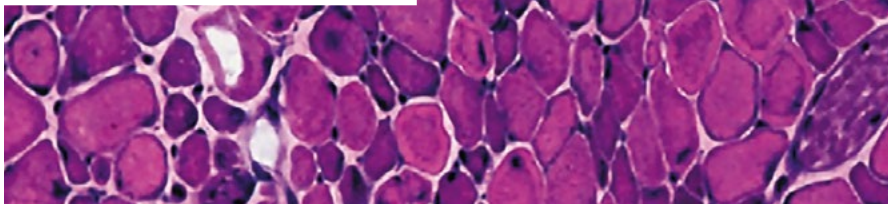


MYOPATHIES

Une protéine
peut en cacher
une autre

© Inserm/Belinda Cowling

La plupart des myopathies sont causées par des mutations génétiques qui entraînent un défaut de production de protéines musculaires. Jocelyn Laporte et ses collègues de l'IGBMC de Strasbourg montrent que l'une d'elle, la dynamine, est une cible thérapeutique prometteuse.

Les myopathies centronucléaires (CNM) se manifestent par une extrême faiblesse musculaire, parfois au point d'entraîner la mort dès la première année de vie. Ces maladies congénitales, qui touchent près d'une naissance sur 40 000, sont généralement causées par la mutation de deux protéines des muscles squelettiques, les amphiphysines et les dynamines. Malgré de nombreuses recherches, l'importance de ces deux protéines et les éventuelles régulations qu'elles exercent l'une sur l'autre sont restées très énigmatiques. Elles ont néanmoins suggéré que les mutations à l'origine des CNM provoquent une perte de fonction

« Les dynamines peuvent être une cible thérapeutique dans les myopathies centronucléaires »

des amphiphysines et au contraire un gain de fonction des dynamines, qui se dégradent alors moins facilement. D'où l'hypothèse de l'équipe de Jocelyn Laporte selon laquelle pour un bon développement musculaire, les amphiphysines régulent négativement les dynamines.

Pour la tester, les chercheurs ont d'abord généré deux lignées de souris dont le gène qui code pour les premières a été complètement invalidé, et celui codant pour les secondes partiellement. Résultats ? Tandis que les souris qui ne fabriquent pas d'amphiphysine meurent à la naissance à cause d'un déficit musculaire, celles chez qui la production de dynamines est réduite de moitié vivent

et se développent normalement. Des observations qui suggèrent que l'amphiphysine est essentielle au bon développement musculaire, tandis qu'une diminution de moitié de la fabrication de la dynamine n'a pas d'effet délétère. Aurait-elle même un effet protecteur ?

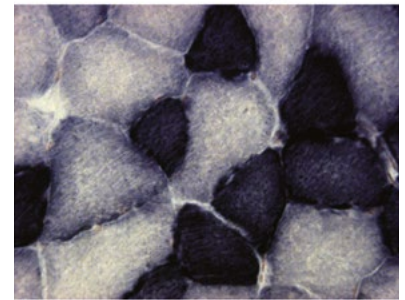
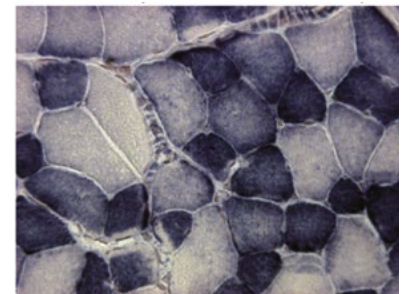
Pour le vérifier, les biologistes ont cette fois généré des souris avec une double mutation : pas de synthèse d'amphiphysine et diminution de moitié de celle de dynamine. Ces animaux ont survécu à la naissance, ont affiché un développement musculaire quasiment normal, ainsi qu'une force musculaire et une espérance de vie comparables aux souris non mutées. Une absence d'amphiphysine à la naissance peut

donc être compensée, chez la souris, par une diminution de la production de dynamine. Ce qui confirme au passage le jeu mené par les amphiphysines qui régulent négativement les dynamines lors du développement musculaire. De quoi ouvrir de nouvelles perspectives pour le traitement des myopathies : « Les dynamines peuvent en effet être une cible thérapeutique pour les personnes qui ont un défaut de production d'amphiphysines, comme c'est le cas dans les myopathies centronucléaires », souligne Jocelyn Laporte. Mais aussi pour les myopathies myotubulaires. » Ces résultats prometteurs sont d'ailleurs mis à profit par la start-up Dynacure créée par les chercheurs dans le but de développer des essais cliniques.

Ils pourraient également mener à de nouvelles recherches pour le traitement de maladies plus répandues car « l'amphiphysine est aussi impliquée dans la maladie d'Alzheimer, l'arythmie cardiaque et certains cancers », détaille Jocelyn Laporte. La modulation de la production de dynamines pourrait donc également améliorer la prise en charge de ces maladies. Mais cela reste à tester ! »

Oriane Dioux

Souris sauvage

Sans amphiphysine,
dynamine réduit

© Matthieu Raess

➔ Sans amphiphysine et avec un niveau réduit de dynamine, les souris mutées (en bas) affichent une structure et une activité des fibres musculaires, semblables aux souris sauvages (en haut), et révélées par une activité mitochondriale normale (en bleue).

Belinda Cowling, Ivana Prokic, Jocelyn Laporte : unité 964 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), équipe Physiopathologie des maladies neuromusculaires

B. S. Cowling et al. *J Clin Invest.*, 13 novembre 2017 ; doi : 10.1172/JCI90542