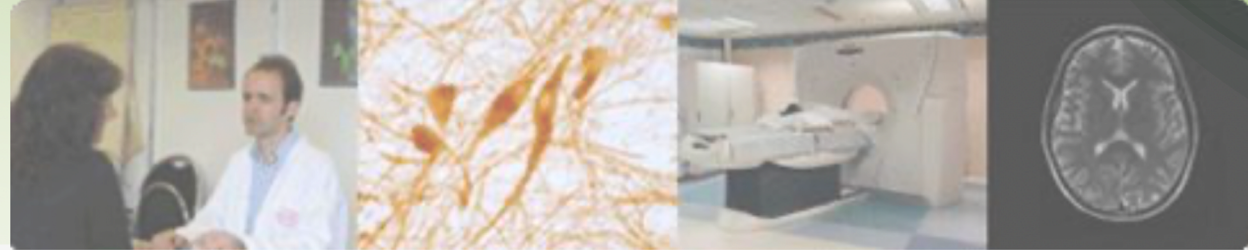




Normandie Université



Centre de Référence
Démences Rares
ou Précoces



REUNION NATIONALE DU RESEAU DES CENTRES DE COMPETENCES - 25 NOVEMBRE 2021

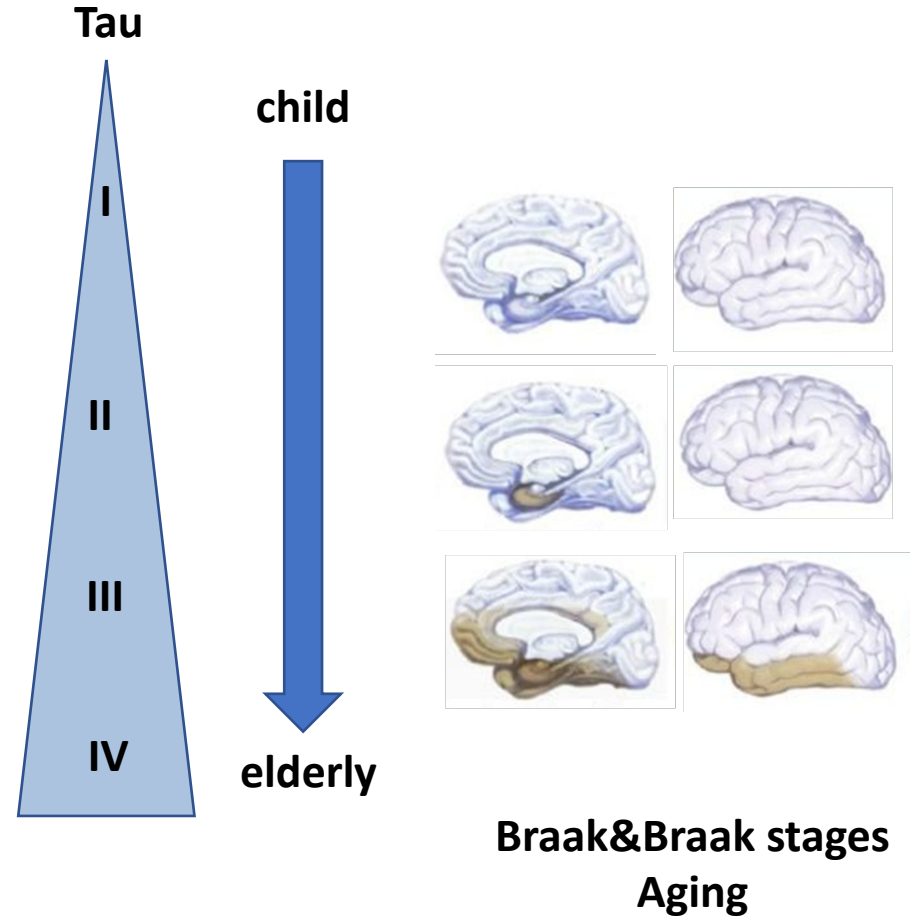
Diversité phénotypique dans la tauopathie liée à la duplication du gène MAPT

David Wallon & Gaël Nicolas

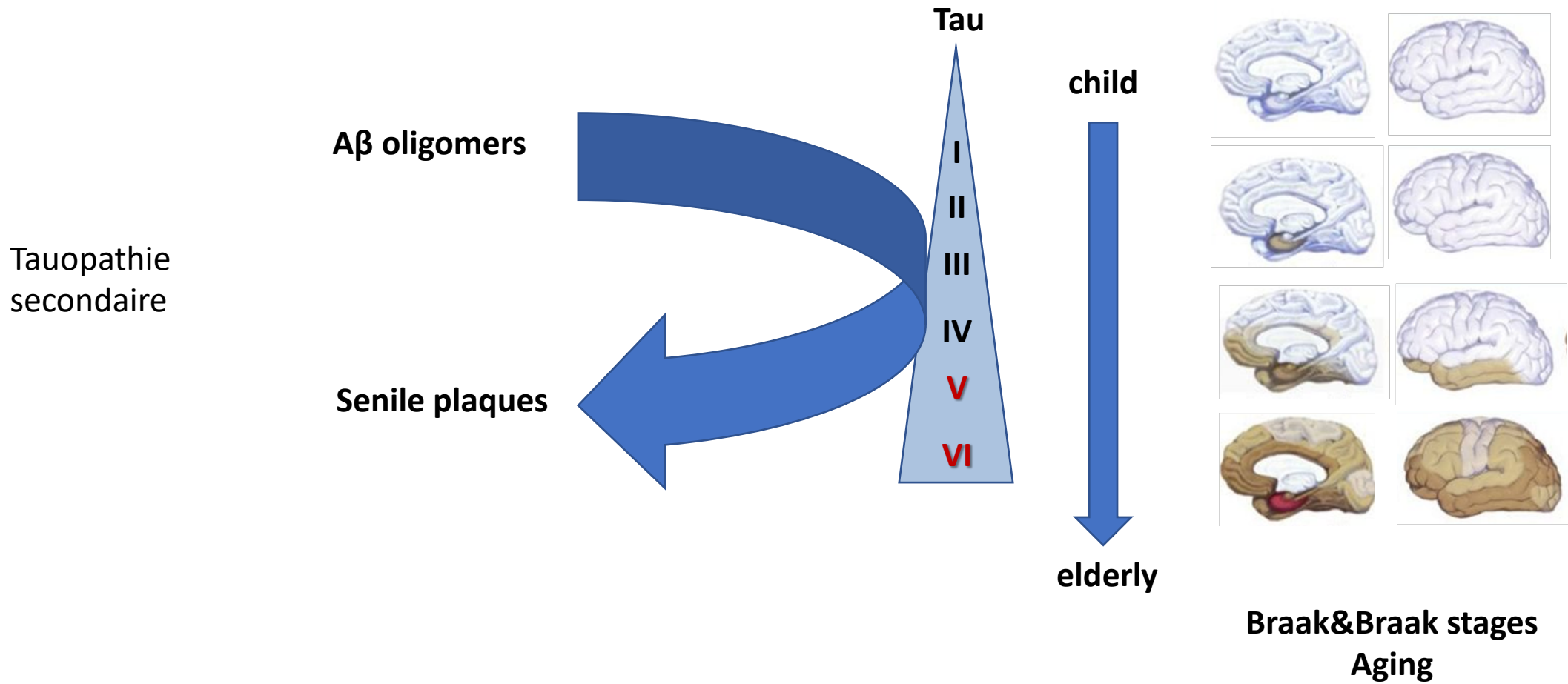
INSERM UMR 1245 - CHU de Rouen



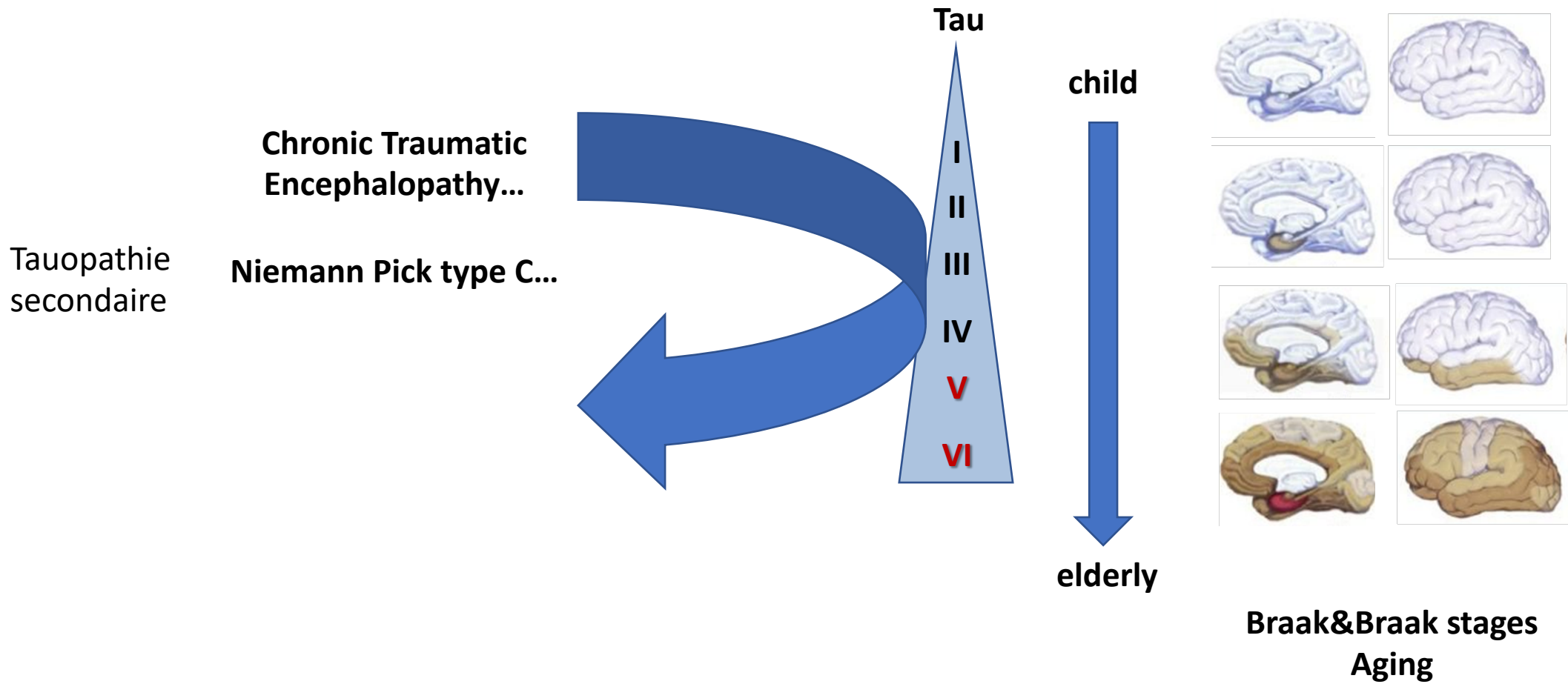
Tauopathie et déclin Cognitif



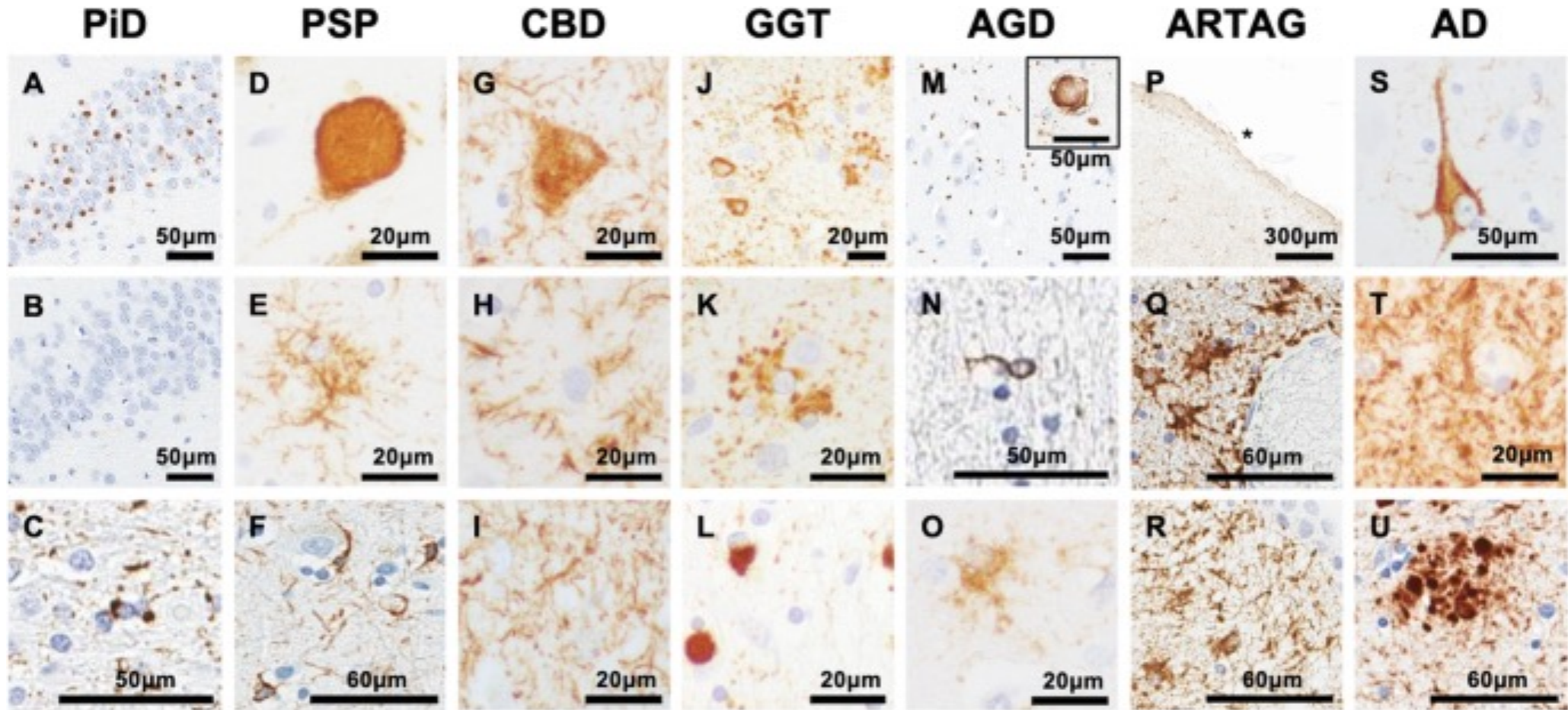
Tauopathie et déclin Cognitif



Tauopathie et déclin Cognitif



Tauopathies primaires et phénotypes

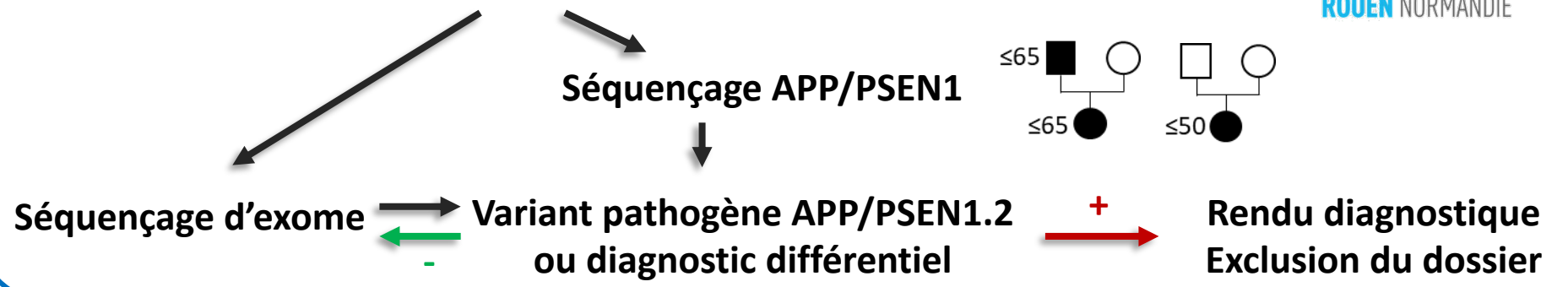


Stratégies d'analyses génétiques des dossiers adressés

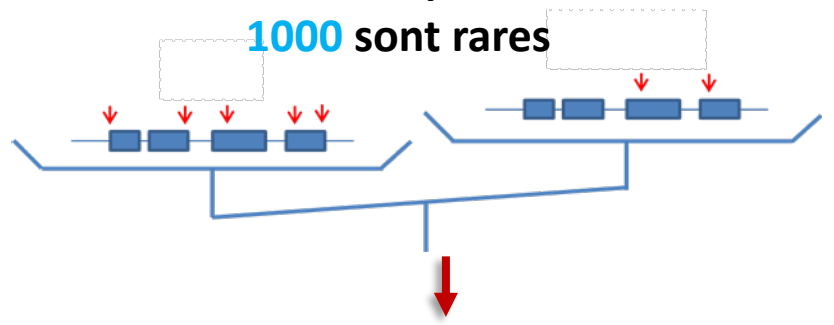


début avant 65 ans – phénotype troubles mnésiques « MA »
 → Diagnostic cliniquement supporté par imagerie + LCR

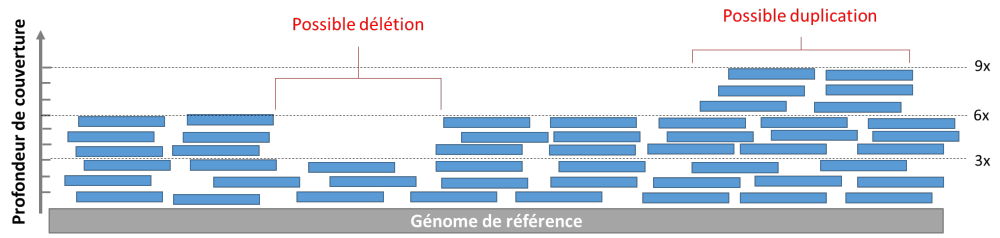
Diagnostic génétique



Analyse cas – témoins : burden test :
 analyse des **variations de séquence**
 20 000 variants par individu,
 1000 sont rares



Analyse des CNVs : délétions ou duplications
 Analyses bioinformatiques innovantes



- **PSEN1** deletion exons 9+10
- **APP** duplication

Première analyse sur 522 patients et 584 témoins :
 évènement le plus récurrent : **duplication du gène MAPT** :
 4 patients / 0 témoins

Facteurs de risque forts de maladie d'Alzheimer
SORL1, TREM2, ABCA7

Identification Dup MAPT dans une cohorte de troubles mnésiques dégénératifs

Molecular Psychiatry (2016) 00, 1–7

© 2016 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 1359-4184/16

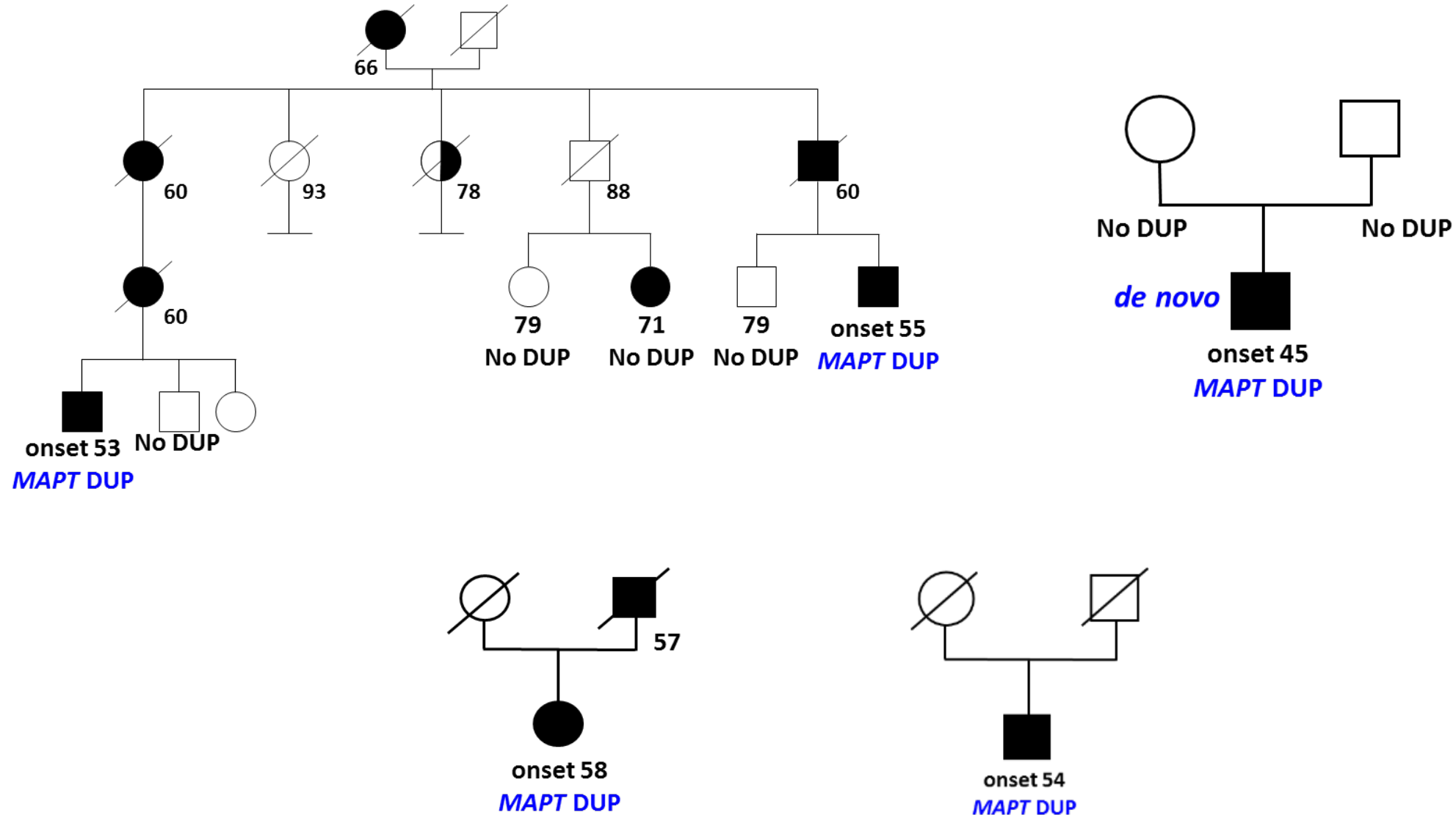
www.nature.com/mp

ORIGINAL ARTICLE

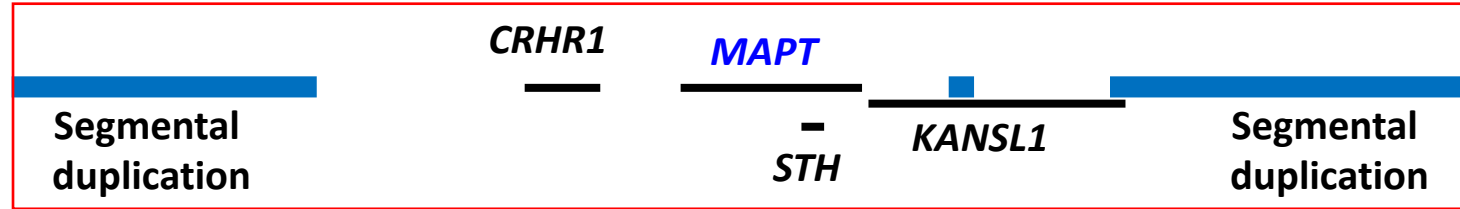
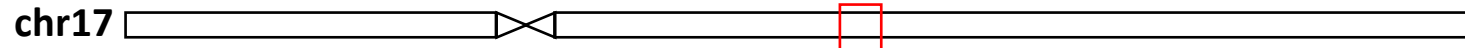
17q21.31 duplication causes prominent tau-related dementia with increased *MAPT* expression

K Le Guennec^{1,2,29}, O Quenez^{1,2,3,29}, G Nicolas^{1,2,3,4}, D Wallon^{1,2,3,5}, S Rousseau^{1,2,3}, A-C Richard^{1,2,3}, J Alexander⁶, P Paschou⁶, C Charbonnier^{1,2,3}, C Bellenguez^{7,8,9}, B Grenier-Boley^{7,8,9}, D Lechner¹⁰, M-T Bihoreau¹⁰, R Olaso¹⁰, A Boland¹⁰, V Meyer¹⁰, J-F Deleuze^{10,11}, P Amouyel^{7,8,9}, HM Munter¹², G Bourque¹², M Lathrop¹², T Frebourg^{1,2,4}, R Redon^{13,14}, L Letenneur^{15,16}, J-F Dartigues^{15,16}, O Martinaud^{3,5}, O Kaley¹⁷, S Mehrabian¹⁸, L Traykov¹⁸, T Ströbel¹⁹, I Le Ber^{20,21}, P Caroppo^{20,21}, S Epelbaum^{20,21}, T Jonveaux^{22,23}, F Pasquier²⁴, A Rollin-Sillaire²⁴, E Génin²⁵, L Guyant-Maréchal^{5,26}, GG Kovacs¹⁹, J-C Lambert^{7,8,9}, D Hannequin^{1,2,3,4,5}, D Champion^{1,2,3,27}, A Rovelet-Lecrux^{1,2,3} and The CNR-MAJ collaborators²⁸

Identification Dup MAPT dans une cohorte de troubles mnésiques dégénératifs

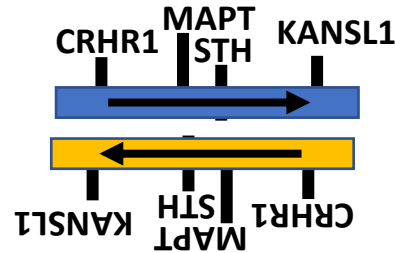


17q21.31 locus



17q21.31 duplication encompassing *CRHR1*, *MAPT*, *STH* and *KANSL1*

2 inverted haplotypes : H1 and H2



Délétion (1 copie) → Koolen-de Vries syndrome (*KANSL1*)

Duplication (3 copies) →

Shaw-Smith *et al.*, 2006
Koolen *et al.*, 2012
Zollino *et al.*, 2012

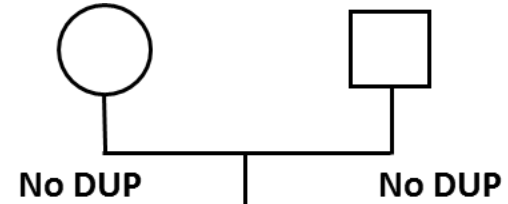
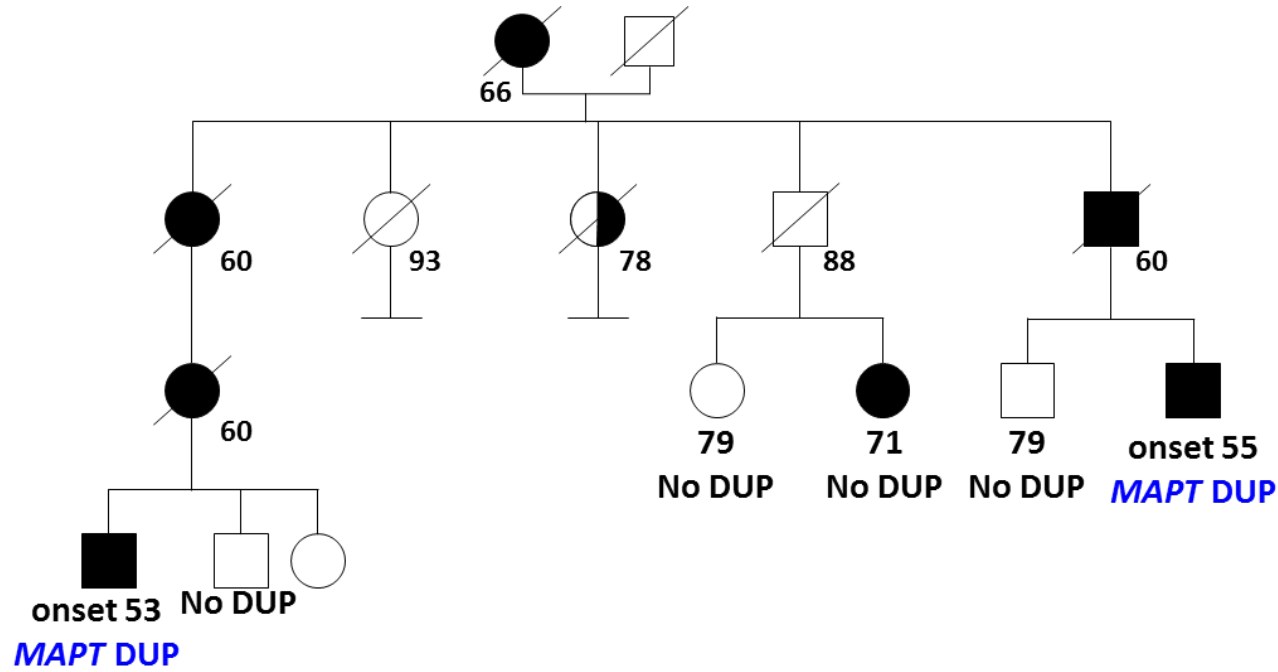
Phénotypes cliniques et biologiques des 5 patients initiaux

Table 1. Phenotypic characteristics of patients with a 17q21.31 duplication

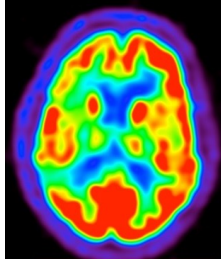
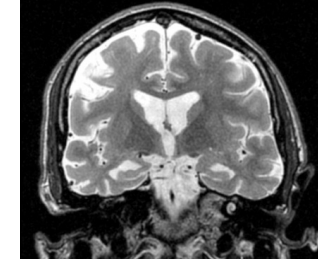
Family ID	ROU 1373		ALZ 596		ALZ 441	EXT 1114
Patient ID	001	001	006	005	001	
Sex	M	M	M	M	F	
Family history	Sporadic	Familial	Familial	Sporadic (<i>de novo</i>)	Familial	
Education (years)	13	20	11	13	8	
Age at onset (years)	54	51	55	45	58	
Age at last clinical evaluation (years)	60	57	66	55	60	
MMSE score (age)	25/30 (58) 23/30 (59) 21/30 (60)	24/30 (55) 23/30 (57)	0/30 (66)	21/30 (46) 8/30 (49) 0/30 (55)	27/30 (59) 17/30 (60)	
Clinical presentation at onset	Amnesic ^a	Amnesic ^a	Amnesic ^a	Amnesic ^a	Amnesic ^a +behavioral changes ^b	
Structural imaging (age)	Bilateral hippocampal (Scheltens II) and parieto-occipital bilateral atrophy (59)	Bilateral hippocampal atrophy (Scheltens IV) (56)	Bilateral hippocampal atrophy (CT scan)	Bilateral hippocampal atrophy (Scheltens III) (46)	Bilateral hippocampal atrophy (Scheltens IV) (60)	
Functional imaging (age)	¹⁸ F-DG-PET: hypometabolism in medial temporal and parietal regions (59)	¹⁸ F-DG-PET: hypometabolism of both medial temporal regions (53)	NA	¹⁸ F-DG-PET: hypometabolism in prefrontal, medial temporal and posterior associative regions with right predominance (47)	^{99m} Tc-SPECT: Left medial temporal hypoperfusion (60)	
Amyloid PET (age)	Negative (18F-flutemetamol) (58)	Negative (18F-florbetapir) (57)	NA	NA	Negative (18F-florbetapen) (61)	
Aβ ₄₂ (pg mL ⁻¹)	864	496	NA	260	372	
t-Tau (pg mL ⁻¹)	696	558	NA	507	866	
P-Tau (pg mL ⁻¹)	98	66	NA	67	94	
t-Tau/Aβ ₄₂	0.81	1.13	NA	1.95	2.32	
APOE genotype	3-4	3-3	3-3	3-4	3-3	
MAPT haplotype	2H1/H2	2H2/H1	2H2/H1	2H1/H2	2H2/H1	

Abbreviations: Aβ, amyloid-β; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; NA, not available; PET, positron emission tomography; P-Tau, phosphorylated Tau; t-Tau, total Tau. ^aImpairment of episodic memory with inefficient cueing evaluated by Free and Cued Selective Recall Reminding Test (Supplementary Table S7). Age at examination (years) is indicated in parentheses. ^bIrritability and apathy. Abnormal CSF biomarker values appear in bold. Normative values for CSF biomarkers were: Aβ > 550 (pg mL⁻¹), t-Tau < 350 (pg mL⁻¹), P-Tau < 60 (pg mL⁻¹), t-tau/Aβ₄₂ < 0.52. Abnormal Mini Mental State Examination (MMSE) scores according to age and education appear in bold.

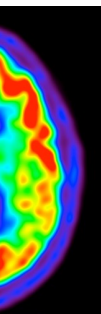
Identification Dup MAPT dans une cohorte de troubles mnésiques dégénératifs



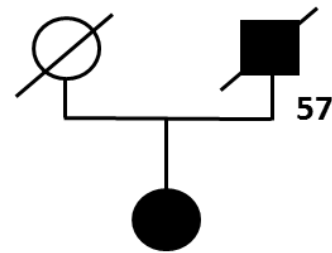
de novo
onset 45
MAPT DUP



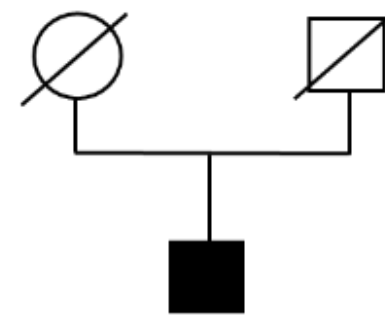
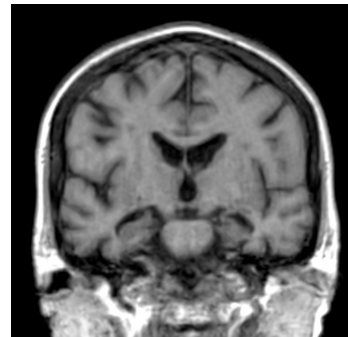
18FDG PET



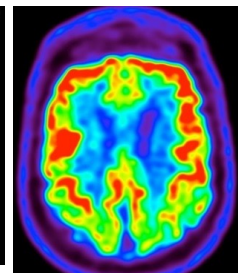
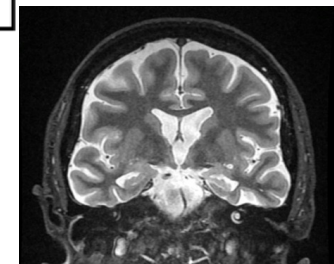
18FDG PET



onset 58
MAPT DUP

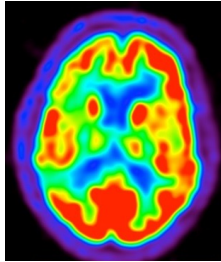
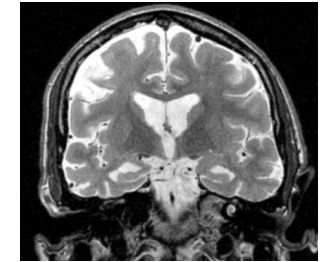
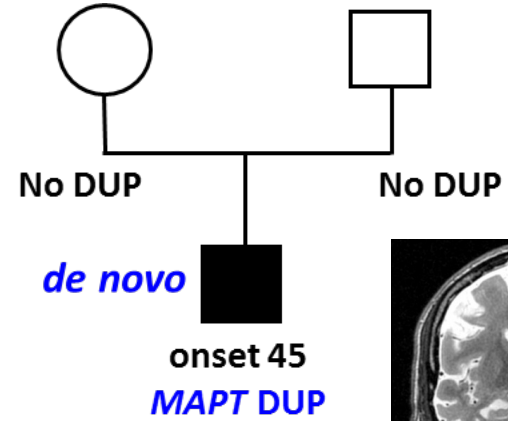
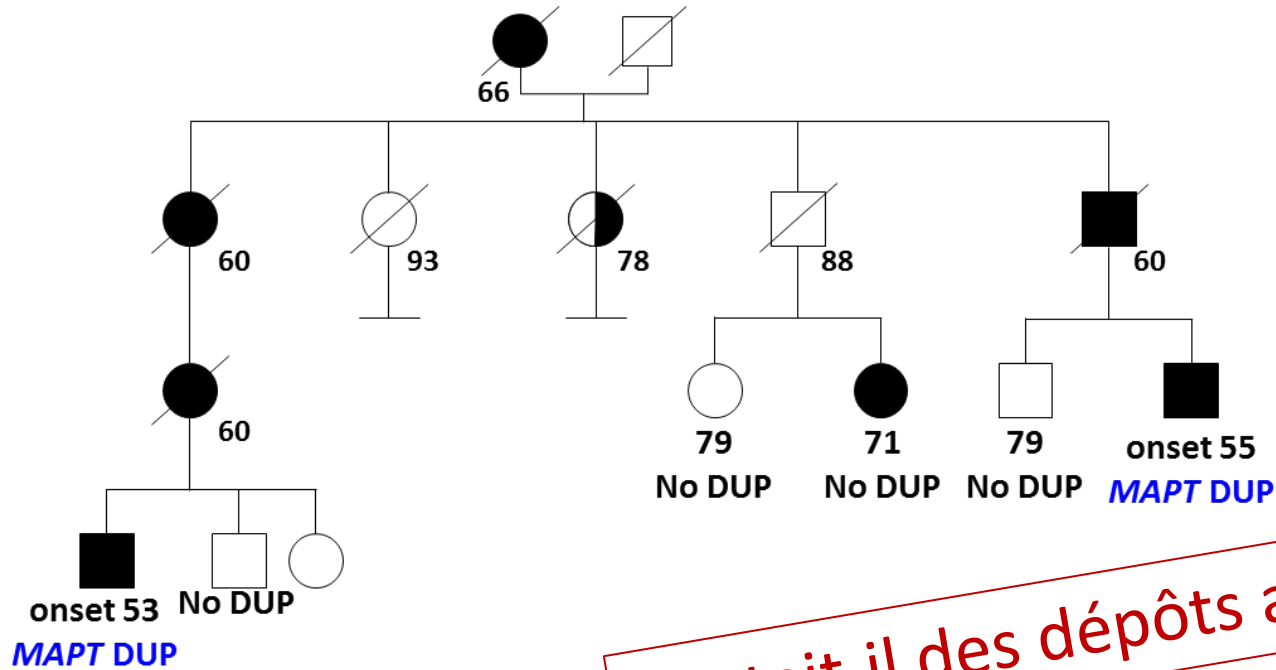


onset 54
MAPT DUP



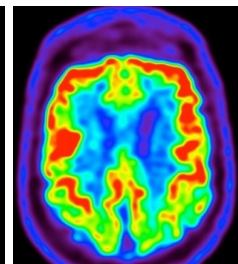
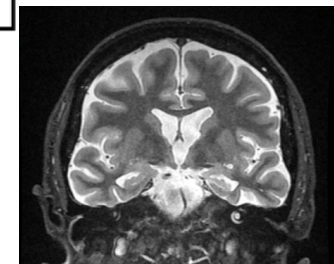
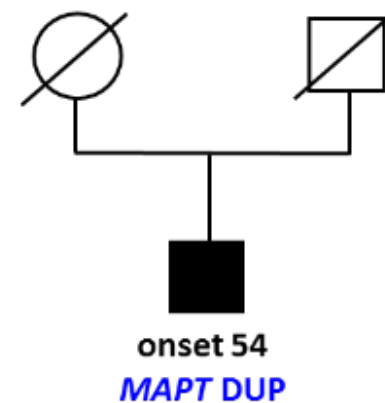
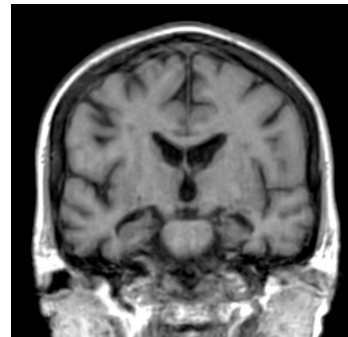
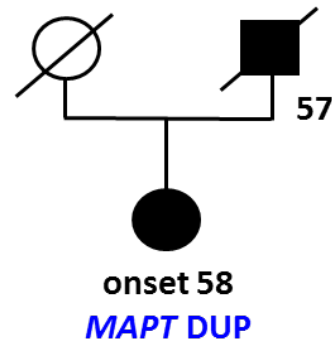
18FDG PET

Identification Dup MAPT dans une cohorte de troubles mnésiques dégénératifs

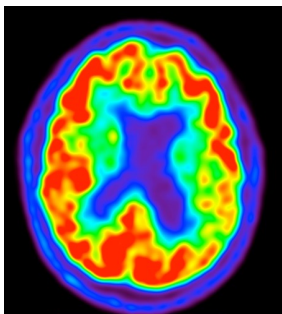


18FDG PET

Existait-il des dépôts amyloïdes ?

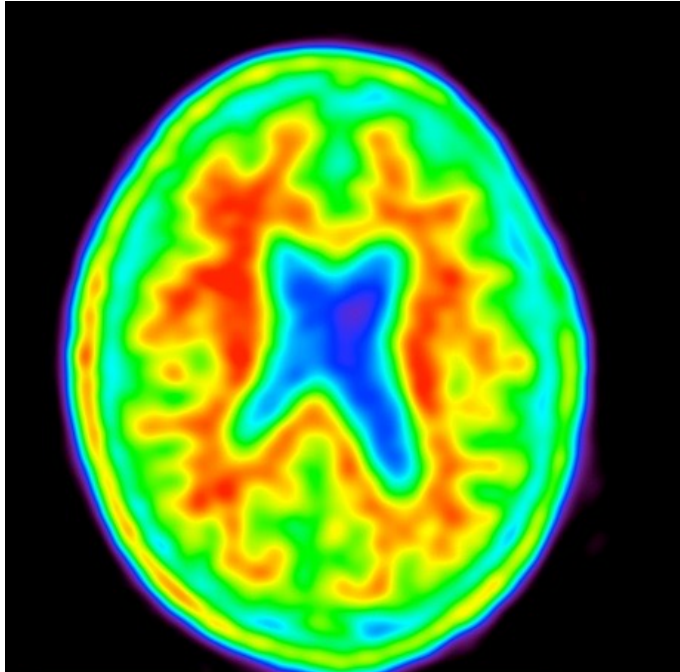


18FDG PET



18FDG PET

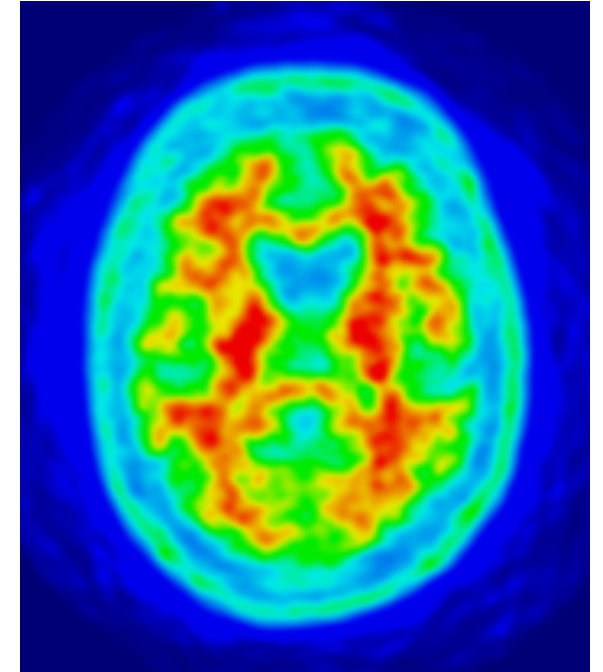
PET-Amyloïde et Duplication MAPT



Negative amyloid PET
(18F-Florbetapir)

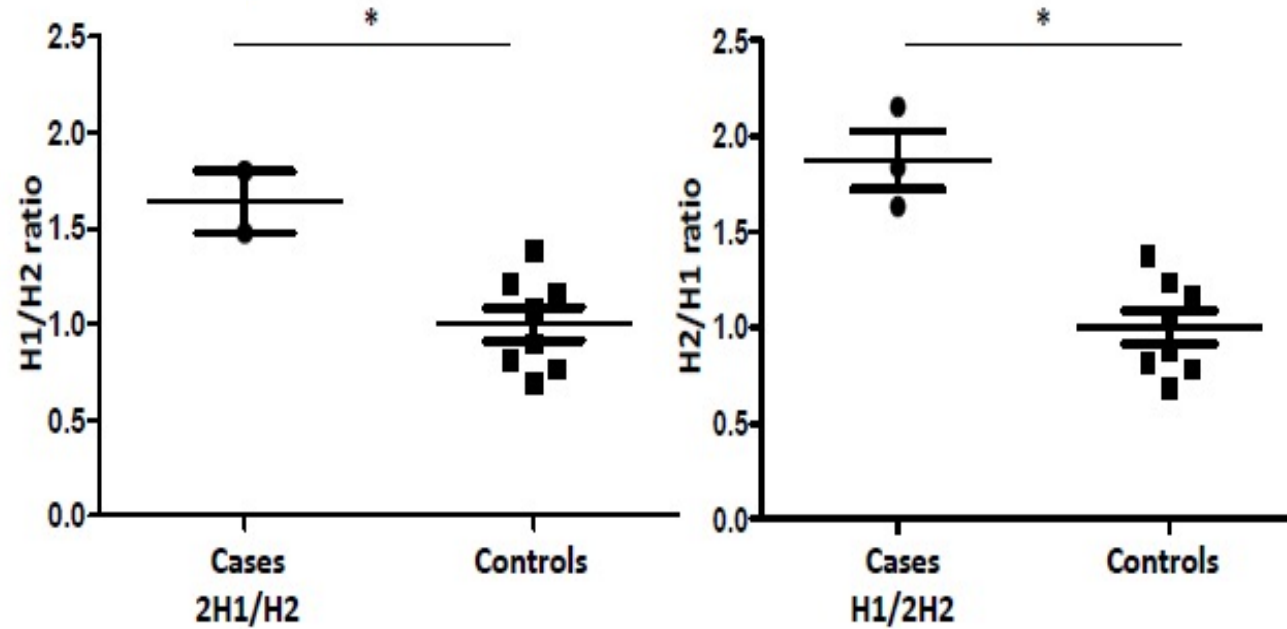
**Malgré phénotype clinique, imagerie
structurale et fonctionnelle et certain
biomarqueurs du LCR**

**PET Amyloïde de 3 patients :
Tous négatifs !**



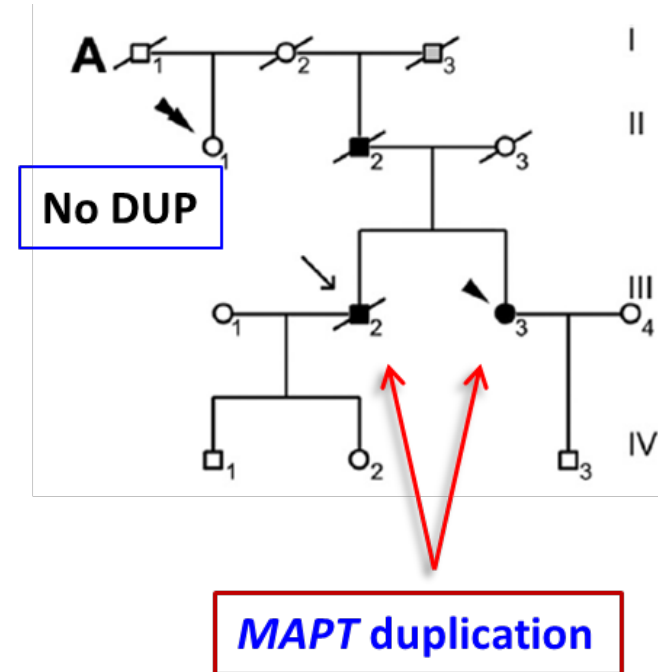
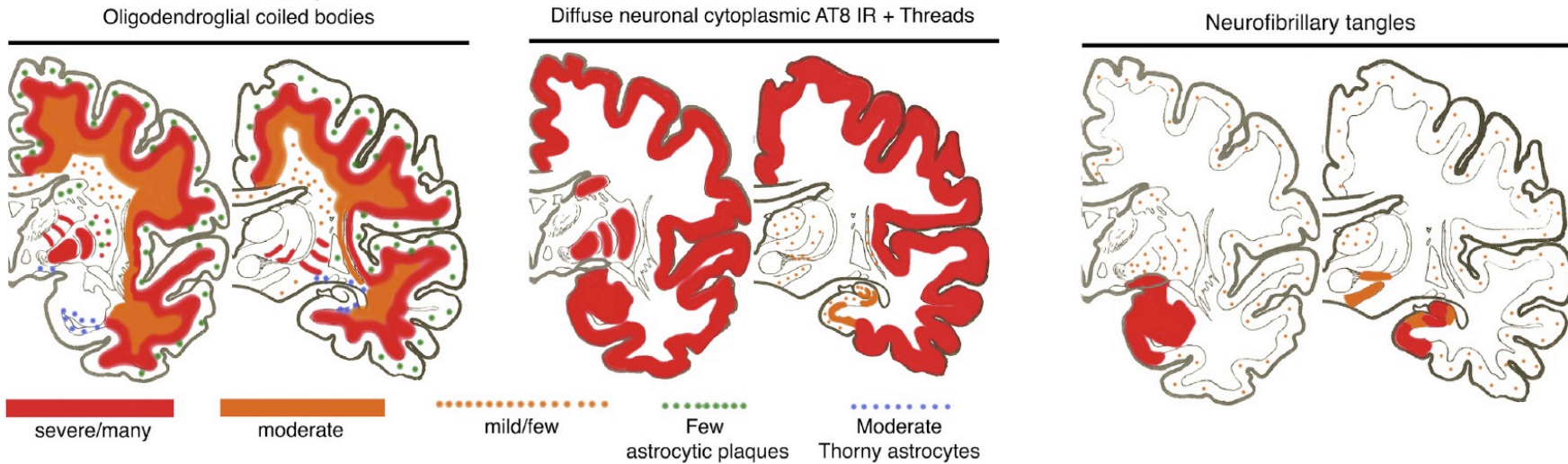
Negative amyloid PET
(18F-Flutemetamol)

Dup MAPT → Tauopathie primaire



↑ expression ARNm *MAPT* dans le sang

Dup MAPT → Tauopathie primaire... pleiomorphe



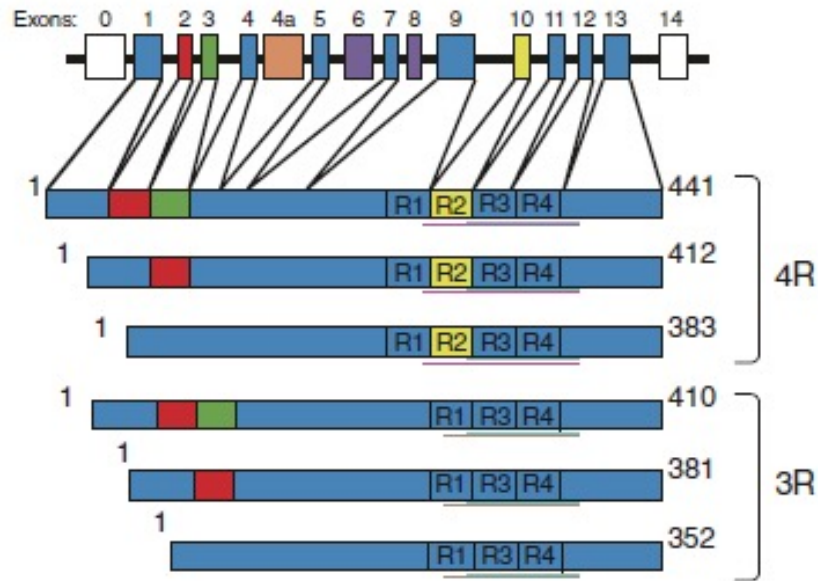
2 cas apparentés : « MA » avec quelques signes extrapyramidaux

La distribution des AC anti-tau était similaire à une PART mais chevauchant la DCB, la PSP et la maladie des grains argyrophiles.

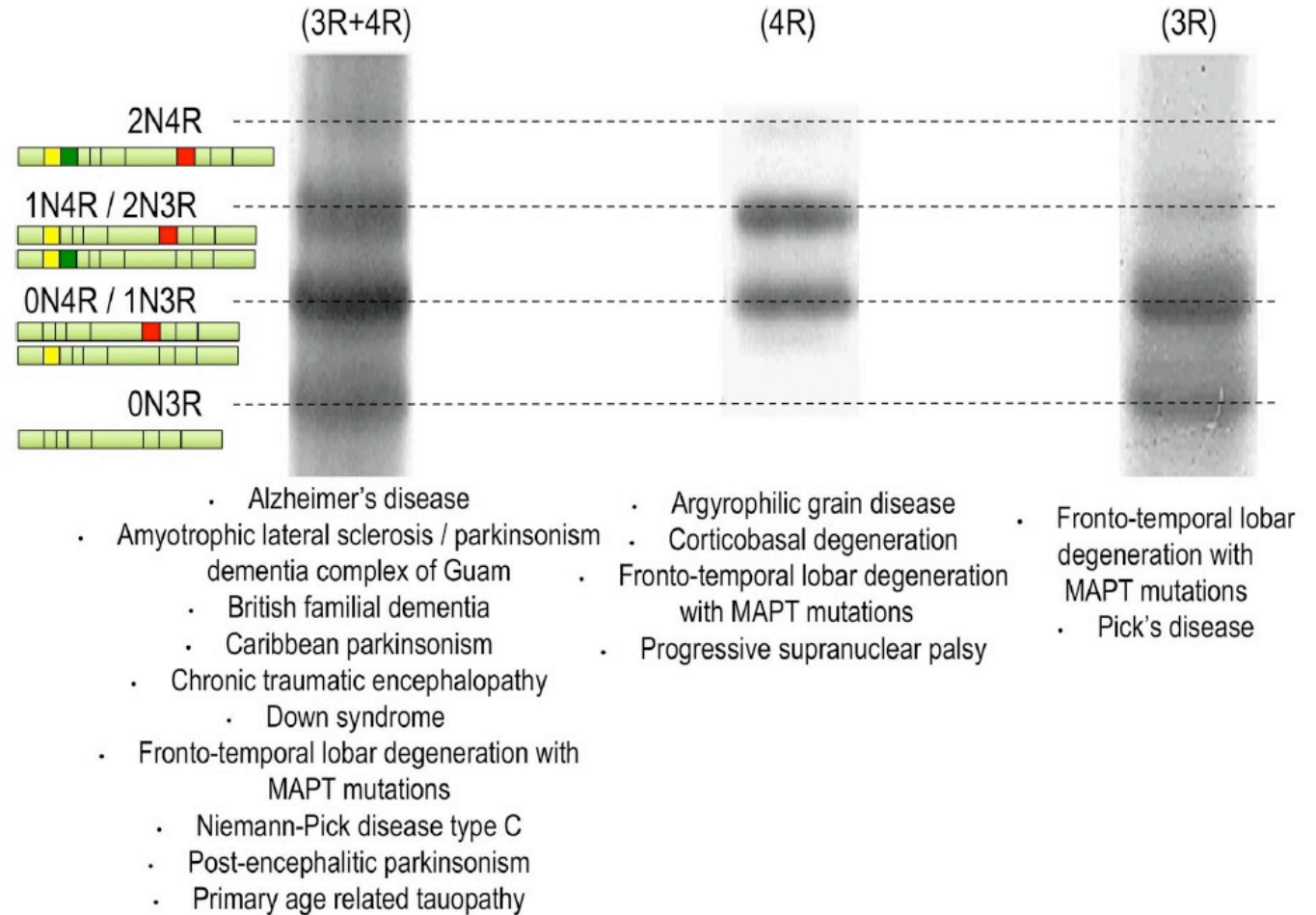
Pathologie Tau-4R prédominante mais présence de NFTs sous-corticaux immunoréactifs Tau-3R inhabituelle.

Pas de dépôts A β

Dup MAPT → Tauopathie primaire... pleiomorphe





- 6 isoformes principales
- Epissage alternatif des exons 2,3 et 10
- Exons 9/10/11/12 codent pour des sites de liaison aux microtubules (R)
- 3R ou 4R selon l'inclusion de l'exon 10
- Equilibre 50/50 entre 3R et 4R



RESEARCH ARTICLE

Genome-Wide Survey of Copy Number Variants Finds MAPT Duplications in Progressive Supranuclear Palsy

Zhongbo Chen, MA, BMBCh, MRCP,¹ Jason A. Chen, PhD,²  Aleksey Shatunov, PhD,¹ Ashley R. Jones, PhD,¹ Stephanie N. Kravitz, BS,³ Alden Y. Huang, PhD,² Lauren Lawrence, MD,³ Jennifer K. Lowe, PhD,³ Cathryn M. Lewis, PhD,⁴ Christine A. M. Payan, MD,⁵ Wolfgang Lieb, PhD,⁶ Andre Franke, PhD,⁷ Panagiotis Deloukas, PhD,⁸ Philippe Amouyel, PhD,⁹ Christophe Tzourio, MD, PhD,¹⁰ Jean-François Dartigues, MD, PhD,¹⁰ NNIPPS and BBBIPPS Study Groups, Albert Ludolph, PhD,¹¹ Gilbert Bensimon, MD, PhD,⁵ P. Nigel Leigh, PhD, FRCP, FAAN, FMedSci,¹² Jeff M. Bronstein, MD, PhD,¹³ Giovanni Coppola, MD,^{2,3,14} Daniel H. Geschwind, MD, PhD,^{3,4,15*} and Ammar Al-Chalabi, PhD, FRCP, DipStat,^{1*} 

2019

2 patients français avec PSP : la même duplication MAPT !

→ **Tauopathie différente...**

- **Cliniquement : atteinte extrapyramidale au premier plan**
- **Sur le plan neuropathologique : agrégats 4R et principalement dans les NGC**

Etude clinique et neuropathologique de la Duplication MAPT

Recrutement national

Sujet présentant un tableau clinique compatible avec une maladie d'Alzheimer
Inserm U1245



- 8 sujets porteurs de duplication du gène *MAPT* au sein de 7 familles
 - 6 identifiés par séquençage d'exome et étude du nombre de copie des gènes (CANOES)
 - 2 identifiés par QMPSF (1 apparenté et 1 cas index)

Cohorte de 283 PSP (Sujets d'origine française, allemande ou britannique)



2 sujets porteurs de duplication du gène *MAPT*
Identification par puce de génotypage de SNP


Acta Neuropathologica (2021) 142:259–278
<https://doi.org/10.1007/s00401-021-02320-4>

ORIGINAL PAPER



Clinical and neuropathological diversity of tauopathy in *MAPT* duplication carriers

Total = 10 patients porteurs

David Wallon¹ · Susana Boluda^{2,3} · Anne Rovelet-Lecrux⁴ · Manon Thierry^{2,3} · Julien Lagarde^{5,6,7} · Laetitia Miguel⁴ · Magalie Lecourtois⁴ · Antoine Bonnevalle¹ · Marie Sarazin^{5,6,7} · Michel Bottlaender^{7,8} · Mathieu Mula³ · Serge Marty² · Natsuko Nakamura² · Catherine Schramm⁴ · François Sella⁹ · Thérèse Jonveaux¹⁰ · Camille Heitz¹¹ · Isabelle Le Ber^{12,13} · Stéphane Epelbaum^{14,15} · Eloi Magnin^{14,15} · Aline Zarea¹ · Stéphane Rousseau⁴ · Olivier Quenez⁴ · Didier Hannequin¹ · Florence Clavaguera² · Dominique Campion⁴ · Charles Duyckaerts^{2,3} · Gaël Nicolas⁴ 

Données démographiques et cliniques (série de 10 cas)

	nouveaux						Cas « PSP » Chen et al.			
	ALZ_596_001	ALZ_596_006	ROU_1373_001	EXT_1687_001	EXT_1593_001	EXT_1114_001	ROU_747_001	ALZ_441_005	EXT_1998_001	EXT_2000_001
Age at onset (years)	50	55	54	53	56	57	49	45	57	37
Sex	M	M	M	F	M	F	F	M	F	M
MAPT haplotype	H1/2H2	H1/2H2	2H1/H2	H1/2H2	H1/2H2	H1/2H2	3H1	2H1/H2	H1/2H2	NA
First reported symptoms	memory	memory	memory	memory	memory, behavior	memory, behavior	behavior	behavior, memory	akinetic-rigid synd.	akinetic-rigid synd.
Extrapyramidal syndrome at onset	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
behavioral or cognitive dysexec. synd.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
visuoperceptive impairment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disease duration (years)	11	16 (to death)	10	6	6	8	20 (to death)	13 (to death)	6 (to death)	5 (to death)

Données démographiques et cliniques (série de 10 cas)

	nouveaux							Cas « PSP » Chen et al.		
	ALZ_596_001	ALZ_596_006	ROU_1373_001	EXT_1687_001	EXT_1593_001	EXT_1114_001	ROU_747_001	ALZ_441_005	EXT_1998_001	EXT_2000_001
Age at onset (years)	50	55	54	53	56	57	49	45	57	37
Sex	M	M	M	F	M	F	F	M	F	M
MAPT haplotype	H1/2H2	H1/2H2	2H1/H2	H1/2H2	H1/2H2	H1/2H2	3H1	2H1/H2	H1/2H2	NA
First reported symptoms	memory	memory	memory	memory	memory, behavior	memory, behavior	behavior	behavior, memory	akinetic-rigid synd.	akinetic-rigid synd.
Extrapyramidal syndrome at onset	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
behavioral or cognitive dysexec. synd.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
visuoperceptive impairment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disease duration (years)	11	16 (to death)	10	6	6	8	20 (to death)	13 (to death)	6 (to death)	5 (to death)

Données en imagerie (série de 10 cas)

	nouveaux							Cas « PSP » Chen et al.		
	ALZ_596_001	ALZ_596_006	ROU_1373_001	EXT_1687_001	EXT_1593_001	EXT_1114_001	ROU_747_001	ALZ_441_005	EXT_1998_001	EXT_2000_001
MRI (years ADO)	5		4	3	2	1		2	4	3
presence of WMH	+		-	-	+	+		-	-	-
anterior temporal atrophy	+		-	+	-	-		+	-	-
internal temporal atrophy	+		+	+	+	+		+	-	-
Scheltens score (R/L)	4-4		3-3	4-3	3-3	3-3		3-3		0-0
frontal atrophy	-		-	-	-	-		+	-	-
parietal/occipital atrophy	-		+	-	+	+		-	-	-
HMPAO-SPECT/FDG-PET (years ADO)	3		5		3	3		3		
temporal cortex	P		P		P	P		P		
parietal cortex	N		P		P	N		P		
frontal cortex	N		N		N	N		P		
DaTScan (years ADO)			P bilat (10)	P bilat (6) asym.	P bilat (3) asym.					P bilat (2)

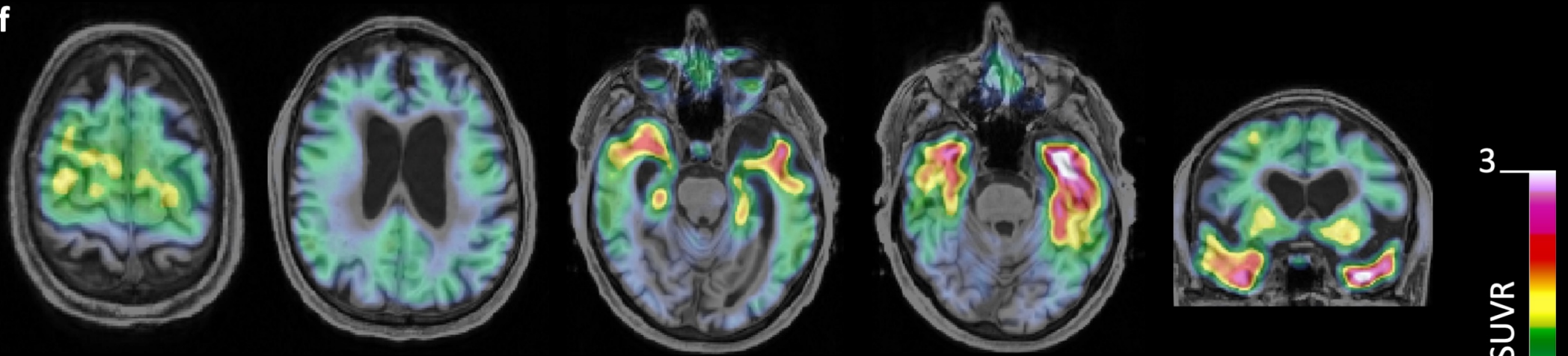
Données biomarqueurs et radiotraceurs (série de 10 cas)

	ALZ_596_001	ALZ_596_006	ROU_1373_001	nouveaux			ROU_747_001	ALZ_441_005	Cas « PSP » Chen et al.	
	ALZ_596_001	ALZ_596_006	ROU_1373_001	EXT_1687_001	EXT_1593_001	EXT_1114_001	ROU_747_001	ALZ_441_005	EXT_1998_001	EXT_2000_001
Amyloid-PET (years ADO)	N (6)		N (4)			N (3)				
Tau-PET (years ADO)	P (8)		P (9)							
CSF Biomarkers (years ADO)	3		2	2	3	3		1		
Aβ42 (pg.mL ⁻¹)	496 / 646*		864	850	1372	372		260		
Tau (pg.mL ⁻¹)	558 / 558*		696	1284	789	866		507		
P-Tau (pg.mL ⁻¹)	66 / 56*		98	12	82	94		67		
Aβ42/Aβ40	n.a / 0.07*			0,06	0,16					

PET-Tau par Flortaucipir (série de 10 cas)

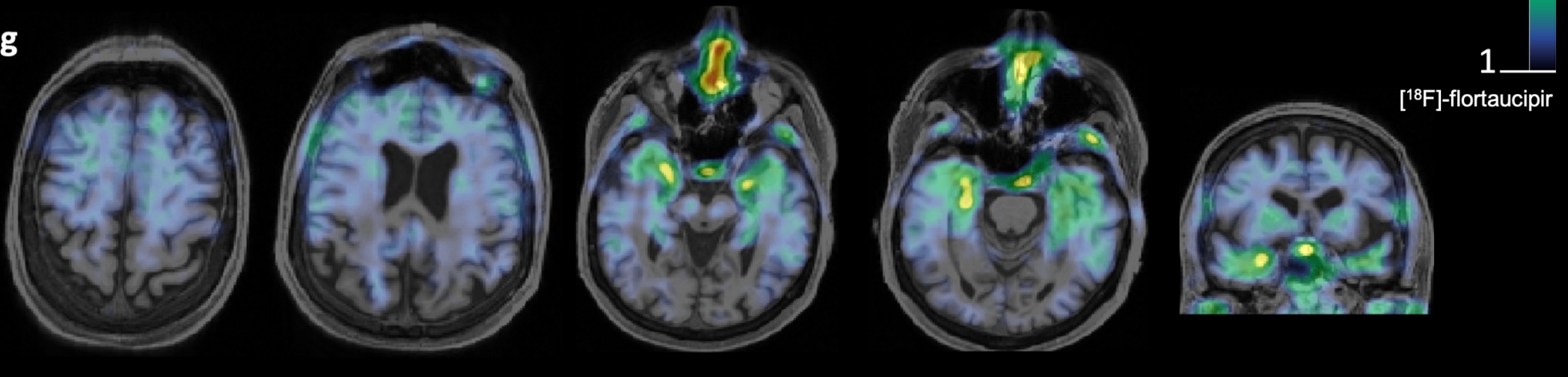
ALZ_596_001

f



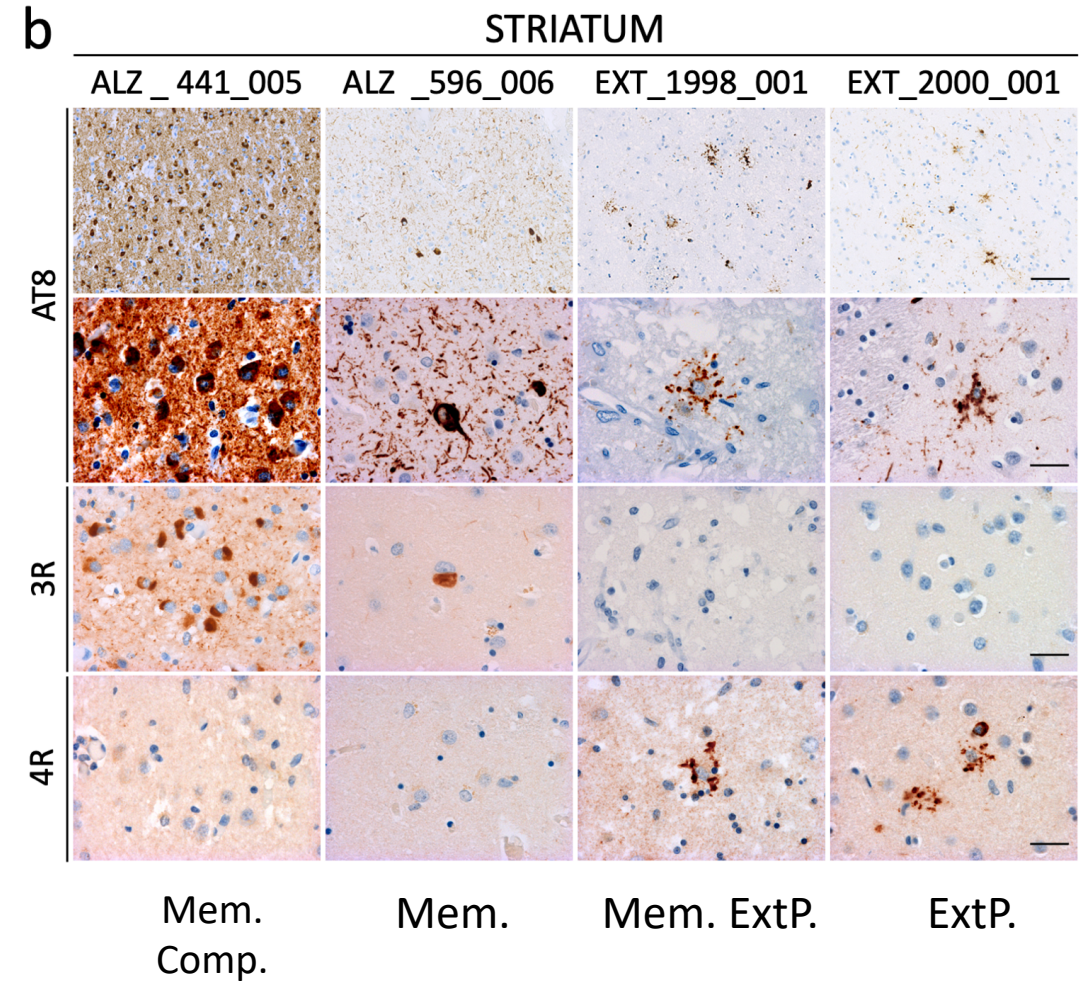
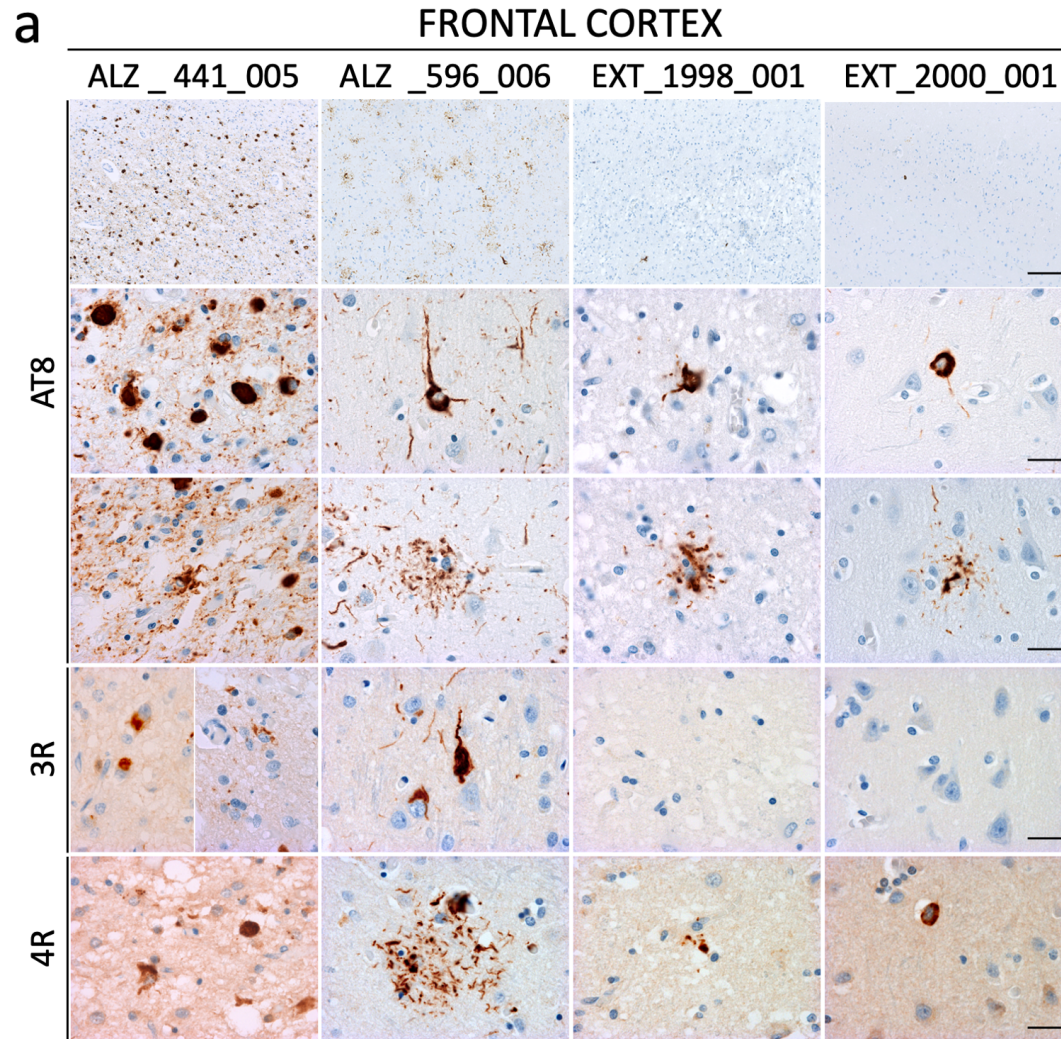
ROU_1373_001

g



Neuropathologie de 4 patients (série de 10 cas)

Pas de dépôts d'A β



Clinique

Mem. Comp.

Mem.

Mem. ExtP.

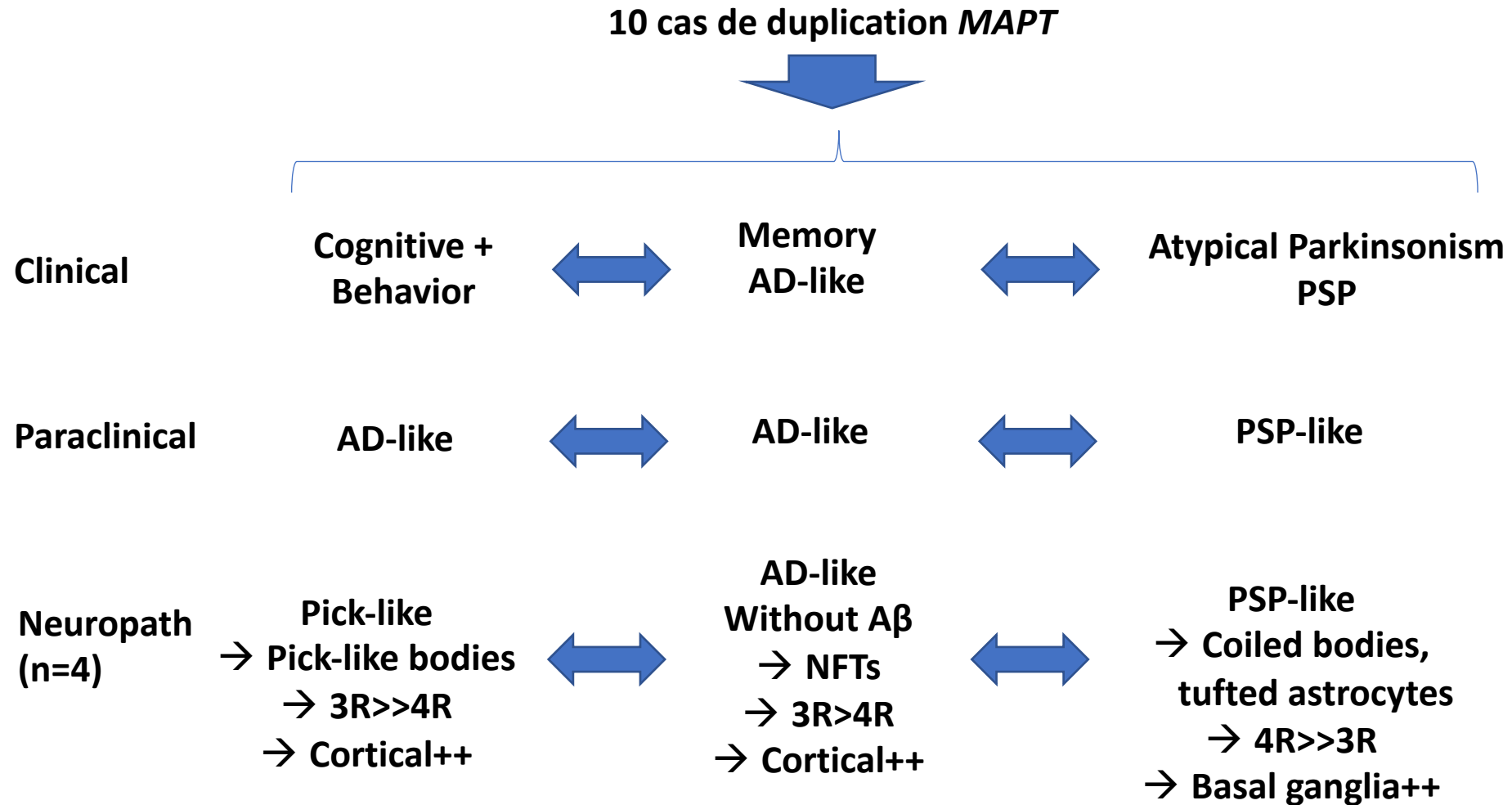
ExtP.

Neuropathologie de 4 patients (série de 10 cas)

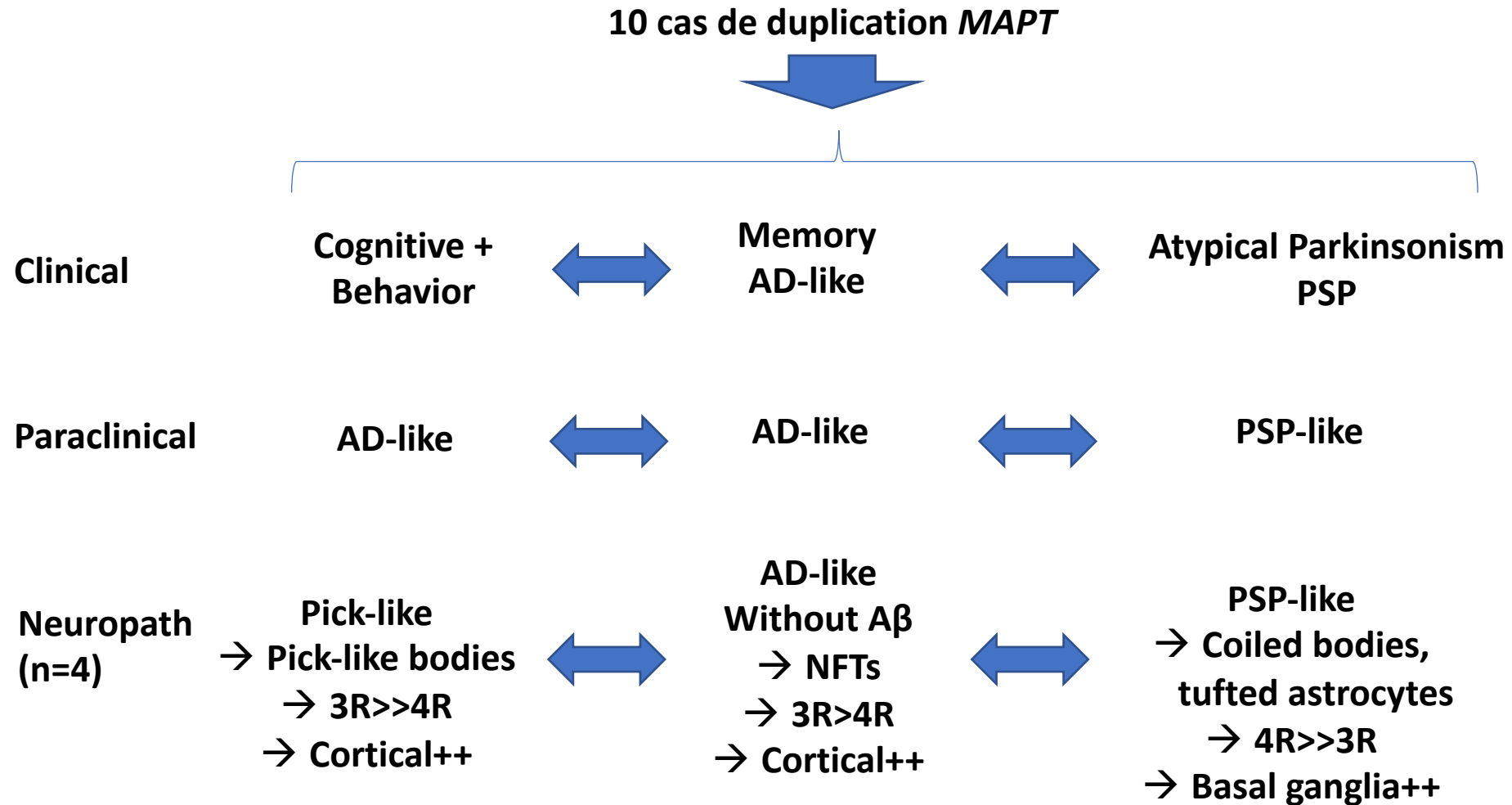


	ALZ_441_005	ALZ_596_006	EXT_1998_001	<i>Case III-2 G. Kovacs</i>	EXT_2000_001
clinique	Mem + beh	mem	Epyr + mem	<i>Epyr + mem</i>	Epyr
frontal cortex	3R>4R	4R>3R [#]	4R	4R	negative*
hippocampus	3R>4R	3R>4R	3R/4R	3R/4R	4R*
enthorhinal cortex	3R>4R	3R>4R	3R>4R	3R/4R	3R/4R
amygdala	3R>4R	3R>4R	3R/4R	4R > 3R	4R
striatum	3R	3R	4R	4R >> 3R	4R
Pallidum	3R>>4R	3R/4R	4R	4R >> 3R	4R
SN	3R>4R	4R>3R	ND	4R >> 3R	4R
NBM	3R>>4R	3R>4R	3R/4R	3R/4R	4R
Cerebellum	NA	3R/4R	4R	4R	4R

Neuropathologie de 4 patients (série de 10 cas)



Neuropathologie de 4 patients (série de 10 cas)



? Quelles explications

Liens avec entre type d'agrégats et phénotype ?

Cellules HEK exprimant Tau avec mutation P301S couplé à un fluorochrome



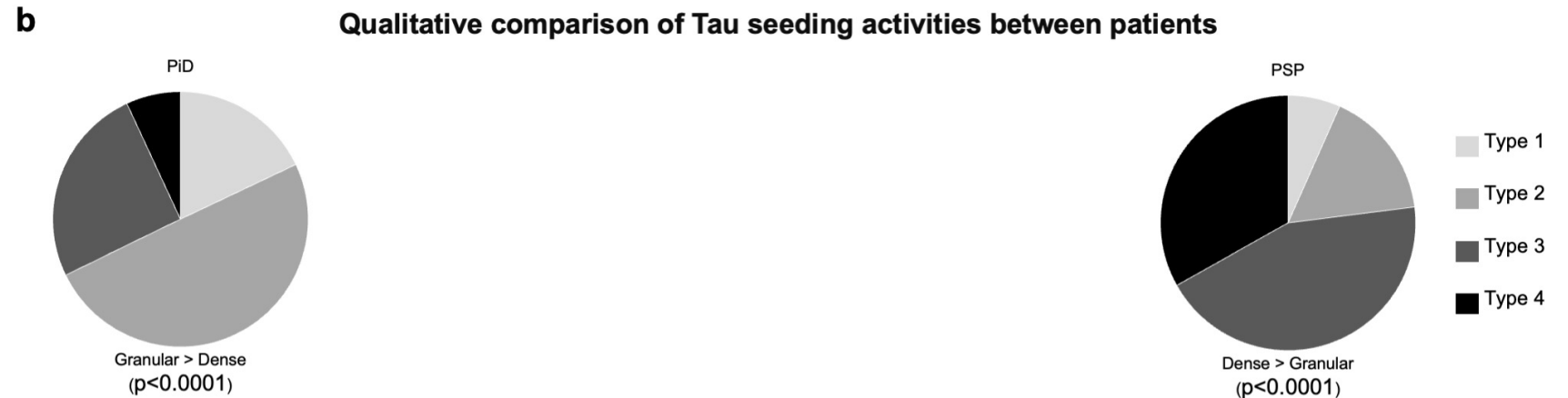
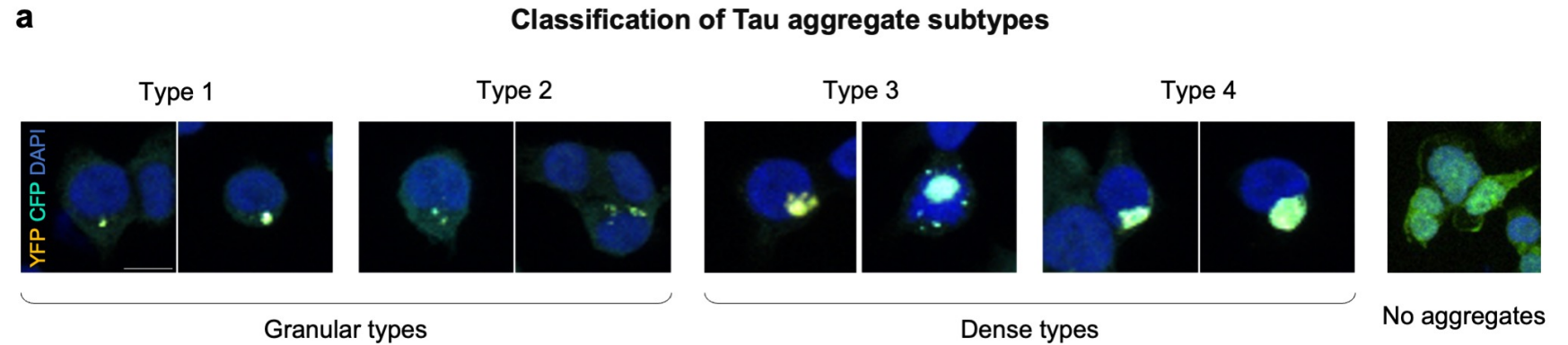
Homogénats de cerveaux congelés



Induction d'agrégats



Détection par biosensor



Liens avec entre type d'agrégats et phénotype ?

Cellules HEK exprimant Tau avec mutation P301S couplé à un fluorochrome



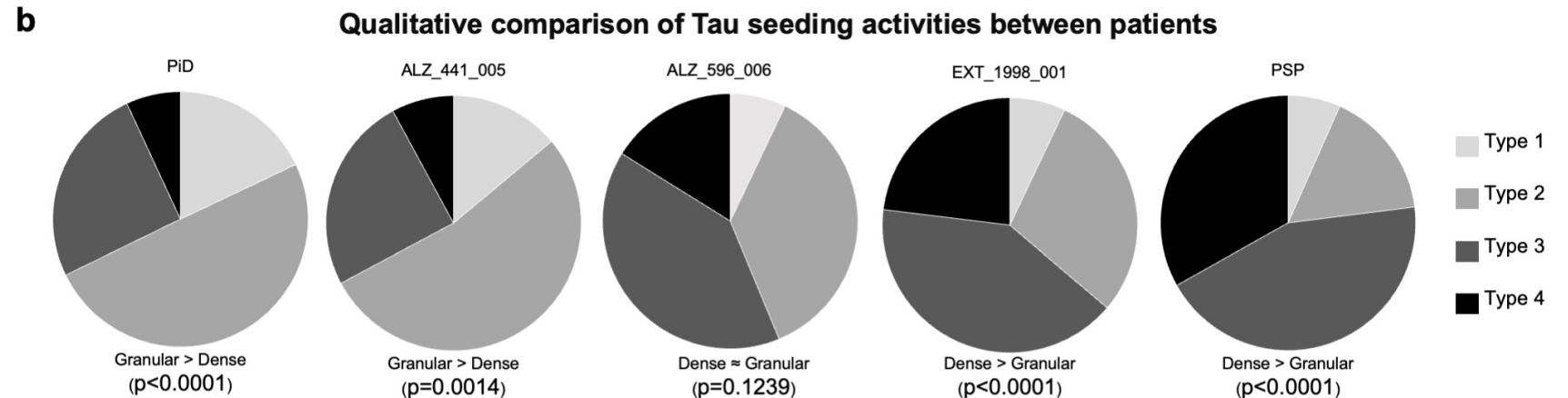
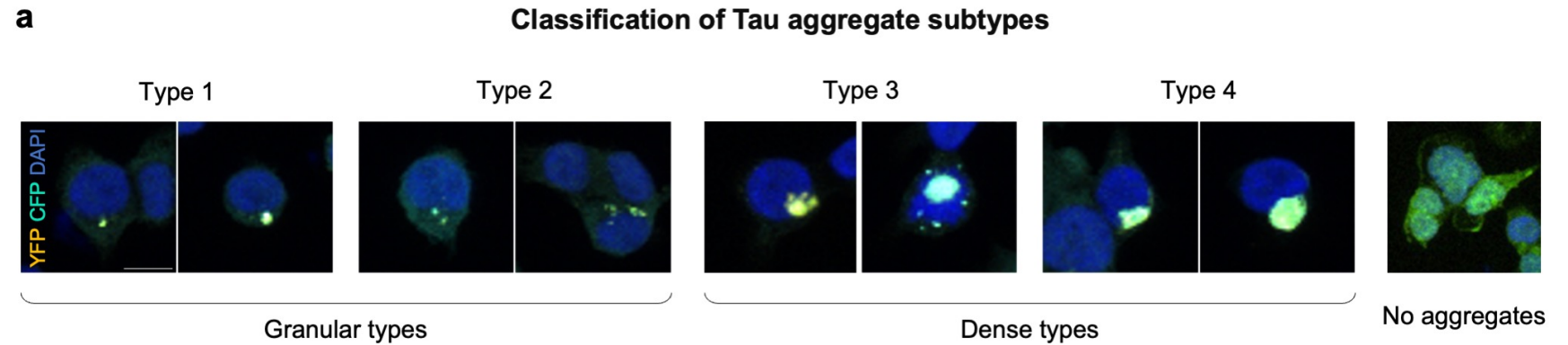
Homogénats de cerveaux congelés



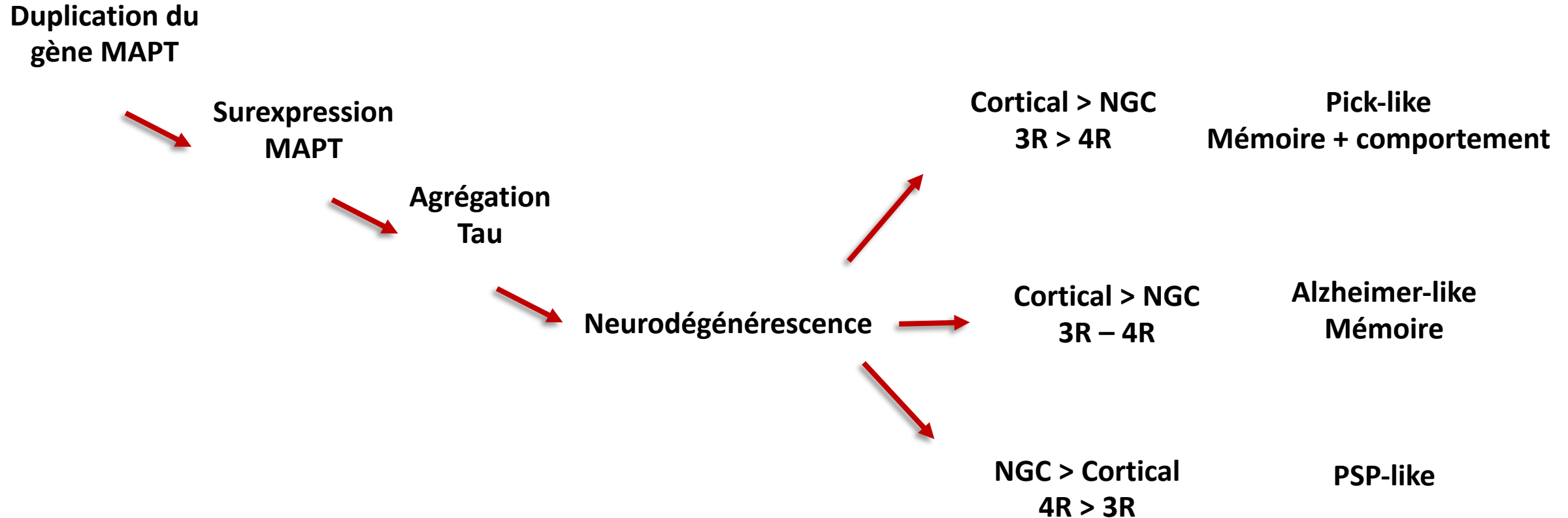
Induction d'agrégats



Détection par biosensor



Conclusion - Mécanismes et phénotype...



Remerciements



David Wallon
Anne Rovelet-Lecrux
Dominique Champion
Magalie Lecourtois
Antoine Bonnevalle

Laetitia Miguel
Catherine Schramm
Aline Zarea
Stéphane Rousseau
Olivier Quenez
Didier Hannequin

Neuropathologie, Pitié Salpêtrière

Susana Boluda
Charles Duyckaerts
Mathieu Mula
Serge Marty

Université Paris-Saclay, Neurospin

Julien Lagarde
Michel Bottlaender
Marie Sarazin

ICM, Paris

Manon Thierry
Natsuko Nakamura
Florence Clavaguera

