

Communiqué de presse

Dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD)

Identification d'un nouveau mécanisme moléculaire et d'une cible thérapeutique potentielle pour la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD)

Evry, le 7 mai 2012 – Une équipe de chercheurs coordonnée par Davide Gabellini, à Milan, en Italie vient de montrer pour la première fois qu'un défaut dans la régulation des gènes est la cause d'une des formes les plus répandues de dystrophie musculaire : la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Ces travaux publiés dans *Cell* ont été soutenus notamment par l'AFM-Téléthon.

La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD), débute à un âge très variable, classiquement entre 10 et 20 ans, avec parfois des formes infantiles très précoces et des formes débutant au-delà de 50 ans. Elle se traduit notamment par un déficit moteur des muscles du visage, des épaules et des bras, une atteinte des muscles des membres inférieurs responsable de troubles de la marche. La destruction progressive des fibres musculaires entraîne une atrophie et une faiblesse musculaires s'aggravant progressivement, avec, cependant, une grande variabilité intra-familiale de l'importance des atteintes. C'est une maladie génétique dont la prévalence est de 1 personne pour 20 000. En France, environ 3 000 personnes sont atteintes de cette maladie. La prise en charge vise essentiellement à prévenir les complications, en particulier orthopédiques, et à améliorer le confort de vie. Le traitement est, pour l'instant, symptomatique.

La FSHD est due à une contraction (ou raccourcissement) du nombre de répétitions de séquences génétiques appelées D4Z4, situées sur le chromosome 4. Il y a 1 à 10 répétitions D4Z4 chez les personnes atteintes de FSHD alors qu'habituellement leur nombre se situe entre 11 et 100. Contrairement à d'autres maladies génétiques, cette mutation n'induit pas de perte d'expression de protéines mais une dérégulation de l'expression de plusieurs gènes. Davide Gabellini a tenté de comprendre quel était le mécanisme moléculaire en jeu qui régulait la production des protéines concernées. Le groupe dirigé par Davide Gabellini montre que la perte des séquences génétiques répétées D4Z4 permet la production d'un nouvel ARN non-codant, que les chercheurs ont appelé DBE-T. C'est DBE-T qui serait directement responsable de l'activation de l'expression de gènes dans cette région en cause dans la FSHD et donc d'une production de protéines accrue. « *Le mécanisme que nous avons décrit est nouveau et représente un modèle intéressant pour aborder d'autres maladies complexes dans lesquelles l'approche classique par gène-candidat n'a pas été fructueuse* » souligne Davide Gabellini.

En examinant des biopsies de muscles, Davide Gabellini et ses collègues ont constaté que DBE-T est exclusivement produit chez les patients FSHD : il ne l'est pas chez les sujets sains. Ils ont aussi démontré expérimentalement que, en bloquant la production de DBE-T, on obtient une normalisation d'expression de gènes dans la région FSHD. Ceci suggère que DBE-T pourrait être une cible thérapeutique dans la FSHD.

Les séquences répétitives d'ADN représentent plus de 50 % du matériel génétique humain. Selon Davide Gabellini « *Il y a de réelles raisons de penser que, dans d'autres maladies, les altérations des séquences répétitives de notre génome sont responsables d'une mauvaise régulation des gènes* ». Par exemple, les altérations des régions d'ADN répétées proches du gène de l'insuline pourraient prédisposer au diabète.

Cette découverte donne de l'espoir aux personnes atteintes de FSHD et pourrait aussi aider à comprendre d'autres maladies énigmatiques telles que certaines formes de cancers ou de diabètes.

Cette étude a été possible grâce au financement du Conseil de Recherche Européen (ERC), du Ministère de la Santé Italien, de l'Association contre les Dystrophies Musculaires aux Etats-Unis (MDA), de l'AFM-Téléthon, de la Fondation FSHD sur la Recherche Globale, de la donation privée Jaya Motta, de la Société Américaine FSH et de l'Institut Dulbecco Téléthon en Italie.

Publication

A Long ncRNA Links Copy Number Variation to a Polycomb / Trithorax Epigenetic Switch in FSHD Muscular Dystrophy, April 26 2012, Cell

Daphne S. Cabianca ^{1,2}, Valentina Casa ^{1,2}, Beatrice Bodega ³, Alexandros Xynos ¹, Enrico Ginelli ³, Yujiro Tanaka ⁴, and Davide Gabellini ¹.

1. Dulbecco Telethon Institute at San Raffaele Scientific Institute, Division of Regenerative medicine, Stem cells, and Gene therapy, Milan, Italy
2. Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy
3. Department of Biology and Genetics for Medical Sciences, University of Milan, Italy
4. Genome Structure and Expression, Graduate School of Biomedical Science, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Contact association de malades

Association Française contre les Myopathies (AFM)

N° accueil familles : 0810 811 088

www.afm-telethon.fr

Contact presse

AFM : Anne-Sophie Midol/ Stéphanie Bardon/ Géraldine Broudin: 01 69 47 28 59/12 78, presse@afm.genethon.fr