

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

AVANCÉES dans les dystrophies musculaires d'Emery- Dreifuss

> *DMED*
> *émerinopathie*
> *laminopathie*

Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss sont des maladies rares, d'origine génétique. Elles se manifestent par une faiblesse et une atrophie musculaires progressives, des rétractions musculo-tendineuses (raccourcissement et perte d'élasticité des muscles et de leurs tendons), ainsi qu'une cardiomyopathie qui peut être très sévère en l'absence de traitement.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2021, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales, colloques internationaux... Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss :

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss



Sommaire

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

▪ Dr. Gisèle Bonne et Dr. Rabah
Ben Yaou, Institut de Myologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

À quoi les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss sont-elles dues ?	3
Des bases de données	5
Les banques de données UMD.....	6
L'observatoire OPALE.....	7
Une étude de l'histoire naturelle de laminopathies à début précoce	8
Des études ou essais cliniques dans les laminopathies	9
2021, une deuxième année marquée par la Covid-19.....	9
La recherche neuromusculaire française fortement mobilisée sur la Covid.....	9
Un essai clinique dans les laminopathies avec cardiomyopathie dilatée.....	10
L'essai de l'ARRY-371797 (ou PF-07265803).....	10
Un mécanisme moléculaire qui se précise dans la DMED liée aux lamines A/C (ou laminopathie)	12
La protéine PKC- α est impliquée.....	12
Le facteur PCAF joue aussi un rôle.....	12
Un nouvel acteur moléculaire ?.....	13
Un noyau plus grand, une chromatine moins compacte.....	13
Une interaction nucléaire importante dans la DMED liée à l'émerine	14
Une croissance et une régénération des muscles perturbées dans les DMED	14
Des défauts dans la fusion des cellules souches du muscle.....	15
Des défauts dans la différenciation musculaire.....	15
Une nouvelle piste thérapeutique contre la cardiomyopathie	15
Des anomalies du cœur mieux connues dans les DMED	16
Le projet de recherche Solve-RD	16
Le <i>Treatabome</i> pour réduire le délai entre diagnostic et mise en route d'un traitement	17
Le 253^{ème} atelier international de l'ENMC : Laminopathies du muscle strié	17

*

* *

Un champ de recherche actif dans les dystrophies musculaires d'Emery Dreifuss

35 publications scientifiques

entre juin 2020 et juin 2021 sur la base de données PubMed

1 observatoire et 3 banques de données actifs en France au 31 mai 2021



À quoi les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss sont-elles dues ?

Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED) sont des maladies musculaires rares, lentement progressives, débutant dans l'enfance ou l'adolescence. Elles sont d'origine génétique.

Il en existe 3 formes, selon leur mode de transmission et le gène en cause.

La DMED autosomique dominante (DMED-AD) et la DMED autosomique récessive (DMED-AR).

- Elles appartiennent au groupe de maladies appelées « **laminopathies** » et sont dues à des anomalies du gène *LMNA*, qui code deux protéines : la lamine A et la lamine C.
- Les **lamines A et C** (lamines A/C) participent à la formation d'un réseau fibreux tapissant la face interne du noyau des cellules et nécessaire au maintien de la structure de ce noyau.
- Certaines formes autosomiques peuvent être exceptionnellement dues à d'autres gènes (*SYNE1/SYNE2*, *SUN1/SUN2*, *TMEM43*).

La DMED récessive liée au chromosome X (DMED-RLX).

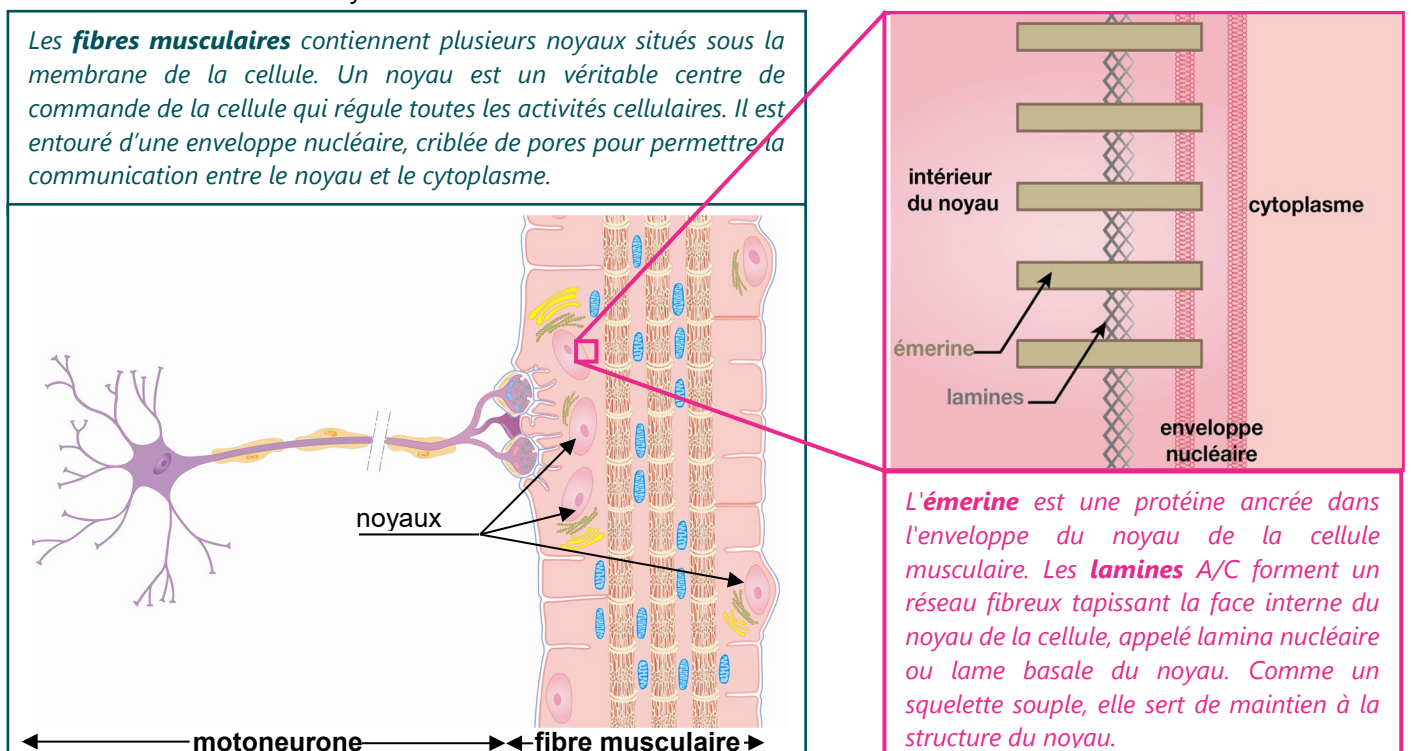
- Elle est due à des anomalies dans le gène *EMD* qui code l'émerine ou à des anomalies dans le gène *FHL1* qui code trois protéines : FHL1A, FHL1B et FHL1C.
- L'**émerine** est une protéine ancrée dans l'enveloppe du noyau ; elle interagit notamment les lamines A/C.
- Les **protéines FHL1 A, B et C** sont fortement exprimées dans les muscles squelettiques et cardiaque. Elles partageraient des fonctions avec l'émerine et les lamines A/C et contribueraient aussi à la stabilité des sarcomères.

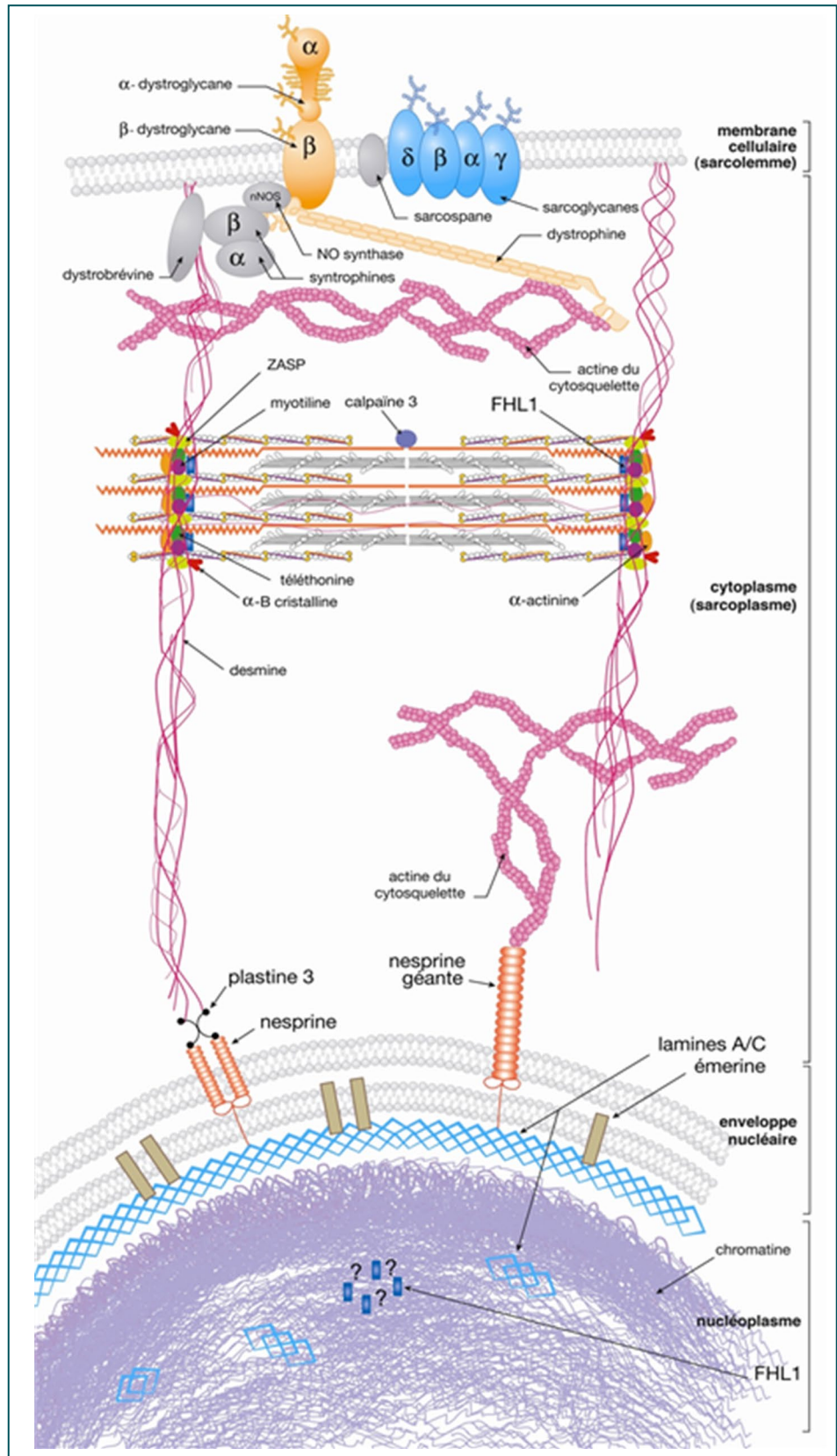
Chaque sarcomère est formé, notamment, par des filaments (myofilaments) protéiques fins (actine) et épais (myosine). La contraction des sarcomères se fait par glissement des myofilaments les uns le long des autres. Il en résulte la contraction des myofibrilles et celle de la cellule musculaire.

Les **maladies d'origine génétique** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.

Un **sarcomère** est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires. La répétition des sarcomères dessine, tout le long de la myofibrille, une striation régulière, visible au microscope.

➤➤ [Le muscle squelettique](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.





L'émerine et les **lamines A/C** font partie d'une chaîne faisant le lien entre l'intérieur du noyau et la membrane de la cellule musculaire en interagissant avec d'autres protéines, dont les **nesprines**. Les **protéines FHL1** sont présentes au niveau du sarcomère, du sarcolemme et du noyau, et participeraient également aux liens et à la signalisation entre noyau et membrane de la cellule musculaire.



Des bases de données

Les bases de données

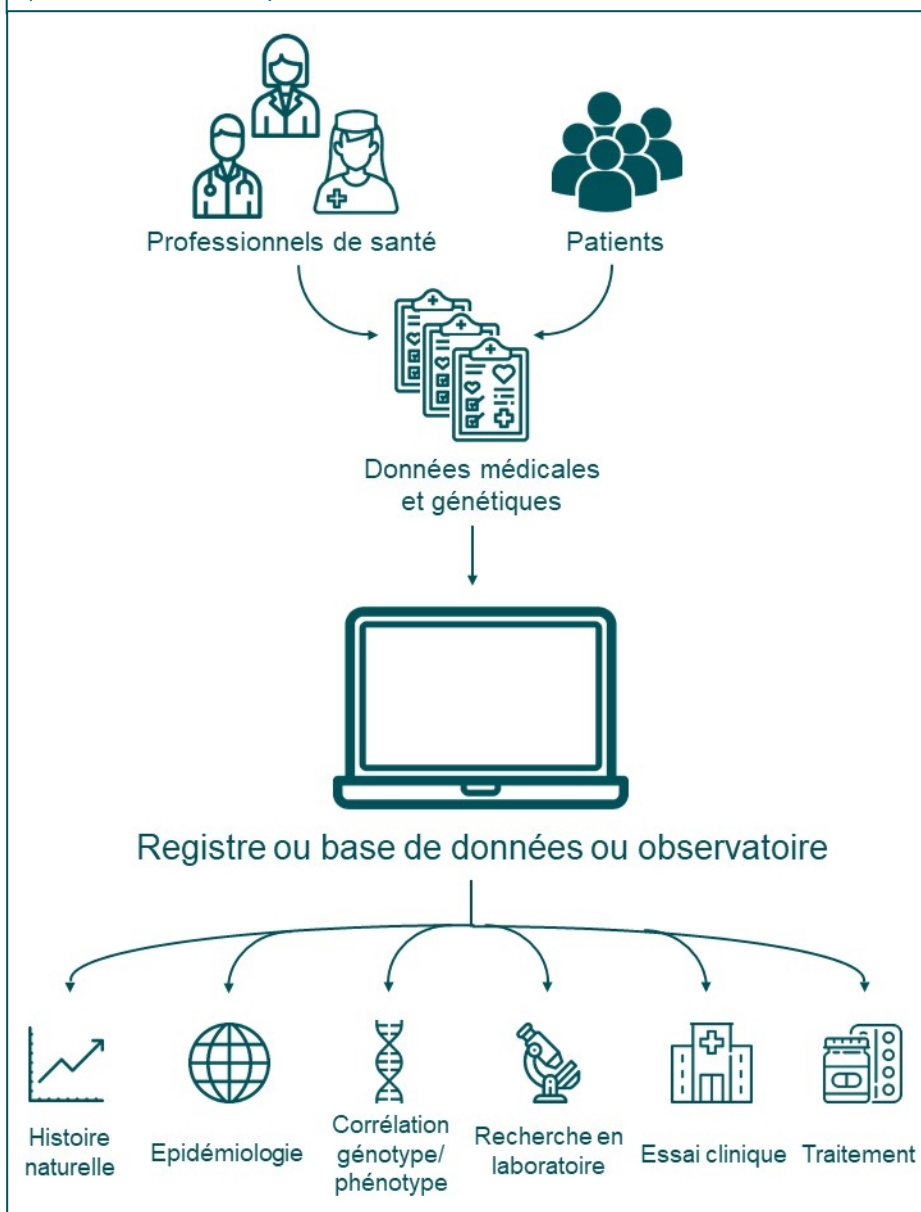
Les bases de données capitalisent les données médicales et génétiques de personnes atteintes d'une même maladie, souvent sans limite de temps. L'analyse des données colligées permet de préciser l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de participants dans les essais cliniques.

Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle** d'une maladie est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.

Registre, base de données ou observatoire

Un registre de patients ou base de données ou observatoire est un recueil de données moléculaires et médicales de personnes atteintes d'une même maladie (avec leur autorisation).






Les banques de données UMD


Trois banques de données UMD (pour *Universal Mutation Database*), soutenues par l'AFM-Téléthon, compilent des informations actualisées sur les données moléculaires et cliniques des personnes présentant une anomalie dans un des gènes en cause des DMED identifiés dans le réseau français mais aussi publiés dans la littérature : les gènes *EMD*, *LMNA* et *FHL1*.


- Fin juin 2021, la banque de données UMD-EMD recensait les données de 571 individus porteurs d'une anomalie dans le gène *EMD*, dont 333 atteints de myopathie avec ou sans atteinte cardiaque (essentiellement DMED) et 64 d'atteinte cardiaque isolée ; 150 anomalies génétiques différentes ont été identifiées.


Banque de données UMD-EMD



**En France
et à l'étranger**

 **Créée en 2000**


 **Recrutement en cours**

 **527 patients**


WEB www.umd.be/EMD/


- Fin juin 2021, la banque de données UMD-LMNA recueillait les données de 3225 individus porteurs d'une anomalie dans le gène *LMNA* dont 1144 ont au moins une atteinte musculaire et 897 une atteinte cardiaque isolée ; 650 anomalies différentes génétiques ont été identifiées.


Banque de données UMD-LMNA



**En France
et à l'étranger**

 **Créée en 2000**


 **Recrutement en cours**

 **3157 patients**


WEB www.umd.be/LMNA/


- En juin 2021, la banque de données UMD-FHL1 comptabilisait les données de 252 individus porteurs d'une anomalie dans le gène *FHL1* dont 160 ont au moins une atteinte musculaire et 36 une atteinte cardiaque isolée ; 61 anomalies génétiques différentes ont été identifiées.


Banque de données UMD-FHL1



**En France
et à l'étranger**

 **Créée en 2009**

 **Recrutement en cours**

 **238 patients**



L'observatoire OPALE


Cet observatoire, soutenu par l'AFM-Téléthon, a pour objectif de recenser toutes les personnes atteintes de laminopathie ou d'émerinopathie en France afin de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies et de faciliter la recherche clinique sur ces maladies.

- Fin juin 2021, les données de 208 individus sont incluses dans OPALE au niveau des centres pilotes et un total de 748 patients sur toute la France. Il est envisagé de constituer une « sérothèque », c'est-à-dire une banque de sérums, des patients qui participent à cet observatoire.

**Observatoire des patients atteints
de laminopathie ou d'émerinopathie (OPALE)**



En France



Créée en 2013



Recrutement en cours



169 patients

NCT03058185

WEB www.afm-telethon.fr/observatoire-opale-6702



Une étude de l'histoire naturelle de laminopathies à début précoce



Les études d'histoire naturelle

Elles permettent de mieux décrire l'évolution de la maladie au cours du temps. Elles sont également utiles pour identifier des marqueurs biologiques et des outils de mesure adaptés pour suivre les malades sous traitement. La connaissance de l'histoire naturelle d'une maladie permet aussi de mieux définir le meilleur moment pour mettre en route un traitement. C'est un prérequis important avant la mise en place de traitements ou d'essais cliniques.

- Une grande étude internationale rétrospective a été menée par une équipe du centre de recherche de l'Institut de Myologie (Paris) pour décrire l'histoire naturelle de formes précoces de laminopathies musculaires, notamment de dystrophie musculaire congénitale liée au gène *LMNA*. Ainsi, les données de 151 personnes atteintes de laminopathie et ayant présenté des symptômes musculaires avant l'âge de deux ans ont été recueillies dans 34 centres de 14 pays (principalement la France, la Chine et le Royaume-Uni) et analysées.

Après avoir distingué les malades de l'étude en deux groupes, ceux qui ont acquis la marche (deux tiers des malades) et ceux qui ne l'acquièrent jamais (un tiers des malades), les auteurs de cette étude ont montré entre autres que :

- l'âge d'apparition de la maladie et, plus tard, l'âge de survenue du décès, sont significativement plus tardifs chez ceux qui ont acquis la marche,
- les malades qui présentent les symptômes les plus sévères sont porteurs d'une mutation particulière dans le gène *LMNA* (le variant p.Arg249Trp).

Cette étude d'histoire naturelle **confirme l'évolution progressive de la maladie avec d'abord l'apparition de symptômes moteurs**, puis d'autres manifestations de la maladie, orthopédiques, respiratoires et digestives pendant la première décennie de vie, puis cardiaques. Les malades qui acquièrent la marche le font à un âge habituel, mais une grande majorité d'entre eux (85%) va finir par la perdre.

Cette étude permettra ainsi de définir des groupes de malades homogènes et des examens cliniques adaptés au suivi pour se préparer à l'arrivée des premiers essais cliniques.

International retrospective natural history study of LMNA-related congenital muscular dystrophy.

Ben Yaou R, Yun P, Dabaj I et al.

Brain Commun. 2021 (Avril). 3(3):fcab075.

- Une sous-étude sur l'utilisation de corticoïdes dans les formes congénitales de laminopathie est en cours.



Des études ou essais cliniques dans les laminopathies

2021, une deuxième année marquée par la Covid-19

La pandémie de Covid-19 a continué d'impacter la recherche en 2021, avec notamment la suspension ou le report de nombreux essais cliniques, mais aussi le lancement en France de plusieurs études sur l'incidence de la Covid-19 en lien avec les maladies neuromusculaires.

Un contexte sanitaire particulier pour la recherche

Avec la pandémie de Covid-19, la recherche en laboratoire a parfois été ralentie ou interrompue. Plutôt que de démarrer de nouveaux travaux et études, certains chercheurs en ont profité pour analyser leurs résultats et faire le point sur différentes thématiques. C'est pourquoi cette année le nombre de revues de synthèse publiées a augmenté, au détriment des publications sur des nouveaux résultats médico-scientifiques.

La recherche neuromusculaire française fortement mobilisée sur la Covid

Depuis le début de la pandémie, la filière des maladies rares neuromusculaires FILNEMUS mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon, un **suivi national des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires** (et notamment de dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss). Il a comptabilisé 99 cas de Covid-19 du 25 mars au 11 mai 2020, pendant le premier confinement. En mai 2021, ils étaient 172.

WEB [Consulter la carte où sont colligés les cas déclarés](#)

Toujours avec le concours de l'AFM-Téléthon, FILNEMUS a lancé durant l'été 2020 une première enquête pour mesurer l'**impact du confinement** sur l'état de santé, la qualité de vie, la vie sociale et familiale des personnes malades adultes (1 351 répondants). Une seconde enquête a été initiée au premier trimestre 2021 afin d'évaluer le vécu des enfants et adolescents suivis par la filière et notamment l'impact de la pandémie sur leur prise en charge et leur scolarité.

Mi-mars 2021, le CHU de bordeaux a déployé l'**étude nationale Va-C-Nemus**, coordonnée par FILNEMUS, afin de mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires. Toute personne atteinte de maladie neuromusculaire, âgée de 18 ans ou plus, et vaccinée ou non peut répondre en ligne à cette enquête.

Un mois après sa création, l'Observatoire Va-C-Nemus comptait déjà plus 780 inscrits. Ils étaient 60% à avoir choisi de se faire vacciner contre la Covid-19 (vaccin *Pfizer*, *Moderna* ou *AstraZeneca*). Parmi eux, 56% n'avaient alors signalé aucun effet secondaire, selon des résultats préliminaires annoncés lors d'une visioconférence organisée par l'AFM-Téléthon mi-avril 2021.

Les autres (44% des vaccinés) n'avaient fait état d'aucun effet secondaire grave. Les seuls effets déclarés étaient bénins, le plus souvent des douleurs au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête ou encore des frissons.

WEB [Va-C-Nemus du site du CHU de Bordeaux](#)

WEB [Visioconférence « Vaccination Covid-19 et Maladies neuromusculaires »](#)

Co-pilotée par le CHU de Bordeaux et l'AFM-Téléthon, l'**étude CANNEMUSS** vise à évaluer l'efficacité de la vaccination contre la Covid-19 (recherche d'anticorps neutralisants) chez des personnes atteintes d'une

La Filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.

WEB www.filnemus.fr

» [Organisation des soins et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon



maladie neuromusculaire avec atrophie musculaire majeure : les résidents du Pôle Yolaine de Kepper, en Maine-et-Loire.

Un essai clinique dans les laminopathies avec cardiomyopathie dilatée

Les essais cliniques consistent à évaluer les effets d'un traitement potentiel dans une maladie (un candidat-médicament, un dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans cette maladie.

Le saviez-vous ?

Les 4 phases d'un essai clinique

Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

• Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires indemnes de la maladie) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

• Phase II : Dose optimale/Effet

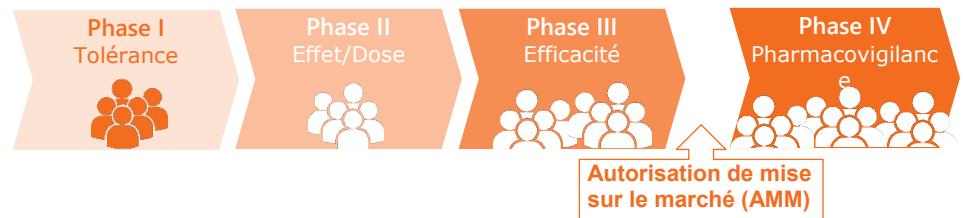
Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

• Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

• Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.



Une **cardiomyopathie** est une atteinte du muscle cardiaque. Elle peut être asymptomatique (n'entraînant aucun signe visible), ou se manifester par une fatigue importante, des difficultés à respirer, des troubles du rythme cardiaque, ou, plus rarement, des douleurs thoraciques.

L'essai de l'ARRY-371797 (ou PF-07265803)

Dans les laminopathies avec cardiomyopathie dilatée, la voie de signalisation impliquant p38 est hyperactivée, notamment dans les cellules cardiaques des malades.

💡 La MAP-kinase p38 ou p38

La MAP-kinase p38 (MAP-kinase pour *Mitogen-Activated Protéine Kinase*) est une enzyme, qui intervient dans l'inflammation et le contrôle du cycle cellulaire.

Elle est exprimée notamment dans les cellules endothéliales (paroi des vaisseaux) et les myocytes (cellules musculaires).

- Le candidat-médicament ARRY-371797 (ou PF-07265803) est un inhibiteur de p38 connu pour avoir des propriétés anti-inflammatoires.
- Un essai de phase III mené par le laboratoire Pfizer est en cours pour évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'ARRY-371797 chez 160



personnes atteintes de laminopathie associée à une cardiomyopathie dilatée.

Composé de deux parties, cet essai évaluera en premier les effets du candidat-médicament contre placebo pendant deux ans, avant une phase d'extension en ouvert. Une participation de quelques centres Français est envisagée et en cours de discussion avec le promoteur.

Essai de l'ARRY-371797 de phase III



À l'étranger



160 participants (plus de 18 ans)



Recrutement en cours



24 mois de suivi puis phase d'extension



Avril 2018 – Mai 2024

Phase III
Efficacité

[NCT03439514](#)



Un mécanisme moléculaire qui se précise dans la DMED liée aux lamines A/C (ou laminopathie)



Les **lamines A/C** interagissent avec d'autres protéines accrochées à l'enveloppe du noyau (ou protéines transmembranaires) et sont ainsi impliquées dans le maintien de la structure du noyau, de sa localisation dans la cellule et de l'organisation de la chromatine au sein de ces noyaux. Dans le cadre d'une laminopathie, les interactions entre les lamines A/C et leurs partenaires peuvent être perturbées voire rompues provoquant des altérations au niveau du noyau et de la chromatine notamment.

La protéine PKC- α est impliquée

La protéine PKC- α fait partie des protéines qui interagissent dans le noyau avec les lamines A/C. On peut cependant également la retrouver dans le cytoplasme des cellules. Elle est impliquée entre autres dans la fonction cardiaque.

- Une équipe canadienne, en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de Myologie (Paris), a étudié plus en détail son rôle dans plusieurs modèles cellulaires exprimant différentes anomalies dans les lamines A/C. Ils ont montré que la protéine PKC- α est retrouvée de façon plus importante dans le noyau de la plupart des modèles cellulaires étudiés, en comparaison avec des cultures de cellules exprimant une forme normale des lamines A/C. Par contre, **celle-ci ne se retrouvent plus à proximité des lamines A/C et son activation est diminuée.**

En revanche, dans des modèles cellulaires exprimant une protéine PKC- α dépourvue de son domaine qui la lie aux lamines A/C (c'est-à-dire que l'interaction entre PKC- α et les lamines A/C ne peut plus se faire), la protéine est retrouvée principalement dans le cytoplasme des cellules.

Protein Kinase C Alpha Cellular Distribution, Activity, and Proximity with Lamin A/C in Striated Muscle Laminopathies.

Nicolas HA, Bertrand AT, Labib S et al.

Cells. 2020 (Oct).9(11):2388.

Le facteur PCAF joue aussi un rôle

Une équipe italienne avait montré dans une première étude qu'au niveau du noyau, les lamines A/C interagissent également avec l'histone désacétylase 2 (ou HDAC2), une protéine qui agit entre autres sur la différenciation et la formation des cellules musculaires.

- Cette équipe a complété ses travaux en observant que cette interaction se fait par le recrutement au niveau de la lamina nucléaire d'un facteur qui régule la transcription des protéines appelé PCAF (pour *p300-CBP associated factor*). Celui-ci se lie aussi aux lamines A/C dans le noyau des cellules musculaires.

Le saviez-vous ?

La lamina nucléaire (ou lame basale du noyau)

La lamina nucléaire correspond au réseau fibreux bordant la face interne du noyau de la cellule et composé des lamines A/C polymérisées. Elle sert notamment de maintien à la structure du noyau, de plateforme de fixation de la chromatine et d'interaction avec de multiples protéines de l'enveloppe nucléaire mais aussi à l'intérieur du noyau (nucléoplasme). Elle s'assemble et se désassemble au cours des différentes divisions cellulaires.

Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.



En revanche, lorsqu'elle a analysé des modèles cellulaires de DMED portant une mutation du gène *LMNA*, elle a constaté que **le facteur PCAF est retrouvé en moindre quantité au niveau de la membrane du noyau, il intéragit donc moins bien avec les lamines A/C** ce qui altère également l'interaction des lamines avec HDAC2.

[PCAF Involvement in Lamin A/C-HDAC2 Interplay during the Early Phase of Muscle Differentiation.](#)

Santi S, Cenni V, Capanni C, Lattanzi G, Mattioli E.
Cells. 2020 (Juil).9(7):1735.

Un nouvel acteur moléculaire ?

Parmi les protéines présentes à la membrane des noyaux, figurent également Net39 (pour protéine transmembranaire de l'enveloppe nucléaire 39) qui est exprimée spécifiquement dans les noyaux des cellules musculaires.

- En analysant des souris n'exprimant pas Net39, des chercheurs américains ont rapporté qu'elles souffraient d'anomalies musculaires sévères proches de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss liée aux lamines A/C. La structure des noyaux des cellules musculaires est altérée, leur chromatine désorganisée et l'expression de certains gènes et du métabolisme musculaire est modifiée. La comparaison de biopsies musculaires de malades atteints de DMED avec anomalies du gène *LMNA* à celles de personnes indemnes de la maladie a montré que **l'expression de la protéine Net39 est également diminuée dans la DMED.**

Cette protéine jouerait donc un rôle important dans la croissance et la fonction musculaires et serait impliquée dans la DMED.

[The nuclear envelope protein Net39 is essential for muscle nuclear integrity and chromatin organization.](#)

Ramirez-Martinez A, Zhang Y, Chen Ket al.
Nat Commun. 2021 (Janv)12(1):690.

Un noyau plus grand, une chromatine moins compacte

Pour étudier les laminopathies, les chercheurs travaillent principalement sur un modèle de souris appelé *Lmna*^{H222P/H222P}, un modèle mis au point par une équipe de l'Institut de Myologie, qui présente une mutation « H222P » dans le gène *LMNA* (où une proline vient remplacer une histidine en position 222). Ce modèle présente la grande majorité des caractéristiques de la DMED.

- Pour mieux comprendre les effets de cette mutation « H222P » sur la structure des lamines, une équipe de scientifiques a travaillé sur des cellules de souris *Lmna*^{H222P/H222P} en microscopie à fluorescence. Si la structure des lamines et l'organisation de la lamina ne semblent pas être modifiées, **la taille des noyaux est augmentée rendant la chromatine moins compacte dans ces noyaux.**

[A lamin A/C variant causing striated muscle disease provides insights into filament organization.](#)

Kronenberg-Tenga R, Tatli M, Eibauer M et al.
J Cell Sci. 2021 (Mars).134(6):jcs256156.



Une interaction nucléaire importante dans la DMED liée à l'émerine



Comme les lamines A/C, l'**émerine** interagit avec différentes protéines, tel que le β -dystroglycane, au niveau de la membrane des noyaux afin de maintenir la structure et la fonction des noyaux des cellules.

▪ En étudiant les interactions entre l'émerine et le β -dystroglycane dans un modèle cellulaire, une équipe mexicaine a montré que les deux protéines se lient ensemble avec une forte affinité. Plus spécifiquement, cette interaction se fait au niveau du domaine d'accroche de chacune des protéines dans la membrane nucléaire (domaine transmembranaire).

Dans des cellules n'exprimant pas le β -dystroglycane, la stabilité et la fonction de l'émerine sont altérées. **La présence des deux protéines est nécessaire pour que celles-ci soient présentes bien accrochées à la membrane du noyau des cellules.**

The Molecular Basis and Biologic Significance of the β -Dystroglycan-Emerin Interaction.

Gómez-Monsivais WL, Monterrubio-Ledezma F, Huerta-Cantillo J et al.
Int J Mol Sci. 2020 (Août). 21(17):5944.

Une croissance et une régénération des muscles perturbées dans les DMED

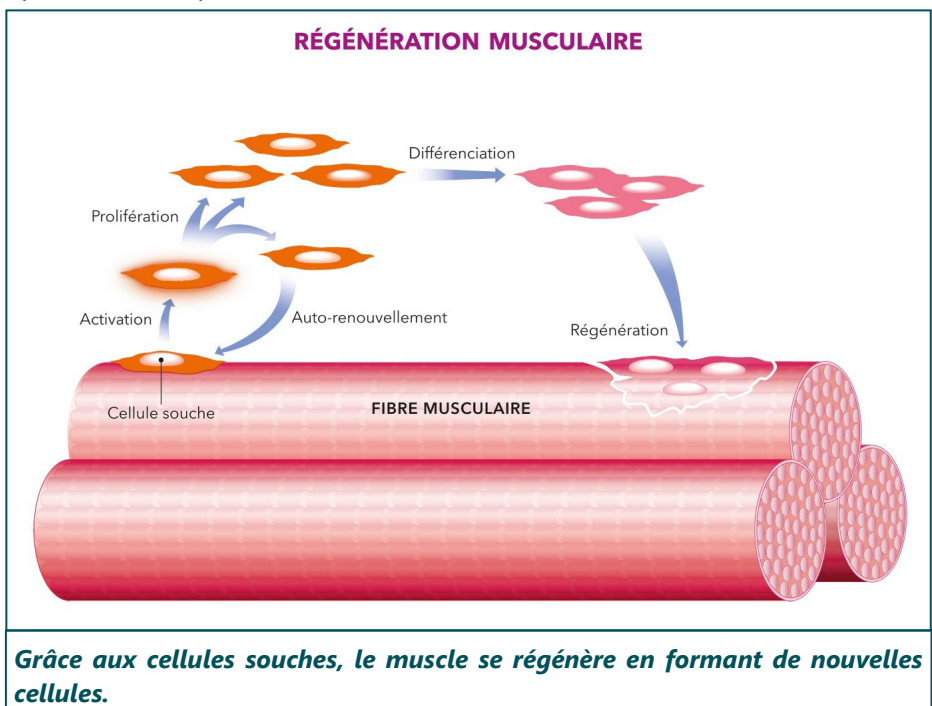


Un processus de dégénérescence/régénération

Les dystrophies musculaires, comme les DMED, sont caractérisées par l'existence d'un processus de dégénérescence/régénération visible quand on observe le muscle au microscope. Cet examen montre à la fois des cellules musculaires en dégénérescence, et des cellules jeunes, témoins d'une régénération qui tend à contrebalancer la perte cellulaire due à la dégénérescence.

Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).

Habituellement, le muscle se régénère à partir de ses propres cellules souches : **les cellules satellites**, aussi appelées **cellules souches du muscle humain (ou MuSC)**. Quand les cellules musculaires sont lésées ou meurent, des cellules satellites sont alors activées et se différencient en myoblastes qui fusionnent pour reformer du muscle.





- Dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss, la croissance et la régénération des muscles est altérée.

Des défauts dans la fusion des cellules souches du muscle

Une étude coordonnée par une équipe du centre de recherche de l'Institut de Myologie (Paris) a récemment démontré que cette altération est notamment due à **défauts dans la fusion des cellules souches** pour reformer du muscle. Cela a été mis en évidence dans différents modèles de dystrophies musculaires liées au gène *LMNA*, *in vitro* (dans des cultures de cellules souches) comme *in vivo* dans des modèles de souris et dans des biopsies musculaires de malades.

Lamin-Related Congenital Muscular Dystrophy Alters Mechanical Signaling and Skeletal Muscle Growth.

Owens DJ, Messéant J, Moog S et al.
Int J Mol Sci. 2020 (Déc). 22(1):306.

Des défauts dans la différenciation musculaire

- En mettant au point trois modèles cellulaires portant chacun une mutation différente du gène codant l'émerine, laquelle, même mutée, est alors bien localisée au niveau de l'enveloppe nucléaire, deux chercheurs américains ont rapporté pour la première fois **une perturbation de la différenciation des cellules musculaires**.

Le saviez-vous ?

La différenciation cellulaire

La différenciation cellulaire est le processus biologique qui permet à une cellule souche de se spécialiser en un type de cellule particulier (cellule musculaire, cellule nerveuse, cellule du foie...).

EDMD-Causing Emerin Mutant Myogenic Progenitors Exhibit Impaired Differentiation Using Similar Mechanisms.

Iyer A, Holaska JM.
Cells. 2020 (Juin). 9(6):1463.

Une nouvelle piste thérapeutique contre la cardiomyopathie

En plus de mimer les caractéristiques musculaires des laminopathies, les souris *Lmna*^{H222P/H222P} présentent également les défauts cardiaques tels que la cardiomyopathie dilatée, les défauts de conduction cardiaque... Il en est de même pour un modèle cellulaire mis au point à partir de cellules souches embryonnaires de souris et exprimant l'anomalie « H222P » du gène *LMNA*.

- Ces deux modèles, cellulaires et de souris, ont permis à une équipe française impliquant des chercheurs de l'Institut de Myologie (Paris) en collaboration avec d'autres équipes françaises, de mettre en évidence que la mutation « H222P » est **responsable de l'apparition de défauts cardiaques sévères dès le stade embryonnaire** (au moment de la différenciation du mésoderme) soit à partir du Jour 13,5 chez la souris modèle. Cela se caractérise par une altération de l'expression de certains gènes cardiogéniques du mésoderme tels que celle de *LSD1*, un gène codant une protéine nucléaire qui régule l'état de la chromatine et qui est suractivée dans ces modèles de laminopathies. La différenciation des cellules musculaires du cœur est également perturbée.

L'inhibition relativement précoce dans le développement (pendant la gestation des souris modèles ou chez les nouveaux nés) de *LSD1* permet de

Les techniques **in vivo** (en latin : "dans le vivant") sont, par opposition aux techniques *in vitro* (en latin : "dans le verre") effectuées sur un organisme vivant (modèle cellulaire, modèle animal...).



corriger les défauts cardiaques et de prévenir la cardiomyopathie, aussi bien *in vitro* (dans le modèle cellulaire) qu'*in vivo* dans les souris *Lmna*^{H222P/H222P}.

Targeting the histone demethylase LSD1 prevents cardiomyopathy in a mouse model of laminopathy.

Guénantin AC, Jebeniani I, Leschik J et al.
J Clin Invest. 2021 (Janv). 131(1):e136488.

Des anomalies du cœur mieux connues dans les DMED

Les troubles du rythme du cœur (arythmies cardiaques) sont fréquents au cours des DMED.

- Afin de mieux connaître la prévalence et les manifestations de ces arythmies, des médecins polonais ont comparé les données cardiaques de 45 malades atteints de laminopathie ou d'émerinopathie.

Au terme d'un suivi de 11 ans, il en ressort que 89% de ces malades ont présenté des arythmies cardiaques de nature différente selon la maladie :

- les **arythmies des oreillettes**, correspondant aux cavités supérieures du cœur, également appelée arythmie auriculaire, apparaissent surtout chez les malades atteints d'émerinopathie que de laminopathie, bien qu'elles soient aussi présentes dans ces dernières,
- à l'inverse, les **arythmies des ventricules** (ou ventriculaires, c'est-à-dire les cavités inférieures du cœur) se manifestent plus précocement chez les malades atteints de laminopathie que d'émerinopathie.

Cardiac Arrhythmias in Muscular Dystrophies Associated with Emerinopathy and Laminopathy: A Cohort Study.

Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Tymińska A et al.
J Clin Med. 2021 (Fév). 10(4):732.

Le projet de recherche Solve-RD

Le projet Solve-RD rassemble plus de 300 médecins, généticiens, chercheurs et représentants de malades européens dans le but de **lutter contre l'absence de diagnostic génétique** dans les maladies rares.

Né en 2018 et subventionné par l'Union Européenne jusqu'en 2022, il a ainsi pour objectif de résoudre le plus grand nombre de cas de maladies rares dont la cause génétique demeure inconnue. En rassemblant les données de milliers de personnes malades mais aussi de leurs apparentés atteints ou indemnes de la maladie, à l'échelle de l'Europe, les chances de faire progresser les connaissances génétiques (identification de nouveaux gènes et/ou de nouveaux variants de ces gènes responsables de maladies rares) augmentent et contribueront à réduire l'errance diagnostique.

- Durant les trois premières années du projet, la ré-analyse de données de séquençage de 4 703 personnes appartenant à 4 411 familles (dont 616 familles ou personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire) a déjà permis de résoudre plus de 200 cas de maladies rares.

Dans le détail, les experts sont parvenus à déterminer une cause génétique (un ou plusieurs variants d'un gène responsable de la maladie) dans 120 cas, dont 22 neuromusculaires. L'évaluation de plusieurs variants possiblement causals est encore en cours dans 25 cas (13 neuromusculaires). Solve-RD a enfin permis d'identifier des candidats-variants hétérozygotes pour des maladies à transmission autosomique récessive dans 87 cas, dont 21 neuromusculaires.



Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases

Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM et al.
Eur J Hum Genet. 2021 (Juin).

Solving patients with rare diseases through programmatic reanalysis of genome-phenome data

Matalonga L, Hernandez-Ferrer C, Piscia D et al.
Eur J Hum Genet. 2021 (Juin).

Le *Treatabolome* pour réduire le délai entre diagnostic et mise en route d'un traitement

L'un des objectifs du projet européen Solve-RD est la création d'une plateforme ouverte recensant **tous les traitements existants dans les maladies rares génétiques, dont les maladies neuromusculaires**. Cette plateforme, mieux connue sous le nom de « *Treatabolome* », devrait donner aux cliniciens une meilleure visibilité et connaissance des traitements disponibles en fonction du gène et/ou du variant en cause et leur permettre de démarrer plus rapidement un traitement lorsque le diagnostic génétique du malade a été déterminé.

- Pour recenser les traitements, les experts de ces maladies sont mis à contribution : ils réalisent des revues systématiques des publications médico-scientifiques relatives aux traitements d'une maladie ou d'un groupe de maladies.
- Ainsi, des revues de la littérature ont déjà été publiées pour différentes maladies neuromusculaires dont les **laminopathies**. Elles alimenteront le *Treatabolome*.

The Treatabolome, an emerging concept.

Bonne G.
J Neuromuscul Dis. 2021. 8(3):337-339.

Laminopathies' Treatments Systematic Review: A Contribution Towards a 'Treatabolome'.

Atalaia A, Ben Yaou R, Wahbi K et al.
J Neuromuscul Dis. 2021. 8(3):419-439.

A guide to writing systematic reviews of rare disease treatments to generate FAIR-compliant datasets: building a Treatabolome.

Atalaia A, Thompson R, Corvo A et al.
Orphanet J Rare Dis. 2020 (Août). 15(1):206.

Le 253^{ème} atelier international de l'ENMC : Laminopathies du muscle strié.

En raison du contexte de la pandémie de Covid-19, le 253^{ème} atelier l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) sur les laminopathies du muscle strié, prévu initialement en mars 2020, a dû être reporté. Les organisateurs (G Bonne, S Quijano-Roy, L Maggi, C Bönnemann) ont proposé de le scinder en différentes sessions virtuelles de deux heures à l'automne 2020 puis au cours de l'année 2021, tous les deux mois, afin d'avancer sur les questions tant cliniques que fondamentales pour reprogrammer en décembre 2021 un atelier en présentiel dans le lieu habituel de l'ENMC si les conditions le permettent.

Les principaux objectifs de cet atelier international, auquel participent une trentaine d'experts cliniciens et chercheurs, sont d'accroître les connaissances sur les laminopathies du muscle strié, d'améliorer leur



diagnostic, leur gestion clinique et leur suivi, de faciliter l'identification de biomarqueurs et de progresser dans les stratégies thérapeutiques possibles.

253 international ENMC workshop Skeletal muscle laminopathies – natural history and clinical trial readiness

Organisers: Dr G. Bonne (France), Dr L. Maggi (Italy), Prof. S. Quijano-Roy (France), Prof. C. Bönnemann (U.S.A)



- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les actus > Maladies