



# COLLOQUE SCIENTIFIQUE RÉGIONAL

# LA RECHERCHE DANS LES MALADIES RARES

24 FÉVRIER 2022

Faculté de chirurgie dentaire  
8 rue Sainte Elisabeth, STRASBOURG

Organisé dans le contexte de la Journée Internationale des Maladies Rares 2022



# LA FONDATION MALADIES RARES

---



La Fondation Maladies Rares a été créée en 2012 dans le cadre du 2ème plan national maladies rares. Elle est née de la volonté conjointe de tous les acteurs impliqués dans la recherche et la prise en charge des maladies rares, et plus particulièrement de ses 5 membres fondateurs : l'AFM-Téléthon, l'Alliance Maladies Rares, l'Inserm, la Conférence des Directeurs Généraux de CHU et la Conférence des Présidents d'Université.

**Comprendre les maladies rares, développer de nouveaux traitements, améliorer la qualité de vie des malades**, telles sont les missions que la Fondation Maladies Rares mène au quotidien en accélérant la recherche dans les maladies rares. Fondation de coopération scientifique, elle a pour but de **favoriser la conduite de projets de recherche et d'excellence scientifique** ainsi que le partage et la diffusion des connaissances dans le domaine des maladies rares. La présence sur le terrain de ses responsables régionales, réparties au cœur des grandes régions hospitalo-universitaires, permet de travailler chaque jour en proximité avec les équipes de recherche, de connaître leurs besoins, de leur offrir des solutions personnalisées et de favoriser les collaborations.

La Fondation Maladies Rares a ainsi soutenu plus de 350 projets de recherche d'excellence pour un investissement total de plus de 10 millions d'euros, et elle accompagne actuellement plus de 150 candidats médicaments dans leur développement.

## LA FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES SENSGENE

---



La filière de santé maladies rares SENSGENE a été créée en 2014 et est coordonnée depuis le CHU de Strasbourg par le Pr Hélène Dollfus. Elle travaille en étroite collaboration avec le Centre de référence pour les Affections Rares en Génétique

Ophthalmologique (Cargo) et l'Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA). Elle fait également partie des réseaux européens de référence ERN-EYE et ERN CRANIO.

Elle se compose de 6 centres de référence coordinateurs, 9 centres de référence constitutifs et 52 centres de compétence partenaires.

La filière SENSGENE remplit des **missions nationales autour des maladies rares sensorielles**. Celles-ci englobent les atteintes de l'œil, les atteintes auditives et les atteintes visuelles et/ou auditives qui touchent aussi d'autres organes. Elle remplit tout particulièrement trois missions majeures : **améliorer la prise en charge des patients, coordonner et encourager la recherche, développer la formation et l'information**.

## LE CENTRE DE RÉFÉRENCE O-RARES

---



Le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) O-RARES a été labellisé pour **l'expertise et la prise en charge des maladies rares bucco-dentaires** en juillet 2006. Il est rattaché aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et situé dans le pôle de Médecine et Chirurgie

Bucco-dentaires. La labellisation du centre a été confirmée en avril 2017 par le ministère de la santé (DGOS) pour une durée de 5 ans. La nouvelle dénomination est : Centre de référence des maladies rares orales et dentaires. Le centre de référence se compose depuis 2017 d'un site coordonnateur (Strasbourg, HUS), d'un site constitutif (Hôpital Rothschild, AP-HP Paris) et de 16 centres de compétence.

Dans le cadre de la Journée Internationale des Maladies Rares, la Fondation Maladies Rares, la filière de santé Maladies Rares SENSGENE et le Centre de Référence Maladies Rares O-Rares organisent un colloque scientifique sur le thème de la recherche dans les maladies rares.

Il se tiendra le **jeudi 24 février 2022** après-midi à la **Faculté de Chirurgie Dentaire** de l'Université de Strasbourg.

## LA JOURNÉE INTERNATIONALE DES MALADIES RARES



L'objectif principal de cette journée est de sensibiliser le grand public et les décideurs sur les maladies rares et leur impact sur la vie des personnes concernées, patients et aidants.

Le thème de la journée 2022 est « Rendre visible l'invisible ». En effet, il y a plus de 300 millions de personnes dans le monde qui vivent avec une maladie rare, dont près de 3 millions de personnes concernées en France. Parmi elles, beaucoup ont un handicap invisible. Il peut s'agir d'atteintes liées à une maladie invalidante (sclérose en plaques, fibromyalgie...), d'un trouble sensoriel, psychique ou cognitif. Trop souvent, les handicaps invisibles sont incompris, minimisés ou niés. L'édition 2022 vise donc à sensibiliser le grand public et les acteurs politiques à cette réalité.

## AVEC LE SOUTIEN DE :



# LE PROGRAMME EN UN COUP D'ŒIL

## 12:30 ACCUEIL

### INTRODUCTIONS

13:00 Corinne TADDEI  
Doyenne de la Faculté de chirurgie dentaire de Strasbourg

13:03 Michel DENEKEN  
Président de l'Université de Strasbourg

13:08 Michael GALY  
Directeur Général des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

13:13 Jean SIBILIA  
Doyen de la Faculté de médecine de Strasbourg

### DES ACTEURS AU SERVICE DES MALADIES RARES

13:15 La journée internationale des maladies rares (JIMR)  
Christine FERROTTI - Déléguée régionale de l'Alliance maladies rares

13:25 Accélérer la recherche dans les maladies rares  
Laura BENKEMOUN - Responsable régionale de la Fondation Maladies Rares

13:35 Un nouveau site pour les Maladies Rares à Strasbourg  
Hélène DOLLFUS, Coordinatrice de la Filière SENSGENE et du réseau ERN-EYE

### PISTES THÉRAPEUTIQUES

13:40 Développement de membranes nano-fibreuses pour améliorer la prise en charge des enfants porteurs d'une Hernie Diaphragmatique Congénitale  
Rodolphe MIGNERET

13:55 Identification d'un traitement sélectif des hypercalcémies secondaires à de forts taux de vitamine D  
Gilles LAVERNY

14:10 L'administration prénatale de SRT2104, un activateur de SIRT1, réduit les défauts cognitifs associés au déficit en méthionine synthase chez la souris  
Manon JEANDEL

14:20 Dissection de l'individualité biologique par profilage multi-omique appliqué aux maladies rares  
Abdellah TEBANI

### AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC

14:35 Les mutations de novo dans PPP2R5D et NR4A2, deux nouvelles causes génétiques de syndrome parkinsonien précoce dopasensible  
Thomas WIRTH

14:50 Place du séquençage d'ARN (RNAseq) dans un laboratoire de diagnostic  
Nadège CALMELS

15:05 Dissection artérielle périphérique et dysplasie fibromusculaire : mise au point et expérience du centre de compétence strasbourgeois  
Elena-Mihaela CORDEANU

### 15:15 PAUSE POSTERS

### AMÉLIORER LE QUOTIDIEN

16:00 La place des parents aidants dans le parcours diagnostique de leur enfant atteint de maladies rares. Résultats d'une enquête qualitative  
Anaïs CHENEAU et Marc FOURDRIGNIER

### MIEUX COMPRENDRE LES MALADIES RARES

16:15 Epigenetic and transcriptional regulations during processing of egocentric spatial memory are impaired in Huntington's disease mice  
Karine MERIENNE

16:30 Disruption of the catalytic activity of the tRNA modification complexes, Adat2/Adat3, impairs neuronal migration and leads to human neurodevelopmental disorders  
Efil BAYAM

16:45 Validation fonctionnelle de variants de signification inconnue impliqués dans les maladies rares orales et dentaires via des modèles cellulaires 3D  
Isaac Maximiliano BUGUENO

17:00 Biallelic loss of function variants in PRMT9 delineate a novel syndromic form of intellectual disability associated with cilia dysfunction  
Jean MULLER

17:15 Convergence of the behavioral alterations and sexual dysmorphism in new rat models of 16p11.2 deletion and duplication syndromes  
Yann HERAULT

17:30 Génération et caractérisation de modèles murins innovants à PHENOMIN-ICS  
Marie-Christine BIRLING et Tania SORG

### CONCLUSION

17:50 Vice-Président Recherche des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Nicolas MEYER

17:55 Président de la Fondation Maladies Rares  
Jean-Louis MANDEL

18:00 FIN

# PROGRAMME DÉTAILLÉ

---

**12:30 ACCUEIL**

## INTRODUCTIONS

**13:00 Doyenne de la faculté de chirurgie dentaire**

Corinne TADDEI

**13:03 Président de l'Université de Strasbourg**

Michel DENEKEN

**13:08 Directeur Général des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

Michael GALY

**13:13 Doyen de la Faculté de médecine**

SIBILIA Jean

## DES ACTEURS AU SERVICE DES MALADIES RARES

**13:15 Déléguée régionale de l'Alliance maladies rares - La journée internationale des maladies rares**

Christine FERROTTI

**13:25 Directeur de la Fondation Maladies Rares - Accélérer la recherche dans les maladies rares**

Laura BENKEMOUN

**13:35 Un nouveau site pour les Maladies Rares à Strasbourg**

Hélène Dollfus

## PISTES THÉRAPEUTIQUES

**13:40 Développement de membranes nano-fibreuses pour améliorer la prise en charge des enfants porteurs d'une hernie Diaphragmatique congénitale**

Rodolphe Migneret\*, Anne Hébraud, Nadia Bahlouli, Guy Schlatter, Emeline Lobry, Hamdi Jmal, Julie Fabre, Vincent Ball, Benoit Frisch, Cendrine Seguin, Amane Lachkar, Isabelle Talon

La hernie diaphragmatique congénitale est une maladie rare avec une incidence d'environ une naissance sur 3500. On la définit par un défaut postérolatéral du muscle diaphragmatique, entraînant l'ascension des viscères abdominaux vers le thorax. La prise en charge impose une chirurgie, qui, dans les formes les plus graves, consiste à combler le défaut par une prothèse. Actuellement, aucune prothèse n'est dédiée à cette pathologie particulière et la plus communément utilisée est en e-PTFE. Malheureusement le manque de souplesse de ce matériau limite sa déformation et ne s'adapte donc pas à la croissance. Les contraintes mécaniques que subissent les prothèses peuvent entraîner un lâchage de celle-ci avec récurrence de hernie et à fortiori une nouvelle chirurgie. L'enjeu du projet DIAPID est de changer de paradigme en proposant une prothèse innovante qui soit adaptée à la croissance de l'enfant en limitant les contraintes mécaniques engendrées par la membrane.

### 13:55 Identification d'un traitement sélectif des hypercalcémies secondaires à de forts taux de vitamine D

Daniela Rovito<sup>1,2</sup>, Régis Lutzing<sup>1,2</sup>, Celine Keime<sup>1</sup>, Agnès Linglart<sup>2,3</sup>, Daniel Metzger<sup>1,2</sup>, Gilles Laverny<sup>1,2\*</sup>

1 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Centre National de la Recherche Scientifique UMR7104, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France.

2 Centre de Référence pour les maladies rares de l'os et du métabolisme phosphocalcique (OSCAR), Paris, France

3 Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et Plateforme d'Expertise des Maladies Rares Paris-Sud, Endocrinologie et Diabètes de l'enfant, Hôpital Bicêtre Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, France.

Les hypercalcémies idiopathiques infantiles (IIH), caractérisées par des taux élevés de vitamine D bioactive (1,25D), ont des conséquences dramatiques sur la croissance et la qualité de vie des patients. Les traitements actuels étant peu spécifiques et peu efficaces, nous avons évalué l'effet d'un analogue de la 1,25D (ZK) qui antagonise sélectivement les activités du récepteur de la vitamine D.

Nous avons montré qu'un traitement avec le ZK normalise les niveaux de calcium sériques chez des souris ayant une invalidation de CYP24A1, codant pour l'enzyme de dégradation de la 1,25D et qui est fréquemment muté dans l'IIH. Enfin, avec le soutien de la Fondation Maladies Rares, nous avons réalisé des analyses transcriptomiques dans différents tissus cibles de la 1,25D et démontré que le ZK normalise les voies de signalisation impliquées dans la pathogénèse. ZK est donc une option thérapeutique sûre et innovante pour l'IIH.

### 14:10 L'administration prénatale de SRT2104, un activateur de SIRT1, réduit les défauts cognitifs associés au déficit en méthionine synthase chez la souris

Manon Jeandel\*, David Coelho, Ziad Hassan, Rémy Umoret, Jean-Louis Guéant, Grégory Pourié

Les patients atteints d'une déficience en méthionine synthase, l'enzyme clé du métabolisme de la vitamine B12, présentent des troubles neurologiques persistant malgré le traitement. Nous avons montré que l'activation pharmacologique de la désacétylase SIRT1 pouvait améliorer les capacités cognitives des souris adultes déficientes en méthionine synthase. L'objectif de ce travail préliminaire était d'évaluer les effets d'un traitement innovant prénatal et maternel, basé sur l'activation pharmacologique de SIRT1 (SRT2104), sur la prévention des symptômes neurologiques. Le SRT2104 a été administré à des souris gestantes pendant cinq semaines jusqu'au sevrage. Nos résultats suggèrent que ce traitement prénatal pourrait réduire les défauts cognitifs associés au déficit en méthionine synthase en prévenant des troubles du développement neurologique. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement des patients atteints de défauts génétiques du métabolisme de la vitamine B12.

### 14:20 Dissection de l'individualité biologique par profilage multi-omique appliquée aux maladies rares

Abdellah Tebani, Soumeya Bekri

Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245, CHU Rouen, Laboratoire de Biochimie Métabolique, 76000 Rouen, France

L'émergence du profilage approfondi multi-omique représente un levier prometteur pour l'étude systématique des réseaux moléculaires complexes qui sous-tendent l'étiologie des maladies rares. Dans cette contribution, nous présenterons les principaux résultats de l'utilisation de ces outils dans l'exploration d'un groupe de maladies rares héréditaires du métabolisme, les maladies lysosomales. Les stratégies développées, basées sur les données omiques, clinico-biologiques et l'intelligence artificielle, ont pour objectif de caractériser les remodelages métaboliques des patients étudiés à l'échelle individuelle. Ces investigations ont permis, non seulement, de disséquer de façon personnalisée les expressions cliniques mais aussi d'interroger les mécanismes moléculaires modulés et identifier, ainsi, de biomarqueurs ou cibles thérapeutiques potentielles. Ces approches centrées sur la singularité clinico-biologique à l'échelle du patient ouvre la voie vers la Médecine de Précision.

## AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC

### 14:35 Les mutations de novo dans PPP2R5D et NR4A2, deux nouvelles causes génétiques de syndrome parkinsonien précoce dopasensible

Thomas Wirth, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

**Objectifs :** Identifier de nouvelles causes génétiques de syndrome parkinsonien précoce en utilisant le séquençage de l'exome.

**Méthodes :** Nous avons analysé 10 patients présentant un syndrome parkinsonien précoce sans cause génétique identifiée par séquençage d'un panel de gènes dédiés.

**Résultats :** Nous avons pu valider 2 gènes candidats isolés en exome, NR4A2 et PPP2R5D. Le syndrome parkinsonien dopasensible était précédé par une déficience intellectuelle dans tous les cas. Les mutations isolées dans NR4A2 étaient des mutations frameshift de novo. La mutation récurrente de novo p.E200K dans PPP2R5D fut identifiée chez 3 patients. L'analyse pathologique de la SN objectiva une perte neuronale avec gliose sans corps de Lewy pour 1 patient.

**Discussion :** Nos résultats suggèrent une implication des voies moléculaires associées à ces gènes dans les syndromes parkinsoniens précoces. Le mode de transmission de novo pourrait expliquer une partie des causes génétiques manquantes de ce phénotype.

### 14:50 Place du séquençage d'ARN (RNAseq) dans un laboratoire de diagnostic

TARABEUX Julien<sup>1</sup>, MATTIOLI Francesca<sup>2</sup>, SCHALK Audrey<sup>1</sup>, PLASSARD Damien<sup>3</sup>, KEIME Céline<sup>3</sup>, DOURLENS Camille<sup>2</sup>, GERARD Bénédicte<sup>1</sup>, BIANCALANA Valérie<sup>1,4</sup>, MULLER Jean<sup>1,5</sup>, PITON Amélie<sup>1,2</sup>, CALMELS Nadège\*<sup>1</sup>

1 Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

2 Laboratoire de Génétique et physiopathologie de maladies neurodéveloppementales et épileptogènes, département Médecine translationnelle et neurogénétique, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden

3 Plateforme GenomEast, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden

4 Laboratoire de Physiopathologie des maladies neuromusculaires, département Médecine translationnelle et neurogénétique, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden

5 Laboratoire de Génétique Médicale U1112, CRBS, IGMA, Strasbourg

Afin de résoudre des impasses diagnostiques, nous avons réalisé un séquençage haut débit de l'ARN après capture des régions d'intérêt (RNAseq ciblé) sur une cohorte collaborative de 32 patients atteints de maladies génétiques rares issus de 4 secteurs du laboratoire. L'objectif était d'évaluer la faisabilité et l'utilité de cette technique en diagnostic, par comparaison au séquençage non ciblé (RNAseq total). Les données ont été analysées à la recherche de variants, de transcrits anormaux et de modification du niveau d'expression. A une exception près, les différentes anomalies présentes chez des témoins positifs (saut d'exon, rétention d'intron, dégradation des ARNm non-sens ou NMD) ont été identifiées. Les conséquences de plusieurs variants de signification incertaine (VSI) ont pu être précisées (saut d'exon hors phase, insertion d'élément Alu...). En conclusion, le RNAseq ciblé a montré son intérêt pour l'exploration des VSI, à un coût moindre que le RNAseq total. RNAseq ciblé

### 15:05 Dissection artérielle périphérique et dysplasie fibromusculaire: mise au point et expérience du centre de compétence strasbourgeois

Elena-Mihaela Cordeanu\*(1), Christine Jahn(2), Dominique Stephan(1)

(1) Service HTA et maladies vasculaires, CHU Strasbourg

(2) Service de radiologie vasculaire, CHU Strasbourg

Les dissections artérielles périphériques (DAP) touchent les adultes jeunes entraînant des conséquences potentiellement graves lorsqu'elles associent un infarctus dans le territoire d'aval. La dysplasie fibromusculaire (DFM) occupe une place prépondérante dans les étiologies des DAP. Pathologie rare de la paroi artérielle, de cause inconnue, elle se traduit par une raréfaction du tissu conjonctif pariétal entraînant une alternance de zones anévrysmales ou sténosantes, des irrégularités pariétales ou des tortuosités. Le diagnostic de DFM est radiologique, mais n'est pas toujours possible sur les images de l'artère disséquée. Au centre de compétence de maladies vasculaires rares de Strasbourg, en cas de DAP, un dépistage de lésion dysplasique dans d'autres territoires clés par une étude radio-morphologique est systématiquement réalisé. La prévalence des lésions de DFM est de l'ordre de 30% parmi les patients bénéficiant d'une exploration complète après DAP.

## 15:15 PAUSE POSTERS

### AMÉLIORER LE QUOTIDIEN

#### 16:00 La place des parents aidants dans le parcours diagnostique de leur enfant atteint de maladies rares Résultats d'une enquête qualitative

Anaïs Cheneau\* (Ledi, Université Bourgogne Franche-Comté), Aurore Pelissier (Ledi, Université Bourgogne Franche-Comté), Marc Fourdrignier (CEREP, Université Reims Champagne Ardennes), Clémence Bussière (ERUDITE - Université Paris-Est Créteil), Laure Wallut (Ledi, Université Bourgogne Franche-Comté). Avec le soutien des partenaires de l'étude: partenaires cliniques (Filière ANDDI-RARES, DéfiScience, Équipe Relais Handicap Rares NE) et associatifs (UNAPEI et réseau eNorme).

Cette recherche apporte un éclairage sur le rôle des parents-aidants (PA) – ni patients, ni professionnels de santé – dans le processus de diagnostic des enfants atteints de maladie rare (MR) et/ou de handicap rare (HR) avec déficience intellectuelle (DI). Emergent plusieurs questions : dans quelle mesure les PA souhaitent-ils et peuvent-ils s'impliquer dans le parcours diagnostique de leur enfant ? Comment les professionnels de santé y intègrent les parents et prennent en compte leurs savoirs profanes ? En quoi la relation parents-professionnels peut accentuer les inégalités de santé entre les enfants ? Est-ce que la rareté renforce la place des PA ? Cette analyse repose sur 18 entretiens semi-directifs réalisés en 2021 auprès de parents-aidants. Leurs implications dans le diagnostic - repérage des premiers symptômes, orientation dans le système de santé - dépendent des ressources qu'ils peuvent mobiliser et de la reconnaissance par les professionnels de santé de leur expertise.

### MIEUX COMPRENDRE LES MALADIES RARES

#### 16:15 Epigenetic and transcriptional regulations during processing of egocentric spatial memory are impaired in Huntington's disease mice

Rafael Alcalá-Vida, Caroline Lotz, Jonathan Seguin, Charles Decraene, Baptiste Brulé, Ali Awada, Aurélie Bombardier, Brigitte Cosquer, Anne Pereira de Vasconcelos, Jean-Christophe Cassel, Anne-Laurence Boutillier, Karine Merienne\*

Molecular mechanisms underlying cognitive deficits in striatal neurodegenerative disease Huntington disease (HD) are elusive. We studied chromatin and transcriptomic signatures in HD mice during processing of striatum-dependent egocentric memory. RNAseq, 4Cseq and ChIPseq analyses show that impairment of egocentric memory in HD mice involves altered activity-regulated epigenetic and transcriptional regulation of neural plasticity genes. Specifically, spatial chromatin reorganization and transcriptional activation of BDNF-related genes were reduced in the striatum of HD mice. Additionally, late stage of memory process associated to activation of gene program targeting extracellular matrix, and H3K9ac contributed to the mechanism, inducing epigenetic memory. Those mechanisms were compromised in HD mice. Our data provide mechanistic insights into the interplay between epigenetic, transcriptional and memory alterations in HD, and identify H3K9ac as a new target to improve cognition in HD.

#### 16:30 Disruption of the catalytical activity of the tRNA modification complexes, Adat2/Adat3 impairs neuronal migration and leads to human neurodevelopmental disorders

Jordi Del Pozo Rodriguez<sup>1,2,3,4</sup>, Peggy Tilly<sup>1,2,3,4</sup>, Elizabeth R. Morales<sup>1,2,3,4</sup>, Martin Marek<sup>1,2,3,4</sup>, Fowzan S. Alkuraya<sup>5,6</sup>, Eleina M. England<sup>7</sup>, Dragana Josifova<sup>8</sup>, Katherine Lachlan<sup>9</sup>, Melanie O'Leary<sup>7</sup>, Michele Pinelli<sup>10,11</sup>, Ken Saida<sup>12</sup>, Karen L. Stals<sup>13</sup>, Grace VanNoy<sup>7</sup>, Christophe Romier<sup>1,2,3,4</sup>, Efil Bayam<sup>1,2,3,4</sup>, #, Juliette D. Godin<sup>1,2,3,4</sup>, #

1. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France.
2. Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, Illkirch, France.
3. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM, U1258, Illkirch, France.
4. Université de Strasbourg, Strasbourg, France.
5. Department of Genetics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Saudi Arabia.



6. Department of Anatomy and Cell Biology, College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Saudi Arabia.
7. Center for Mendelian Genomics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, USA.
8. Northern Genetics Service, Newcastle upon Tyne NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK.
9. Wessex Clinical Genetics Service, Princess Anne Hospital, Southampton, UK.
10. Department of Translational Medicine, Federico II University, Naples, Italy.
11. Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Naples, Italy.
12. Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan.
13. Department of Molecular Genetics, Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, UK.

\* These authors contributed equally to this work.

# Corresponding authors: godin@igbmc.fr, bayame@igbmc.fr.

Although tRNAs are ubiquitous molecules required for translation in all cells, mutations in genes coding for tRNA-modifying enzymes has been mostly linked to neurodevelopmental disorders (NDDs), suggesting a specific sensitivity of the brain to perturbations in tRNA modifications. ADAT2/ADAT3 tRNA modification complex edits adenosine (A) to inosine (I) at the wobble position 34 (I34) of all 8 mature tRNAs that has an anticodon starting with an A (tRNA ANN) and the wobble I modification allows ANN tRNAs to decode -C,A and -U ending codons expanding the decoding capacity of those tRNAs. Despite the identification of 5 different variants in ADAT3 in several patients with autosomal-recessive form of syndromic ID suggesting a role for ADAT2/3 in corticogenesis, how the complex regulates cortical development and the underlying molecular mechanisms leading to NDDs remained unexplored. Here, we show using in utero electroporation that Adat2/3 complex is required for proper migration of cortical neurons in mice and catalytic activity of the complex is required for its function. In accordance with the decreased ADAT3 levels in patient derived cell lines, mimtRNAseq using those samples showed that I34 levels are decreased (albeit at different degrees) in 6 out of 8 tRNAs modified by ADAT2/3 complex. To our surprise, loss of ADAT 3 also led to a decrease in the steady-state levels of all 8 mature tRNAs modified by the complex suggesting for the first time that I34 modification is important for the stability of cognate tRNAs. Further biochemical and enzymatic studies showed that although the patient mutations do not impair the formation of ADAT2/3 complex and its tRNA binding, they decrease its enzymatic activity to different extents depending on the type of cognate tRNA. In line with the reduced activity of the remaining complex, reintroduction of the variants was not able to restore the migration defects induced by loss of Adat3. In sum, we propose that Adat2/3 complex control migration of cortical projection neurons and the variants observed in human with NDDs lead to cortical defects through a LOF mechanism.

## 16:45 Validation fonctionnelle de variants de signification inconnue impliqués dans les maladies rares orales et dentaires via des modèles cellulaires 3D

BUGUENO Isaac Maximiliano\*, REY Tristan, JIMENEZ Alexandra, LAUGEL Virginie, BLOCH-ZUPAN Agnès

Le diagnostic des patients concernés par les maladies rares et l'équipe pluridisciplinaire de travail font face à de nombreuses difficultés. Grâce au panel ciblé GenoDENT et le séquençage de l'exome (WES), de nombreux variants de signification inconnue sont détectés. Ces VUS compliquent la remise d'un diagnostic génétique conforté débouchant sur le conseil génétique. La validation diagnostic fonctionnelle et l'étude des mécanismes physiopathologique sous-tendant ces maladies se fait donc à ce jour in vivo (modèles murins) mais aussi in vitro. Le but de ce projet est l'interprétation biologique des VUS de classe 3 identifiés par GenoDENT dans un modèle cellulaire 3D, qui permet de mimer au mieux la situation physiologique de l'odontogenèse. Ce modèle nous permettra d'analyser les effets des VUS et d'explorer l'effet de nouveaux gènes. Enfin, ceci permettra de bénéficier d'un diagnostic moléculaire élargi pour appuyer le diagnostic clinique et la prise en charge des patients.

## 17:00 Biallelic loss of function variants in PRMT9 delineate a novel syndromic form of intellectual disability associated with cilia dysfunction

Kröll-Hermi Ariane<sup>1,2\*</sup>, Stoetzel Corinne<sup>1\*</sup>, Etard Christelle<sup>2\*</sup>, Halabelian Levon<sup>3\*</sup>, Schaefer Elise<sup>1,4</sup>, Scheidecker Sophie<sup>1,5</sup>, Kahrizi Kimia<sup>6</sup>, Jamali Peyman<sup>6</sup>, Geoffroy Véronique<sup>1</sup>, Prasad Megana<sup>1</sup>, Ruch Laurie<sup>1</sup>, Girard Amandine<sup>1</sup>, Zeng Hong<sup>3</sup>, Plassard Damien<sup>7,8</sup>, Keime Céline<sup>7,8</sup>, Mattioli Francesca<sup>7</sup>, Piton Amélie<sup>5,7</sup>, Fujita Atsushi<sup>9</sup>, Matsumoto Naomichi<sup>9</sup>, Castro Augusto Araujo Matheus<sup>10</sup>, Kim Chong Ae<sup>10</sup>, Ruaud Lyse<sup>11</sup>, Levy Jonathan<sup>12</sup>, Dozières Blandine<sup>13</sup>, Tabet Anne-Claude<sup>13,14</sup>, Wentzensen Ingrid M.<sup>15</sup>, Santiago-Sim Teresa<sup>15</sup>, Yusupov Roman<sup>16</sup>, Tveten Kristian<sup>17</sup>, Smeland Marie Falkenberg<sup>17</sup>, Alkhunaizi Ebba<sup>18</sup>, Li Chumei<sup>19</sup>, Wortman Saskia B.<sup>20,21</sup>, Feichtinger René. G.<sup>21</sup>, Mayr Johannes A.<sup>21</sup>, Gonorazky Herman<sup>22</sup>, Jing Gan<sup>23</sup>, Wang Xiaodong<sup>24</sup>, Wang Jia<sup>24</sup>, Bierhals Tatjana<sup>25</sup>, Grinstein Lev<sup>26</sup>, Herget Theresia<sup>25</sup>, Ruiz Anna<sup>27</sup>, Gabau Elisabeth<sup>28</sup>, Kampmeier Antje<sup>29</sup>, Kuechler Alma<sup>29</sup>, Platzer Konrad<sup>30</sup>, Abou Jamra Rami<sup>30</sup>, Woerner Audrey<sup>31</sup>, Idleburg Michaela<sup>31</sup>, Kircher Susanne Gerit<sup>32</sup>, Laccone Franco<sup>32</sup>, Tasic Velibor<sup>33</sup>, Kolvenbach Caroline Maria<sup>34</sup>, Hildebrandt Friedhelm<sup>34</sup>, Courtin Thomas<sup>35</sup>, Héron Delphine<sup>35</sup>, Keren Boris<sup>35</sup>, Whalen Sandra<sup>35</sup>, Roume Joelle<sup>36</sup>, Hoffer Mariëtte J.V.<sup>37</sup>, van Haeringen Arie<sup>37</sup>, Najmabadi Hossein<sup>6</sup>, Arrowsmith H. Cheryl<sup>3,38</sup>, Strähle Uwe<sup>2,39</sup>, Dollfus Hélène<sup>1,4,40‡</sup> and Muller Jean<sup>1,5‡</sup>

1.Laboratoire de Génétique médicale, UMR\_S INSERM U1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

2.Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Institute Biological Information Processing (IBCS), Eggenstein-Leopoldshafen, Germany.

3.Structural Genomics Consortium, University of Toronto, Toronto, Ontario, M5G 1L7, Canada

4.Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

5.Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

6.Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

Affecting at least 1% of the population worldwide, intellectual disability (ID) is a major healthcare problem. Sequencing efforts such as trio whole exome (WES) or whole genome analysis have revealed pathogenic variants in many genes (>1000 genes) with heterogeneous conditions and transmission mode (X-linked, autosomal dominant or recessive). Autosomal recessive ID (ARID) genes accounts for a small fraction of patients in outbred population. However, it is estimated that the number of ARID genes will especially continue to rise in the coming years. In this study we propose the PRMT9 gene as a novel cause for syndromic form of ID characterized by a global developmental delay, a mild to severe ID, autism features, epilepsy and hypotonia. The protein arginine methyltransferases 9 (PRMT9) is a type II arginine methyltransferase known to generate monomethylarginines and symmetric dimethylarginines. PRMT9 is thought to play an important role in alternative splicing through interactions with the splicing factor SF3B2 (SAP145) and by modulating small nuclear ribonucleoprotein maturation.

Thanks to WES and data sharing using GeneMatcher, we assemble a cohort of 25 individuals (19 families) carrying biallelic PRMT9 pathogenic variants. The cohort is composed of 15 males and 10 females. 10 families were of consanguineous marriage. The mutation spectrum encompasses 22 different variants including 9 frameshifting indels, 6 nonsense, 5 missenses, one canonical splice site and one copy number variant.

In order to better understand the functional consequences of some of the identified sequence variants, we determined the human PRMT9 3D structure. This is the last unknown human PRMT protein structure. More precise prediction could be performed for the few identified missenses in our cohort.

Patients' fibroblasts assays revealed dysfunctional methylation and anomalies in the length of the primary cilia.

Transcriptomic analysis showed that genes associated with ID, autism and cilia were differentially expressed in the studied patients' fibroblasts suggesting a novel role of PRMT9 during ciliogenesis. In addition a prmt9 knockout zebrafish model presented a defective social preference in adult animals.

### 17:15 Convergence of the behavioral alterations and sexual dysmorphism in new rat models of 16p11.2 deletion and duplication syndromes

Sandra MARTIN LORENZO<sup>1</sup>, Maria del Mar MUNIZ MORENO<sup>1</sup>, Helin ATAS<sup>1</sup>, Marion PELLEN<sup>1</sup>, Valérie NALESSO<sup>1</sup>, Wolfgang RAFFELSBERGER<sup>1</sup>, Geraldine PREVOST<sup>2</sup>, Loic LINDNER<sup>2</sup>, Marie-Christine BIRLING<sup>2</sup>, Séverine MENORET<sup>3</sup>, Luc NEGRONI<sup>1</sup>, Jean-Paul CONCORDET<sup>4</sup>, Ignacio ANEGO<sup>3</sup> et Yann HERAULT<sup>1,2,\*</sup>

#### Affiliations

1 Unistra, CNRS, INSERM, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch, France

2 Unistra, HNS Institut Clinique de la Souris, 6

3 Platform Rat Transgenesis Immunophenomic, INSERM UMR 1064, 44000 Nantes, France

4 MNHN - CNRS UMR 7196 / INSERM U1154 - Sorbonne Universités, 75231 Paris, France

Recurrent copy number variations (CNVs) of human 16p11.2 locus are associated with several developmental/ neurocognitive syndromes. Particularly, deletion and duplication of this genetic interval are found in patients with autism, intellectual disability and other psychiatric traits. The high gene density associated to that region and the strong phenotypic variability of incomplete penetrance, make the study of the 16p11.2 syndromes extremely complex. To systematically studying the effect of 16p11.2 CNVs and identifying candidate genes and molecular mechanisms involved in the pathophysiology, mouse models were generated previously and showed learning and memory, and to some extent social deficits. To go further in understanding the social interaction, we engineered deletion and duplication of the homologous region to the human 16p11.2 genetic interval in two rat outbred strains, Sprague Dawley and Long Evans. The 16p11.2 rat models displayed convergent defects in social behavior and only a few cognitive defects. All together our findings on 16p11.2 rat models highlight the convergent consequences on social behavior of the 16p11.2 genetic region dosage, and of their homologous one in different species. We are convinced that the two rat models will be key to investigate further the social behavior and for understanding brain mechanisms and regions that affect social interactions.

### 17:30 Génération et caractérisation de modèles murins innovants à PHENOMIN-ICS

Marie-Christine Birling\*, Tania Sorg\*, Abdel Ayadi, Hugues Jacobs, Guillaume Pavlovic, Benoit Petit-Demoulière et Yann Hérault

Institut Clinique de la Souris-ICS-MCI, PHENOMIN, Université de Strasbourg, CNRS UMR7104, INSERM U964, 1 rue Laurent Fries BP 10142 Parc d'Innovation 67404 Illkirch, France

Les modèles animaux visant à étudier les maladies humaines ont connu un essor important au cours des dernières décennies. Ces derniers demeurent des modèles indispensables pour valider des médicaments en vue de leur AMM.

PHENOMIN-ICS fournit ses services à la communauté et est partenaire de la Fondation Maladies Rares, en générant de modèles de souris ou de rats génétiquement modifiés, qui reproduisent au mieux les différents aspects de la maladie humaine d'intérêt. Grâce à l'édition du génome (CRISPR), il est maintenant possible de produire des modèles de délétion, duplication ou inversion, mais aussi d'insertion ou de remplacement de fragments génomiques contenant un gène et ses séquences régulatrices (humanisation). Par ailleurs, PHENOMIN-ICS propose un ensemble de tests de phénotypage couvrant la plupart des aires thérapeutiques pour caractériser ces modèles et réaliser des études précliniques. Des exemples de succès récents seront présentés.

## CONCLUSION

**17:50** Vice-Président Recherche Hôpitaux Universitaires de Starsbourg

Nicolas MEYER

**17:55** Président de la Fondation Maladies Rares

Jean-Louis MANDEL

**18:00** FIN

# LES POSTERS PRÉSENTÉS

## 01 Analysis of the craniofacial phenotype of Down syndrome rodent models

AHUMADA José<sup>1\*</sup>, Marion Pellen<sup>1</sup>, Damien Maréchal<sup>1</sup>, Agnès Bloch-Zupan<sup>1,2,3</sup>, Yann Héroult<sup>1</sup>

1. Université de Strasbourg, CNRS UMR7104, INSERM U1258, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch-Graffenstaden, France.
2. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France.
3. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, 6 Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé 7 Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France.

Trisomy 21 is the most common chromosomal disorder and the principal cause of intellectual disability worldwide. In most cases, it is due to an extra copy of chromosome 21 (Hsa21). It covers a complex set of pathologies that involve practically all organs and systems. The most frequent and distinctive alterations are learning disability and craniofacial dimorphism. The objective of this study is to understand the pathways and genes that are altered during the development of craniofacial abnormalities in T21. Using a new genetically modified rat model (Dup RNO11 x Dup RNO20) recently created thanks to CRISPR / Cas9 technology, comparative 3D morphometric analysis (performing Euclidean distance analysis and Procrustes general analysis) was used to evaluate the craniofacial bone structures of these rat models and correlate them with the DS phenotype of human and already known and new mice models. Significant differences were found in the skulls and mandibles of the models that present a duplication in RNO11. The phenotype found is correlated with the human DS phenotype and mice models.

## 02 Le sommeil

Mathieu Gérard BRÉZÉ, Alliance maladies Rares et ANC Association

## 03 Base de données participative GenIDA: mieux connaître l'histoire naturelle et les comorbidités des formes génétiques de troubles neurodéveloppementaux

Pauline Burger\* (1), Axelle Strehle (1), Florent Colin (1), Timothée Mazzucotelli (1), Nicole Collot (1), Sarah Baer (2), Benjamin Durand (2), Amélie Piton (3,4), Romain Coutelle (5), Elise Schaefer (2), Pierre Parrend (6,7), Laurence Faivre Olivier (8,9), David Geneviève (10), Valentin Ruault (10), Roseline Caumes (11), Thomas Smol (12), Jamal Ghomid (11), Joost Kummeling (13), Charlotte Ockeloen (13), Tjitske Kleefstra (13), David Koolen (13), Jean-Louis Mandel (1,14),

1. GenIDA, IGBMC - Dept of Neurogenetics and Translational Medicine, Université de Strasbourg, Illkirch, France
2. Service de génétique médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. IGBMC - Dept of Neurogenetics and Translational Medicine, Université de Strasbourg, Illkirch, France
4. Unité de Génétique Moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
5. INSERM U-1114, Clinique Psychiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Icube, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
7. ECAM Strasbourg-Europe, ECAM Strasbourg-Europe, Schiltigheim, France
8. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
9. Inserm UMR1231 GAD, Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne, Dijon, France
10. Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, CLAD Sud Languedoc-Roussillon, INSERM, Montpellier, France
11. Clinique de Génétique, CHU Lille, Lille, France
12. Institut de Génétique Médicale, CHU Lille, Lille, France
13. Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Pays-Bas
14. Institute for Advanced Studies of the University of Strasbourg (USIAS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France

GenIDA est un projet de recherche international initié afin de caractériser les manifestations cliniques et l'histoire naturelle des formes génétiques de déficience intellectuelle avec ou sans autisme et/ou épilepsie.

Les informations collectées grâce à un questionnaire explorant les aspects cognitifs et comportementaux, la présence de troubles neurologiques ou des grandes fonctions physiologiques, mais aussi la perception par les familles des manifestations qui affectent la santé et la qualité de vie de leur proche, etc., sont analysées afin d'identifier de nouvelles informations médicalement significatives. Les principales cohortes GenIDA sont les syndromes de Koolen-de Vries, Kleefstra et KBG, mais d'autres cohortes ont connu une croissance significative au cours de l'année écoulée. Les données ainsi collectées valident l'intérêt de cette démarche participative : par leur implication directe, les familles peuvent révéler des aspects de la pathologie jusqu'alors sous-estimés.

## 04 Males are protected against methyl-donor deficiency through an interplay between miRNAs and histone methylation

Willekens Jérèmy<sup>1</sup>, Mosca Pauline<sup>1</sup>, Burt-Oberecken Nathan<sup>1\*</sup>, Renaud Mathilde<sup>1,2</sup>, Lambert Laetitia<sup>2</sup>, Leheup Bruno<sup>1,2</sup>, Guéant Jean-Louis<sup>1</sup>, Leininger-Muller Brigitte<sup>1</sup>, Dreumont Natacha<sup>1</sup>

1. NGERE, INSERM U1256, Nancy

2. Service de Génétique Clinique, CHRU Nancy, Nancy

S-adenosylmethionine, the universal methyl donor group, is produced through the one-carbon metabolism, that is dependent on sufficient nutritional supply of both vitamins B9 and B12. Deficiency in both vitamins is associated with increased risks of neurological defects. In addition, patients with rare inborn errors in the processing enzymes of the one-carbon metabolism, also present with similar neurologic symptoms. Using a methyl donor deficient (MDD) rat nutritional model, we previously observed defects in synaptic plasticity, with females being more affected than males. We investigated epigenetic modifications in the cerebellum in both sexes and found deregulation of some miRNAs and histone marks, specifically in males. We present here a model involving Ube3a, the gene responsible for Angelman syndrome, that could explain how Ube3a, miRNAs and histone methylation protect from MDD specifically in males.

## 05 Managing rare diseases: Examples of national approaches in Europe, North America and East Asia

Cocqueel Florence 1 (\*), Blin Olivier 2

2. Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, OrphanDev, Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, Inst Neurosci Syst, CHU Timone, 13385, Marseille, France

Around 4% of the global population suffer from a rare disease. Apart the medical aspect, economical, organisational, and political approaches remain key aspects. We review here the principal specific national initiatives and organisations in Europe, North America and Asia. Thereafter, we propose the outlines of possible optimal approach, inspired by the successes of the individual national organisations. This multi-scale analysis, based on key performance indexes and strengths, should be taken into account in the definition of large scale multi-national rare diseases programs, such as European Program for Rare Diseases.

## 06 Diagnostic moléculaire de dystrophie musculaire congénitale liée au gène LMNA chez deux patients marocains par séquençage à haut débit

Youssef El Kadiri 1,2,\* , Yasmina Rahmuni 1,2, Ilham Ratbi 1, Abdelaziz Sefiani 1,2, Jaber Lyahyai 1

1. Centre de Recherche en Génomique des Pathologies Humaines (GENOPATH), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V de Rabat, Maroc.

2. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène de Rabat, Maroc.

Introduction : Les laminopathies constituent un ensemble très hétérogène de maladies génétiques caractérisées par des mutations du gène LMNA. Parmi elles, nombreuses sont des maladies neuromusculaires dont une forme à début très précoce portant le nom de L-DMC à transmission AD.

Patients et Méthodes : Nous rapportons le cas de deux jeunes patients marocains et non apparentés référés à notre centre pour diagnostic génétique. Ils présentaient un tableau clinique évocateur d'une myopathie congénitale comprenant une hypotonie congénitale sévère avec une atteinte axiale et périphérique, un taux de CPK modérément élevé et un EMG myogène. L'analyse moléculaire a été faite par séquençage haut débit.

Résultats : Le séquençage NGS a révélé la présence à l'état hétérozygote au niveau du gène LMNA des mutations c.143G>C ; p.(Arg48Pro) et c.91\_93delGAG ; p.(Glu31del).

Conclusion : Ce diagnostic moléculaire nous a permis de préciser l'anomalie moléculaire sous-jacente à leur phénotype clinique.

## 07 Next Generation Sequencing Leads To Genotype/Phenotype Correlations Enlightening Amelogenesis Imperfecta Classification

Agnès Bloch-Zupan<sup>1</sup>, Tristan Rey<sup>2</sup>, Alexandra Jimenez-Armijo<sup>3</sup>, Marzena Kawczynski<sup>4</sup>, Corinne Stoetzel<sup>5</sup>, Hélène Dollfus<sup>5</sup>, Bénédicte Gérard<sup>2</sup>, Marie-Cécile Manière<sup>4</sup>, Virginie Laugel-Haushalter<sup>3\*</sup>

1. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France ; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg ; Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS-UMR7104, Illkirch, France
2. Service de Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Institut Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France
3. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS-UMR7104, Illkirch, France
4. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France
5. Laboratoire de Génétique Médicale, UMR\_S INSERM U1112, IGMA, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, FMST, Strasbourg, France

Amelogenesis imperfecta (AI) is a heterogeneous group of genetic rare diseases disrupting enamel development. AI can be described as hypoplastic, hypomineralized or hypomature and serve as a basis, together with the mode of inheritance, to Witkop's classification.

We analyzed, using a next generation sequencing panel called GenoDENT containing 516 genes, a heterogeneous cohort of 117 AI patients in order to determine the molecular etiology of the pathology and to improve diagnosis and disease management.

Patients were enrolled and phenotyped at the Reference Centre for Rare Oral and Dental Diseases (O-Rares) using D4/phenodent protocol. Families gave a written informed consent.

GenoDENT panel is a validated and cost-efficient technique offering new perspectives to understand underlying molecular mechanisms of AI. Discovering mutations in genes involved in syndromic AI transformed patient overall care. Unravelling the genetic basis of AI shed light on Witkop's AI classification.

## 08 Identify potential defects and their origins in worms possessing different individual mutations causing Non Muscle Actinopathies

Hecquet Théo\*, Arbogast Nadine, Suhner Delphine, Goetz Anaïs, Reymann Anne-Cécile

IGBMC - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 Unistra / PredACTING consortium

Les mutations dans les gènes humains de l'actine cytoplasmique ACTB et ACTG1 provoquent un large spectre de maladies rares appelées Actinopathies Non Musculaires (ANM). Les ANM présentent une grande variabilité clinique. L'équipe Reymann fait partie d'un consortium européen, dont le but est d'expliquer les conséquences cliniques des ANM.

Pour ce faire nous reproduisons différentes mutations humaines dans l'organisme modèle *C. elegans* grâce à la méthode CRISPR/Cas9. Ensuite, nous utilisons ces mutants pour évaluer leurs phénotypes chez l'adulte, leurs défauts au cours du développement, ainsi que les perturbations cellulaires ou moléculaires liées à la dynamique de l'actine. Nos résultats préliminaires rendent compte de défauts à ces différentes échelles dont la sévérité semble corrélée à celle observée chez les patients.

Nos résultats seront mis en lien avec ceux obtenus par nos collaborateurs sur d'autres systèmes modèles, afin de comprendre la corrélation génotype/phénotype des ANM.

## 09 Impaired enamel maturation in a Rogdi loss of function mouse model mimics Kohlschütter-Tönz syndrome phenotype

Jiménez-Armijo Alexandra (\*)<sup>1,2,3</sup>, Morkmued Supawich<sup>1,4</sup>, Laugel-Haushalter Virginie<sup>1</sup>, Kharouf Naji<sup>2,5</sup>, Mathieu Eric<sup>5</sup>, Hemmerlé Joseph<sup>5</sup>, Bloch-Zupan Agnès<sup>1,2,6,7</sup>

1. Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS-UMR7104, Illkirch, France.
2. Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg.
3. Pathology and Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
4. Khon Kaen University, Faculty of Dentistry, Pediatric Department, Khon Kaen, Thailand.

5. Laboratoire de Biomatériaux et Bioingénierie, Inserm UMR\_S 1121, Strasbourg.
6. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie bucco-dentaires, Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France.
7. Eastman Dental Institute, University College London, United Kingdom.

Kohlschütter–Tönz syndrome (KTS) is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in *ROGDI* gene, affecting neurological and tooth development.

In KTS patients, enamel is soft, rough, and stained leading to severe clinical consequences: poor mechanical properties, high susceptibility to caries, high teeth sensitivity, poor aesthetic quality of the dentition, and generalized defects requiring extensive treatment.

To investigate Rogdi protein function, we created a transgenic mouse with a loss-of-function mutation in *Rogdi* floxing the exons 6 to 11. Initial results show *Rogdi* expression in brain, spinal cord, bone marrow, heart, and tooth. Mutant mice display severe enamel defects (“amelogenesis imperfecta-like” phenotype). uCT and SEM imaging show a hypomineralized enamel similar to the phenotype found in affected patients. Generation of this *Rogdi* mutant mouse creates a novel model to investigate the pathophysiology of KTS and the function of this protein.

## 10 Pigmentosa Retinitis associated with infertility in a man with a homozygous mutation in the *merck* gene

Isabelle Koscinski(1,2) Pierre Boyer (3) Morgane Amouyal (1), Isabelle Audo (4,5), Agnes Burel (6) Celia Ravel (7,8) Marina Yefimova (9)

1. Hôpital Saint Joseph, 26 Boulevard de Louvain, 13008 Marseille
2. NGERE, INSERM 1256, Faculté de Médecine, 9 rue de la Forêt des Hayes, 564550 Vandœuvre-lès-Nancy
3. Hôpital Saint Joseph, 26 Boulevard de Louvain, 13008 Marseille
4. Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, Paris, France
5. CHNO des Quinze-Vingt, DHU Sight Restore, INSERM-DGOS CIC1423, Paris, France
6. Plateforme MRic TEM cellulaire, BIOSIT - UMS 3480, Université de Rennes 1, 2, Av Pr. Léon Bernard, 35043 RENNES cédex
7. CHU de Rennes, Département de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine-CECOS, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France.
8. Université de Rennes 1, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) -UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France
9. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 194223, St-Petersburg

The removal of apoptotic substrates allows tissues to maintain homeostasis. In tissues with a blood-tissue barrier, this elimination is carried out by the tissue’s own cells. In these cells, MERTK (receptor tyrosine kinase) plays a central role in autophagy-assisted phagocytosis (AAP). Mutations in MERTK are linked to retinitis pigmentosa (RP) in several species: A disrupted AAP, with an accumulation of cell fragments in the subretinal space leads to degeneration of the neuronal retina.

Mice with MERTK mutations show RP and infertility. To date, no data on fertility in patients with MERTK mutations are available.

Here we report a severe oligozoospermia associated with immature germ cells and inflammatory cells in semen of a patient homozygous for the c.1301\_1302del, pGlu434AlaStop40 variant in MERTK. Progressive destruction of seminiferous tubules is highly suspected. Confirmation of this hypothesis in more MERTK patients should lead to recommend a preservation of fertility for them.

## 11 Circulation des informations, incertitude et régimes de temporalité dans le syndrome de Turner

Eva Laiacona\*, Nicoletta Diasio\*

A partir d’entretiens en profondeur menés auprès de 25 filles et femmes de 9 à 60 ans atteintes de syndrome de Turner, la communication explore le lien entre circulation de l’information et expérience de l’incertitude. La difficulté d’accéder aux connaissances, fréquente dans les maladies rares, se double ici d’un partage incomplet de l’information rendue aux femmes, particulièrement pour l’ancienne génération et dans l’enfance, et d’une réserve sur des « savoirs inconfortables » comme la stérilité. Ces silences intermittents ont des conséquences sur la manière qu’ont les individus de préfigurer leur futur et notamment quelques passages bio-sociaux (puberté, maternité, vieillissement). L’incertitude est amplifiée aussi par l’évolution des connaissances scientifiques et par les traitements proposés au fil du temps qui viennent parfois modifier des anticipations. La communication montre ainsi la présence de régimes de temporalité propres aux récits des filles et femmes rencontrées.



## 12 Le Syndrome de Keutel : synthèse et perspectives d'un demi-siècle de recherche

Alexandre MARANO\*, Arnaud BIANCHI and Hervé KEMPF

UMR 7365 CNRS/UL Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMoPA), 9, Avenue de la Forêt de Haye, Vandœuvre-lès-Nancy (54500), France

Le syndrome de Keutel (KS) est une maladie génétique autosomale récessive rare, identifiée pour la première fois en 1971 et, près de 30 ans plus tard, attribuée à des mutations perte de fonction du gène codant pour la protéine matricielle Gla ou MGP.

Les patients atteints de ce syndrome présentent des signes cliniques variés incluant des malformations squelettiques liées à des calcifications aberrantes de leurs tissus cartilagineux, des anomalies cardiovasculaires et une atteinte de leur fonction respiratoire.

Les études sur les souris déficientes en MGP (Mgp<sup>-/-</sup>), modèle murin du KS, démontrent que les calcifications ectopiques dans les tissus cartilagineux et vasculaires sont à l'origine de ces anomalies. Cependant, les mécanismes par lesquels la déficience en MGP conduit à une calcification anormale, restent encore mal compris. Nous présentons ici l'état actuel des connaissances physiopathologiques et moléculaires sur cette pathologie rare et méconnue.

## 13 Maladies Rares : Un domaine favorable aux innovations méthodologiques Illustration par le projet IGPrare

M. Mathieu\* (1), P. Malzac (4,5), S. de Montgolfier (3), M. Libany (6), B. Saliba-Serre (2), P. De Carli (7), A. Altavilla (4), P. Le Coz (2), F. Faurisson (1,6)

1. Association Tous Chercheurs, INMED, Marseille (mail : marion.mathieu@touschercheurs.fr)
2. ADES-Anthropologie bio-culturelle, Droit, Ethique et Santé UMR7268- Aix Marseille Université (mail : marion.mathieu@univ-amu.fr)
3. Iris UMR 8156 CNRS-997 INSERM-EHESS-USPN & Université Paris Est Créteil
4. Espace de réflexion éthique Paca-Corse, Hôpital d'adultes de la Timone APHM Marseille
5. Département de génétique médicale, Hôpital d'enfants de la Timone, APHM Marseille
6. Association CMT-France
7. Association Vaincre La Mucoviscidose

Le projet IGPrare a pour objectif d'étudier la démarche d'Information Génétique de la Parentèle (IGP) : sa réalisation et ses conséquences individuelles et familiales.

C'est une recherche action visant à proposer des améliorations concrètes à la réalisation des IGP. C'est une recherche multidisciplinaire associant associations de malades/ professionnels de santé/chercheurs en SHS. C'est une recherche collaborative reposant sur les expériences de malades ayant eu à réaliser une IGP, recueillies via un questionnaire. Enfin, c'est une recherche transversale, s'adressant à des patients concernés par différentes maladies rares et développant un volet européen avec Eurordis.

La 1ère année du projet a consisté à construire le questionnaire. Ceci a été fait en plusieurs étapes, présentées dans ce poster, avec une analyse critique visant à montrer la richesse des contributions et la dynamique de co-construction, appelée à se poursuivre dans les phases suivantes du projet.

## 14 L'atteinte faciale dans les maladies neuromusculaires

Yann Brudey, Jean-Baptiste Chanson MD PhD, Solène Moulin MD PhD, Aleksandra Nadaj-Pakleza\* MD PhD

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord-Est-Ile de France, site constitutif à Strasbourg, Service de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

L'atteinte faciale dans les maladies neuromusculaires est un élément important permettant d'orienter rapidement vers le diagnostic précis. Actuellement, le port systématique de masques limite considérablement l'appréciation de l'atteinte faciale.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et les caractéristiques de l'atteinte faciale dans les maladies neuromusculaires.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 1000 patients vus en consultation au Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires de Strasbourg sur la période de 27 mois.

L'atteinte faciale a été observée chez 195 patients (19,5%). Elle était particulièrement fréquente chez les patients avec une myopathie oculopharyngée (100%), une maladie de Steinert (91%), une myopathie facio-scapulo-humérale (86%), un syndrome myasthénique congénital (83%) et une dystrophinopathie (80%). Elle variait en intensité de discrète à sévère et en topographie selon la pathologie sous-jacente.

## 15 Aspects cliniques et électrophysiologiques de la dystrophie myotonique de type 2

Aleksandra Nadaj-Pakleza\* MD PhD, Andoni Echaniz-Laguna MD PhD, Jean-Baptiste Chanson MD PhD

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord-Est-Ile de France, site constitutif à Strasbourg, Service de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2) est une affection tardive musculaire, due à une expansion des quadruplets dans le gène ZNF9.

22 patients avec la DM2 confirmée par l'étude moléculaire ont été inclus dans cette étude rétrospective. Sur le plan clinique, la faiblesse musculaire de la ceinture pelvienne a été le premier symptôme de la maladie pour 55% des patients. Le phénomène de la myotonie a été décrit par 59% des patients mais objectivé à l'examen neurologique seulement chez 18%. 14 examens électrophysiologiques (ENMG) ont été réalisés dans ce groupe. Seulement dans 7 électromyogrammes (50%) le tracé enregistré à la contraction volontaire était en faveur d'un syndrome myogène. La myotonie électrique la plus abondante a été constatée dans les muscles : premier interosseux dorsal de la main, jumeau interne et extenseur commun des orteils.

L'ENMG joue un rôle crucial dans l'orientation du diagnostic vers la DM2.

## 16 Diagnostic clinique et moléculaire du Syndrome cardio-facio-cutané chez une patiente marocaine

Fatima Ouboukss\* Iham Ratbi, Jaber Lyahyai, Abdelaziz Sefiani

Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc

Le syndrome cardio-facio-cutané (CFC) est un syndrome génétique très rare, de prévalence inconnue, qui appartient à un groupe de syndromes dits rasopathies. Il est caractérisé sur le plan clinique par une dysmorphie faciale particulière, une cardiopathie congénitale, des dermatoses, des manifestations neurologiques, un retard de croissance et une déficience intellectuelle. Ce syndrome se transmet selon un mode autosomique dominant mais la plupart des cas résultent de mutations de novo.

Le syndrome CFC est dû à des mutations dans l'un des quatre gènes: BRAF, MAP2K1, MAP2K2 et KRAS.

Nous rapportons l'observation d'une adolescente marocaine âgée de 15 ans, non consanguine, qui présente des signes en faveur d'une rasopathie et plus particulièrement d'un syndrome CFC.

Une analyse moléculaire d'exome réalisée chez elle a objectivé la présence chez elle d'une nouvelle mutation hétérozygote prédite délétère (c.400T>C ; p.(Tyr134His)) au niveau de l'exon 3 du gène MAP2K2.

## 17 DSPP ou pas DSPP : telle est la question

Tristan Rey, James Lespinasse, Nhat Minh Do, Marzena Kawckinski, Bénédicte Gérard, Agnès Bloch-Zupan

Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), UNISTRA UMR7104, INSERM U1258, Illkirch-Graffenstaden, France

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France

La Dentinogenèse Imparfaite (DGI) et la Dysplasie Dentinaire de type 2 (DD) représentent un continuum de sévérité variable d'une même maladie rare affectant le développement de la dentine. Le gène principalement responsable de la DGI est DSPP. Les patients atteints peuvent bénéficier d'une prise en charge (réseau O-Rares). Un examen moléculaire (GenoDENT) permet d'établir des diagnostics pour les patients atteints de maladies rares à expression bucco-dentaires grâce au NGS (Next Generation Sequencing). Dans certains cas la technique n'a pas, en première intention, mis en évidence de variants pathogènes dans DSPP qui contient une région répétée très difficile à séquencer. Cependant l'analyse manuel des fichiers bam chez un de ces patients initialement négatifs a permis de détecter une délétion pathogène, confirmée par Sanger. Une approche de séquençage long-range pourrait compenser les limites techniques et ainsi améliorer le rendement diagnostique pour ces patients.

## 18 Restriction en cuivre dans le régime alimentaire des patients atteints de la maladie de Wilson au Maroc

ABBASSI Nadia , BOST Muriel, LACHAUX Alain, et SEDKI Azeddine\*

Toxicologie, Faculté des Sciences-Université

Pour la maladie de Wilson L'accumulation de cuivre, métal essentiel, débute dès la naissance, mais les premiers symptômes n'apparaissent souvent qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. Ils peuvent être très divers car plusieurs organes sont atteints par cette accumulation : le cœur, les reins, les yeux, le sang... Les premiers signes sont hépatiques ou neurologiques mais ils peuvent aussi être psychiatriques. En effet, Le foie et le cerveau sont particulièrement touchés du fait qu'ils contiennent déjà naturellement plus de cuivre.

Un traitement « chélateur » permet d'attirer le cuivre et de l'éliminer dans les urines, limitant ainsi son accumulation dans les organes. Il est à base de D-pénicillamine ou de Trientine, des médicaments pris par voie orale. Ils sont efficaces, mais peuvent entraîner de lourds effets secondaires (lésions rénales, réactions allergiques...).

## 19 PCBIS: Chemical libraries, biological models, technological tools and early ADMETox for laboratories

A Obrecht (1), C Valencia, (1), B Didier (1,2), S Gioria #, C Marsol (1), P Gizzi (1), C Bourban (1), F Daubeuf (1,2), R Hany (1), V Calco (1), C Lehalle (1,2), C Wagner (1), C Braini (1), P Villa (1)

1. PCBIS UAR 3286 CNRS/unistra

2. LIT UMR 7200 CNRS/Unistra

From assay development to lead characterization PCBIS proposes its expertise to contribute to the development of drug candidates:

- Assay development, miniaturization, automation and validation
- Screening of chemical libraries and extracts
- Early ADMETox evaluation to characterize compounds

[www.pcbis.fr](http://www.pcbis.fr)

## 20 Control of neuronal migration by the atypical kinesin Kif21b

José Rivera Alvarez, Laure Asselin, Peggy Tilly, Juliette Godin

The development of the cerebral cortex progresses through several stages including proliferation, migration and differentiation. Microtubules (MT) and its associated proteins are important regulators of these processes and mutations in genes encoding these components are responsible for cortical malformations. The molecular motors kinesins play a fundamental role in neuronal development by controlling intracellular cargoes transport and MT cytoskeleton organization. In this work we studied the physiological roles of the kinesin Kif21b during corticogenesis. We showed that Kif21b silencing by in utero electroporation produces morphological and locomotion defects of migrating neurons. Through rescue experiments with truncated variants of Kif21b we elucidated that its MT motor role is dispensable for migration. Unexpectedly, we identified Kif21b as an actin interacting partner, having a function through which Kif21b regulates actin contraction during the migratory cycle. Altogether, this study unravels unlooked-for physiological functions of Kif21b during neuronal migration.



<https://fondation-maladiesrares.org/>

**SENSGENE** | FILIÈRE  
DE SANTÉ  
MALADIES  
RARES

[www.sensgene.com](http://www.sensgene.com)

