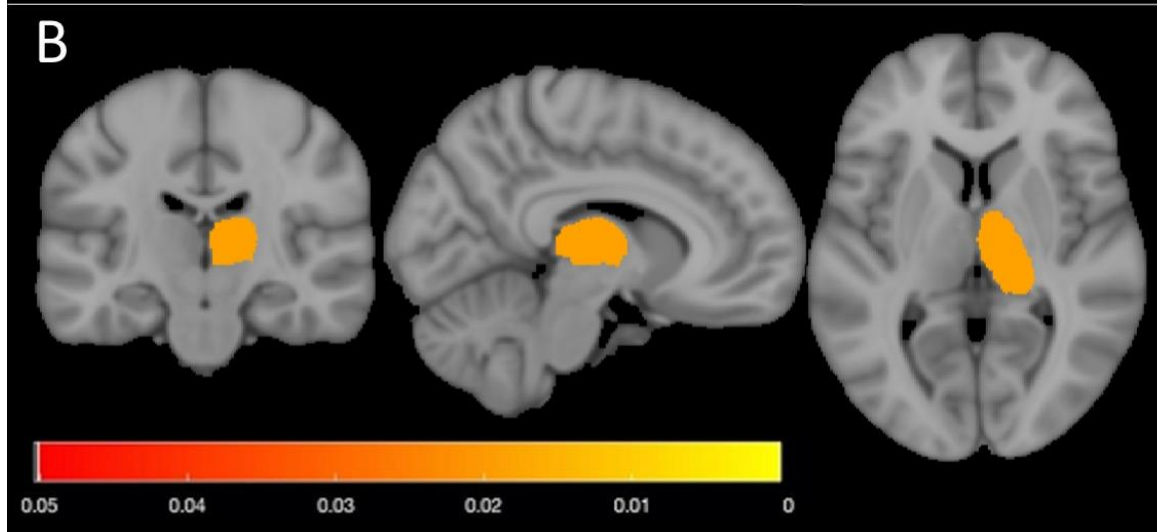
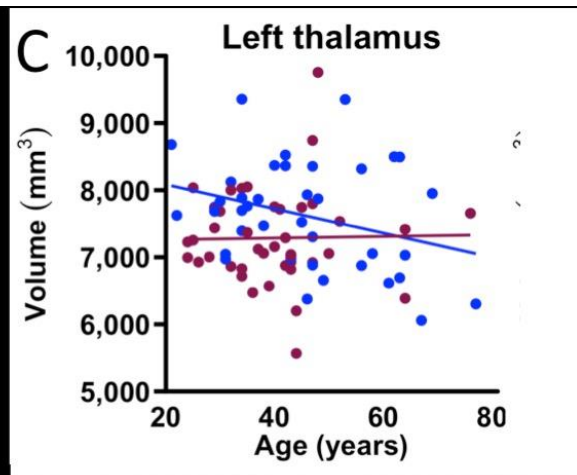
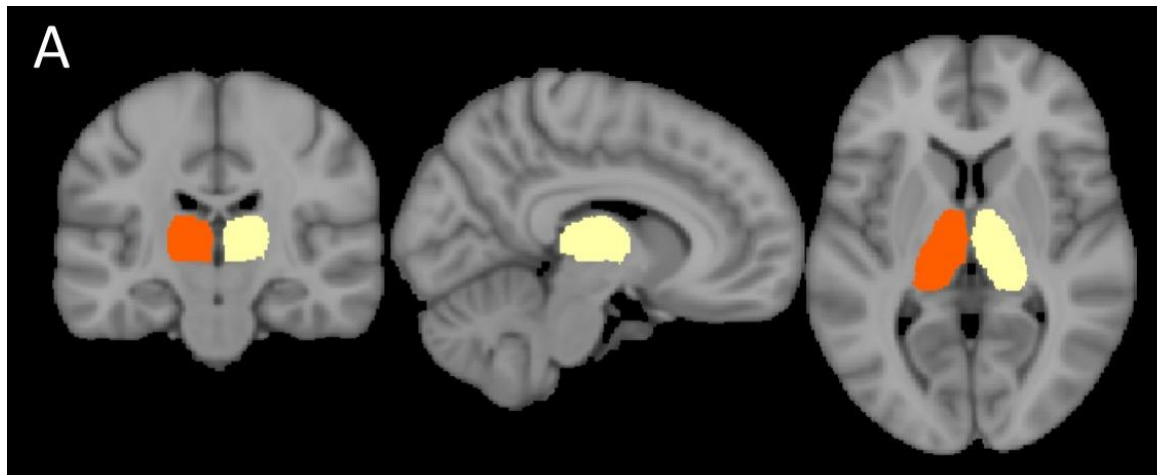


White matter alterations in corticospinal tracts and frontal regions

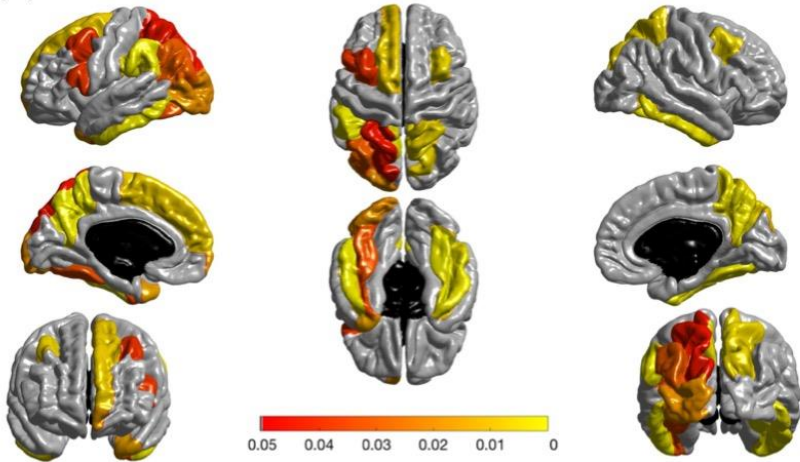
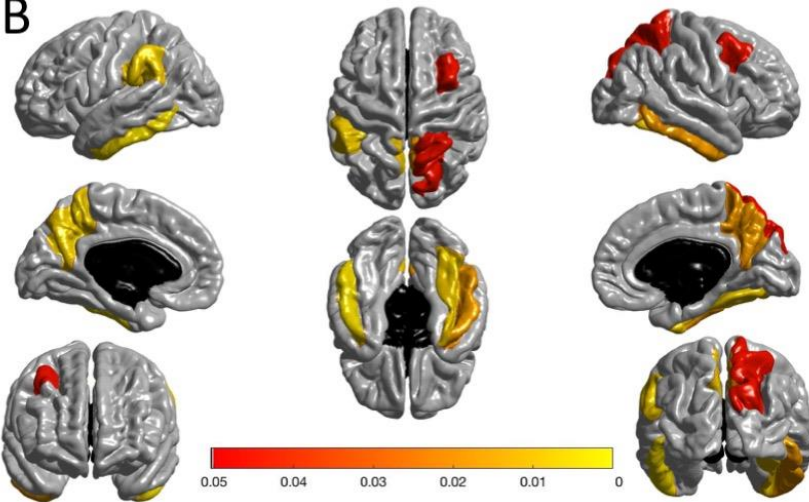
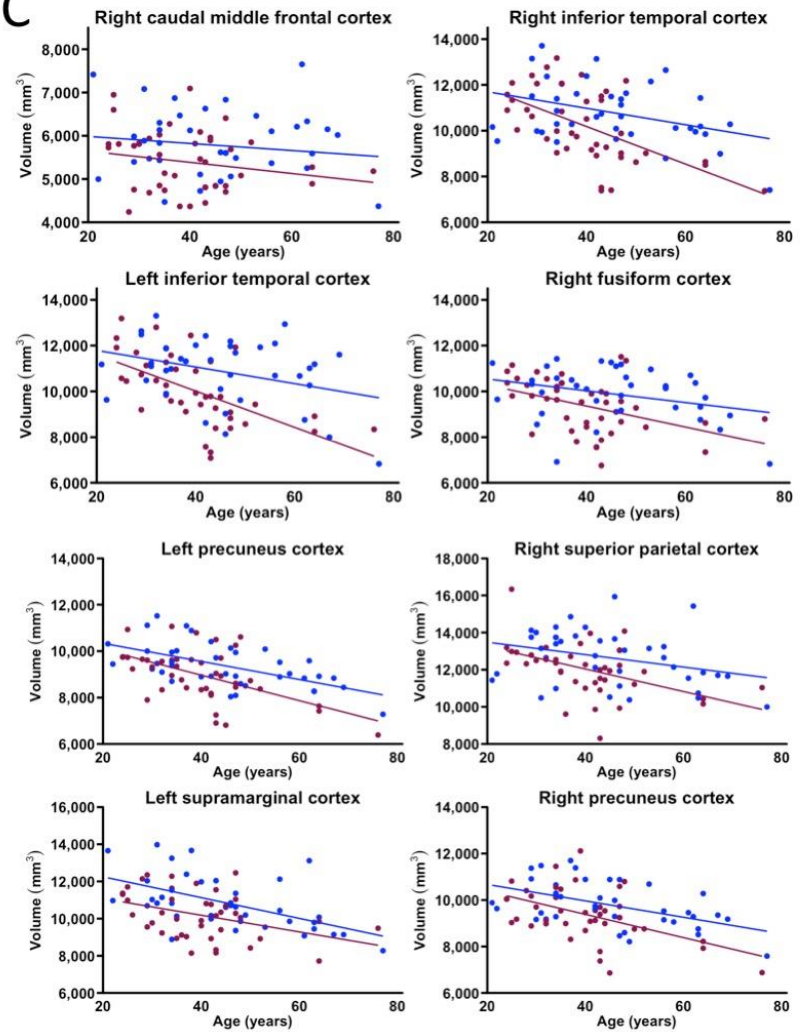


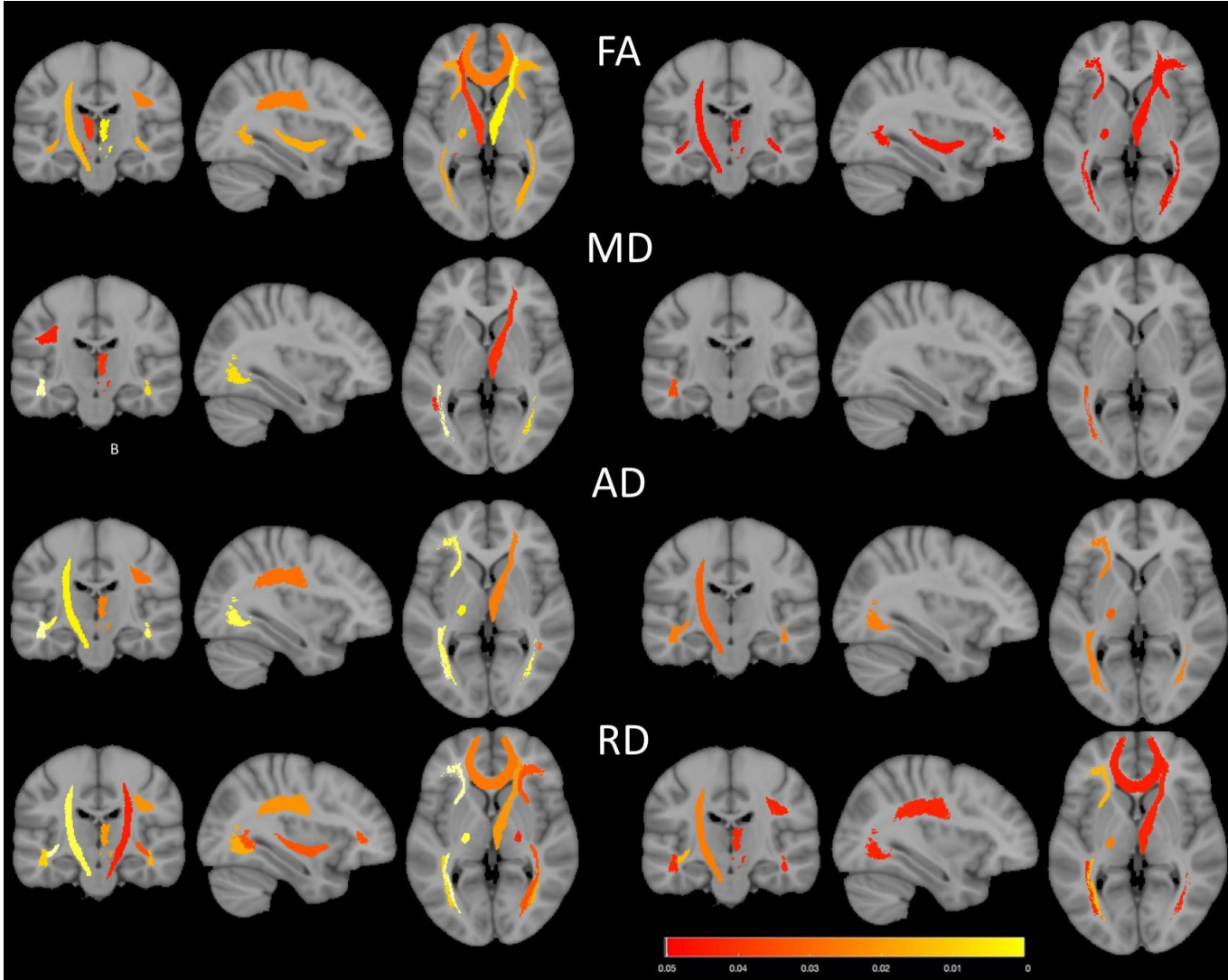
	c9-	c9+	p value
Total number	39	41	
<i>including subjects &lt; 40-year-old</i>	16	22	
Age (years)	45.2 ± 13.9	39.8 ± 11.1	0.084
Female gender	24 (61.5%)	24 (58.5%)	0.784
Familial phenotype: FLTD/ALS/mixed/N.A.	15/2/21/1	18/3/20/0	0.771
Expected years to onset		-19.3 ± 11.2	
<b>Neuropsychological scores</b>			
MMSE score (30)	28.8 ± 1.5	28.6 ± 1.3	0.338
MDRS score* (144)	141.5 ± 3.2	141.4 ± 2.6	0.538
FAB score (18)	16.8 ± 1.4	17.1 ± 0.9	0.392
Mini-SEA (30)	26.2 ± 4.7	25.6 ± 3.5	0.128
Praxis score:			
- finger dexterity (36)	35.5 ± 1.2	35.4 ± 1.2	0.571
- melokinetic apraxia (24)	23.2 ± 1.5	22.8 ± 2.3	0.373
- non-representational gestures (36)	35.7 ± 0.9	35.4 ± 1.2	0.157
- intransitive gestures (36)	35.7 ± 1.5	34.9 ± 1.6	0.004
- transitive gestures (36)	35.2 ± 2.0	34.9 ± 2.9	0.790

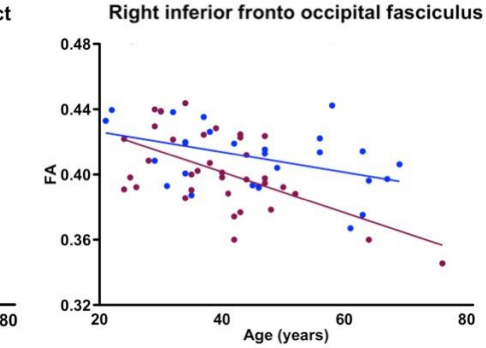
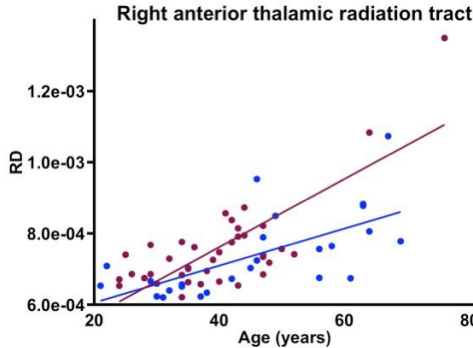
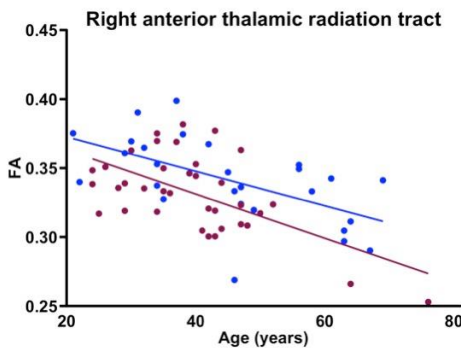
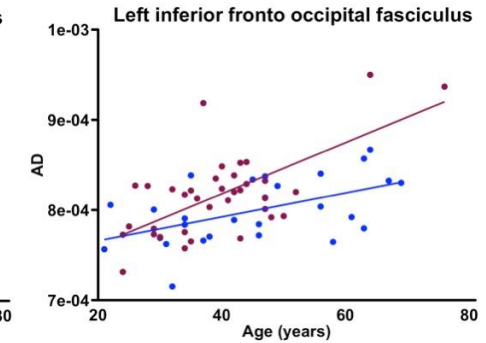
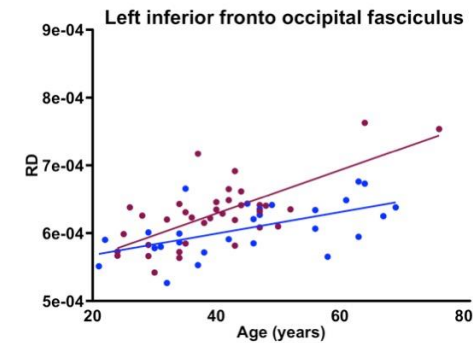
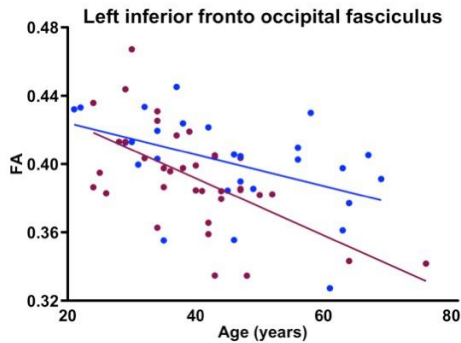
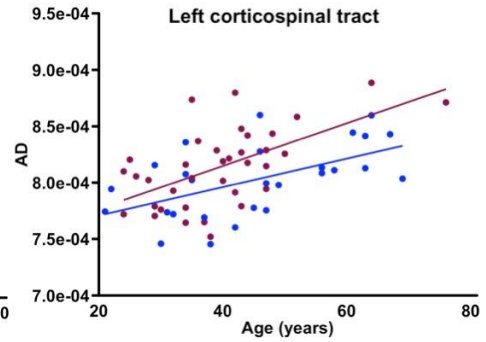
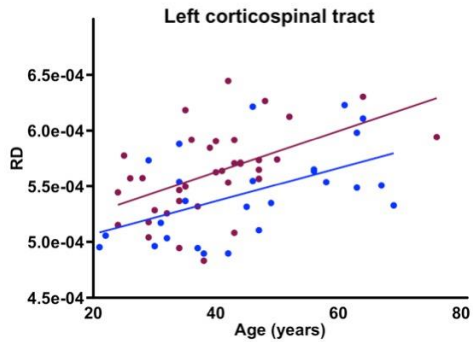
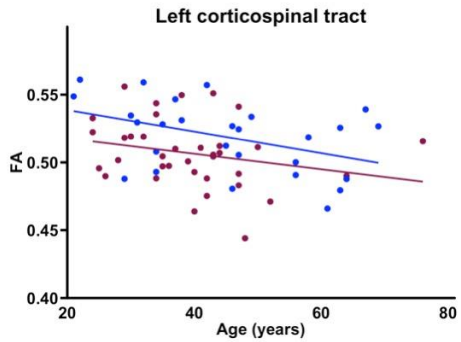






**A****B****C**





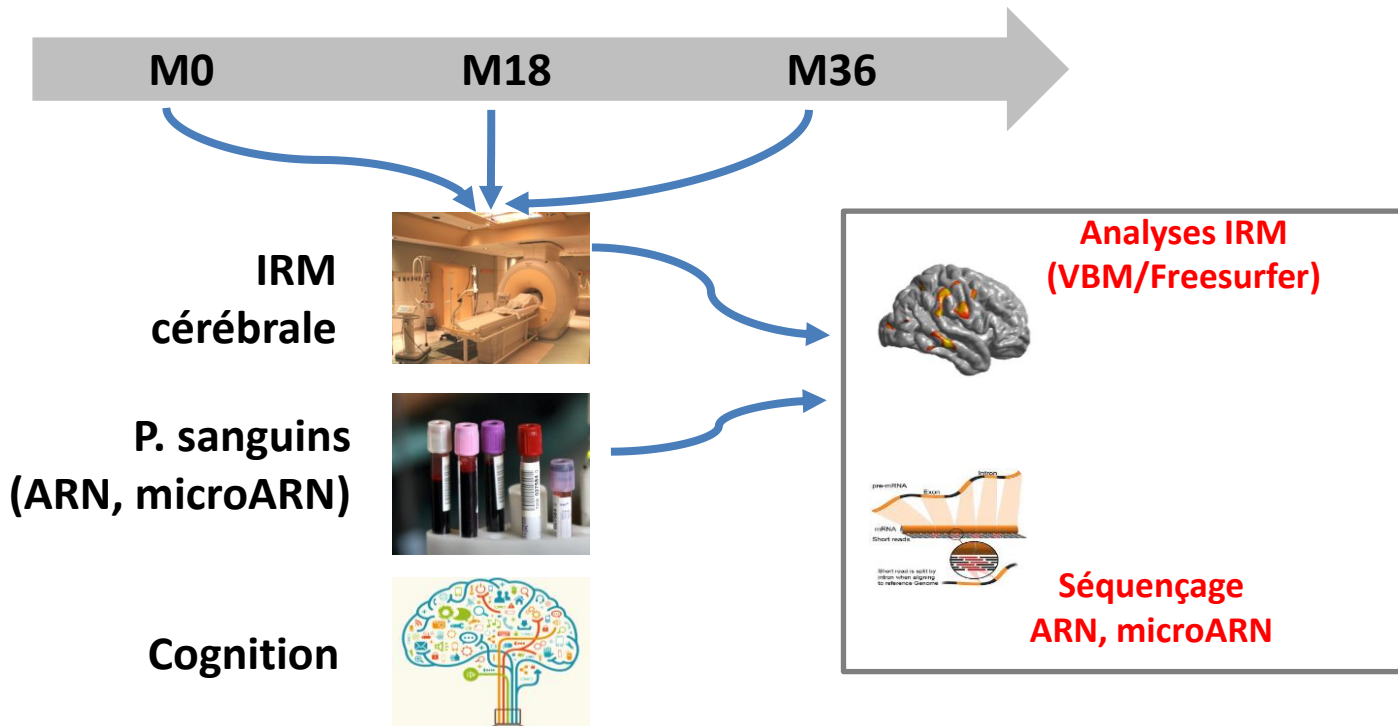
# Projet - 'Prédire pour prévenir la DFT et la SLA'

X Cohorte de 113 individus issus des familles C9orf72

**47 individus porteurs de la mutation pré-symptomatiques** (stade pré-symptomatique)

22 patients (stade symptomatique)

44 individus non porteurs (contrôles)



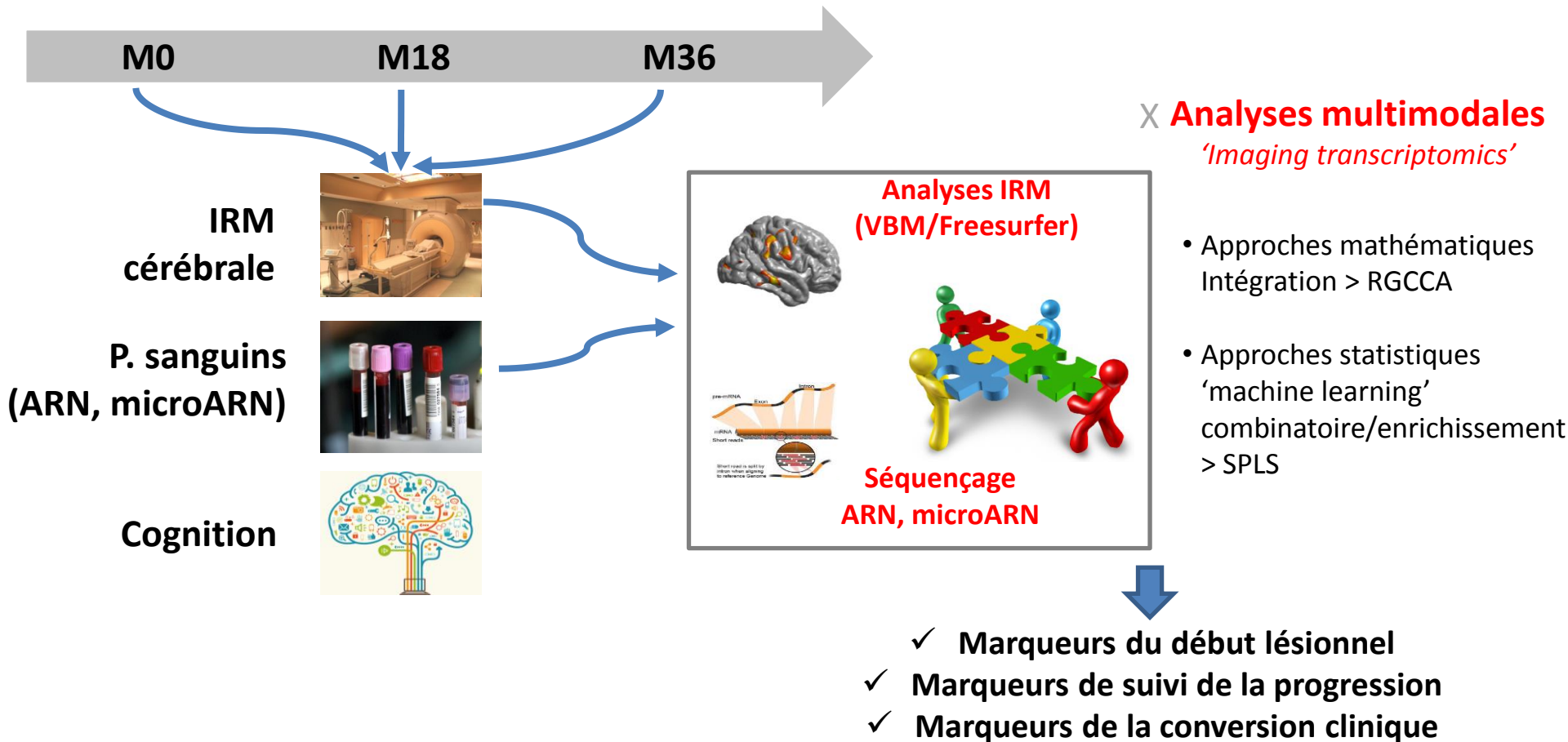
# Projet - 'Prédire pour prévenir la DFT et la SLA'

X Cohorte de 113 individus issus des familles C9orf72

**47 individus porteurs de la mutation pré-symptomatiques** (stade pré-symptomatique)

22 patients (stade symptomatique)

44 individus non porteurs (contrôles)





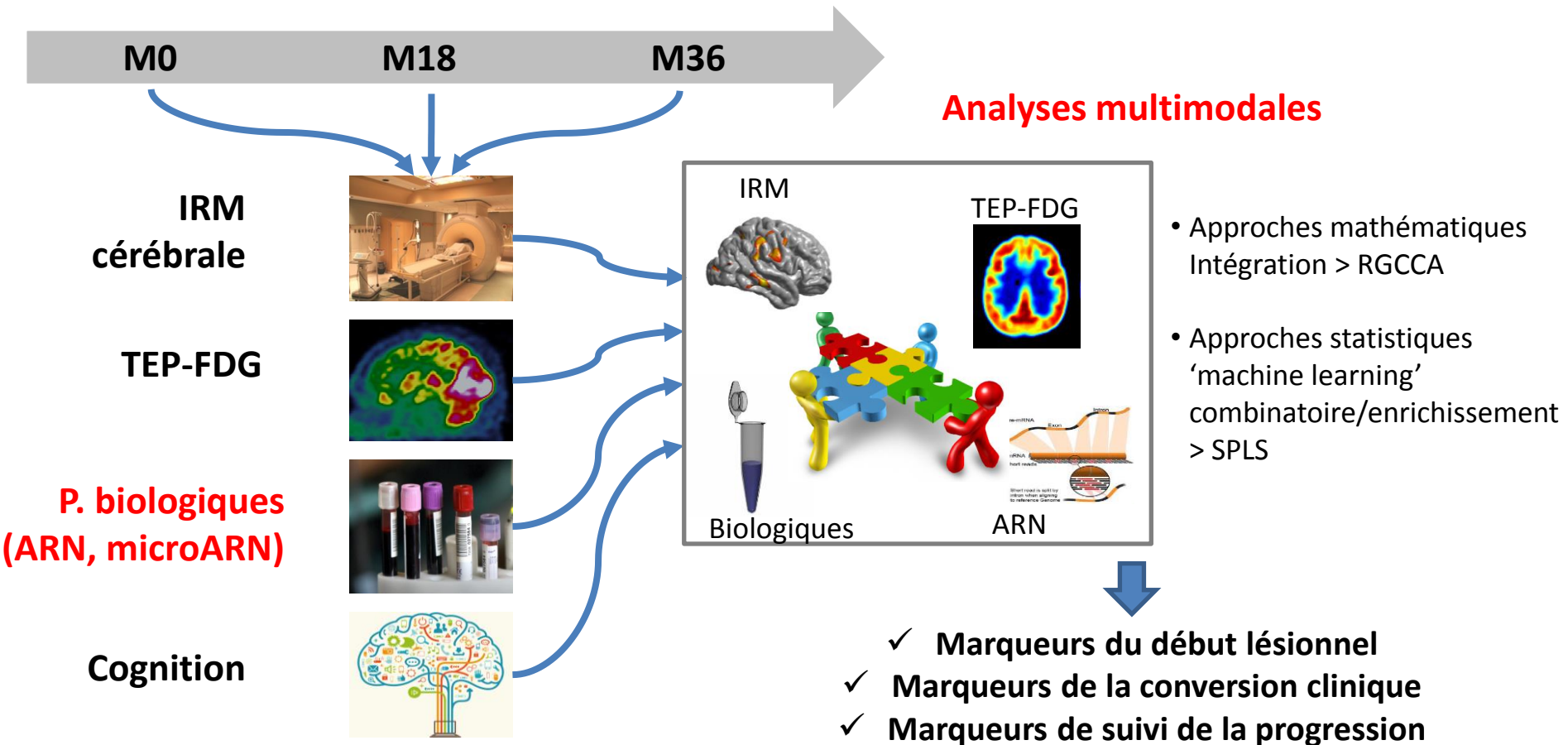
# Projet - 'Prédire pour prévenir la DFT et la SLA'

Cohorte de 113 individus issus des familles C9orf72

**47 individus porteurs de la mutation pré-symptomatiques** (stade pré-symptomatique)

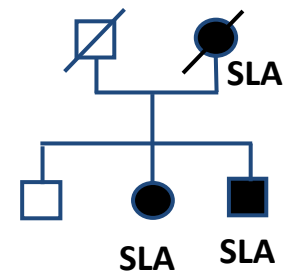
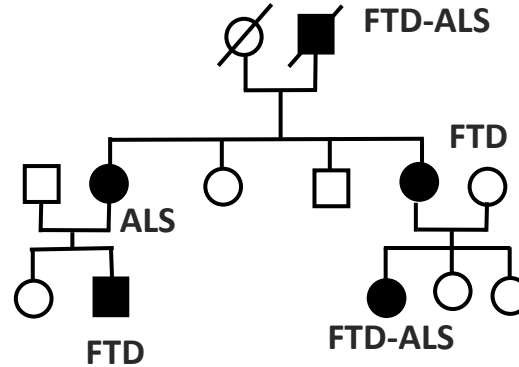
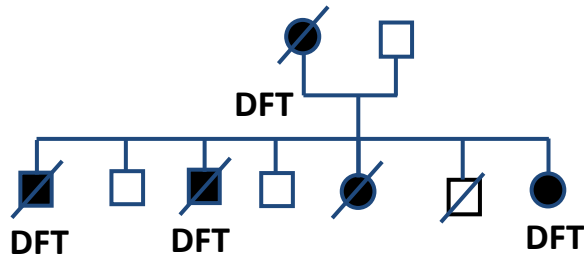
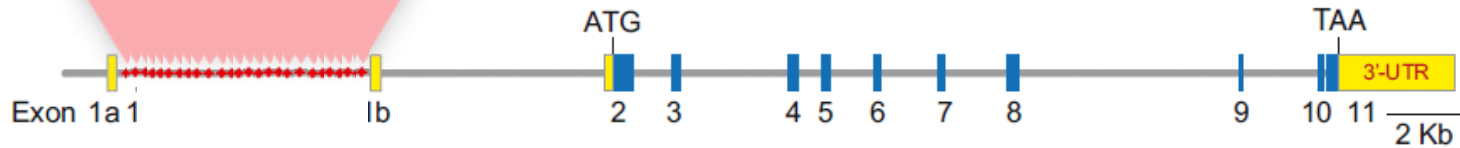
22 patients (stade symptomatique)

44 individus non porteurs (contrôles)



# *c9orf72*: Un lien génétique majeur entre DLFT et SLA

(GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC...) n 60-1600





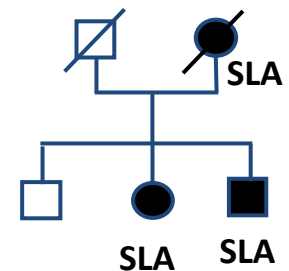
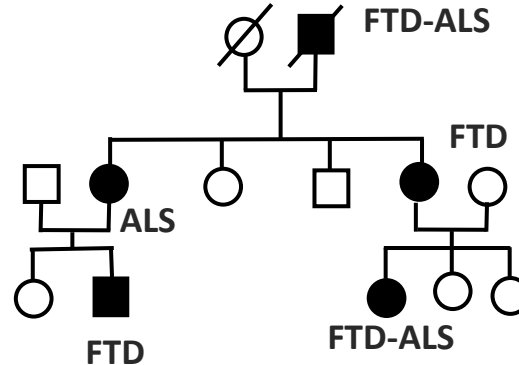
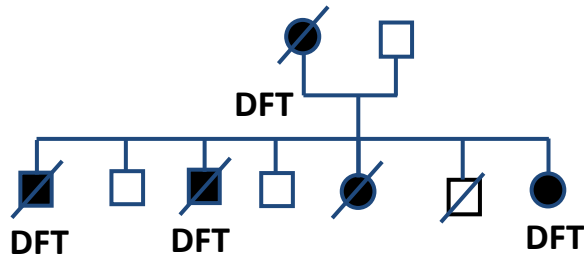
# c9orf72: Un lien génétique majeur entre DLFT et SLA

## A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD

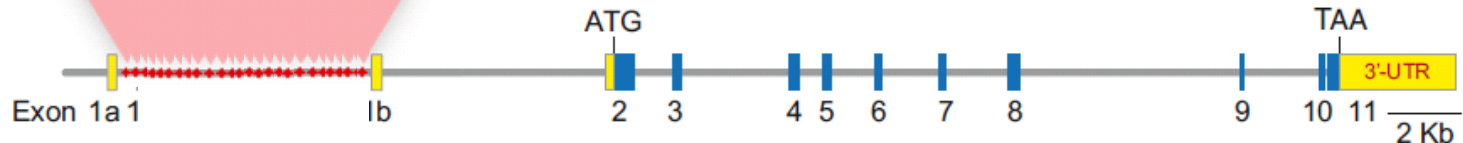
Alan E. Renton,<sup>1,38</sup> Elisa Majounie,<sup>2,38</sup> Adrian Waite,<sup>3,38</sup> Javier Simón-Sánchez,<sup>4,5,38</sup> Sara Rollinson,<sup>6,38</sup> J. Raphael Gibbs,<sup>7,8,38</sup> Jennifer C. Schymick,<sup>1,38</sup> Hannu Laaksovirta,<sup>9,38</sup> John C. van Swieten,<sup>4,5,38</sup> Liisa Myllykangas,<sup>10</sup> Hannu Kalimo,<sup>10</sup> Anders Paetau,<sup>10</sup> Yevgeniya Abramzon,<sup>1</sup> Anne M. Remes,<sup>11</sup> Alice Kaganovich,<sup>12</sup> Sonja W. Scholz,<sup>2,13,14</sup> Jamie Duckworth,<sup>7</sup> Jinhui Ding,<sup>7</sup> Daniel W. Harmer,<sup>15</sup> Dena G. Hernandez,<sup>2,8</sup> Janel O. Johnson,<sup>1,8</sup> Kin Mok,<sup>8</sup> Mina Ryten,<sup>8</sup> Danyah Trabzuni,<sup>9</sup> Rita J. Guerreiro,<sup>9</sup> Richard W. Orrell,<sup>16</sup> James Neal,<sup>17</sup> Alex Murray,<sup>18</sup> Justin Pearson,<sup>9</sup> Iris E. Jansen,<sup>4</sup> David Sondervan,<sup>9</sup> Harro Seelaar,<sup>9</sup> Derek Blake,<sup>3</sup> Kate Young,<sup>9</sup> Nicola Halliwell,<sup>9</sup> Janis Bennion Callister,<sup>9</sup> Greg Toulson,<sup>9</sup> Anna Richardson,<sup>19</sup> Alex Gerhard,<sup>19</sup> Julie Snowden,<sup>19</sup> David Mann,<sup>19</sup> David Neary,<sup>19</sup> Michael A. Nalls,<sup>2</sup> Terhi Peuralinna,<sup>9</sup> Lilja Jansson,<sup>9</sup> Veli-Matti Isoviita,<sup>9</sup> Anna-Lotta Kaivorinne,<sup>11</sup> Maarit Hölttä-Vuori,<sup>20</sup> Elna Ikonen,<sup>20</sup> Raimo Sulkava,<sup>21</sup>

## Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS

Mariely DeJesus-Hernandez,<sup>1,10</sup> Ian R. Mackenzie,<sup>2,10,\*</sup> Bradley F. Boeve,<sup>3</sup> Adam L. Boxer,<sup>4</sup> Matt Baker,<sup>1</sup> Nicola J. Rutherford,<sup>1</sup> Alexandra M. Nicholson,<sup>1</sup> NiCole A. Finch,<sup>1</sup> Heather Flynn,<sup>5</sup> Jennifer Adamson,<sup>1</sup> Naomi Kouri,<sup>1</sup> Aleksandra Wojtas,<sup>1</sup> Pheth Sengdy,<sup>6</sup> Ging-Yuek R. Hsiung,<sup>6</sup> Anna Karydas,<sup>4</sup> William W. Seeley,<sup>4</sup> Keith A. Josephs,<sup>3</sup> Giovanni Coppola,<sup>7</sup> Daniel H. Geschwind,<sup>7</sup> Zbigniew K. Wszolek,<sup>8</sup> Howard Feldman,<sup>6,9</sup> David S. Knopman,<sup>3</sup> Ronald C. Petersen,<sup>3</sup> Bruce L. Miller,<sup>4</sup> Dennis W. Dickson,<sup>1</sup> Kevin B. Boylan,<sup>8</sup> Neill R. Graff-Radford,<sup>5</sup> and Rosa Rademakers<sup>1,\*</sup>



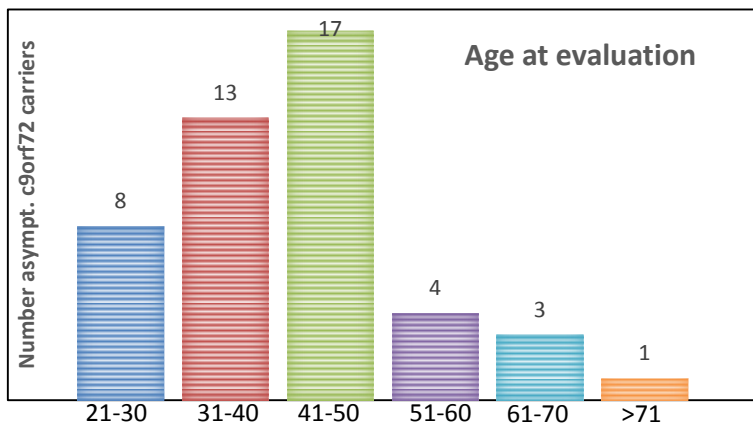
(GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC GGGGCC...) n 60-1600



✓ Pathologique: 60->2000 répétitions

# Population étudiée

	Asymptomatic C9orf72 carriers	Controls
Number	46	42
Gender	29 F / 17 M	23 F / 19 M
Mean age at evaluation, ys	41.3±14.4 (24-76)	44.7±12.7 (21-77)
Depression	20/46 (43%)	13/42 (31%)
Significant psychiatric history	4 (9%) Episodic hallucinations (n=1) Bipolar disorders (n=2) Premonitions (n=1)	3 (7%) Bipolar disorder (n=1) Anorexia-bulimia (n=1) Severe depression (n=1)
Auto-immune diseases	6 (12%)	6 (14%)
Clinical proximity	4 (9%) (52-79 ys)	-



## Criteria for 'clinical proximity' of bv-FTD

- ✓ **Do not fit the consensus criteria for bvFTD**
  - ✓ 2 mildly impaired cognitive frontal tests
  - ✓ Or: 2 behavioral symptoms of the consensus criteria
  - ✓ Or: 1 behavioral symptom + 1 altered cognitive test
  
- ✓ **And** a progression of these deficits during the longitudinal follow-up

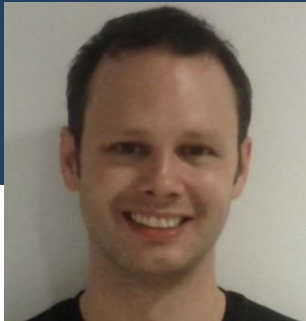
# Comportement et cognition

- 1) Global cognitive efficiency : MMSE, MDRS
- 2) Executive functions : FAB, WCST, TMT
- 3) Social cognition (SEA), emotional recognition, Moral judgment
- 4) Memory : FCRT
- 5) Categorical fluency & phonetic fluency, denomination, Semantical words coupling
- 6) Visual gnosies : Semantical coupling images
- 7) Gestual praxies: Peigneux
- 8) Visuospatial abilities : Rey figure copy , barrage test, VOSQP

## **Behavioral & psychiatric scales**

- 1) EDF (Echelle de dysfonctionnement frontal)
- 2) Frontal Behavioral Inventory (FBI)
- 3) FTD Rating Scale
- 4) Neuro Psychiatry Inventory (NPI)
- 5)  $\pm$ DIGS, PSAS/SANS, Y-BOCS

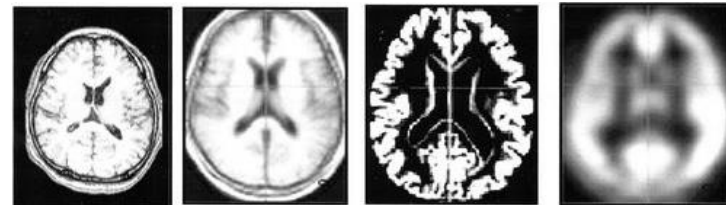
# Identifying neuroanatomical/structural markers



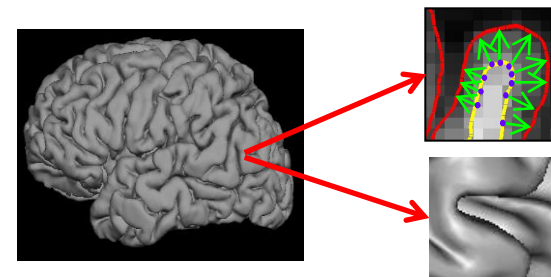
Team O Colliot – ARAMIS team, ICM (Inserm)

- 1) 3D T1-weighted sequences, with axial or sagittal slices
- 2) 2D FLAIR sequence
- 3) 3D volumic T2-weighted sequences, sagittal slices.
- 4) 2D T2\* sequence
- 5) ASL
- 6) Diffusion tensor imaging
- 7) NODDI
- 8) BOLD sequence Gradient echo EPI sequence with axial slices (resting state eyes closed)

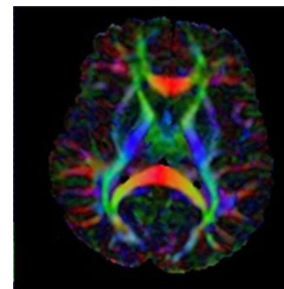
## Voxel Based Morphometry



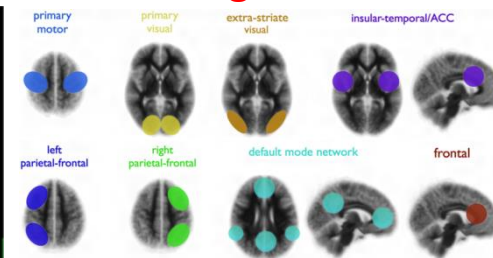
## Cortical thickness and fold opening



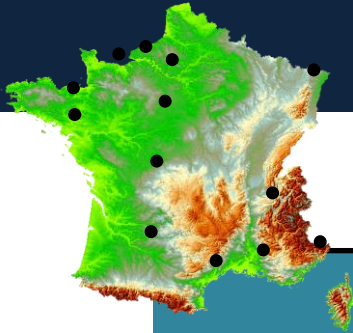
## DTI



## Resting state fMRI



# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales

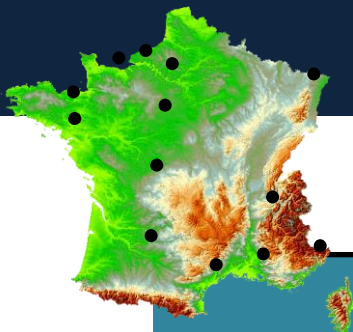


## Cohorte DFT nationale

	Cohorte globale	DFT comportemental	DFT-SLA	APP	PSP	SCB
Proposants, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Cas familiaux, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*

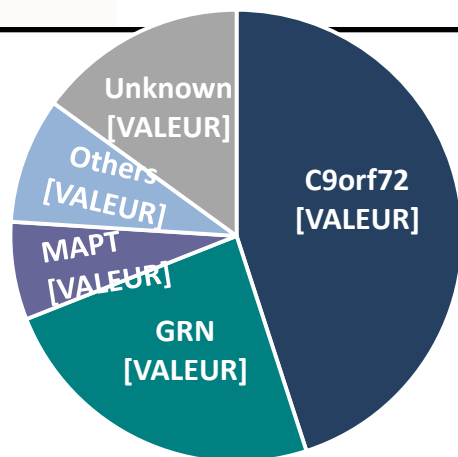
\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism

# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



## Cohorte DFT nationale

	Cohorte globale	DFT comportamental	DFT-SLA	APP	PSP	SCB
Proposants, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Cas familiaux, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*



**Cohorte génétique**

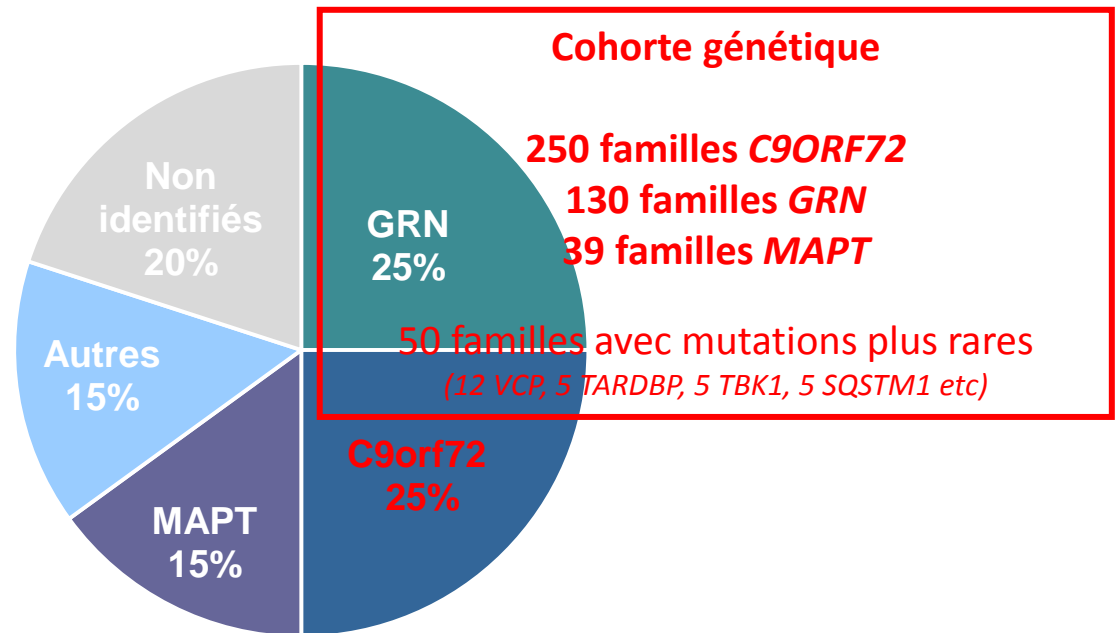
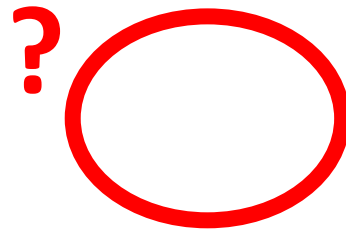
**250 familles C9ORF72**  
**130 familles GRN**  
**39 familles MAPT**

50 familles avec mutations plus rares  
 (12 VCP, 5 TARDBP, 5 TBK1, 5 SQSTM1 etc)

\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism

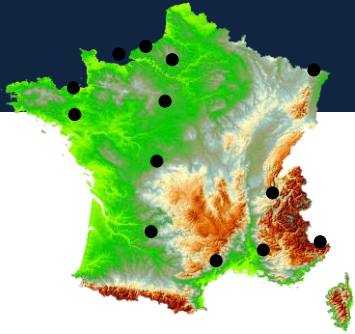
# Objectifs du réseau

## 1. Identification de nouveaux gènes .....





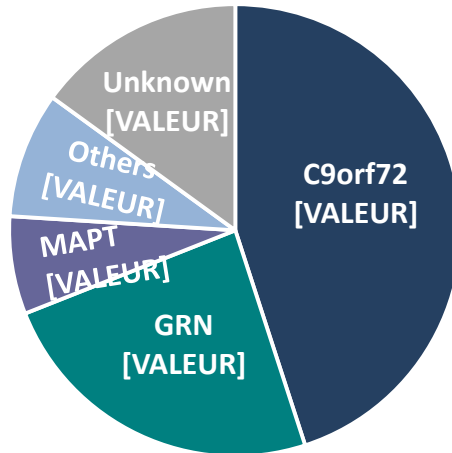
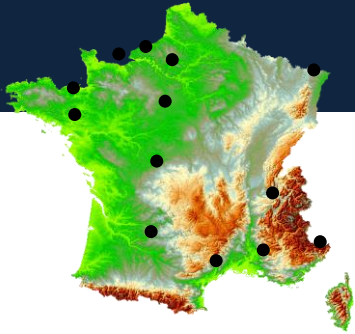
# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



Cohorte DFT nationale						
	Cohorte globale	DFT comportemental	DFT-SLA	APP	PSP	SCB
Proposants, n=	<b>1502</b>	902	240	108	207	45
Cas familiaux, n=	<b>550</b>	310	138	43	48*	11*

*\*ALS, degenerative dementia, parkinsonism*

# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



## Cohorte génétique

**250 familles *C9ORF72***

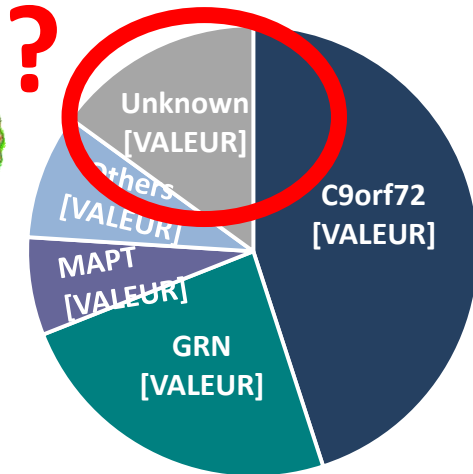
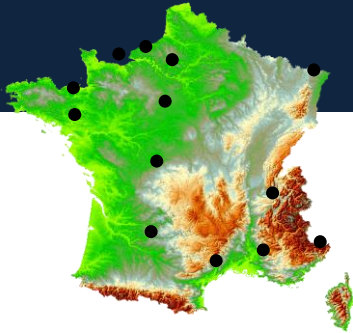
**130 familles *GRN***

**39 familles *MAPT***

50 familles avec mutations plus rares

(12 *VCP*, 5 *TARDBP*, 5 *TBK1*, 5 *SQSTM1* etc)

# Les cohortes DFT et DFT/SLA nationales



## Cohorte génétique

250 familles *C9ORF72*

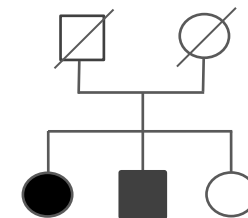
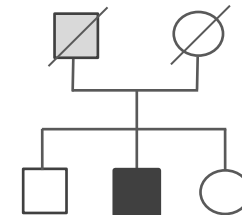
130 familles *GRN*

39 familles *MAPT*

50 familles avec mutations plus rares  
(12 *VCP*, 5 *TARDBP*, 5 *TBK1*, 5 *SQSTM1* etc)

## Environ 50 familles non expliquées

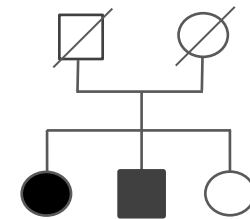
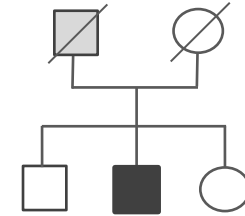
- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares, 1-3%
- Taille des cohortes 'familles' insuffisante



# Unravel FTLD genetic heterogeneity

## Environ 50 familles non expliquées

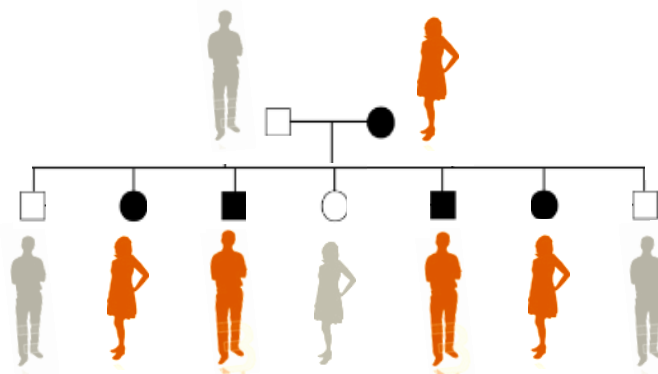
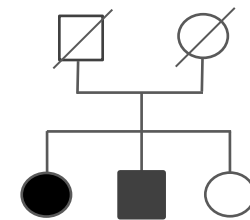
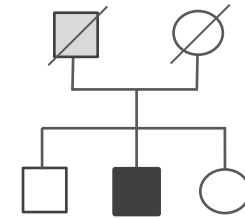
- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares, 1-3%
- Taille des cohortes 'familles' insuffisante



# Unravel FTLD genetic heterogeneity

## Environ 50 familles non expliquées

- Petites familles/ pénétrance incomplète
- Forte hétérogénéité clinique & génétique
- Formes génétiques rares, 1-3%
- Taille des cohortes 'familles' insuffisante



Ségrégation familiale



Cohortes de patients