

Deux myopathies, un mécanisme moléculaire commun

Deux équipes de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC, unité mixte Inserm/CNRS/Université de Strasbourg) viennent d'établir, en collaboration avec l'équipe de Denis Furling de l'Institut de Myologie de Paris, un nouveau lien entre deux types de myopathies : les dystrophies myotoniques et les myopathies centronucléaires. Ils ont montré qu'un mécanisme moléculaire commun serait à l'origine de l'une des causes de la faiblesse musculaire, le symptôme majeur de ces deux maladies. Ces résultats sont publiés le 29 mai 2011 dans Nature Medicine.

3 millions de personnes sont touchées par une maladie génétique rare en France. Sur les 6000 à 8000 maladies rares recensées, plus de 200 s'attaquent aux muscles et aux nerfs moteurs. Les dystrophies myotoniques et les myopathies centronucléaires sont de telles affections neuromusculaires, toutes deux responsables d'une perte de tonicité musculaire. Deux équipes de l'IGBMC viennent de mettre en évidence un nouveau lien moléculaire entre ces deux types de myopathies.

Des résultats encourageants

L'équipe de Nicolas Charlet-Berguerand a découvert que des problèmes dans une des étapes qui précède la synthèse protéique (au moment de l'épissage), sont responsables d'une perte de tonicité musculaire chez les patients atteints de dystrophies musculaires. Or, ce mécanisme implique un gène dont la mutation est également à l'origine d'une faiblesse musculaire chez les personnes affectées par une myopathie centronucléaire (résultats précédemment obtenus à l'IGBMC par l'équipe de Jocelyn Laporte).

Des myopathies aux grandes similitudes

Ces maladies ont une origine génétique très différente. Pourtant, les personnes atteintes par ces deux types de myopathies expriment des symptômes musculaires extrêmement similaires à la naissance. Même pour un spécialiste, les tissus musculaires des patients sont difficiles à distinguer : dans les deux cas, les noyaux sont localisés au centre des cellules au lieu d'être situés en périphérie et la morphologie cellulaire est très proche. Cette ressemblance entre les tissus a orienté les recherches des deux équipes en direction d'une même piste.

Des recherches complémentaires

« La proximité de nos équipes de recherche nous permettait de nous tenir informés de l'avancée de nos travaux respectifs », expliquent Nicolas Charlet-Berguerand et Jocelyn Laporte. Ces échanges leur ont mis la puce à l'oreille. « Nous nous sommes demandés si le gène *BIN1*, muté chez les personnes atteintes de myopathies centronucléaires, n'était pas également altéré dans les dystrophies myotoniques », poursuivent-ils avant de décrire comment leur collaboration leur a récemment permis d'aboutir à l'identification de l'une des causes de la faiblesse musculaire, commune aux deux myopathies.

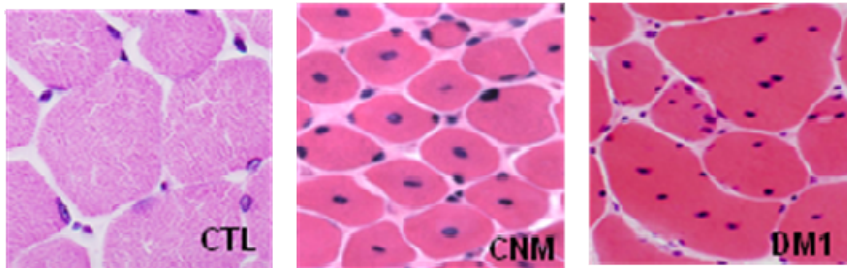
Des aspects moléculaires communs

Dans les deux cas, la protéine synthétisée à partir du gène *BIN1* est défectueuse et son inactivité provoque une perte de tonicité musculaire chez les patients. Alors que l'anomalie est directement portée par la séquence du gène *BIN1* dans les myopathies centronucléaires, l'équipe de Nicolas Charlet-Berguerand vient de découvrir que des problèmes d'épissage, un processus biologique complexe qui permet d'obtenir plusieurs formes d'une même protéine à partir d'un seul gène, sont à l'origine de la synthèse d'une forme inactive de la protéine BIN1 dans les dystrophies myotoniques.

Zoom sur les problèmes d'épissage

Les chercheurs ont constaté que les perturbations de l'épissage étaient dues à une altération de la liaison entre un facteur qui intervient dans la régulation de ce processus biologique (appelé MBNL1) et l'ARN pré-messager de *BIN1*, une copie de l'information génétique du gène *BIN1* qui sert d'intermédiaire dans la synthèse des protéines. Désorganisé, le système de production des protéines conduit à l'obtention d'une forme inactive de la protéine BIN1. Cette protéine étant impliquée dans la formation de structures de la membrane des cellules musculaires indispensables au contrôle de la contraction musculaire (les tubules T), son inactivité est directement responsable de la perte de tonicité musculaire chez les malades. Dans les myopathies centronucléaires, la faiblesse musculaire des patients résulte aussi de la perte de fonction de cette protéine, conséquence directe de la mutation au niveau de son gène.

Ces avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires en lien avec ces deux myopathies, soutenues et financées par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), ouvrent de nouvelles perspectives dans la recherche de traitements communs.



Biopsies de muscles d'un contrôle sain (CTL) avec des noyaux localisés en périphérie des fibres musculaires (noyaux en violet) et de patients atteints de myopathie centronucléaire (CNM) ou de dystrophie myotonique de type 1 (DM1) avec des noyaux anormalement situés au centre des fibres

Nature Medicine, le 29 mai 2011

Mis-regulation of the alternative splicing of BIN1 is associated with T-tubule alterations and muscle weakness in Myotonic Dystrophy.

Charlotte Fugier, Arnaud F. Klein, Caroline Hammer, Stéphane Vassilopoulos, Ylva Ivarsson, Anne Toussaint, Valérie Tosch, Alban Vignaud, Arnaud Ferry, Nadia Messaddeq, Yosuke Kokunai, Rie Tsuburaya, Pierre de la Grange, Doulaye Dembele, Virginie Francois, Guillaume Precigout, Charlotte Boulade-Ladame, Marie-Christine Hummel, Adolfo Lopez de Munain, Nicolas Sergeant, Annie Laquerrière, Christelle Thibault, François Deryckere, Didier Auboeuf, Luis Garcia, Pascale Zimmermann, Bjarne Udd, Benedikt Schoser, Masanori P. Takahashi, Ichizo Nishino, Guillaume Bassez, Jocelyn Laporte, Denis Furling, Nicolas Charlet-B.