

# Dysferline

## Introduction

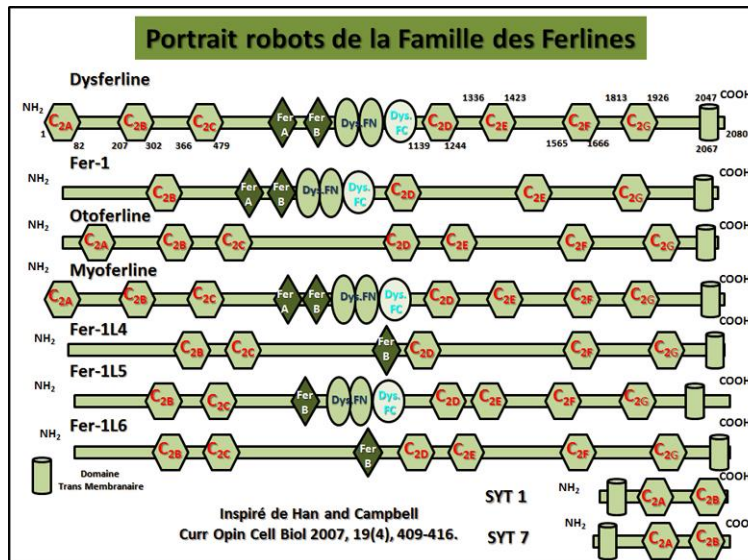
La découverte de **la Dysferline** date de 1998, soit peu de temps après la découverte de **la Dystrophine**. En fait c'est l'étude détaillée d'une myopathie distale référencée comme la Dystrophie de type Miyoshi (=MM : Miyoshi Myopathy) qui va permettre la découverte d'un nouveau cDNA codant pour une nouvelle protéine que l'on va baptisée la Dysferline.

## La Dysferline

Tableau récapitulatif des différentes séquences des <b>Ferlines</b>				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Dysferline	237 kDa	6,9 kb	2p13	Ubiquitaire
Myoferline	234 kDa	7,5 kb	10q24	Muscle
Otoferline	227 kDa	7kb	2p23.1	SNC

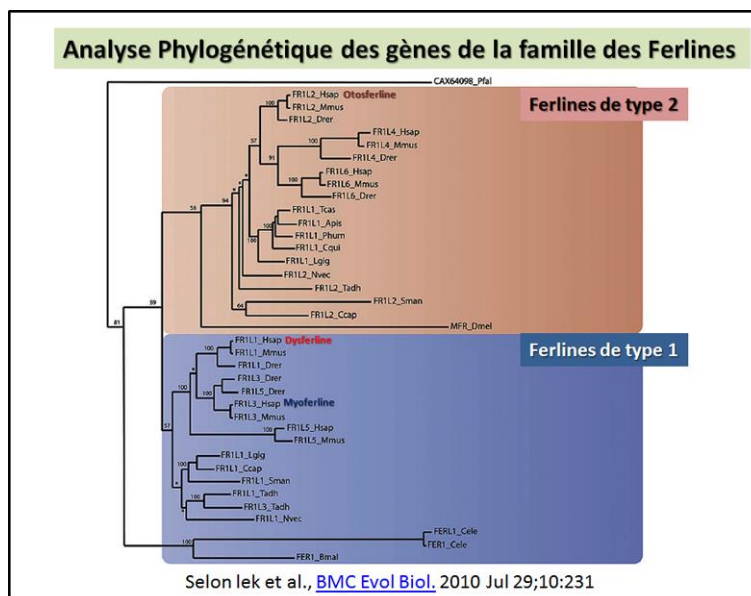
Le gène de la Dysferline comprend 55 exons et couvre 150 kb de l'ADN génomique et les principales informations de séquences sur la protéine sont données dans le tableau suivant ; (un lien SwissProt permet de consulter encore plus de détails sur cette protéine ; voir [Q75923](#)). Voir aussi pour la famille des Ferlines un lien Swissprot pour la Myoferline (Fer-1-like protein 3) et l' Otoferline (Fer-1-like protein 2) respectivement. [Q9NZM1](#). ; [Q9HC10](#).

Le gène DYSF est un gène des mammifères qui présente des homologies avec le gène Fer-1 de C-elegans. Après l'identification du gène de la Dysferline, **4 autres gènes** pour lesquels les protéines présentaient des homologies de structures et de séquences ont été découverts comme la Fer-1 like et on parla alors de la famille des Ferlines. Parmi ces dernières on trouve la Myoferline une protéine qui était surexprimée chez la souris déficiente en Dystrophine. Il est également intéressant de noter que la **Myoferline** semble jouer un rôle dans le processus de régénération et de réparation du muscle. En fait la Myoferline pourrait jouer un rôle de **compensation dans les cas de déficit** en Dysferline. Ensuite on a découvert l' Otoferline, une protéine dont l'altération chez l'homme provoque un type de surdité   transmission autosomale récessive.



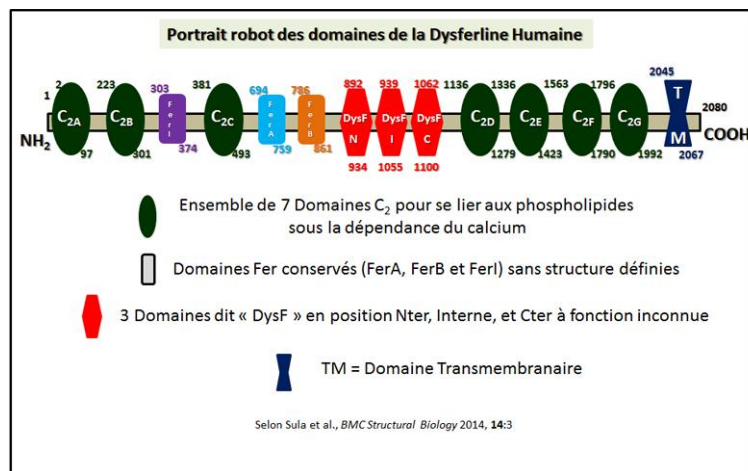
Actuellement des analyses récentes permettent de faire le point sur les membres de la famille des Ferlines dans le muscle squelettique et le portrait-robot de la Dysferline [ainsi que les autres membres](#) de cette grande famille de protéines est disponible et un schéma récapitulatif est présenté ci-contre. On trouvera plus de détails dans l'article en référence.

Sur cette illustration il est indiqué pour chaque protéine, membre de la famille des Ferlines, la présence de divers motifs constitutifs que l'on retrouve systématiquement et ceux-ci seront présentés de manière plus détaillée dans les lignes suivantes.



Désormais, une récente analyse phylogénétique de la « **famille des Ferlines** » permet de mettre en évidence un ancêtre commun à toutes ces protéines comme cela est présenté dans le schéma suivant.

De plus ample détails [sur cette revue figurent dans l'article original](#), ce qui suggère un rôle général pour ces protéines dans le processus de fusion des vésicules et leur spécificité pour la membrane plasmique.

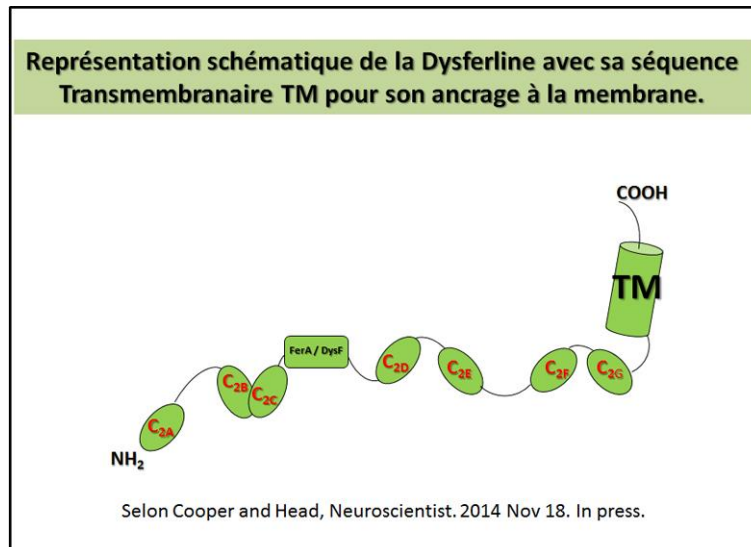


Une avancée donne encore plus de détails sur la structure de la Dysferline (grâce à une analyse du cristal, [voir détails dans l'article en référence](#)). En particulier les données contenues dans ce travail permettent de proposer un nouveau portrait-robot de la Dysferline avec la présence de structures conservées dont la fonction reste à déterminer. Voir illustration ci-dessous.

Dans ce schéma on repère les domaines suivants :

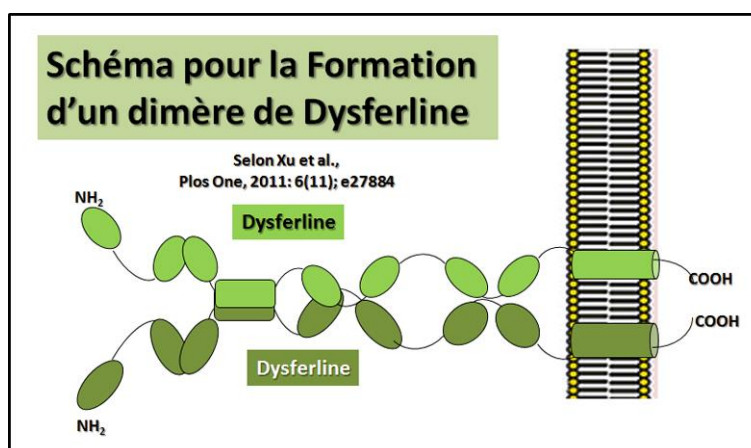
Deux caractéristiques communes existent dans la structure protéique conservée des membres de la famille des Ferlines : La présence de **nombreux domaines C<sub>2</sub>** (3 à 6/7 domaines) qui sont représentés par **des hexagones** et identifiés par les lettres (A à F et/ou G).

1. **a) Ces domaines C<sub>2</sub>** sont théoriquement capables de lier les phospholipides sous la dépendance du calcium. En particulier il est connu actuellement que le **domaine C<sub>2A</sub>** possède une liaison pour la phosphatidylserine (PS), le phosphatidylinositol 4-phosphate [PtdIns(4)P], et le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate [PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>] sous la dépendance du calcium.
2. **b) La présence d'un domaine transmembranaire** unique au niveau C-terminal ce qui classe les Ferlines comme des protéines transmembranaires de type II avec une topologie membranaire suggérant qu'elles sont ancrées à la membrane via l'extrémité C-terminale alors que la partie N-terminale se situe dans le cytoplasme de la fibre musculaire.



Une schématisation permet d'avoir une vue d'ensemble de l'architecture de cette séquence de Dysferline et d'illustrer que si une courte partie de la séquence se trouve externe à la membrane, la partie transmembranaire unique laisse pendre dans le cytoplasme le reste de la protéine comme cela est indiqué dans la représentation ci-contre.

En 2012, le [rôle précis de la séquence correspondant au domaine C2A dans la Dysferline est actuellement établi](#) en rapport avec la fusion membranaire du Lysosome au niveau des cellules endothéliales de l'artère coronaire. Un autre travail (Nov. 2012) indique l'[importance du domaine C2A de la Dysferline](#) pour son association avec la protéine dont le sigle est MG53 ([TRIM72](#)). **Notons en 2013**, que les domaines dit C2 des protéines suivantes ; l'**Otoferline** la **Dysferline** et la **Myoferline** sont capables de modifier les bicouches lipidiques selon une architecture d'emballage spécifique ([voir détails et illustrations dans l'article en référence](#)). La quantification des propriétés de liaison au calcium et l'ancrage à la membranaires **des domaines C2 de la Dysferline** est analysée en [détails dans le travail ici indiqué](#).



Mais par ailleurs, pour **la première fois en fin 2011**, il est mis en évidence in Vivo et in Vitro (élution sur colonne et pontage chimique) l'existence de la Dysferline sous forme d'un monomère (230 kDa) et **sous forme d'un homodimère** de 440 kDa ([voir détails dans l'article en référence](#)).

En 2014 la [Dysferline est décrite selon un arrangement correspondant à 7 structures C2 notées](#) de A à G distribuées tout au long de la séquence et d'une zone transmembranaire du côté C-terminal. Les **domaines C2 (comprenant de 100 à 130 résidus)**, possèdent de nombreux résidus acides chargés négativement qui permettent une association avec un ion calcium chargé positivement, mais favorisent également l'association protéine-protéine et/ou un contact avec des régions riches en lipides. On va cependant tenir compte des **nombreuses nouvelles études** qui indiquent la présence entre les domaines C2C et C2D d'un arrangement **comprenant 2 motifs nommés FER** (qui sont notés FER-A et FER-B) et **3 motifs DysF** qui ne figure pas au niveau de l'**Otoferline** comme l'indique le schéma de la famille des Ferlines. Les **domaines DysF** sont imbriqués les uns dans les autres. Notons ici que de nombreuses mutations ponctuelles pathogènes vont **figurer dans la région des domaines DysF**. Un schéma récapitulatif donne l'arrangement spatial de ces diverses zones de la Dysferline avec la partie Transmembranaire qui permet un ancrage dans la membrane avec seulement une courte séquence extracellulaire tandis que la majeure partie de la protéine se trouve localisée dans le cytoplasme de la cellule musculaire.

## **La fonction et la détection de la Dysferline.**

La Dysferline a plutôt une expression ubiquitaire et on la retrouve en abondance dans les muscles squelettiques et cardiaques mais également dans le foie, le placenta, les poumons et le cerveau. Elle est localisée à la fois au niveau de la membrane plasmique mais aussi dans les vésicules cytoplasmiques ce qui en fait un candidat pour participer activement à la [réparation](#) de la membrane musculaire.

Durant embryogenèse elle [apparaît précocement](#) (entre la 5<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine) dans les cellules du muscle squelettique. On la retrouve également dans les cellules immunitaires ([monocytes](#)) ce qui en fait un dépistage facile à partir d'un [prélèvement sanguin](#). Une récente étude s'inspire de ces observations et propose un diagnostic facile comme manière de suivre la [déficience ou non en Dysferline qui est la méthode dite WBCF](#) (Whole Blood Cytometry Flow = cytométrie de flux sur le sang total) en utilisant un anticorps spécifique dirigé contre la Dysferline. Les résultats obtenus par cette méthode sont totalement cohérent avec ceux obtenus à partir de biopsies musculaires.

Dans un premier temps la déficience en Dysferline ne semblait pas entrainer de dysfonction cardiaque mais ce dernier point a été remis en cause dans [un récent travail](#). En effet il a été observé des cas de [cardiomyopathies dilatées et divers autres défauts cardiaques](#) chez des patients dont le cœur était déficient en Dysferline. Ainsi il apparaît maintenant que l'on peut observer des défauts de réparations membranaires dues à un déficit en [Dysferline et des cardiomyopathies](#). La Dysferline, dès sa découverte, fut décrite comme une protéine [ancrée à la membrane](#) plasmique de la fibre musculaire.

Pour dépister cette protéine sur une biopsie musculaire il fut rapidement développé un anticorps monoclonal spécifique dont l'appellation est **HAMLET**. Ceci est en relation directe avec une pathologie entraînée par un déficit en Dysferline, qui était la dystrophie des ceintures dite : [la LGMD 2B](#). Ainsi grâce à l'anticorps on pouvait déterminer si la Dysferline était présente ou absente et on pouvait dire « **to be or not to be** » soit dans le cas d'une dystrophie des ceintures la question devenait « **2B or not 2B** ».

Puis de nouveaux anticorps furent développés et une [comparaison de 15 anticorps \(monoclonaux et/ou polyclonaux\) tous dirigés contre la Dysferline](#) permet de disposer

actuellement d'une panoplie appropriée selon le muscle à étudier et avec les conditions spécifiques d'utilisation. Avec sa structure la Dysferline est donc à considérer comme une protéine capable de lier le calcium. Une étude montre que les voies de signalisation intracellulaire qui sont déclenchées par une déchirure de la membrane cellulaire s'accompagnent d'une libération d'ATP qui pourra être inhibée par des produits comme l'[Apyrase](#), le [Cadmium](#) et l'[Oméga-Agatoxine-IVA](#). C'est en bloquant l'expression de la Dysferline avec des oligonucléotides antisens ciblé qu'une telle [réponse sera bloquée comme cela est démontré par une étude sur le modèle de l'embryon de l'oursin de mer](#) (sea urchin).

La Dysferline est désormais décrite comme associée aux étapes du [développement du système des T-tubules](#) en particulier dans les muscles humains. Une recherche originale en 2012 (juillet) montre que la [Myoferline](#) est un partenaire important pour l'[intégrité de l'épithélium des voies respiratoires humaines](#). Cela implique son rôle dans l'adhésion cellulaire au niveau de l'expression la protéine répertoriée comme « zonula occludens-1 » (=ZO1 dont le sigle est [TJP1](#)).

**En 2014**, de nouvelles études sur les voies de [signalisation impliquées dans le cas de la Dysferlinopathie](#) impliquent celles du stress oxydant, de la voie de signalisation NFkappa B et du complexe Ubiquitine/protéasome. Mais pour mieux appréhender la fonction de la Dysferline il était important de mieux identifier le modèle animal idéal

### **Animaux modèles et identification d'une lignée cellulaire spécifique**

Il existait une souris déficiente naturellement en Dysferline, qui est étudiée comme un modèle animal de cette pathologie, [la souris SJL](#). Le gène a été [cloné chez la souris SJL](#). L'étude des muscles de cet animal et [la progression](#) de la maladie sont analysés dans de [nombreux travaux](#) de recherches. Entre autre un lien particulier entre le [typage des myosines](#) et la pathologie est désormais établi dans ces muscles déficients en Dysferline. Le profil des gènes ([Puces affimetrix](#)) sur et sous exprimées dans les muscles proximaux et distaux a été rapporté chez la souris déficiente en Dysferline. Cependant un bon candidat pour compenser la déficience en [Dysferline](#) est [la Myoferline](#) comme cela est indiqué dans l'article en référence. Cependant en 2010, la [caractérisation détaillée du phénotype de la souris SJL/J](#) est présentée dans la référence indiquée. Quoique ce modèle [SJL de souris soit bien déficient en Dysferline \(environ – 85%\) il est admis que le modèle TjL \(ou A/J\) soit meilleur](#). C'est ainsi que chez cette souris qui représente le vrai modèle animal pour la LGMD 2B un travail récent rapporte les étapes du [développement d'une cardiomyopathie associée avec la déficience en Dysferline](#).

Mais il apparaît cependant [que dans le muscle, chez la lignée A/J, les souris âgées](#) développent des [Rhabdomyosarcomes](#) (= cancers des tissus mous). **En 2011**, le bilan de la comparaison de l'expression des gènes chez 2 lignées de souris déficientes en Dysferline est désormais disponible ([Comparaison pour les souris de types SJL/J et A/J](#)). Il est intéressant par ailleurs, de noter qu'un animal transgénique [déficient en Dystrophine et en Dysferline](#) a permis de mettre en évidence que la déficience en Dysferline pouvait interférer avec une signalisation membranaire normale du muscle avec des altérations dans le taux de distribution de la Cavéoline-3 et de la nNOS. Il reste cependant à compléter chez de tels animaux (**double déficients en Dystrophine et en Dysferline**) l'évolution de la pathologie et les compensations possibles (par l'[Utrophine](#) et/ou la [Myoferline](#)) au niveau des différents muscles squelettiques de l'animal.

Une étude démontre en 2010 que bien qu'un déficit en Dysferline se traduise par une dystrophie des ceintures, chez l'animal déficient l'étude du [diaphragme semble être un bon muscle à étudier](#) pour suivre l'évolution de cette pathologie.

Plus récemment (Septembre 2011) la possibilité d'étudier l'impact du rôle de la Dysferline a été mise au point chez le Poisson zèbre comme animal modèle. ([voir détails de la technique utilisée dans l'article en référence](#)).

Une nouvelle lignée de cellules déficientes en Dysferline est maintenant disponible ([publication en Octobre 2011](#)). Elle est identifiée comme provenant de la souris A/J sous le terme de « **GREG cells** ». Ces dernières fusionnent normalement et donne des myotubes dans des conditions de différenciation. (Milieu de culture approprié). **En 2012**, enfin il existe désormais une [lignée humaine immortalisée qui est déficiente en Dysferline](#). Cela en fait un excellent outil pour étudier la pathologie. **Puis** diverses versions de [souris déficientes en Dysferline sont disponibles et des études comparatives sur la performances de leurs muscles](#) peuvent être consultées dans l'article en référence. Chez la souris « Scid/blAJ » déficiente en Dysferline, [une nouvelle corrélation vient d'être encore mieux établie de nos jours entre l'absence de la Dysferline et l'absence de Lymphocytes de types B et T](#). La conséquence serait une modulation des symptômes dystrophiques enregistrés chez ce modèle animal. Le double mutant obtenu chez la souris pour l'[absence cumulée de la Dystrophine et de la Dysferline](#), en fait un nouveau et original modèle animal pour le « rhabdomyosarcome ». (Juin 2012).

Une revue ([Août 2012](#)) fait le **point sur la Dysferline** et les animaux modèle de cette pathologie. (voir les illustrations de l'article)

## **La Dysferline et ses partenaires.**

Assez rapidement un rôle de la Dysferline dans le processus de réparation membranaire a [donc été soupçonné](#) et de mieux en mieux **décrit** dans différentes revues. La réparation membranaire est négociée par une exocytose ciblée, sous la dépendance du calcium, de diverses vésicules intracellulaires (les lysosomes), qui participent à la formation d'une pièce membranaire qui joue le [rôle de rustine](#) et ainsi [répare la lésion](#) de la membrane. Les récents changements [ultra-structuraux](#) de la membrane des [muscles atteints de Dysferlinopathies](#) supportent complètement le rôle essentiel dans le processus de réparation membranaire de la Dysferline.

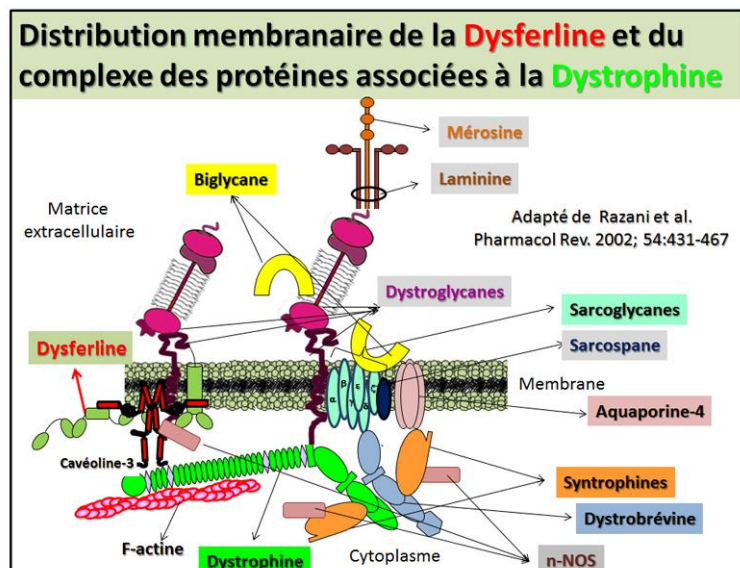
Chronologiquement divers partenaires ont été démontrés comme ayant une interaction directe avec la Dysferline. Ce fut tout d'abord la [Cavéoline-3](#), petite protéine de 17 kDa qui réalise un [rôle capital aux fonctions](#) de la Dysferline (voir chapitre : la Cavéoline-3). Puis une relation entre Dysferline et [les Annexine-1 et Annexine-2](#), [l' Affixine = la bêta-Parvine](#) et l' [AHNAK](#) (voir les chapitres correspondants) furent découverts. **En 2009** il est fait mention que la [Mitsugumine 53 \(MG53\)](#), une protéine spécifique du muscle et appartenant à la famille des TRIM (TRIM72), a été découverte comme contribuant au trafic de vésicule intracellulaire et cette protéine est maintenant considérée avec la Dysferline comme une composante essentielle de la machinerie de réparation membranaire dans les muscles striés.

Une autre revue fait le point sur les complexes protéiques [multi partenaires associés autour de la sensibilité au Calcium](#) ce qui implique plus particulièrement [les S100s](#) mais également autour de la Dysferline la **protéine AHNAK** (voir chapitre correspondant) **les**

**Annexines** (Voir chapitre correspondant), la protéine du canal potassium ([TASK-1](#)), et les récepteurs des canaux calciques de type ([TRPV5](#) et/ou [TRPV6](#)). En rapport avec l'indication portée au-dessus, plusieurs travaux décrivent, dans les cas de Dysferlinopathie, une diminution de la protéine **AHNAK** (voir fiche correspondante). Ceci est important car il existe bien une interaction entre **Dysferline** et **AHNAK** et la déficience en Dysferline provoque son altération.

En utilisant un nouvel algorithme un [travail publié en Décembre 2010](#) donne comme nouveaux partenaires de la **Dysferline** les **2 protéines** suivantes : D'une part, la **Moésine** qui appartient à une famille de protéines dont la fonction est de relier le cytosquelette d'actine avec la membrane plasmique de la cellule. On parle des protéines de la famille **ERM** (= acronyme pour : Ezrine/Radixine/Moésine). La Moésine, qui pour [abréviation MSM](#), et dont le nom provient d'une description initiale comme une protéine capable « **for membrane-organizing extension spike** », c'est-à-dire impliquée dans l'organisation de l'extension membranaire aux niveaux des points focaux. D'autre part la **Polymérase de type 1** forme un complexe avec le **facteur de transcription** chargé du relargage (=transcript release factor) qui a pour [abréviation PTRF](#). C'est une protéine qui permet la dissociation de la polymérase du complexe ternaire qu'elle réalise avec les transcrits et le tRNA.

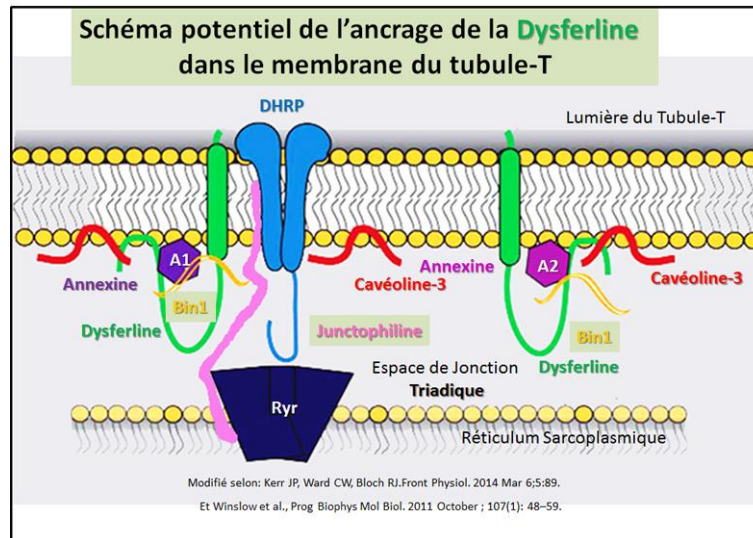
Une récente étude protéomique (en 2010) sur les myoblastes les myotubes et le muscle permet d'avoir une image des protéines formant un complexe autour de la Dysferline, ce qui dévoile le rôle **important qu'elle joue pour maintenir l'intégrité du sarcolemme**. Actuellement également en 2010, on attribue un nouveau rôle à la Dysferline. En effet, la **Dysferline est maintenant établie comme participant à l'homéostasie vasculaire** et elle contribue au bon fonctionnement d'une protéine transmembranaire essentielle à l'[Angiogenèse](#), la **PECAM1** (Platelet Endothelial Cellular Adhesion Molecule de type 1).



La **dexaméthasone** qui est un **stéroïde de synthèse** largement soluble dans l'eau et qui est aussi appelé sel disodique de 9-fluoro-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-21-(phosphonoxy)pregna-1,4-diene-3, 20-dione (formule moléculaire :C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FNa<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P). C'est un produit qui [induit la synthèse de Dysferline dans les myoblastes](#) et stimule leurs différenciations myogéniques. Un autre partenaire d'interaction avec la Dysferline a été identifié comme étant l'[Alpha-Tubuline](#). La localisation de ces deux partenaires se situe

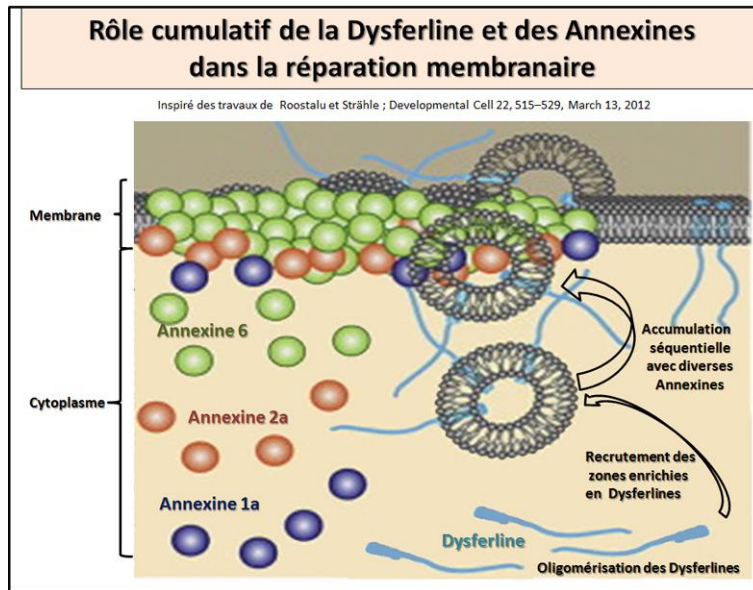


dans la région péri-nucléaire et dans les structures vésiculaires du myoblaste. La zone d'interaction pour l'Alpha-Tubuline sur la Dysferline concerne les domaines C2A et C2B. Des [informations plus complètes figurent dans l'article en référence](#). La représentation de la Dysferline intégrée dans **la membrane du muscle** est présentée ci-dessous en incorporant les données les plus récentes sur ce domaine de recherche.



Cependant en 2011 il a été rapporté qu'un muscle traité par la [saponine révèle des performances contractiles proches](#) de celle d'un muscle déficient en Dysferline. La Dysferline, comme le montre le schéma au-dessus, est une protéine membranaire qui est nécessaire à la formation d'un complexe avec la Cavéoline-3. En fait la Cavéoline est largement impliquée dans la réparation membranaire impliquant le Dysferline et régule le processus de l'endocytose. Un travail met en avant que la Dysferline tout comme ses partenaires, la Cavéoline-3, l'Annexine 1 et la Mitsugunine 53 (MG53) [sont présent au niveau des Tubule-T](#). Cette localisation pourrait entraîner des dommages ciblés sur ce compartiment en cas de déficience en Dysferline. Ce point est en rapport direct avec le rôle de la Dysferline dans le processus de réparation membranaire.

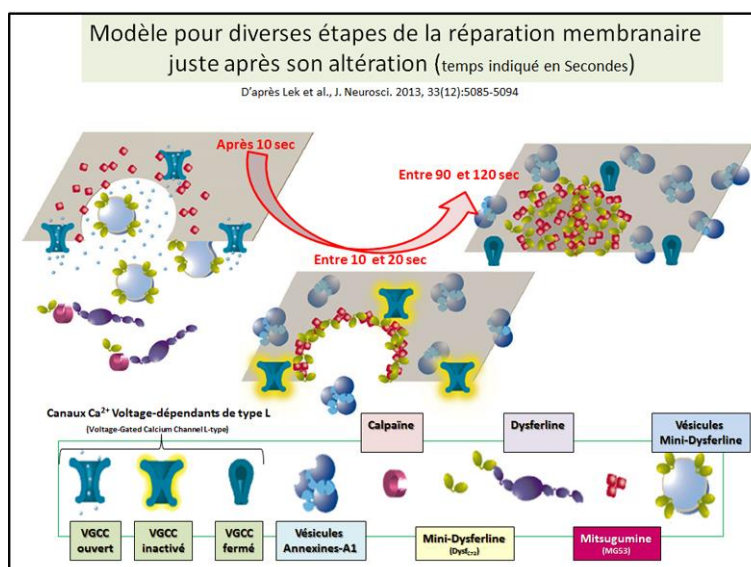
De plus, au niveau des protéines formant un complexe avec la Dysferline, la [protéomique relative au tissu endothélial vasculaire humain permet d'identifier l'ensemble des partenaires](#) Dernièrement (fin 2011), il est établi qu'une [Interaction entre Dysferline et la Déacétylase de type 6](#) existe avec un impact sur le taux d'acétylation de l'**Alpha-Tubuline**.



Un nouveau travail **réalisé en 2012**, chez le **poisson zèbre** pris comme modèle de la déficience en Dysferline il est possible d'analyser les effets de la perte de la **Dysferline et de l'Annexine 6**, ce qui conduit dans les 2 cas à une **perte de l'intégrité membranaire**. En provoquant des mutations dirigées il est possible d'analyser l'impact réel de ces 2 protéines sur le processus de réparation membranaire. Les phases initiales de la réparation membranaire révèlent alors un effet cumulatif de ces 2 protéines avec cependant **participation de divers types d'Annexine**. Une illustration présentée ci-dessous permet d'illustrer la séquence de ces diverses étapes. Les détails sur cette étude figurent [dans l'article en référence](#).

**En 2012**, pour ce qui concerne la Dysferlinopathie [le processus lent de la réparation membranaire](#) fait intervenir la protéine **EHD2**, (=EH domain-containing protein 2 ; protéine se liant aux liposomes et qui joue un rôle dans la réorganisation de la membrane).

Une avancée dans la découverte de l'agencement des protéines au niveau membranaire ([Voir travaux de Septembre 2012](#)) apporte des données nouvelles sur la formation d'un complexe ternaire asymétrique impliquant la partie C-terminale de la protéine **AHNAK** et un hétérotétramère formé par les protéines **S100A10** et **Annexine A2**.



La Dysferline est une cible de la Calpaïne comme le révèle une récente étude ([Mars 2013](#)). Ceci a une importance majeure pour la réparation membranaire (coulage de l'action de la Dysferline et de la Mitsugumine53) qui va prendre **environ 2 minutes**. En couplant une méthode de congélation rapide couplée avec l'utilisation de 4 anticorps spécifiques tous dirigés contre la Dysferline, le processus de la réparation membranaire est ainsi progressivement mis à jour comme l'indique le schéma présenté ci-dessous. Le Dysferline est en effet détectable tout au long de sa séquence du N-ter au C-terminal on va trouver les anticorps baptisés : Roméo1, Hamlet-2, SAB2100636, et Hamlet-1. (Voir détails dans l'article original dont provient cette illustration).

L'ensemble des informations [très récentes sur la déficience en Dysferline](#) sont actuellement disponible (**Mars 2013**). En particulier cet article résume les mises à jour sur les connaissances actuelles qui concernent un muscle déficient. Un bilan sur les divers partenaires et les zones connues d'interactions variées. Les implications de la Dysferline dans le processus inflammatoire. Consulter les illustrations claires que présente ce travail sur chacun de ces chapitres.

Cependant, un nouveau [rôle important de la Dysferline est rapporté](#) seulement en 2013 sur l'intégrité et la réparation de la membrane des monocytes et pour les relations d'adhésion cellulaire et de mobilité. Cela indique une nouvelle fonction à considérer en particulier pour la Dysferline et son importance dans les phénomènes d'inflammation cellulaire.

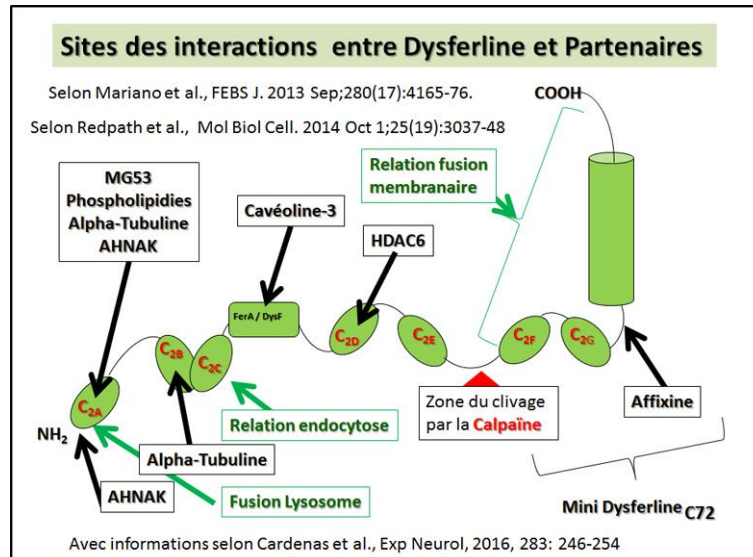
Il est fait par ailleurs **mention en 2013** que [la Dysferline compte désormais parmi ses potentiels Partenaires](#) : la **Calsequestrine** de type 1, la **Myoméline** de type 2 et la **Dynéine**, **au niveau des muscles humain**.

Puis, la Dysferline est découverte comme étant un [partenaire de liaison nouvellement identifié](#) avec la protéine identifiée comme « **AbêtaPP** = Amyloid-beta protein intracellular domain-associated protein 1, dont la dénomination actuelle est plus souvent « Ankyrin repeat and sterile alpha motif domain-containing protein 1B » avec comme abréviation ([ANKS1B](#))». La Dysferline possède la capacité à co-agréger avec la protéine dite «  $\beta$ 42-amyloïde » dans les fibres musculaires qui présentent des inclusions sporadiques de corps dits myosites que l'on va détecter chez les personnes âgées qui présentent une myopathie dégénérative (voir revue sur les « [s-IBM](#) »).

Durant **l'année 2013**, il a été postulé que pour faciliter la réparation en ciblant un site d'une blessure de la membrane musculaire, et dans le but d'agir comme un système d'échafaudage pour l'assemblage d'un complexe de réparation composée par les protéines suivantes : la **Dysferline**, l'**Annexine V**, la **Cavéoline-3**, la **Polymérase I** et la Transcription du facteur de libération (**PTRF**) il était nécessaire d'avoir eu l'intervention de la protéine dite « Mitsugumine » 53 (**MG53**). Voir [détails dans l'article en référence](#). La régulation de la formation des T-tubules passé par l'intermédiaire de la **Dysferline** et de la **Myoferline** (voir [détails dans l'article en référence](#)). Les [microtubules et la Kinésine sont nécessaires à la fusion des vésicules contenant la Dysferline](#) pour réaliser une réparation et une fusion correcte de la membrane musculaire endommagée.

Puis en fin **d'année 2013** chronologiquement des travaux impliquent la **Dysferline** dans le processus de la fusion membranaire [relative aux cellules trophoblastiques](#). La protéine maintenant référencée comme **Dysferline / FRE-1** est décrite comme capable de favoriser les voies de signalisations cholinergiques au niveau de la jonction neuromusculaire. [études](#)

comparatives chez la souris et chez l'animal modèle *C. elegans*. On décrit alors, un rôle stabilisateur pour la Dysferline au niveau des fibre de stress induites par la calcium. La **Dysferline** semble jouer un rôle essentiel au cours de l'endocytose dans l'ovocyte d'étoile de mer. Au niveau **des tubules transverses**, la Dysferline participe activement à la régulation de l'homéostasie calcique dans le muscle squelettique. Un schéma présenté au dessus matérialise cette proposition.



Les niveaux d'expression des protéines de réparation sarcolemmiques de la membrane (relation avec la Dysferline) en relation avec le résultat d'un exercice prolongé chez les souris. Il existe une étape importante pour la réparation de la membrane musculaire sous la dépendance de la Dysferline suite à des blessures de la membrane plasmique : Recrutement rapide de l'Actine du cytosquelette. Puis en 2014, une étude découvre que la **Dysferline serait susceptible de réguler la réparation** de la membrane cellulaire en facilitant le déclenchement de la sécrétion de la Sphingomyeline Phosphodiesterase (ASM = SMPD1) consécutivement à une altération de cette dernière. Le clivage de la Dysferline à l'aide de la Calpaïne agit au niveau de l'**exon 40a** et libère un module de **type Synaptotagmine** pour la réparation de la membrane.

## La Dysferline et les Pathologies

La mutation sur le gène de la Dysferline fut immédiatement associée avec 2 pathologies musculaires distinctes, la myopathie de Miyoshi et la dystrophie des ceintures de type 2B. **Un diagnostic par analyse du sang** des patients suspectés de Dysferlinopathies est maintenant une routine appliquée aussi pour la détection d'une mutation comme pour un saut d'exon potentiel au niveau du gène codant pour la Dysferline. De plus pour la **Myopathie de Miyoshi** il existe des travaux qui indiquent une atteinte cardiaque détectable précocement à l'aide de techniques de Résonance Magnétique et d'Échocardiographie 2D. Par ailleurs, la Dysferline s'accumule dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer, et l'on a reporté des cas de Dysferlinopathies associées avec une pathologie connue sous le **syndrome** de rigidité du rachis (rigid spine syndrome). Chez l'homme une version de Dysferline courte a également été décrite.

Enfin il a été mis fait mention qu'une telle « Mini Dysferline » pourrait être utilement exprimée dans une nouvelle stratégie de thérapie et cela semble fonctionner chez la souris

atteinte de Dysferlinopathie. Un autre travail propose que [Rab27A/Slp2a](#) représente pour un muscle atteint de LGMD2B une possible compensation pour le déficit de réparation membranaire lié à l'absence de Dysferline, ceci avec des répercussions sur la réponse inflammatoire de tels muscles. Ainsi chronologiquement en 2000, bien que la Dysferline ne fasse pas partie des protéines associées à la Dystrophine, sa distribution est altérée dans les dystrophies musculaires impliquant les partenaires de la Dystrophine ou la Dystrophine elle-même. La Dysferline se trouve **souvent en moins grande quantité au niveau du sarcolemme et en plus grande quantité dans les vésicules cytoplasmiques**. Même si on ne connaît pas la cause de cette altération de la distribution de la Dysferline, cela suggère que sa fonction serait altérée. Il est donc possible que la Dysferline agisse directement ou indirectement avec les protéines associées à la Dystrophine, mais cela reste à démontrer. Puis la même année, des [travaux indiquent que des déficits en Dysferline](#) et diverses dystrophies musculaires sont des pathologies à regrouper sous le terme [Dysferlinopathies](#). Mais **depuis 2009** les déficiences en Dysferline font état [de nouveaux aspects](#) qui sont répertoriés dans l'article indiqué. **Par ailleurs** il est ainsi à noter que plusieurs travaux décrivent des cas identifiés comme des dystrophies musculaires des ceintures comme la myopathie de Miyoshi qui ne sont des dystrophies pour lesquelles la **Dysferline est impliquée**. Ceci a conduit à des travaux (2010) plus approfondis dont le résultat fut la découverte d'une nouvelle protéine avec des mutations ce qui a abouti en une nouvelle branche proximale de [dystrophie musculaire des ceintures la LGMD2L](#). Cette protéine fut baptisée ANO5, soit l' [Anoctamine de type 5](#) et on trouvera des détails sur cette protéine dans un chapitre spécial qui lui sera consacré (Voir chapitre : l'Anoctamine).

- Cependant un **récent travail (2009)** montre que dans un muscle déficient en Dysferline, une [manipulation génétique](#) est capable d'induire une bonne expression de la Dysferline, ce qui s'accompagne d'une totale restauration de la fonction musculaire tandis que cela ne semble pas être le cas pour d'autres types de dystrophies musculaires. Chez le patient atteint de Dysferlinopathie, une analyse poussée en protéomique donne le résultat suivant. Par comparaison avec un muscle sain, dans la myopathie avec une déficience en Dysferline on observe **la prédominance de fibres de type I** qui résulte d'un processus actif de conversion du type de fibres II plutôt que d'une perte sélective de ces dernières. De plus il y a dérégulation des protéines impliquées dans la différenciation musculaire ce qui confirme le rôle de la Dysferline dans ce processus comme cela est [montré dans l'article en référence](#).
- **En 2010** on peut alors affirmer que la déficience en Dysferline s'accompagne au niveau de la myofibrille d'un manque de réparation de la membrane plasmique de la cellule musculaire, il apparaît comme évident que cela se traduit également par une inflammation dont la pérennité n'est pas bien expliquée mais qui implique une [activation des voies de signalisation impliquées dans l'inflammasome](#). Les données mentionnées dans cet article indiquent que le muscle squelettique est un contributeur actif de l'IL1 de type Bêta et des stratégies qui pourraient interférer avec cette voie pourrait-être thérapeutiquement utiles pour les patients atteints avec une Dystrophie des ceintures de type 2B (LGMD2B). Une autre confirmation du processus inflammatoire se trouve dans l'article ci-dessous. Il vient en effet d'être mis en évidence que le muscle déficient en Dysferline avait la capacité, autant *in vivo* que *in vitro*, [présente une surexpression de sa Thrombospondine-1](#) (abréviation [TPS1](#)) ce qui indique que des **facteurs chimiotactiques endogènes sont cruciaux** pour l'existence d'un processus inflammatoire soutenu (au niveau des macrophages) comme celui observé dans les Dysferlinopathies.

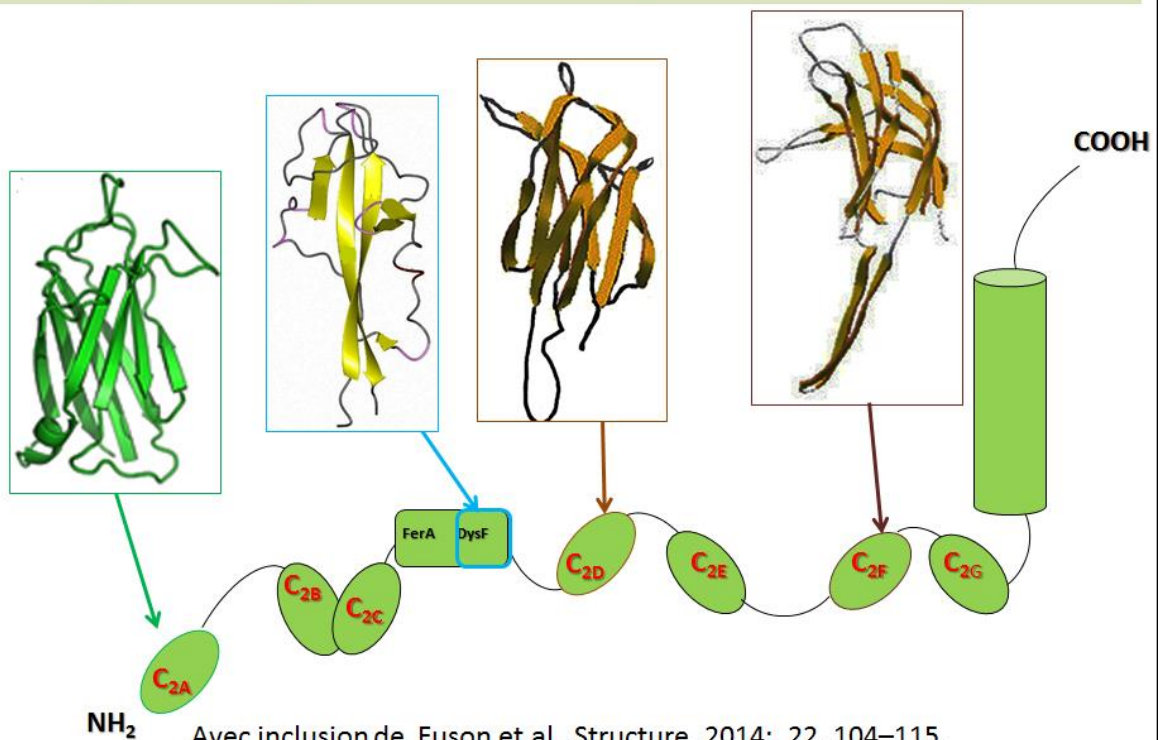
- **Pour autant**, et de manière spécifique à cette pathologie, [la perturbation génétique](#) de la composante centrale (C3) dans le [système du complément](#) semble améliorer la pathologie musculaire chez la souris atteinte de **Dysferlinopathie**. Il est ainsi fait mention d'une [Dysphagie progressive](#) qui semble s'établir [dans certains cas de Dysferlinopathie](#).

Suite à cette observation les mêmes auteurs suggèrent que [la réponse inflammatoire systémique de la BPCO et le déficit en Dysferline interagissent](#) et sont responsables à la fois l'atteinte des muscles squelettiques et respiratoires.

- **Néanmoins**, l'ensemble des résultats accumulés depuis la découverte de la Dysferline et son identification comme responsable de la pathologie référencée en tant que LGMD 2B, vient de nécessiter une [redéfinition plus précise des phénotypes observés](#) pour **mieux définir** une Encore plus d'informations [avec une étude en fin 2010](#) sur les événements qui se succèdent en réponse à l'absence de Dysferline dans le muscle, et analyse des conséquences en particulier sur le manque de réponse correcte au facteur de croissance [IGF1](#).
- La **Dysferline** est alors **considérée en 2011** comme une protéine transmembranaire de type modulaire II pour laquelle de nombreux partenaires de liaison ont été identifiés. Bien que la fonction de la Dysferline n'est que partiellement élucidée, cette protéine contient sept grands domaines de calcium « des capteurs C2 », qui sont montrés comme susceptible de jouer un rôle clé dans la réparation de la membrane musculaire. Sur la base de cette fonction majeure, ainsi que grâce à des observations cliniques détaillées, il est possible aujourd'hui de concevoir différentes approches thérapeutiques pour les patients atteints de Dysferlinopathies. Parmi s ces stratégies, le saut d'exon et le transfert de mini-gène ont été évaluées au niveau préclinique et, à ce jour, ces dernières approches représentent des voies prometteuses pour des essais cliniques. [Une revue indiquée ici](#) vise à résumer la physiopathologie de la Dysferlinopathies et à évaluer le potentiel thérapeutique pour les traitements des Dysferlinopathie actuellement en cours de développement. De plus une revue fait actuellement (juin 2011) un [bilan sur les Dysferlinopathies](#) et les changements pathologiques que cela entraîne au niveau du muscle squelettique. Par ailleurs des travaux décrivent une implication de la Dysferline plus particulièrement dans la réparation membranaire et la fusion des vésicules pour le [cas particulier du processus de la neurotransmission auditive](#) (Aout 2011).

Un récent résumé et une discussion sur les progrès dans l'analyse du mécanisme moléculaire de la réparation de la membrane de la cellule musculaire et de la pathologie qui résulte du déficit en Dysferline est présenté [dans l'article ici indiqué](#). Les perspectives de futures thérapies sont également indiquées.

## Arrangement spatial de diverses portions de la Dysferline



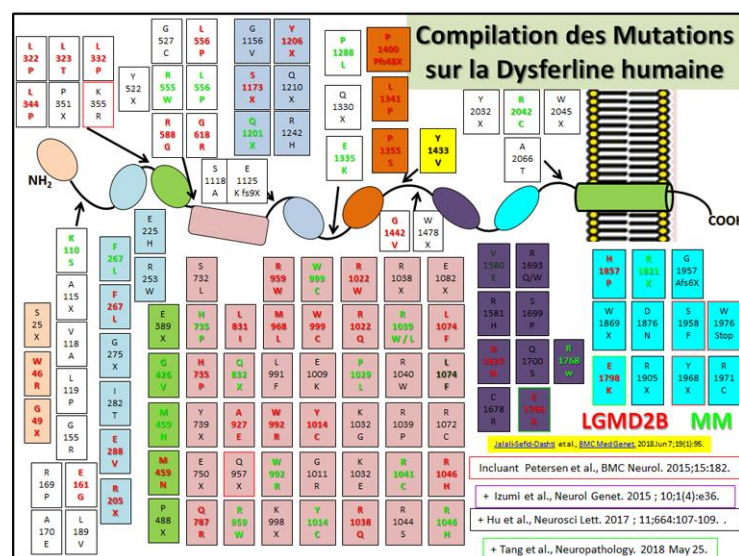
De plus comme la structure spatiale de la Dysferline est de mieux en mieux connue et en particulier le domaine C2A qui est maintenant bien identifié dans son architecture propre comme le montre [les derniers travaux sur le sujet](#), en complément avec les études acquises sur [les autres domaines C2](#) de la molécule et avec les données sur l'arrangement du [domaine DysF](#) spécifique de la Dysferline, il devient plus facile d'interpréter et de comprendre les **effets des mutations dans ces zones** comme le montre en détails les articles en références. Il devient plus facile d'interpréter les mutations et leur impact dans de tels structures. Pour illustration il est proposé de résumer ces données spatiales sur la représentation graphique de la Dysferline présentée ci-contre. Les mêmes arrangements spatiaux avec les mutations incorporées sont disponibles dans les articles cités plus haut.

- En 2011 plusieurs sources indiquent l'implication de l'**Anoctamine-5** dans la **dystrophie distale classée comme Miyoshi Myopathie**. Les **mutations dans le gène ANO5** (voir fiche Anoctamine) semblent être une cause relativement fréquente de cette dystrophie musculaire, en Allemagne, avec apparition tardive d'une **hyperCKemia asymptomatique**. De plus il apparaît que cliniquement, la manifestation asymétrique est typique. De plus, selon l'article en référence **l'amylose musculaire impliquerait l'Anoctamine-5**. Ce résultat suggère que les patients ayant une atteinte amyloïde dans leurs tissus musculaires doivent être testés pour rechercher d'éventuelle mutation dans le gène codant pour l'Anoctamine-5 en rapport avec une dystrophie musculaire distale.
- **Mais en fin 2011, il apparaît nettement que la Dysferline a des fonctions importantes** au sein de la membrane du muscle squelettique, comme le démontre, son **implication dans l'homéostasie du calcium et dans le couplage excitation-contraction**. Ces évidences sont rapportées [dans l'article indiqué](#),

et **complètent la fonction et le rôle de la Dysferline** comme impliqué dans le processus de fusion des vésicules cytoplasmiques pour la réparation et l'intégrité membranaire déjà rapporté.

**Par ailleurs, toujours en 2011** un autre travail de recherche définit mieux le **rôle potentiel de la protéine AHNAK-1 au sein du tissu musculaire**. L'étude porte sur des biopsies de muscles Humains provenant de patients avec myopathie des ceintures (LGMD) causée par des mutations soit dans la **Dysferline (LGMD2B)**, soit dans la Calpaïne-3 (LGMD2A). Sur des coupes de tissus il a été étudié le taux d'expression et la localisation de la protéine AHNAK-1. Les auteurs ont constatés **que la protéine AHNAK-1 a perdu sa localisation dans le sarcolemme chez les patients LGMD2B** mais pas chez ceux atteints de LGMD2A. il est alors proposé que cela puisse s'expliquer si **la protéine AHNAK-1 contribuait au même titre que la Dysferline** à la libération des vésicules musculaires au sein de la membrane de la cellule musculaire. Consulter [les détails dans l'article indiqué](#).

Un [travail récent](#) (Mai 2012) rapporte une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë, associée à une Dysferlinopathie. **Puis en 2014** il est trouvé que la **Dysferline** et d'autres protéines non-spécifiques du globule rouge [s'accumulent dans la membrane des globules rouges](#) chez les patients atteints d'[anémie de type « Blackfan-Diamond »](#). **Toujours en 2014**, on a identifié une nouvelle mutation concernant la Dysferline (Voir détails dans la [référence indiquée](#)).



Une revue (**mise à jour en 2015**) sur [les Dysferlinopathies](#) qui résume le spectre des pathologies musculaires caractérisées par les deux phénotypes principaux cités au-dessus en liaison avec la déficience en Dysferline dans le muscle. On pourra également consulter une nouvelle base de données sur les mutations et la Dysferline [sur le lien indiqué](#).

Une compilation de toutes les mutations connues sur la Dysferline et en particulier celles impliquant une dystrophie des ceintures **LGMD2B** (en rouge), et/ou une Myopathie de Miyoshi **MM** (en vert) est présenté ci-contre avec les mutations identifiées après analyse de patients souffrants simplement de douleurs musculaires après un exercice, de DAMT (Distal Anterior Myopathy Tibial onset) et de DACM et /ou d'une Hyper CPK asymptomatique. On remarque que la zone Fer +DysF est celle qui concentre le plus de mutations comme cela était



mentionné plus haut. Une [compilation des données sur les mutations de la Dysferline](#) était disponible depuis **début 2012**.

## La Thérapie des Dysferlinopathies

Dès 2010, une nouvelle piste de thérapie est actuellement proposée dans le cadre des Dysferlinopathies avec des résultats, (traitement de 2 patients), qu'il faudra confirmer sur de plus nombreux malades. Il s'agit de [l'administration de 375 mg/m<sup>2</sup>, de Rituximab \(RTX\)](#) avec comme effet une diminution du facteur [CD55](#), (une protéine de surface des hématies et des monocytes), ce qui aurait pour conséquence de réduire l'inflammation musculaire qui prend progressivement place durant le développement de la pathologie.

Aujourd'hui l'espoir de guérison existe, la stratégie du saut d'exon (**Voir chapitre DMD perspectives de thérapie**) a été appliquée dans le cas des Dysferlinopathies. Et en ciblant l'exon 32 cette thérapie semble apporter un net bénéfice au muscle malade. ([Pour en savoir plus](#)). Ainsi plus généralement désormais, la [stratégie du saut d'exon semble une thérapie particulièrement favorable](#), dans son application pour les cas de Dysferlinopathies. Ainsi il semble bien que [la restauration de la Dysferline](#) dans des muscles déficients, via la thérapie génique, soit désormais en vue. Cependant il faut être conscient qu'une [trop forte abondance de Dysferline](#) semble avoir des effets néfastes sur le muscle. De plus une nouvelle approche propose [une évaluation fonctionnelle de sauvetage de la déficience en Dysferline](#) par analyse du bourgeonnement membranaire après une stratégie de suppression des codons dits « non-sens ». **Par ailleurs**, en 2011, à la suite d'un essai de 90 jours avec une supplémentation en antioxydants, [une expérimentation a permis d'observer une baisse des marqueurs Dystrophiques](#) et un retour vers une intégrité du tissu musculaire renforcé au niveau cellulaire, dans le cas d'une déficience en Dysferline. Ainsi des souris SJL/J qui présentaient des signes inflammatoires dans les muscles quadriceps, une fois traités avec des doses élevées de [CoQ10](#) en combinaison avec du [Resveratrol](#) (Resveratrol = [l'anti-âge du sportif](#)) présentent une nette amélioration histo-morphologique de leur muscles.

**Un nouvel axe de thérapie** sera envisageable en administrant de l'**Étanercept**, un agent qui bloque le TNF-alpha et [dont la représentation et l'origine sont indiqués dans cet article](#), ce qui entraîne une réduction dose-dépendante des changements inflammatoires, de la nécrose, et du pourcentage des acides gras par rapport aux changements fibreux intercellulaire. Ces résultats indiquent de plus que le TNF-alpha joue effectivement un rôle dans les dommages qui affectent les muscles déficients en Dysferline et que l'[Étanercept semble avoir le potentiel de réduire de tels dommages](#).

**Un nouveau (fin 2011) traitement bénéfique pour limiter l'atrophie musculaire** d'un muscle déficient en Dysferline (chez la souris), est actuellement rapporté comme suite favorable à un traitement par le poloxamère 188 (copolymère non ioniques composé d'une zone centrale hydrophobe et d'une chaîne de polyoxypropylène= [voir vidéo correspondante](#)). **Pour autant, une bonne façon de traiter la Dysferlinopathie et d'en ralentir les effets nocifs** serait de [fortement recommander chez ces patients une relative abstinence à exercer une activité physique intense](#).

Les axes de thérapie se diversifient dans le domaine de la Dysferlinopathie. Une nouvelle stratégie de thérapie permet de stimuler la réparation musculaire et améliore ainsi le muscle déficient en Dysferline. Il s'agit ici de favoriser [la délivrance d'un gène codant pour la protéine MG53](#) qui est une forme spécifique musculaire des protéines de la famille des

TRIM (=TRIPartite Motif-containing protein), qui joue un rôle essentiel dans la réparation membranaire.

Une perspective d'amélioration de cette pathologie pourrait être envisagée en [utilisant des inhibiteurs tels Lactacystine ou Velcade](#) pour bloquer le protéasome dans son action de destruction d'une molécule de Dysferline comportant une mutation faux-sens comme dans le [cas de la mutation Arg enTrp-555](#).

De [nouvelles mutations sont identifiées sur le gène codant pour l'Anoctamine](#) et cela conduit à une pathologie distale de **type Miyoshi-like**. [Un nouveau constat existe depuis 2013](#): La déficience en « Anoctamine 5 (ANO5) » conduit à une pathologie de **type LGMD2L** qui ressemble beaucoup à l'autre pathologie **LGMD2B** qui elle est due à **la déficience en Dysferline**.

Une thérapie semble possible chez les patients déficients en Dysferline en créant des Dysferline plus courtes dites « midi » et « mini ». En effet, une récente étude vient en effet de caractériser la fonctionnalité de chaque domaine C2 de la Dysferline, et ainsi démontrer que certains domaines C2 ne sont pas indispensables. [Ce travail démontre que l'on peut retrouver une Dysferline écourtée correctement](#) localisée à la membrane plasmique mais de plus toujours **capable de réparer des lésions membranaires** induites par des blessures provoquées au laser.

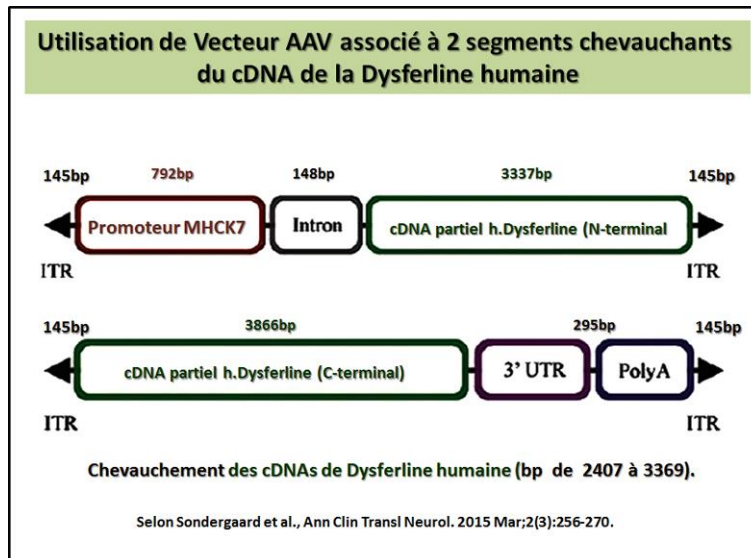
Un dérivé de la vitamine D3 est rapporté comme capable d'[induire une augmentation de l'expression de la Dysferline](#) chez l'homme. Une [nouvelle stratégie pour restaurer la fonction de réparation membranaire qui existe sous le contrôle de la Dysferline](#), dans le cas d'une déficience en Dysferline, serait d'utiliser des peptides de synthèse spécifiques cette protéine elle-même. Le mécanisme normal de réparation va ainsi être remis en bonne place, et la cellule musculaire retrouvera une membrane intacte. Cette étude donne de nouvelles perspectives de thérapie de la pathologie connue sous le terme de LGMD2B. **Un nouveau traitement: Arrêt de fibrose musculaire et amélioration de l'aspect histopathologiques des muscles** de personnes atteintes d'une dystrophie particulière qu'est la Dysferlinopathie. Le traitement efficace décrit dans cet article serait l'utilisation d'un dérivé provenant d'un alcaloïde naturel la [quinazolinone](#) qui peut être trouvée dans l'herbe chinoise Dichroa febrifuga (Chang Shan). Le produit est plus connu sous le terme de « [halofuginone](#). » (Voir formule sur [le site indiqué](#))

Puis **en 2013** [l'évolution des Dysferlinopathies](#) semble impliquer dans le cadre du stress oxydatif plus particulièrement **l'oxydation des groupements « thiols »** au sein des protéines musculaires. **Au sujet des LGMDs** : Il existe désormais dédié aux avancées sur la connaissance autour des Dystrophies des Ceintures (LGMD) chez l'homme un répertoire qui indique sous le terme de « LGMD- Interactome », les potentielles connexions entre les protéines musculaires importantes dans ces pathologies. On y dénombre 1018 protéines associées selon 1492 types d'interactions directes ce qui va révéler 1420 types de contacts avec de nouvelles protéines. Voir le bilan général de la Figure 1, et pour le cas plus particulier de la Dysferline la Figure 6 [de l'article en référence](#) Un **bilan (Mars 2013), sur la dystrophie musculaire due à une déficience en Dysferline** chez la souris [est actuellement disponible](#). Par ailleurs toujours **en 2013**, des avancées significatives sur le [diagnostic des LGMD2B comparées aux Myopathies de type Miyoshi](#). C'est un constat indiquant que le diagnostic basé sur l'abondance en Dysferline peut conduire à une réponse erronée quant à la pathologie observée (voir détail dans l'article en référence). Ainsi nous avons à disposition

**depuis 2013** un [suivi à long terme sur une dizaine de patient déficient en Dysferline](#) est maintenant disponible dans plusieurs cas de Dystrophie de type Miyoshi. Un **espoir de thérapie** est alors possible avec le [transfert de cellules à potentialité myogénique](#) pour soigner les patients atteints de Dysferlinopathies (type Miyoshi). Avec les données acquises en 2013 (voir Anoctamine-5 fiche et indications au dessus) le [phénotype des souris déficientes en Dysferline n' est pas sauvé](#) par l'utilisation d'un adénovirus permettant le transfert de la protéine **Anoctamine de type 5**. Une [thérapie via la transplantation de cellules souches](#) issues de la moelle, (bone marrow transplantation = BMT), semble améliorer le cas de la déficience musculaire en Dysferline. Une expression de la **Dysferline totale**, mise au point de cette technique avec les cellules souches de type CD133+, et [détails dans l'article en référence](#).

Un nouveau bilan est rapporté en 2014, sur le [sujet atteint de Dysferlinopathie](#) : l'allure de **l'atrophie musculaire**, le système de dégradation Ubiquitine/protéasome, et **voies de signalisation autophagiques**. Depuis 2014, on peut consulter sur [le lien indiqué](#) un article qui rapporte les principales avancées dans le domaine de la Dysferline. Un bilan selon 34 chercheurs spécialistes de cette thématique. Ainsi il est proposé d'apprendre comment diagnostiquer la présence de la Dysferline dans un prélèvement sanguin ([protocole pour dépister la Dysferlinopathie](#)). Pour ce qui concerne [un muscle déficient en Dysferline](#), le présent travail démontre que le fait de rendre génétiquement silencieux le gène codant pour le facteur nucléaire « [Nrf2](#) », va significativement augmenter le taux des espèces oxydantes réactives. (X-ROS). Ce résultat pourrait donner lieu à une **nouvelle voie de thérapie**. Un autre **travail toujours en 2014**, rapporte sur un seul patient âgé de 17 ans, de sexe masculin, une réduction de la force musculaire dans les deux membres inférieurs et au niveau du pied dans le membre inférieur droit. La détection immunologique de la Dysferline, a permis de diagnostiquer le patient comme atteint d'une Myopathie de Miyoshi par le neurologue. (Plus de détails dans l'article [en référence](#)). Un nouveau rapport indique un cas de [faible expression de la Dysferline](#) dans les monocytes : étude génétique et épigénétique De nouvelles études sur les voies de [signalisation impliquées dans le cas de la Dysferlinopathie](#) impliquent celles du stress oxydant, de la voie de signalisation NFkappa B et du complexe Ubiquitine/ protéasome. Des stratégies thérapeutiques envisageaient d'utiliser des inhibiteurs du protéasome pour traiter un muscle qui s'atrophie. Cependant ce travail indique clairement que les [inhibiteurs du protéasome peuvent provoquer](#) une augmentation de mutants faux-sens de la Dysferline chez les patients atteints de dystrophie musculaire. Il existe une forte contribution de la déficience en **Dysferline** dans les pathologies musculaires impliquées dans les modèles asymptomatique et sévère de **Dystroglycanopathies** ([Voir détails dans l'article en référence](#)). **Cependant**, il est maintenant clairement établi qu'il y a une [altération membranaire et un déficit en réparation musculaire](#) dans le cas de Dystrophie Musculaire (**Déficit en Dysferline**). **Toujours en 2014** une étude démontre clairement que la **Dysferlinopathie** est [relativement hétérogène](#).

**Puis en 2015**, une avancée sur les pathologies relevant de la déficience en Dysferline et une [tentative thérapeutique](#) est envisagée en utilisant le **Deflazacourt** (test niveau 1). Par ailleurs il est rapporté de nouveau qu'il y a une grande Utilité du diagnostic par **immuno-détection** dans le cadre [des Dysferlinopathies](#).



Chez un animal modèle il semble possible de restaurer la présence de la Dysferline sans toxicité apparente comme cela est rapporté dans un récent travail avec l'aide d'un nouveau vecteur AAV. ([voir détails dans l'article](#)). Dans cet article il est développé un vecteur AAV particulier qui permet de **restaurer la fonction de la Dysferline** chez un modèle animal de **Dysferlinopathie**. Pour cela la stratégie est d'utiliser 2 segments de cDNA codant pour la Dysferline. Pour cela la première construction chimérique commence avec la région promotrice MHCK7 spécifique du muscle, puis un intron chimérique permettant d'amplifier l'expression du gène suivi par la séquence consensus dite « Kozak » et devant la Séquence de Dysferline des premières 3370 paires de bases. Un tel cDNA codant est associé avec la répétition terminale inversée (ITR) du vecteur AAV2. La seconde construction correspond à la séquence codante de Dysferline contenant les dernières 3866 paires de bases terminée par la séquence 3' UTR avec une séquence de polyadénylation (PolyA), comme cela est illustré dans le schéma ci-contre. Il y a avec chevauchement entre ces portions codantes de cDNA de Dysferline correspondant aux paires de bases comprises entre les bp de 2407 à 3369.

Comme nouvel axe de thérapie, la technique dite « SmaRT » (= spliceosome-mediated pre-mRNA trans-splicing), permet via l'utilisation d'un pré mRNA nommé PTM (pre-mRNA trans-splicing molecule) de mieux cibler les approches qui pourraient faciliter un choix sélectif des introns cibles dans les futures stratégies thérapeutiques, comme cela est montré [dans ce travail sur la Dysferline](#).

De [nouvelles données sont disponibles](#) sur la chronologie des événements suite à une déchirure du muscle squelettique chez la **souris déficiente en Dysferline**, il y a un endommagement des myofibres qui précède une infiltration des macrophages in vivo.

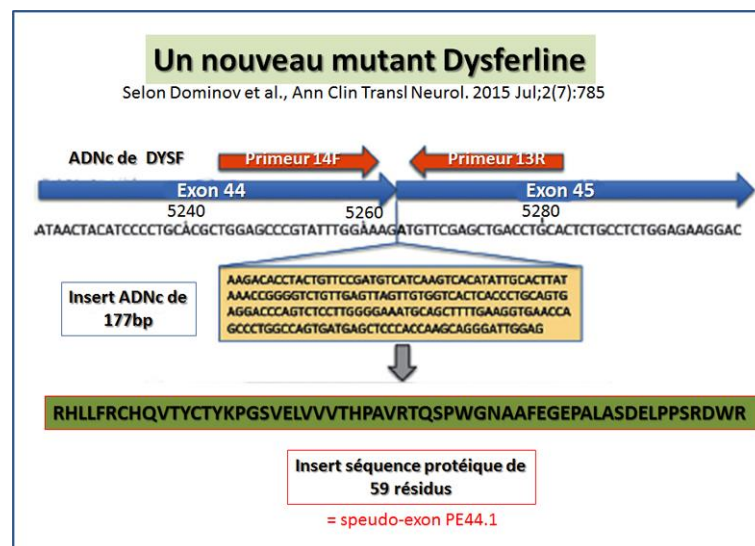
**En 2015**, n bilan particulier sur les Dysferlinopathies chez l'Homme : [Importance des anomalies mitochondriales](#) dans le muscle squelettique humain.

Une toute récente publication rapporte la [comparaison de diverses stratégies d'AAV](#), avec utilisation **de vecteurs chevauchants**, pour la délivrance systémique efficace **de la Dysferline** avec comme séquence codante un insert de 6,2 kb. (Voir détails et illustrations dans l'article). Des cellules CD4+, des macrophages, la chaîne lourde de Myosine MHC-I participent à l'[évolution de la Dysferlinopathie](#). Une autre étude démontre que la [déficience](#)

[en Dysferline](#) confère une susceptibilité accrue pour une cardiomyopathie induite par les [virus Coxsackie](#).

Nouvelle description et fonction d'[un canal Voltage-dépendant](#) dans le cas de cardiomyocytes déficients en Dysferline (détails sur les [Dysferlinopathies](#)). Des expériences faites chez la souris déficiente en Dysferline ([souche A/J](#)) en vue d'une tentative de thérapie, permet de démontrer que l'utilisation du Celastrol (un produit chimique de la famille des quinones méthides, dont la formule correspond à un [triterpénoïde pentacyclique](#) (voir formule développée) , qui recèle des propriétés en tant qu'antioxydant, anti-inflammatoire, anti-cancéreux et même possède une activité en tant qu'insecticide) ne parvient pas à améliorer la fonction musculaire tout en permettant une inhibition de l'inflammation musculaire.

Une hypertrophie musculaire induite par l'inhibition de la [Myostatine accélère la dégénérescence musculaire](#) dans le cas d'une Dysferlinopathie. Une [régulation à la hausse de l'élément IL-1 \$\beta\$](#)  dans un muscle déficient en Dysferline permet d'atténuer la régénération musculaire en émoissant la réponse aux macrophages pro-inflammatoires.



Un [pseudo-exon de la Dysferline conduit à une mutation \(insertion de 56 résidus supplémentaires\)](#), mais ici est indiquée la stratégie avec un oligonucléotide antisens pour annuler ce phénomène. Une illustration indique clairement la séquence additive résultant de cette mutation entre les exons 44 et 45 du gène codant pour la Dysferline (DYSF) ce qui est identifié comme le pseudo exon indiqué entouré de rouge sur le schéma présenté ci-contre. Ce travail suscite le commentaire indiqué [dans la référence indiquée](#) sur l'utilisation d'un tel oligonucléotide antisens

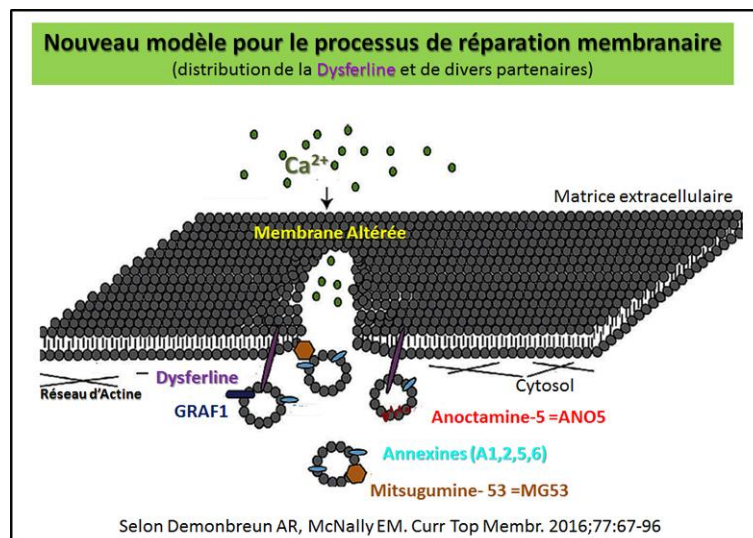
Toujours en 2015, la Protéine nommée [GRAF1](#) ([G](#)uanosine triphosphatase ([GTPase](#)) [R](#)egulator [A](#)ssociated with [F](#)AK-1) peut-être dynamiquement recrutée au niveau de la membrane plasmique endommagée des muscles squelettique et cardiaque et que les membranes appauvries en protéine GRAF1 possèdent des capacités de guérison réduites. Dans le cas d'une déficience en Dystrophine les dommages musculaires chez les souris sont aggravés et un modèle murin double déficient Dystrophine / GRAF1 présente une pathologie musculaire sévère comme observée chez les souris déficientes en Dystrophine et en Dysferline. Ainsi il est établi que la protéine GRAF1 associée avec la Dysferline est

susceptible de mieux réguler la réparation de la membrane plasmique. Une **carence en Dysferline** émousse [la fonction lusitrope  \$\beta\$ -adrénergique-dépendante](#) du **cœur** chez la souris. Ce phénotype précoce de la dysfonction diastolique cardiaque indique un mécanisme pathogène nouveau impliquant la Dysferline dans une cardiomyopathie.

Un bilan des mutations sur [des familles originaires de la Suisse](#) et atteintes de Dysferlinopathies figure dans ce travail qui contient des informations sur les phénotypes cliniques rencontrés et sur de potentiels événements fondateurs, voir détails dans l'article. NB : les nouvelles mutations qui ont été détectées sont intégrées dans le schéma de compilations des mutations.

Une nouvelle lignée de souris est [étudiée en détail pour sa caractérisation génétique](#) dans le contexte de l'amélioration de génotypage de la souche de souris DYSF , comme animaux modèle des Dysferlinopathies (tm1Kcam). Un nouveau cas de pathologie est découvert dans ce travail avec une [apparition tardive d'une Dysferlinopathie](#) d'apparition consécutif à un **traitement de résistance à une polymyosite**.

Dans le cas d'une Dysferlinopathie ce travail rapporte que [les fibroblastes sont défectueux](#) en particulier au niveau du processus de réparation de la membrane plasmique. Une nouvelle analyse de l'[expression génomique comparant les changements hypertrophiques](#) dans des souris normales et celles atteintes de Dysferlinopathie.



**En 2016**, un **transfert d'une Dysferline** avec sa séquence complète via un vecteur de [transfert de gène non viral dénommé le transposon Sleeping Beauty \(SB\)](#) est permis de restaurer les altérations rencontrées dans le cas d'une **Dysferlinopathie musculaire**. Ce nouveau travail permet de donner une version à jour des [altérations et réparations intervenant au niveau d'une membrane cellulaire](#) dans les cas de tissus contrôles et pathologiques. Cette récente réévaluation de la participation de la Dysferline à la réparation membranaire fait intervenir les partenaires suivants tels d'une part la MG53 et les Annexines mais également la présence de la [protéine GRAF1](#). Un schéma récapitulatif présent avec plus de détails dans l'article original permet d'illustrer ce processus.

Un intéressant travail présente comme résultat nouveau une approche de [Protéomique comparative](#) qui permet de révéler une liaison anormale de la protéine ayant pour

sigle ATGL (adipose triacylglycerol lipase, soit la protéine connue maintenant sous un autre nom, la « Patatin-like phospholipase domain-containing protein 2 =[PNPLA2](#)), et de la Dysferline au niveau de gouttelettes lipidiques au sein du cœur chez le rat suite à une dysfonction induite par une surcharge en pression. Une [déficiency en MG53 dans le cœur chez l'homme](#) peut être utilisée comme un biomarqueur de lésions du myocarde et/ou un facteur endogène cardioprotecteur.

Une nouvelle étude sur la [mutation pathogène de la Dysferline concernant le résidu R959W démontre](#) que cette mutation est susceptible **de modifier la dynamique de reconnaissance du site actif** de cette protéine. En fait ce travail montre que la mutation « R959W » **ne provoque pas** de déstabilisation locale, de changement dans les propriétés de déploiement et/ou de repliement du domaine actif de la Dysferline, mais il est aussi découvert que le site actif de liaison de la Dysferline (résidus T958-I966 et E1031-H1037) avait une forme en pince dont la position pouvait être alternativement ouverte ou fermée. Ainsi cette étude **met en évidence que la mutation « R959W » inhibe** le mouvement de tenaille du site de liaison de protéine et **déplace l'équilibre vers l'état complètement ouvert**.

Il est possible comme cela est rapporté dans ce travail d'obtenir une [correction précise des mutations pathologiques dans les cellules souches pluripotentes induites](#) provenant de patients atteints de la myopathie des ceintures. Ce constat est mis en avant par l'utilisation d'une nouvelle technique qui met en jeu de nouveaux systèmes d'édition d'un gène comme le système dit « transcription activator-like effector nucleases (TALEN), et maintenant le système qui consiste à utiliser **une unique paire** de répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées de nucléotides en l'associant à l'endonucléase [Cas9](#) (=CRISPR/Cas9) pour corriger le cadre de lecture dans un gène défectueux (CRISPR/Cas9). Le travail présenté en détails dans l'article en référence se penche plus précisément sur le cas du gène codant pour la Dysferline.

Les niveaux d'expression de la protéine baptisée [Thrombospondine-1](#) sont révélés dans cette étude comme étant en corrélation totale avec d'une part l'activité des macrophages et d'autre part la progression de la maladie [chez les souris déficientes en Dysferline](#).

**En 2016** une nouvelle approche propose des tests de laboratoire pour détecter une [éventuelle élévation des aminoTransférase](#) permet de mieux identifier **une déficiency en Dysferline**. De nouvelles techniques permettent actuellement comme rapport dans ce travail de nouveaux sites de mutations ponctuelles dont on retrouve l'indication de situation par rapport au portrait-robot de la Dysferline, reflétant la compilation de toutes les mutations actuellement identifiées. Mais en particulier il est rapporté 2 types de délétions concernant les exons 37-38 et/ou 37 à 41 comme cela est indiqué dans l'article en référence ([voir détails dans le travail original.](#)). Les résultats fournis par cette étude, démontrent chez la souris déficiente en Dysferline, qu'une troncation de l'[Annexine de type 6 induit une forme plus grave de dystrophie musculaire](#) qui va se traduire en augmentant la fragilité de la membrane et l'inflammation. On observe alors un profil aggravé de Dysferlinopathie fait il est bien identifié que l'Annexine 6 correspond à une protéine de 68-kDa, qui contient huit séquences répétitives en rapport avec le calcium, tandis que la forme d'Annexine dite A6N32 (A6N32) n'est qu'une protéine de 32-kDa, soit une protéine tronquée fréquemment obtenue par épissage de la forme Annexine 6.

Ce nouveau travail de 2016 reprend la notion que la [Dysferline peut-être dosée à partir d'une quantification au niveau des monocytes](#) et cela semble un marqueur à considérer si on cherche

à diagnostiquer par une voie rapide une possibilité pour qu'un patient soit atteint d'une Dysferlinopathie.

Sur [une étude concernant des patients originaires de Lettonie et de Lituanie](#) il est détecté de nouvelles altérations au niveau de la Calpaïne (c.2288A > G, c.550delA) ; mais également au niveau de la **Dysferline** (c.5028delG, c.4872delG) de la Fukutine (c.135C > T. ; c.826C > A, ; c.826C > A/c.404\_405insT et c.826C > A/c.204\_206delCTC) et de l' Anoctamine (c.191dupA ; Voir détails dans l'article en référence).

Cette nouvelle analyse présente la [Dysferline comme une protéine en interaction avec les entités dites SNAREs](#) (la Syntaxine- 4 et la protéine SNAP-23), ce qui va stimuler la réparation et donc la fusion membranaire de manière sensible à la concentration du calcium cellulaire. Par ailleurs la dynamique de la membrane cellulaire est reprise en détail avec les données les plus récentes en fonction du rôle exacte que [joue la Dysferline au cours de la réparation membranaire](#) après une lésion. (Consulter en particulier le diagramme de la figure 11 dans l'article original qui montre sous forme de plusieurs schémas la progression de la réparation membranaire sous l'influence du calcium). De plus cette autre étude indique que [l'absence de Dysferline va induire une expression de structures baptisées comme étant des héli canaux](#) avec comme base protéique des Connexines-fonctionnelles (présences de diverses isoformes comme Cx40.1, Cx43 et Cx45), au niveau des myotubes humains.

Une lésion de la membrane plasmique et sa réparation est un **processus particulièrement répandu dans les cellules musculaires**. Pour **en vérifier la participation de la Dysferline** cette étude va étudier précisément l'expression des gènes suite à une infection par le parasite *Trypanosoma cruzi*. Les résultats trouvés dans cette étude montrent que le parasite va être capable de moduler l'expression des gènes codant pour diverses protéines [impliquées dans la réparation membranaire comme la Dysferline](#) et cela de manière sensible à la Rapamycine Par ailleurs en 2016 il [est confirmé que la présence de l'Annexine-A5](#) est nécessaire à une **bonne exécution de la réparation membranaire**.

Au cours d'une lésion de la membrane plasmique, les protéines de réparation se localisent au site de la lésion et cela implique une réorganisation de l'actine ce qui va faciliter la réparation de la membrane. Les Annexines de types A1, A2, et A6 vont former une sorte de bouchon de réparation au niveau de la membrane altérée. La Dysferline (DYSF), les protéines MG53, BIN1 et EHD participent au processus de réparation membranaire en formant un attroupement qui s'associe avec le bouchon de réparation. Le PIP2 et les phospholipides chargés négativement, les Phosphatidyl-Sérines (PS) se localisent proche du bouchon de colmatage réalisé à l'emplacement de la lésion membranaire. Ainsi l'étude [en référence retrace l'ensemble de ces étapes](#) ou **la Dysferline** mais aussi principalement **diverses Annexines** jouent un rôle en formant un complexe impliquant **le réseau d'actine sous-membranaire**.

Une [nouvelle fonction pour la Dysferline dans le muscle squelettique](#) avec une analyse des mécanismes pathologiques possibles et des cibles thérapeutiques nouvelles que cela engendre dans les Dysferlinopathies est analysée en détail dans cette étude. Reprise des portraits-robot respectifs **des protéines apparentées à la Dysferline et récapitulation schématique** des zones spécifiques d'interactions avec des partenaires sur la séquence de la Dysferline. Les partenaires sont situés quant à leur zone d'interaction avec la Dysferline sur le portrait de cette protéine ainsi que les principales fonctions actuellement découverte et cela figure sur le



schéma présenté plus haut sur l'identification des partenaires principaux de la Dysferline. (Voir plus haut schéma des partenaires de la Dysferline).

Cette nouvelle analyse a permis [le dépistage de deux mutations dans le gène de la Dysferline](#) avec le méthode dite de capture d'exon et **une analyse de la séquence du cas considéré**. Cette information a été portée dans l'illustration schématique compilant l'ensemble des mutations connues sur la Dysferline. (Voir plus haut schéma des mutations sur la Dysferline).

Progrès et perspectives dans le cadre du [diagnostic des Dysferlinopathie](#), c'est le bilan que propose cet article avec divers détails consultables dans l'article original en référence.

Dans ce récent travail sur la Dysferline il est constaté que la séquence de cette Protéine possède 5 résidus important (**WRRFK**), situé en région C-terminale (résidus 2040-2044) qui sont requis pour permettre une accumulation des **phosphatidylserine (PS)** au [cours de la réparation de la membrane avec participation des macrophages](#). Une illustration dans l'article original indique que cette région se situe en C-terminal au sein de la séquence de la structure de la Dysferline comme présenté chez le modèle animal le poisson zèbre et correspondant chez l'homme à la séquence C-terminale 2020-2080.

On rencontre souvent une dysfonction mitochondriale en relation [avec diverses formes de myopathies myofibrillaires](#), et de plus dans cette nouvelle étude sur les mutations pouvant affecter la Dysferline il est observé une altération de la fonction de [la mitochondrie avec déficience de la chaîne respiratoire](#) suite à une augmentation de la concentration du calcium cytosolique du fait de la déchirure de la membrane et de sa difficulté à être réparée.

Ce travail présente [les progrès et défis dans le diagnostic de la Dysferlinopathie](#). Un tableau récapitulatif donne des informations sur la fréquence de ce phénotype dans la population de référence, en constatant que la Dysferlinopathie est la forme la plus fréquente de LGMD. Le spectre des mutations concernant les [Dysferlinopathies est disponible dans le travail en référence](#) pour une **large cohorte de patients chinois** avec déficit en Dysferline. Un nouvel article confirme que la [quantification de la Dysferline est possible dans les monocytes](#) pour effectuer le dépistage rapide pour déterminer ou non un cas de Dysferlinopathies. Un algorithme est présenté pour le diagnostic de la Dysferlinopathie. La gamme des probabilités de diagnostic sert de guide à classer les individus avec suspicion clinique pour une Dysferlinopathie et pour l'application de la confirmation génétique afin de distinguer les cas de déficit primaire et / ou une diminution secondaire consécutive à la présence d'une autre forme de dystrophie musculaire chez le patient analysé. Un bilan est également fait sur les [caractéristiques hétérogènes des changements par analyse en IRM](#) des muscles de la cuisse chez les patients atteints de Dysferlinopathie dans une autre étude faite dans la même période.

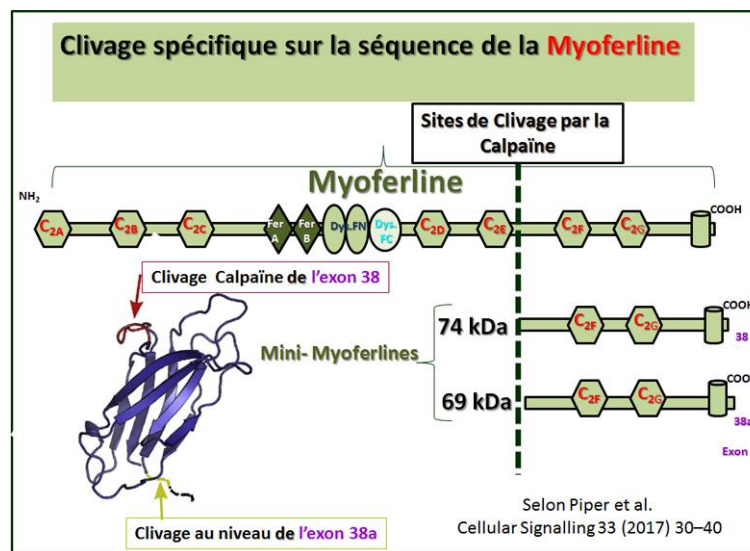
Un **cas particulier de Dystrophie de Miyoshi**. Cette étude démontre en particulier que la détection d'une carence en Dysferline ou d'une réduction marquée au niveau du sarcolemme en utilisant une [détection immunohistochimique est importante pour le diagnostic de la Dysferlinopathie](#). Le cas présenté est celui d'un patient mâle âgé de 37 ans qui présente une faiblesse musculaire dans les muscles du pied. Cette manifestation n'est pas typique de la Myopathie de Miyoshi (faiblesse au niveau du gastrocnémien et du Soléaire) et le patient fut alors diagnostiqué comme ayant une myopathie inflammatoire.

Dans le domaine [des réparations membranaires des cellules](#) une nouvelle revue de ce début d'année 2017 propose une hypothèse originale pour le concept du patch. Une réflexion sur

les contacts **entre les lipides, les protéines et les flux ioniques au niveau d'une altération membranaire.**

La **Dysferline favorise la tubulation** des membranes et [permet de corrélér la biogénèse des tubules T](#) avec la dystrophie musculaire due à la déficience en Dysferline.

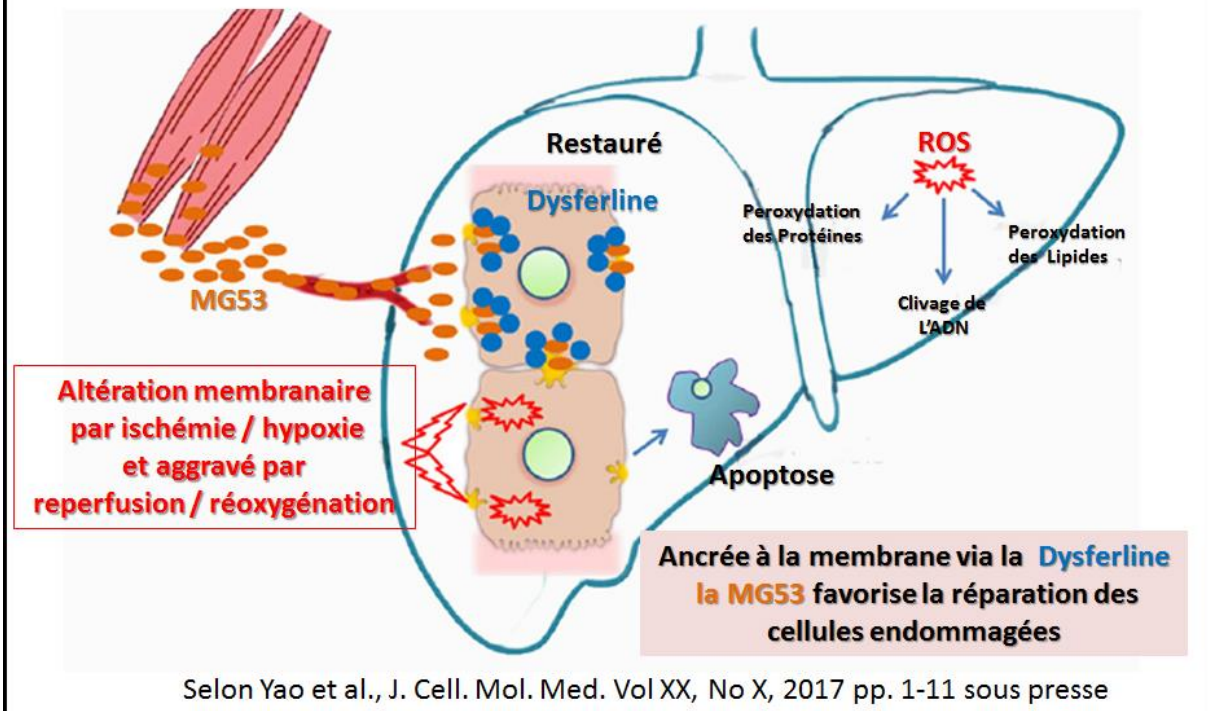
À noter par ailleurs [un bilan sur l' Otoferline](#) qui figure dans une récente revue qui pointe les données récentes et importantes à connaître sur le sujet.



Le [clivage enzymatique de la Myoferline](#) libère un module de double domaine C2 lié à la signalisation ERK. Selon le type de séquence de la Myoferline avec un exon 38 et/ou n exon 08a le clivage par la Calpaïne donne 2 isoforme courte de Myoferline nommée mini-Myoferline de 74 et 69 kDa. Une comparaison des séquences entre Myoferline et Dysferline permet d'aborder la formation comparative de mini-Dysferlines. Un tel clivage permet d'expliquer la présence dans des tumeurs de la forme d'un doublet de la Myoferline en tant que protéines de 240 et de 170 kDa et cela conduit à une augmentation de la phosphorylation pour ERK, Voir plus de détails dans l'article original).

Notons que cette nouvelle analyse **complémentaire en 2017** les données sur l' [Annexe A2 qui lie la mauvaise réparation des myofibrilles avec l'inflammation et le remplacement adipogénique](#) dans un muscle lésé dans le cas de Dysferlinopathie. (**Consulter en particulier le Tableau N°2** récapitulatif des gènes en relation avec l'inflammation et le processus d' adipogénèse). La progression clinique sur une période de 20 ans figure dans une analyse précise pour l'étude chez [une population de patients atteints de Dysferlinopathie](#) et vivant dans une région russe nommée [la république du Daghestan](#). Ce travail permet d'avoir **une évaluation précise de émergence** des [déficits moteurs chez les souris Bla / J déficientes en Dysferline](#) en comparant précisément l'**anatomie musculaire par l'IRM des régions de la jambe et de la hanche** chez ces animaux.

## Ancrage via la **Dysferline** de l'Effets protecteurs de **MG53** sur une membrane cellulaire altérée des hépatocytes

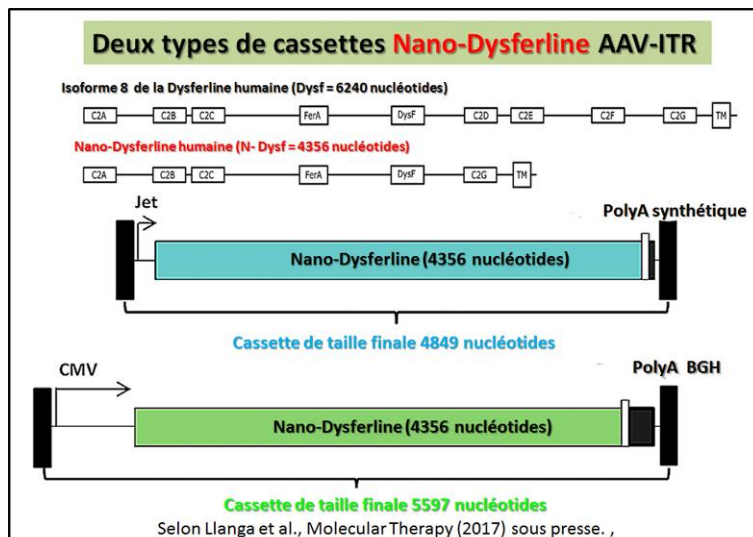


Puis **progressivement en 2017**, un complément d'information concerne la [Dysferline à la membrane cellulaire réduit l'apoptose des hépatocytes](#) induite par une lésion ischémique / reperfusion in vivo et in vitro, en favorisant l'ancrage de la MG53 (Mitsugunine) à la membrane. Un schéma récapitulatif issu de l'article en référence permet de résumer l'entrée du MG53 dans la cellule musculaire et son potentiel rôle dans la restauration de la cellule hépatique.

Une nouvelle analyse présente dans ce document le profil de [la cytokine dans le sérum chez un patient diagnostiqué](#) avec **une Dysferlinopathie**. (Consulter le premier tableau récapitulatif de l'article original sur le caractère clinique de l'atteinte musculaire chez les patients étudiés et le profil des cytokines correspondants dans un second tableau).

Une étude rapporte que le couplage de l'excitation à la [libération du calcium est modulé par la Dysferline](#) (ensemble d'une recherche menée avec des inhibiteurs des récepteur à la ryanodine Ryr dantrolene, tetracaine, S107).

La [dystrophie des ceintures de type 2B](#) et la [dystrophie de Miyoshi](#) sont l'objet de 2 présentations de la pathologie référencée comme une Dysferlinopathie. Un tableau récapitulatif permet de résumer les conditions provoquant de telles myopathies et décrivant les profils musculaires distincts.



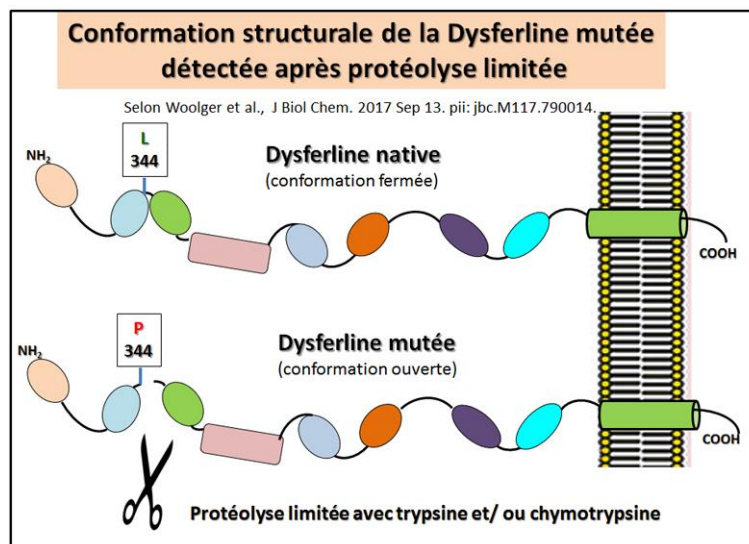
Une forme de synthèse de la Dysferline, la **Nano-Dysferline** conçue par analogie avec la structure de l'isoforme 8 de la Dysferline humaine permet d'**améliorer considérablement la Dysferlinopathie** chez les souris BLA / J. Un [schéma récapitulatif illustre 2 type de cassettes AAV](#) contenant seulement 4356 nucléotides codant pour la Dysferline d'origine pour permettre d'exprimer simplement une portion tronquée de la Dysferline comme cela est décrit en détail dans l'article d'origine et présenté ci-contre dans sa version française.

Cette étude démontre que [possibilité avec certain vecteurs dits de chevauchement](#) de rétablir une version normale de la Dysferline existe et offre une amélioration fonctionnelle à long terme pour la Dysferlinopathie. (Voir plus de détails dans l'article en référence).

De nouveau ce travail indique que le traitement avec la [protéine MG53 humaine recombinante augmente l'intégrité membranaire](#) dans un modèle de souris de la dystrophie des ceintures de type 2B.

Une [posologie intermittente de glucocorticoïdes \(prednisolone\) améliore la réparation et la fonction musculaire](#) chez les souris atteintes de la dystrophie musculaire des ceintures comme le montre cette étude menée chez les modèles murins de **LGMD 2B** et 2C. La prednisone proposée quotidiennement à ces animaux conduit à une réduction des dommages musculaires et des infiltrations fibro-inflammatoires. Cependant, un traitement quotidien avec de la se trouve également corrélé avec une augmentation de l'adipogénèse musculaire et conduit à un remodelage atrophique. À l'inverse, un dosage intermittent de prednisone, fourni seulement une fois par semaine, améliorerait la réparation musculaire et n'a pas provoqué d'atrophie ou d'adipogénèse, traitement qui se trouve alors associée à une amélioration de la fonction musculaire. Ces données indiquent que la fréquence du traitement par un dosage approprié en stéroïdes glucocorticoïdes influe sur le remodelage musculaire dans le cas de dystrophies musculaires non-Duchenne, suggérant un résultat positif associé avec ce dosage des stéroïdes intermittents dans les muscles pathologiques de type **LGMD 2B** et 2C.

Dans une étude **présentée en 2017**, 98,2% des patients d'origine d'Inde, ne présentent pas de Dysferline intacte mais on détecte chez eux une ou plusieurs variantes sur la séquence du gène codant pour la Dysferline. Ils possèdent donc une forte probabilité de prédiction pour un diagnostic de dysferlinopathies. Ce travail indique le développement d'un algorithme prédictif appelé « assistant de diagnostic des LGMD automatisé » (=ALDA) permet d'obtenir des informations sur les sous-types de LGMD (dystrophie des ceintures) possibles en fonction des symptômes cliniques. Il est donc proposé d'utiliser **un dosage des monocytes du sang et d'y associer l'algorithme clinique ALDA**. Cette approche représente un modèle pour un diagnostic précis et rentable. En effet, la collecte d'échantillons de sang de toute l'Inde pour l'analyse des protéines est coûteuse. Notre analyse montre que l'utilisation de l'outil « ALDA » pourrait être une méthode alternative rentable. L'identification de séquences variantes pathogènes pour la dysferline est réalisée par la technique du NGS (next-generation sequencing). C'est la méthode ultime proposée dans ce travail pour diagnostiquer les dysferlinopathies. Ainsi le dosage des monocytes sera utile pour comprendre le phénotype par rapport à l'expression de la protéine dysferline et pourra être également un biomarqueur utile pour les essais cliniques futurs.



Cette étude démontre que la **protéolyse limitée** comme outil pour investir la conformation tertiaire de la dysferline est un **outil efficace**. Cela permet de mieux comprendre les conséquences structurales qu'impose sur la séquence de la Dysferline la présence de la **mutation faux sens L344P**. Une attaque non spécifique avec des protéases comme la trypsine et /ou la chymotrypsine permettent d'isoler des fragments dont l'identification permet de déduire que la Dysferline native est résistante à l'attaque protéolytique dans les conditions décrites dans l'article original. ON en déduit une conformation dite fermée. Par contre la mutation L344P ouvre une zone (conformation ouverte du segment connectant les modules C2B et C2C) et on obtient un clivage spécifique. Un tel scénario est résumé par le schéma récapitulatif présenté ci-dessous en référence à l'article cité.

Une thérapie génique via l'ADN total chez un modèle murin pour la **dystrophie musculaire de la ceinture de type 2B** est nouvellement proposée dans cette étude. Ce travail met en évidence certains des défis d'une approche médiée par les vecteurs de type AAV pour la LGMD2B. La séquence codante de la dysferline est longue de 6,2 kb, mais un vecteur AAV est incapable d'encapsuler des gènes de plus de 5 kb. Par conséquent, des stratégies de vecteur double ou des formes tronquées de dysferline ont été utilisées, ce qui peut réduire l'efficacité

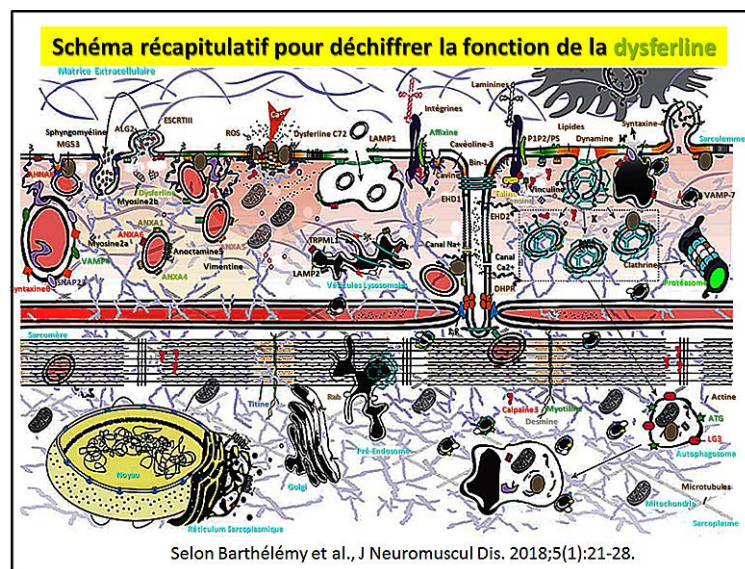
de la thérapie. Ensuite, cette étude a utilisé deux types de plasmides thérapeutiques. Ces **deux plasmides portent l'ADNc du DYSF humain**, la séquence codante totale de 6,2 kb et sont décrits en détail dans l'article référencé.

De [nouvelles mutations sur le gène de la dysferline](#) viennent d'être découvertes de novo chez un patient atteint de myopathie Miyoshi. C'est mutations concernent d'une part l'exon 6 avec la mutation notée (c613C>T) et la mutation située sur l'exon 11 et se traduit par l'altération (c968T>C). Les résidus mutés sont indiqués dans le portrait-robot figurant plus haut et qui compile l'ensemble des mutations connues actuellement.

Les résultats présentés dans ce [travail indiquent que l'ibuprofène peut avoir des effets délétères](#) sur le muscle déficient en dysferline et suggèrent que son utilisation à des doses pharmacologiques devrait être évitée par les **personnes atteintes de dysferlinopathies**.

**En 2018**, il est observé une augmentation du [taux de cholestérol non-HDL qui entraîne une atrophie musculaire](#) et un dysfonctionnement ambulateur chez le modèle murin de la LGMD2B (nombreuses images d'histologies et immunofluorescences).

Bien que l'expression de la dysferline soit régulée à la hausse au cours de la fusion cellulaire, elle semble être indispensable pour ce processus impliquant un rôle indirect et inconnu dans la syncytialisation des trophoblastes. Il est observé une augmentation de l'expression de la dysferline dans le traitement à la forskoline (25 µmol/L) des cellules de choriocarcinome BeWo. Ainsi dans ce travail il est mis en évidence que la fusion des cellules BeWo en présence de forskoline implique [une régulation négative de miR-92a-1-5p qui a pour cible la dysferline](#) et la sous-unité alpha catalytique activée par la cAMP de la protéine kinase.



Parmi les efforts récents qui ont été déployés pour déchiffrer la fonction de la dysferline, une récente revue va faire la lumière sur son implication directe dans le sarcolemme et le processus de réparation membranaire après blessures musculaires. Ces découvertes ont servi de base solide pour concevoir des approches thérapeutiques chez les patients déficients en dysferline. Cette revue a détaillé les différents partenaires et la fonction de la dysferline. Ce travail indique et explique en détail le processus de la réparation du sarcolemme dans des conditions normales et pathologiques. En particulier il y est mis en évidence au niveau des cellules musculaires l'existence d'un véritable ballet de réparation de la membrane du muscle

orchestré par l'intervention de la dysferline. Un [schéma général très complet résume la situation et illustre les divers sites d'intervention de la dysferline](#) dans le processus de réparation de la membrane musculaire.

**En 2018**, dans cette analyse il est indiqué que des [exosomes sériques peuvent restaurer la fonction cellulaire in vitro](#) et être utilisés pour le diagnostic de dysferlinopathie. Les exosomes sont en fait des nanovésicules membraneuses avec diamètres de 50-150nm, qui sont sécrétés par divers types de cellules lors de la fusion de corps multivésiculaires avec la membrane plasmique. De tels exosomes sont connus comme étant des messagers intercellulaires qui peuvent transporter des éléments tels que des protéines, des lipides, des ARNm et des microARN entre les cellules. Ils peuvent ainsi être largement utilisés pour le diagnostic et pour la mise en place de stratégies thérapeutique. Ce travail apporte les preuves que des exosomes issus de cellules du muscle exprimant la dysferline ou circulant dans le sérum possèdent alors la dysferline intacte et peuvent être utiles pour traiter la dysferlinopathie.

Dans ce travail, c'est un effet promoteur [pour l'halofuginone](#) qui est rapportée comme ayant un effet sur la réparation de la membrane et une relation spécifique avec la synaptotagmin-7 dans les cellules musculaires de souris déficiente en dysferline. En fait, il est observé que [l'on a une expression stimulée de la sytnaptotagmin-7](#) qui peut alors compenser l'absence de dysferline au moins en ce qui concerne la réparation de la membrane après la lésion.

Dans ce **nouveau travail de 2018** il s'agit de la découverte d'une **nouvelle mutation sur le gène codant pour la dysferline** qui se localise à la position (c.5392G > A) et se traduit en fait par la mutation qui concerne le changement suivant faux sens pour le [résidu acide glutamique 1798 en lysine](#). Cela est différent de la mutation proche qui concernait la séquence suivant le résidu glutamique 1766 pour laquelle la mutation se soldait par une terminaison de séquence et donc une séquence finale plus courte de la dysferline. L'illustration contenant les informations de mutations au long de la séquence de la dysferline qui est présentée plus haut intègre maintenant toutes ces informations.

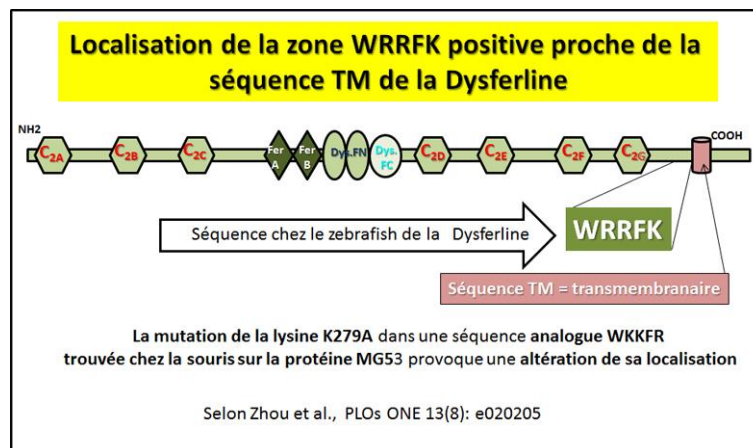
Dans cette nouvelle étude il est déterminé que le [diltiazem](#) (Voir définition et formule) améliore les propriétés contractiles du muscle squelettique chez les souris BLAJ déficientes en dysferline, [mais ne réduit pas les dommages musculaires induits](#) par la contraction.

Par ailleurs ce travail montre que le séquençage du gène permet d'identifier une nouvelle mutation de la dysferline chez une famille avec des porteurs hétérozygotes paucisymptomatiques. Cela provoque [une terminaison anticipée de la séquence de la dysferline pour la position p.Tyr1433Ter](#). Cette mutation est intégrée dans la compilation des mutations de la dysferline sur fond jaune.

Au cours de cette étude il est de nouveau bien indiqué que [le diltiazem](#) améliore les propriétés contractiles du muscle squelettique chez les souris BLAJ déficientes en dysferline, mais cela [ne réduit pas les dommages musculaires induits par la contraction](#).

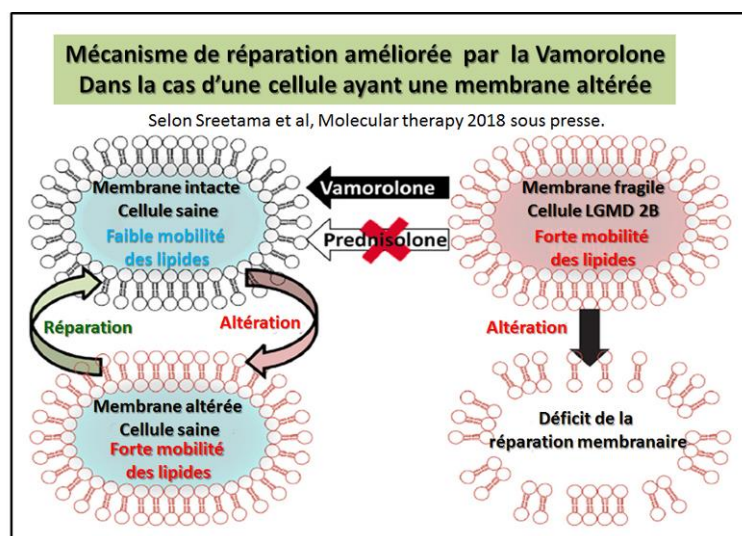
Ce travail porte sur la Dystrophie musculaire des ceintures de type 2B. L'étude rapporte une [cause inhabituelle de faiblesse musculaire proximale chez des patients originaires d'Arabie Saoudite](#). Les dystrophies musculaires de la ceinture comme la déficience en dysferline semble avoir comme perspective un original traitement dans un avenir proche qui semble poindre à l'horizon. Le bilan dressé dans cette étude est un [début d'espoir sérieux pour traiter cette pathologie](#). Le domaine dit .FerA est un domaine de regroupement à quatre hélices

s'associant à la membrane dans la famille des protéines de type Ferline et cela indique des relations spécifiques avec des protéines spécialisées dans la fusion membranaire. Cette étude concerne donc une [approche plus approfondie de cette structure à 4 hélices parallèles FerA](#)



Dans ce travail c'est une région particulière qui se révèle comme une suite d'acides aminés portant de multiples charges positives (WRRFK et WKKFR) que l'on va définir comme [capable de réguler le ciblage membranaire de la dysferline et du MG53](#). Une illustration indique la localisation de cette séquence sur la dysferline et résume le fait qu'un simple échange entre une lysine et une Alanine va provoquer une altération du processus de localisation membranaire en particulier avec la protéine MG53. La représentation jointe permet de compiler ces données.

Il est possible d'obtenir [une stabilisation de la membrane en utilisant un stéroïde modifié](#). Cela procure au médecin une offre nouvelle d'une thérapie potentielle pour la dystrophie musculaire due au déficit en dysferline. Les cellules musculaires saines montrent une faible mobilité lipidique au repos et les lésions entraînent une augmentation de la mobilité des lipides.



Cette augmentation est inversé par la machine de réparation de la membrane cellulaire endogène, résultant en une réparation efficace de la membrane cellulaire des cellules blessées



mais saines. Le manque de dysferline est associé à une augmentation de la mobilité des lipides dans la membrane cellulaire LGMD2BCe phénomène est encore aggravé par les déchirures membranaires. Un traitement à la prednisolone va conduire progressivement à un échec de réparation de la membrane de ces cellules. En revanche, comme le démontre ce travail et comme le résume l'illustration ci-contre, le traitement à la **vamorolone** ([voir formule](#)) stabilise la membrane cellulaire musculaire déficiente en dysferline ce qui permet une réparation efficace de la membrane des cellules altérées.

Ce travail rapporte un nouveau saut d'exon qui permet d'obtenir un modèle de souris mutante Dysf-Missense. Il s'agit d'une mutation faux-sens dans l'exon 38 par analogie avec un patient humain cliniquement pertinent atteint d'une dysferlinopathie qui présente alors une variante (DYSFp.Leu1341Pro). Cette [mutation ciblée induit toutes les caractéristiques de la dysferlinopathie faux-sens](#), y compris un schéma dystrophique progressif, la formation d'amyloïde et des défauts de réparation de la membrane.

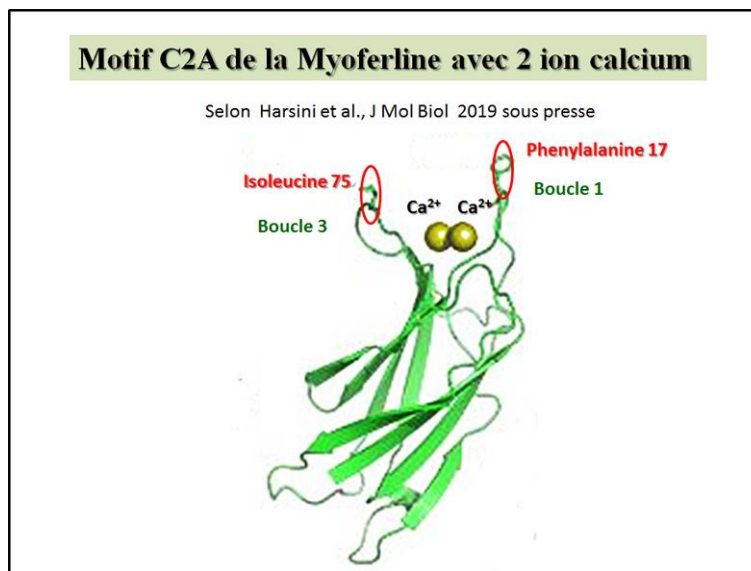
Ce travail rapporte une [récente identification de nouvelles cibles de saut d'exon à médiation antisens dans le gène DYSF](#) qui est utile pour **le traitement thérapeutique de la dysferlinopathie**. Dans le détail il s'agit du saut pour un passage de l'**exon 21** (c.1958delG) à l'**exon 28** (c.2997 G>T) ; (voir les explications et schéma dans l'article original en référence).

Une [carte thermique des différents muscles permet de délimiter les empreintes ponctuelles positives et négatives dans la dysferlinopathie](#). La durée de la maladie est liée à l'infiltration des muscles. La mesure dite MFM-D1 ((motor function measure dimension 1= dimension 1 de la mesure de la fonction motrice) diminue avec une infiltration plus importante au niveau du triceps et du sartorius. La mesure selon l'échelle de Rankin mRS (modified Rankin scale) est liée à l'infiltration de vastus median, du gracilis, de l'infraspinatus et du sartorius. En discussion dans cet article, la dysferlinopathie montre un schéma d'IRM musculaire reconnaissable. L'infiltration de fibroadiposes dans des muscles spécifiques de la cuisse et du membre supérieur semble être un marqueur important de la progression de la maladie. Ces données sur la durée de la maladie et l'invalidité liée à la dysferlinopathie peuvent ainsi être décrites par imagerie musculaire à l'aide de cartes thermiques du muscle.

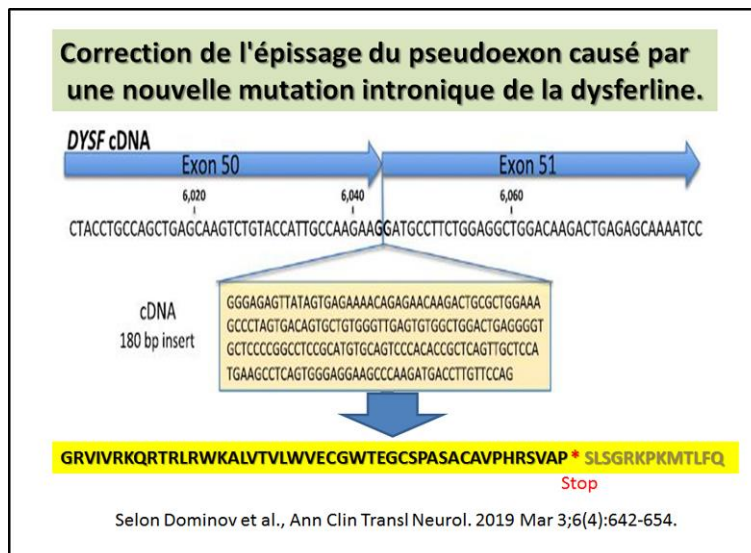
L'analyse globale de l'[expression protéique dans les tissus musculaires de patients atteints de dermatomyosite \(DM\) / polymyose \(PM\)](#) a mis en évidence une association entre la dysferline et l'antigène leucocytaire humain. Cette étude permet d'envisager de nouvelles perspectives au sujet de **l'implication de la Dysferline chez ces patients**. Cette étude a révélé que les protéines dysrégulées impliquées dans des processus biologiques communs sont spécifiques provenant des échantillons de patients DM / PM. La DYSF est régulée à la hausse et joue alors un rôle potentiel avec celui de HLA-A et de MCP-1 dans l'infiltration inflammatoire de cellules musculaires et provoquent des dommages musculaires au cours du développement de la pathologie chez ces patients DM / PM.

Une [localisation membranaire anormale de l'isoforme  \$\alpha 2\$  de la Na, K-ATPase au niveau du muscle soleus de la souris déficientes en dysferline](#) est décrite en détail dans cette approche originale. En fait on remarque que la densité de distribution membranaire de l'isoforme  $\alpha 2$  de la Na, K-ATPase est réduite, mais que le niveau de l'ARNm correspondant est resté inchangé. On peut donc supposer que des membranes présentent une localisation anormale de l'isoforme  $\alpha 2$  de la Na, K-ATPase résultant d'un **remodelage adaptatif des muscles squelettiques dans des conditions de dysfonctionnement moteur chronique**.

Une déficience en dysferline présente selon ce travail un [impact plus important sur la fonction des muscles lents que celle des muscles rapides](#) chez les souris BLAJ âgées **qui présentent une déficience en Dysferline**. Cette identification de nouvelles différences d'impact de la déficience en dysferline sur les muscles à contraction lente par rapport aux muscles dits rapides souligne qu'il est important d'évaluer les effets spécifiques du type de myofibre afin de **fournir des informations cruciales sur les mécanismes responsables de la perte de fonction dans les dysferlinopathies**. Cet aspect de la pathologie est essentiel pour le développement de futures thérapies cliniques ciblées.



**En 2019**, dans ce travail il est présenté des [données précises sur les bases structurales de l'activité de liaison membranaire](#) qui se révèlent distinctes **comparativement au niveau des domaines homologues C2A de la Myoferline et de la Dysferline**. Pour la première fois la structure cristalline aux rayons X de la résolution de la portion C2A de la Myoferline humaine est indiquée avec une résolution à 1,9 Angstrom. Cette structure C2A de la Myoferline est liée à deux cations divalents en comparaison de celle de la dysferline dans sa structure 3D et pour ses activités de liaison membranaire. On peut alors constater que tandis que la dysferline par son motif C2A se lie avec les membranes de manière dépendante du calcium, ce processus de liaison au calcium était l'étape cinétique limitante pour ce qui concerne la vitesse pour cette interaction. Dans le cas de la Myoferline et de son motif C2A, il se lie avec deux ions calcium avec une affinité trois fois inférieure à celle du motif C2A de la dysferline C2A et étonnamment, la Myoferline par son motif C2A ne se lie que marginalement à des mélanges de phospholipides membranaires mais présente une liaison avec une fraction élevée de phosphatidylsérine. Un schéma issu de cette étude présente pour un seul motif C2A de la Myoferline **l'ancrage putatif à la membrane des résidus Phe-17 et Ile-75 avec une association de 2 ions calcium**.



Ce nouveau travail présente une [correction de l'épissage du pseudoexon causé par une nouvelle mutation intronique de la dysferline](#). On trouve une insertion de 180 paires de bases qui se situent entre l'exon 50 et l'exon 51. On va introduire un pseudoexon dit PE50.1 pour obtenir une Dysferline qui va présenter une insertion de 46 résidus qui vont se traduire par une séquence terminée par un codon stop. On désigne ce pseudoexon comme PE50.1 (c 5668-824 C>T). Une illustration directement issue de l'article en référence donne la séquence de cette insertion.

La séquence terminée avec un codon stop (indiqué par une étoile \*) est la suivante

GRVIVRKQRTRLRWKALVTVLWVECGWTEGCSPASACAVPHRSVAP \*  
 SLSGRKPKMTLFQ

Les **progéniteurs fibroadipogéniques** sont responsables de [la perte musculaire observée dans la dystrophie musculaire de la ceinture des membres de type 2B \(dysferlinopathie\)](#).

Dans ce travail il est observé qu'il existe bien des membranes avec [une localisation anormale de l'isoforme  \$\alpha 2\$  de la Na, K-ATPase](#) résultant du remodelage adaptatif des muscles squelettiques dans des conditions de dysfonctionnement moteur chronique **en cas de déficience en Dysferline**.

Dans cette étude il est rapporté [qu'une carence en dysferline modifie le métabolisme des lipides](#) et **remodèle le lipidome du muscle squelettique chez la souris**. Voir dans l'article en référence dans la partie B de la figure 7 la proposition pour la cascade de signalisation conduisant au remodelage observé pour obtenir une molécule sphingolipidique.

Dans cette étude il s'agit de proposer un [nouveau protocole qui permettrait une régénération plus rapide associée](#) à une expression élevée de [Fam65b](#) et de [Hdac6](#) chez la souris **déficiente en dysferline**, selon les données qui ont été observées dans le travail en référence. De tels résultats nécessitent **cependant une plus grande attention pour définir leur pertinence** dans le mécanisme de la maladie.

Il s'agit ici d'un [criblage phénotypique de médicaments pour traiter la Dysferlinopathie](#). En particulier il est proposé d'utiliser des cellules souches pluripotentes induites en provenance du patient.

Le travail indiqué concerne les [leçons clinicogénétiques obtenues à partir des analyses cliniques de 370 patients](#) atteints de dystrophie autosomique récessive musculaire des ceintures de type Dysferlinopathie.

**En 2019, l'hypertrophie musculaire fonctionnelle** due à une [augmentation du facteur de croissance IGF-1 analogue à l'insuline ne nécessite pas de dysferline](#) pour agir sur le muscle **comme le démontre cette récente analyse** réalisée chez une souris dite « **dysferline-nulle** » (Dysf<sup>-/-</sup>).

Le [losartan](#), un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II, [aggrave les dommages musculaires et provoque une faible activité hypotensive](#) dans un **modèle murin sans dysferline** de la dystrophie musculaire des ceintures dite de type 2B (LGMD2B).

Cette nouvelle analyses consiste en une mise à jour sur l'ensemble connu [actuellement de la protéomique du muscle squelettique](#), une identification de 44 protéines avec un taux d'expression toujours différent **entre un profil de dysferlinopathie et un contrôle sain**. En bilan selon les analyses en Western blot les résultats indiquent après une spectrométrie de masse par chromatographie liquide que 26 protéines sont exprimées différemment. Le Western blot d'un extrait musculaire (après une électrophorèse en double dimension), révèle que le type de créatine kinase M, l'anhydrase carbonique III (spécifique du muscle) et la desmine étaient significativement surexprimés dans la dysferlinopathie musculaire. De plus, quatre protéines (chaîne légère de la myosine 1/3, squelette) l'isoforme musculaire ; lamine A / C; l' ankyrine avec le domaine 2 dupliqué; et facteur d'initiation de la traduction eucaryote 5A-1) étaient élevés de manière inconsistante dans les divers échantillons de dysferlinopathies. Ces informations indiquent l'utilité d'un biomarqueur classique (GAPDH) et ont récemment permis d'identifier l'expression altérée de protéines dans les muscles squelettiques de la dysferlinopathie les patients.

Il est question dans ce travail d'un [aperçu en forme de bilan sur la famille des Ferlines](#). En particulier dans le domaine de l'analyse précise de la membrane en rapport **avec la biologie et la mise en place du cancer**.

Cette analyse porte sur les implications de la [dysferline dans le processus du contrôle des dommages causés par les cardiomyocytes](#) dans l'insuffisance cardiaque et le rôle important du sarcolemme. (voir le schéma didactique pour justifier ce rôle de la dysferline au sein du sarcolemme cardiaque).

Cette étude concerne les profils d'identification des 2,6-disubstituées-3H-imidazo [4,5-b] pyridines **en tant qu'agents thérapeutiques à utiliser chez des patients** atteints de dysferlinopathies [par criblage phénotypique sur des cellules souches de types iPSCs dérivées d'un patient](#).

Ce récent travail porte sur un nouvel aperçu de mise à jour [sur la réelle accumulation de lipides dans le muscle squelettique](#) chez des souris déficientes en dysferline.

Cette analyse porte sur un [dosage immunologique simple et rapide qui permet de prédire un forte probabilité de l'existence d'une dysferlinopathie](#) à partir d'une observation dans le détail un prélèvement de sanguin périphérique. Ainsi dans cette étude il a été mis au point un nouveau test immunologique robuste pour la détection de la dysferline dans les neutrophiles qui ne nécessite qu'une goutte de sang. Ce test résout les problèmes de stockage et de manipulation des échantillons, ce qui suggère une méthode excellente permettant comme un premier dépistage rapide et peu coûteux des mutations de la dysferline ( DYSF). Ce test non quantitatif relativement simple a le potentiel d'être applicable dans des centres de prestations disposant de ressources limitées, ce qui va contribuer à des investigations diagnostiques sur les dysferlinopathies plus facile à mettre en oeuvre.

Cette autre analyse porte sur la variabilité génétique chez les patients iraniens atteints de dystrophie musculaire des ceintures de type 2B (LGMD2B). Cela démontre la présence d'un [effet fondateur pour l'évolution de la pathologie LGMD2B](#).

Cette analyse correspond à un ensemble des [résultats radiologiques chez des frères et soeurs présentant une mutation de la dysferline](#) avec des différences de phénotype.

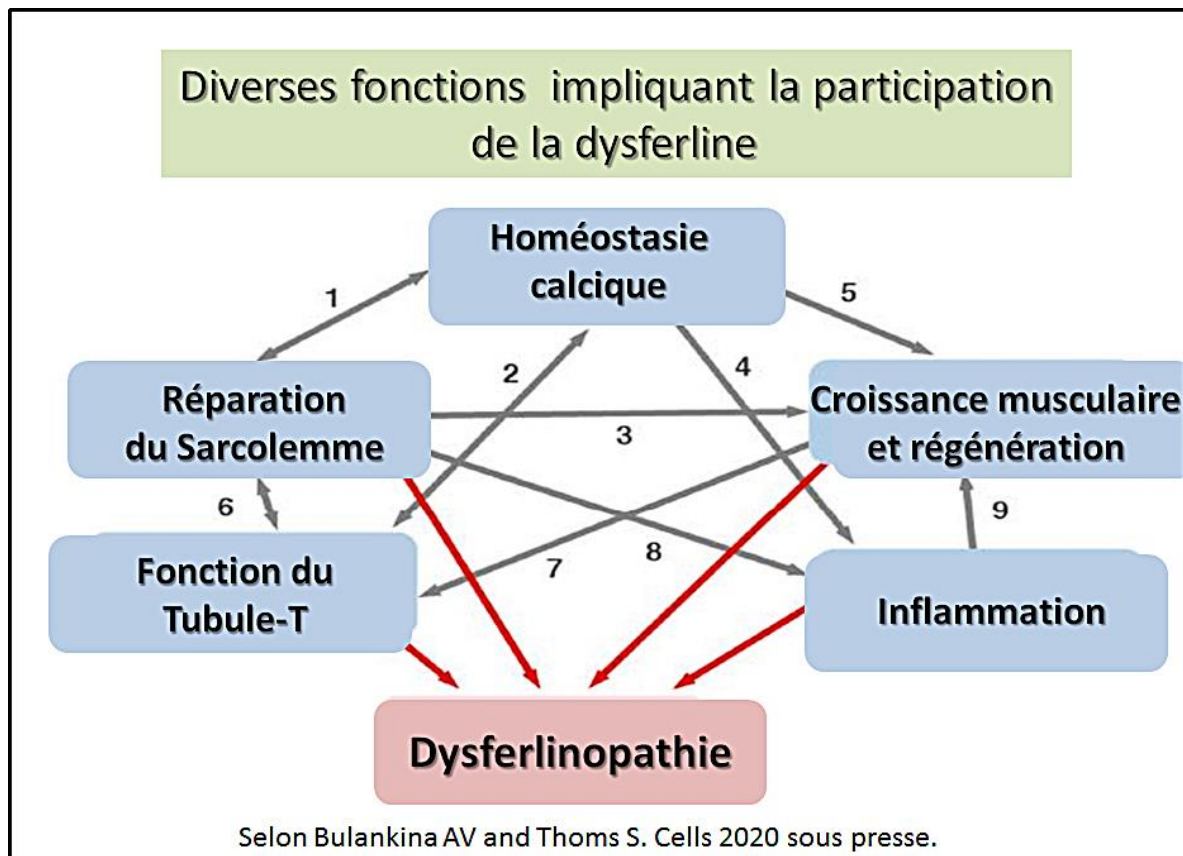
Dans ce travail il est indiqué l'existence de [défauts de l'incorporation de G-actine dans les filaments des myoblastes](#) dérivés de la dysferlinopathie et ces derniers sont restaurés par la présence des domaines C2 de la Dysferline.

La thérapie Génique qui fait appel à [des plasmides chez la souris déficiente en dysferline](#) est rapportée en détail dans l'article en référence.

Une analyse précise de la technique du [saut d'exon en employant la procédure des exons anti-sens dans le cadre de la dysferlinopathie](#) est ici décrite avec comme source cellulaire les cellules du patient déficient en dysferline.

**En 2020**, l'approche dans ce travail consiste à étudier [la fonction d'un fuseau musculaire altérée](#) dans les modèles murins de dystrophie musculaire en particulier dans le **cas d'une déficience en dysferline**.

L'activation du [complexe AMPK favorise la réparation du sarcolemmal](#) dans le cas d'une dysferlinopathie. En utilisant diverses versions courte de l'AMPK , ce travail permet une meilleure définition de la zone préférentielle pour une interaction avec la dysferline. En utilisant diverses construction plasmidique et comme modèle animal le poisson zebre la relation dysferline et AMPK est ainsi mieux définie.

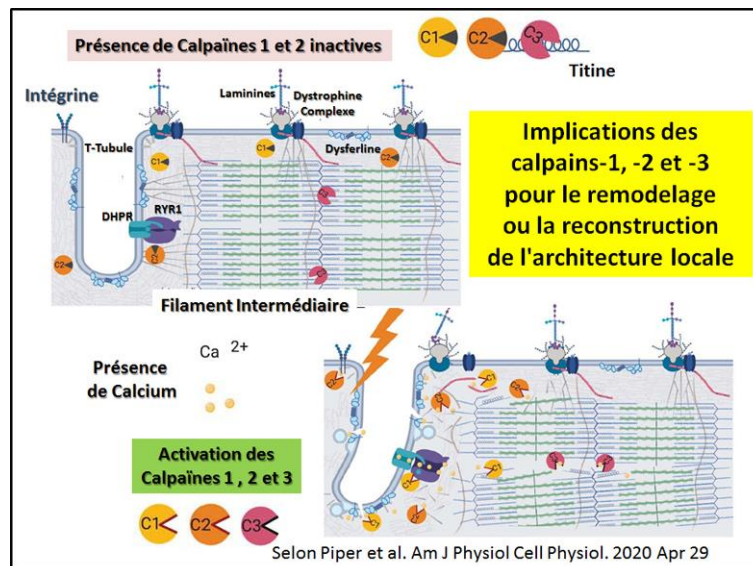


La présente revue porte sur un récapitulatif des connaissances sur [la famille des diverses Ferlines chez les vertébrés](#) et les fonctions variées qu'elles y exercent. On y trouve un récapitulatif des diverses formes de ferlines avec un ensemble de portraits robots dans lesquels figurent les différents domaines connus de la dysferline par exemple. Puis un diagramme très simple indique les diverses fonctions qui impliquent la participation de la dysferline dans les tissus où elle s'exprime comme cela est traduit et présenté en français ci-contre. Plus de détails dans l'article en référence). Ce schéma récapitule l'ensemble des dysfonctionnements d'un ou plusieurs aspects qui contribuent à la pathologie connue sous le terme de dysferlinopathies (flèches rouges). On y distingue les 9 points suivants : (1) Une réparation altérée du sarcolemme qui entraîne une homéostasie du Calcium et à son tour pourrait être affectée par la compartimentation intracellulaire du calcium et un impact sur la signalisation ; (2) Le système des tubules en T qui est nécessaire pour maintenir l'homéostasie calcique et pourrait à son tour être affecté par des anomalies dans la signalisation du calcium ; (3) des déficits dans la réparation du sarcolemme et du système de tubule en T qui peut entraîner la mort de myofibres endommagés et favoriser les cycles de régénération musculaire. Il y a alors fuite du calcium contenu dans les fibres musculaires qui peut modifier les propriétés de la niche régénérative. ; (4) Des changements de la compartimentation du calcium et une signalisation dans les myofibres qui peuvent entraîner une dérégulation, par exemple, des sécrétions de cytokines et des réponses inflammatoires prolongées. ; (5) Une dérégulation de l'homéostasie calcique qui peut entraîner la mort des myofibres en favorisant les cycles de régénération musculaire ; (6) La réparation du sarcolemme peut dépendre de la fonction du système T-tubule en tant que réservoir de membrane et ces derniers affectent la fonction du système T-tubule via des changements dans l'homéostasie calcique ; (7) La fonction du système des tubules en T qui peut être affectée par des anomalies de structure apparaissant lors de la régénération musculaire déficiente en dysferline. ; (8) Un dysfonctionnement du sarcolemme au niveau de la réparation qui améliore

la fuite des molécules associées aux dommages, par exemple l'annexine A2, favorisant ainsi l'inflammation, (9) Une inflammation prolongée qui peut entraîner des cycles de régénération incomplets et pro-inflammatoires de la signalisation musculaire qui peut inhiber la myogenèse.

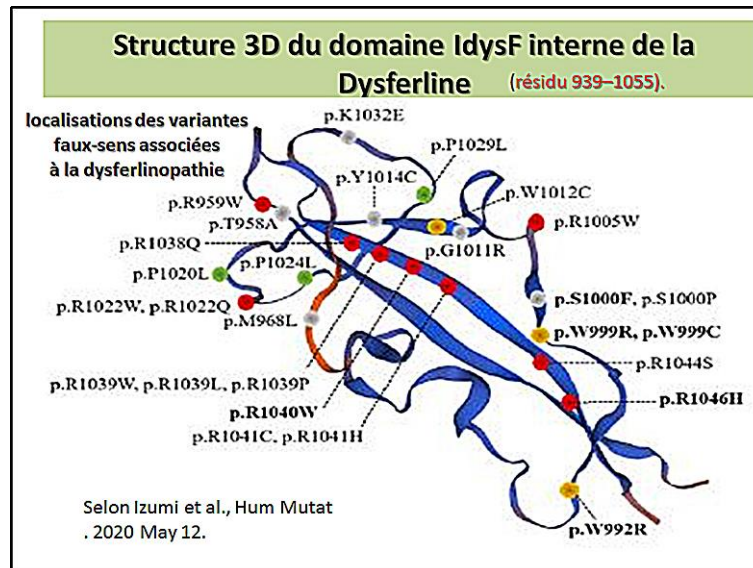
Ce rapport démontre de façon précise le rôle [des domaines FerA de fusion membranaire](#) au niveau de la dysferline qui sont ainsi capable d'améliorer la transduction des vecteurs viraux adéno-associés.

Les myofibres [déficientes en expression des connexines 43 et 45 protègent les muscles squelettiques](#) et leurs dysfonctionnements systémiques favorisés par une mutation dysferline chez la souris .



La perte d'activité des [calpaïnes-1 et -2 empêche la réparation des altérations de la membrane plasmique](#), mais pas celle des petits pores, et induit une dystrophie musculaire sévère. Cette étude montre dans un diagramme simple l'implication des calpaïnes et leurs activités respectives dans le remodelage et la régénération de la membrane du muscle. Une illustration issue de l'article en référence resume la situation comme montré ci-dessous.

Selon cette publication [les effets de l'entraînement concentrique et excentrique](#) sur les muscles des modèles murins de dystrophie musculaire associée à la dysferline. Sont mieux identifiés et des conseils sur leur emplois sont ainsi présentés.



Une meilleure [identification du profil génétique de la dysferlinopathie](#) est présentée ici suite à une étude sur une cohorte de 209 cas: avec une relation entre génotype- et phénotype et cela permet le ciblage « d' un hotspot » sur le domaine DysF interne de la dysferline. Une illustration présente dans l'article en référence indique la position de l'ensemble des altérations de séquences présentes dans la structure 3D de cette portion de la dysferline comme cela est rapporté ci-contre. Cette structure 3D du domaine IdysF interne est constituée de deux brins  $\beta$  antiparallèles (résidu 939–1055). Les localisations des variantes faux-sens associées à la dysferlinopathie dans ce domaine y sont indiquées. Parmi celles-ci, les variantes identifiées **dans cette cohorte sont en gras**.

Cette étude porte sur les rôles contrastés de la [Dysferline pendant la progression tumorale dans le carcinome à cellules rénales](#). Il est en particulier observé que l'ARNm de la dysferline (DYSF) et l'expression des protéines associées sont impliqués de manière opposée dans la progression tumorale des cellules renale à carcinome. . Ainsi la DYSF pourrait être utilisé comme un biomarqueur pronostique pour prédire la survie des patients atteints de ccRCC.

Cette nouvelle étude confirme avec de nouveaux détails que la [N-acétylcystéine réduit le stress oxydatif des muscles squelettiques](#) et améliore la force de préhension des souris Bla / J déficientes en Dysferline. Il est également confirmé que la dysferline relie le [couplage excitation-contraction à la structure et au maintien du système tubulaire transverse-axial cardiaque](#).: Cette étude démontre que la dysferline, une protéine à domaines multiples C2, se localise dans le système T-Tubule des muscles squelettiques et cardiaques. Dans le muscle squelettique, la dysferline est connue pour jouer un rôle dans la réparation des membranes ainsi que dans la biogenèse et l'entretien des tubules T. Ceci est confirmé par des analyses de colocalisation en fluorescence de la dysferline dans de telles structures.

Au sujet de cet article, il a été démontré par le passé que le déficit en TMEM16E est responsable de la dystrophie musculaire des ceintures humaines LGMD2L. Ce travail permet [de constater que TMEM16E endogène est co-localisé](#) avec la cavéoline-3 au niveau des compartiments vésiculaires cytoplasmiques dans un myotube de cellules C2C12 (myotube C2C12) sans former de complexe moléculaire. En revanche, un myotube de cellules GREG myoblastiques murines déficientes en dysferline (GREG myotube) présente non seulement une co-localisation mais aussi une association constitutive de la cavéoline-3 avec le



TMEM16E. Les myotubes GREG ont également présenté une association constitutive de TMEM16E avec DHPR $\alpha$ , protéines qui résident dans différents compartiments membranaires, indiquant un contact accru des différents compartiments membranaires vésiculaires. Ces résultats suggèrent qu'une fixation dynamique de différents compartiments membranaires pourrait représenter un processus de réparation des dommages membranaires déformés en l'absence de dysferline.

Ce travail porte sur la [description du blocage des hémicanaux ce qui normalise le sort de différenciation des myoblastes](#) et les caractéristiques des muscles squelettiques des souris déficientes en dysferline. Les dysferlinopathies sont en effet des dystrophies musculaires causées par des mutations dans le gène codant pour la dysferline, une protéine pertinente pour la réparation et le trafic membranaires. Les myofibres de souris blAJ [traitées à la boldine](#) ont également montré une forte immunoréactivité de type dysferline. Ces résultats révèlent que le dysfonctionnement musculaire résulte d'un mécanisme physiopathologique déclenché par la dysferline mutée et les hémicanaux de connexine en aval sont alors exprimés de novo et conduisent à une réduction drastique de la myogenèse et favorisent les lésions musculaires. Ainsi, la boldine pourrait représenter une opportunité thérapeutique pour traiter les dysferlinopathies.

Cette analyse indique que [l'annexine A2 intervient dans l'accumulation de dysferline](#) et la réparation de la membrane des cellules musculaires. Il est constaté que l'augmentation du calcium cytosolique déclenchée par une blessure provoque la liaison d'AnxA2 à la dysferline. Un schéma didactique présenté en figure N°5 de l'article en référence résume la situation.

Cette étude porte sur les lésions de reperfusion ischémiques [provoquent un remodelage ventriculaire gauche indésirable dans les cœurs déficients en dysferline](#) par une voie qui implique une signalisation dépendante de la protéine TIRAP. Comme la Dysferlin qui est une protéine qui facilite la réparation membranaire en favorisant le rescellement membranaire et bien que des études antérieures aient montré que les cœurs de souris déficients en dysferline (Dysf (- / -)) ont une récupération altérée d'une lésion d'ischémie / reperfusion aiguë (I / R) ex vivo, le rôle de la dysferline est envisagée dans ce travail selon une autre approche. En effet, des études ultérieures utilisant du Poloxamer 188 (P188), un réactif de rescellement de membrane, ont démontré que le P188 n'atténuait pas l'inflammation ni n'empêchait le remodelage indésirable du VG chez les souris Dysf - / - suite à une lésion I / R. Considérées ensemble, ces études révèlent un rôle jusque-là méconnu de l'importance de l'étanchéité de la membrane et de la résolution de l'inflammation après une lésion myocardique.

**En 2020**, dans cette étude, il est question [du traitement par galectine-1 qui va améliorer le potentiel myogénique](#) et la **réparation membranaire dans les modèles déficients en dysferline**. Il est connu que la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B (LGMD2B) est causée par des mutations dans le gène de la dysferline, entraînant une dysferline non fonctionnelle, et de ce fait absente de la membrane musculaire. Une utilisation de la galectine-1 humaine recombinante (rHsGal-1) pour traiter cette absence de dysferline est rapportée ici avec des améliorations évidentes dans le muscle.

Cet article rapporte l'historique sur une femme de 18 ans présentant une faiblesse progressive des membres, une créatine kinase sérique élevée persistante, des lésions myogéniques en électromyographie et un déficit en dysferline lors d'une biopsie musculaire. **Un séquençage supplémentaire de nouvelle génération (NGS= next-generation sequencing) a révélé un variant** hétérozygote composé dans le gène de la dysferline (DYSF), y compris un nouveau

variant de décalage de cadre de c.4010delT. [Le patient a reçu un diagnostic de LGMD2B cliniquement et génétiquement.](#) **La lévocarnitine orale et la coenzyme Q10 ont été prescrites** au patient. Après des traitements symptomatiques pendant 1 semaine, les symptômes du patient ne se sont pas améliorés. La technique du séquençage NGS pourrait être un outil utile pour le diagnostic de LGMD. **Une nouvelle variante de c.4010delT dans la séquence de la DYSF a été identifiée dans ce cas, ce qui élargit le spectre génétique de LGMD2B.**

La **protéine baptisée Fer1L5**, qui est [un homologue de Dysferline présent dans les vésicules se trouve impliquée dans la fusion et la réparation membranaire des myoblastes C2C12](#). Il est déjà connu que des mutations dans les gènes de la dysferline et de l'otoferline provoquent des maladies héréditaires qui se traduisent par une dystrophie musculaire et une surdité chez l'homme, respectivement. Dans ce travail l'étude porte sur l'expression de la Fer1L5 qui a été fortement observée au niveau de la membrane de fusion des myoblastes et son niveau d'expression augmente progressivement aux stades précoces de la formation du myotube multi nucléé. Des défauts de fusion ont été observés dans les cellules C2C12 déficientes en Fer1L5. La protéine Fer1L5 montre une altération pour le processus de réparation de la membrane. Ces données prouvent que Fer1L5 est impliqué dans l'alignement des myotubes proches les uns des autres pour la fusion membrane-membrane afin d'augmenter la masse musculaire pendant la contraction et durant le développement musculaire. Ces données sur la protéine Fer1L5 seront d'une grande importance dans la recherche sur la dysferlinopathie dans un proche avenir.

Une [nouvelle information dans cet article sur des variantes nulles due la dysferline \(DYSF\)](#) entraînent **l'apparition précoce des symptômes**. La dysferlinopathie est l'une des myopathies génétiques les plus courantes en Corée. Plusieurs études ont rapporté les caractéristiques cliniques et génétiques de patients coréens atteints de dysferlinopathie. Cependant, il n'y a pas eu d'étude à grande échelle pour analyser la relation entre son génotype et son phénotype. Pour clarifier la corrélation génotype-phénotype, il a été étudié les spectres cliniques et génétiques de la dysferlinopathie **chez 101 patients de Corée provenant de 96 familles non apparentées**. Les résultats sont présentés en détail dans l'article en référence.

Cette analyse permet de donner une preuve directe que [les mutations dans le domaine C2A de la dysferline inhibent le processus d'un regroupement lipidique](#). En effet c'est une étape clé dans la réparation régulée par la dysferline qu'est la liaison du domaine C2A à la membrane lipidique lors de l'augmentation du calcium intracellulaire. Dans ce travail il est présenté une comparaison entre la dysferline de type sauvage C2A et une dysferline avec une mutation concernant les résidus acides aspartiques conservés dans les boucles de liaison de ce domaine. Pour identifier à la fois la géométrie et la réorientation des lipides de la membrane cellulaire, dans ce travail il est appliqué la spectroscopie vibrationnelle de génération de fréquence somme (SFG) et cette méthodologie est alors couplée à des spectres SFG simulés pour observer et quantifier l'interaction avec une membrane cellulaire modèle composée de phosphatidylsérine et de phosphatidylcholine. En conclusion cette étude met en évidence les capacités du SFG à sonder avec beaucoup de détails les mutations biologiques dans les protéines aux interfaces de la membrane cellulaire.

Une nouvelle mutation sur le [gène codant pour la dysferline chez un mâle philippin atteint de myopathie de Miyoshi](#) se trouve nouvellement rapporté dans ce travail. Ce patient était un homme de 23 ans, philippin, qui présentait depuis 6 ans des antécédents de faiblesse qui s'aggravait progressivement, affectant initialement les pieds, le plus visible sur la pointe des pieds. Il est trouvé l'existence d'un variant dans l'exon 51, qui a été détecté comme un variant hétérozygote du gène

DYSF, une transition C- vers T- à la position 5713 (séquence d'ADN codant), changeant l'arginine en codon stop, au codon 1905. Mais ce patient présente aussi un 'autre variant dans l'exon 47 qui est une nouvelle variante, classée comme pathogène selon les lignes directrices de l'ACMG 2015. Ce variant hétérozygote détecté est une substitution C- en T- à la position 5266 (codon 1756) qui change la glutamine en un codon de terminaison, conduisant à une terminaison prématurée de la traduction. Ainsi chez ce patient, l'apparition précoce des signes et des symptômes présenté dans la description de ce cas suggère qu'une relation directe entre **le nombre de mutations et la gravité des symptômes** dans la LGMD2B semble probable.

La [vitamine E peut favoriser la spermatogenèse en régulant l'expression des protéines associées](#) aux membranes plasmiques et à la biosynthèse de la protamine. En effet ce travail permet de constater que de nombreuses protéines différemment exprimées, telles que CD46 (protéine cofacteur membranaire), FLNA (filamine A), DYSF (Dysferline), IFT20 (transport intraflagellaire 20), SPCS1 (sous-unité 1 du complexe Signal peptidase) et SPCS3 (Signal peptidase sous-unité complexe 3) étaient liées aux membranes acrosomales et plasmiques. Une analyse de suivi de réaction parallèle (PRM) a vérifié que la vitamine E améliorait la spermatogenèse en régulant plus particulièrement l'expression de FLNA, SPCS3, YBX3 et RARS, des protéines associées aux membranes plasmiques et à la biosynthèse de la protamine des spermatozoïdes.

Le calcium lie et [rigidifie le domaine de la dysferline dit C2A d'une manière étroitement couplée](#) comme le démontre cette étude . Il est confirmé que la dysferline membranaire (DYSF) est importante pour la réparation de la membrane plasmique activée par le calcium, en particulier dans les cellules des fibres musculaires. Sur la base de ces résultats, il est émis une nouvelle hypothèse à savoir que la dysferline utilise un mécanisme de «capture de calcium» pour répondre à l'afflux de calcium au niveau de la surface de la membrane. Dans ce travail, il a été défini l'ensemble des structures sans calcium et celles liées au calcium en rapport avec le domaine de la dysferline C2A en utilisant la spectroscopie RMN et la cristallographie aux rayons X. Il est ainsi démontré que la liaison de deux ions calcium à ce domaine réduit la flexibilité des boucles de liaison au Ca<sup>2+</sup> dans cette structure. Sur la base de ces résultats, l'hypothèse que la dysferline utilise un mécanisme de «capture du calcium» pour répondre à l'influx de calcium pendant la réparation de la membrane semble fortement plausible.

Cette [nouvelle revue fit un bilan complet sur la LGMD](#). Son Identification, sa description et sa classification.

Dans la Myopathie de Miyoshi détectée par amélioration tardive [par imagerie en résonance magnétique du muscle cardiaque avec du Gadolinium](#) il existe selon ce travail une possibilité de la révélation d'une Cardiomyopathie Subclinique En fait il est connu que la dysferline est bien une protéine sarcolemmale présente dans les cellules musculaires. Elle est responsable de la réparation de la membrane musculaire. Une mutation du gène Dysferlin (DYSF), entraînant une carence en cette protéine, et la pathologie est alors baptisée comme étant une dysferlinopathie. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque peut cependant fournir une évaluation précise de la taille et de la fonction de la cavité cardiaque. Avec l'administration de gadolinium, il peut également détecter des zones de cicatrices myocardiques et de fibrose. Le diagnostic précoce de la cardiomyopathie liée à une maladie neuromusculaire est d'importance clinique, car un traitement approprié peut retarder la fibrose myocardique, retardant la progression de la cardiomyopathie. Dans ce travail il est présenté le cas d'un patient atteint de MM diagnostiqué accidentellement avec une cardiomyopathie concomitante.

Cette étude donne des informations nouvelles sur [une expression anormale de la dysferline dans les monocytes sanguins](#). Cela va résulter par une pathologie de type dysferlinopathie

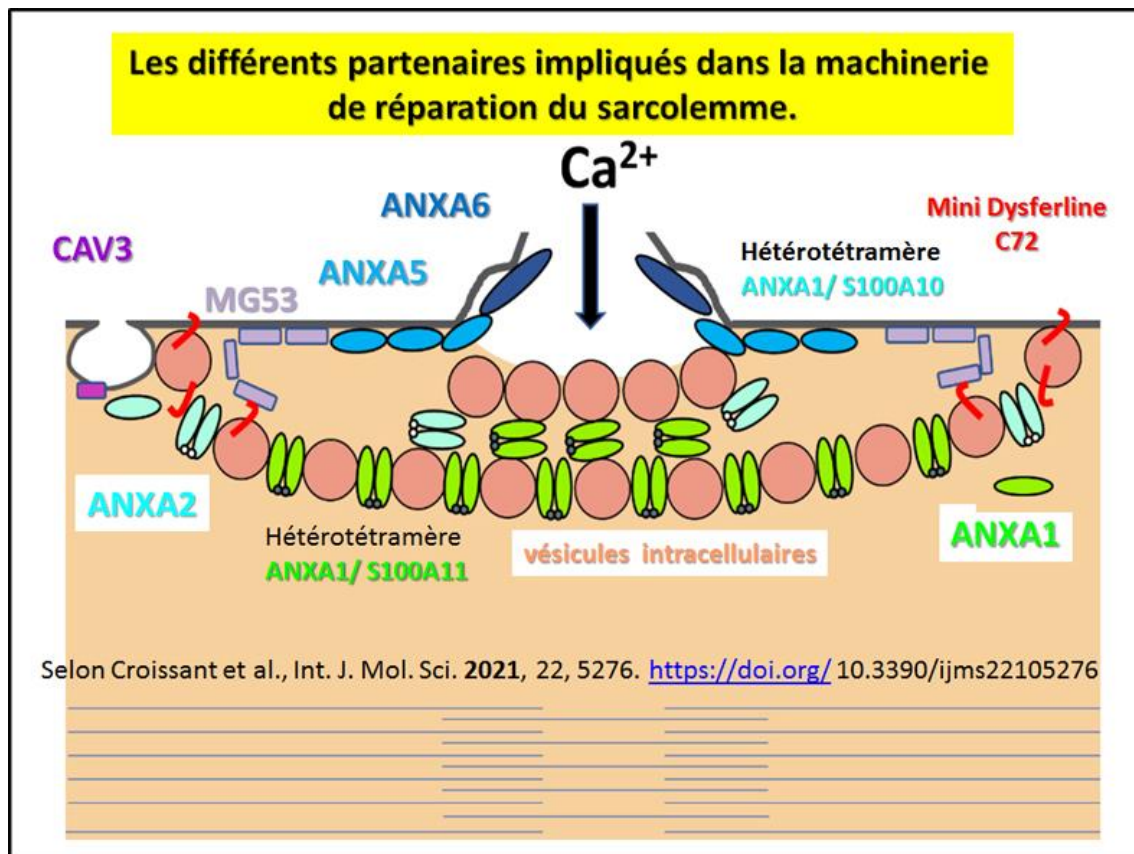
primaire chez les patients ce qui est confirmé par des analyses génétiques. En fait l'objectif de l'étude est de comprendre comment une carence en dysferline provoque une dysferlinopathie. Ce travail vise à élargir le spectre mutationnel des dysferlinopathies, à étudier plus avant **un cas avec ambiguïté diagnostique et à identifier la valeur diagnostique de l'expression de la dysferline dans le sang périphérique total.**

Une nouvelle approche indique une méthode pour avoir [un phénotypage le plus précis possible à partir des données obtenues sur une série d'origine internationale](#) de **patients atteints de dysferlinopathie tardive.**

Une nouvelle étude porte sur les [changements réactifs dans les éléments des différences stromal-vasculaires des muscles squelettiques déficients en dysferline](#) après **injection de procaïne**. L'étude a évalué la réactivité des différences au niveau du muscle squelettique stromal-vasculaire en relation avec des lésions chimiques aiguës. Chez les souris Bla / J déficientes en dysferline en comparaison avec les souris 57BL / 6 de type sauvage il est procédé à **une injection intramusculaire de 100 ml de solution de procaïne à 0,5%.** Il est alors constaté une diminution de l'activité proliférative avec des différences stromales-vasculaires et **une diminution de la densité vasculaire** dans les muscles des souris Bla / J. Ainsi, des mutations dans le gène DYSF codant pour la dysferline permettent de réguler à la baisse les processus de réparation dans le muscle squelettique et des différences de vascularisation musculaire.

**En 2021,** une nouvelle étude traite du [phénotypage profond d'une série internationale de patients atteints de dysferlinopathie tardive](#). **Bien que les patients atteints de dystrophinopathies dites «LO» (=late-onset) présentent plus fréquemment des variantes faux-sens (39,8% vs 23,9%; p = 0,021), aucune différence dans l'expression de la protéine dysferline n'a été trouvée** sur Western blot. En conclusions, les patients atteints de dysferlinopathie tardive présentent une fréquence plus élevée de présentations atypiques, sont moins sévèrement affectés et présentent des modifications dystrophiques plus légères au niveau de la biopsie musculaire.

Cette étude concerne une enquête axée sur les [patients pour évaluer les effets des directives sociales et pandémiques COVID-19 sur les personnes atteintes de dystrophie musculaire](#). Les personnes atteintes de dystrophie musculaire ont signalé un stress et des défis modérés pendant la pandémie de COVID-19. Des interventions telles que des stratégies d'exercice et de gestion du stress, y compris des stratégies spécifiques aux femmes ou aux personnes de moins de 30 ans, peuvent être importantes. Une enquête plus approfondie est nécessaire sur le rôle de la télémédecine dans les soins aux personnes atteintes de dystrophie musculaire.



Le travail ici présenté indique que [les annexines et les dysfonctionnements de la réparation membranaire sont concernées particulièrement dans le développement des dystrophies musculaires](#). En effet, les membres de la famille des annexines A (ANXA) appartiennent à cette machinerie protéique. Les ANXA sont de petites protéines solubles, au nombre de douze chez l'homme, qui partagent la propriété de se lier aux membranes exposant les phospholipides chargés négativement en présence de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Il a été rapporté que de nombreux ANXA participent à la réparation membranaire de divers types et espèces de cellules, y compris les cellules musculaires squelettiques humaines dans lesquelles ils peuvent jouer un rôle collectif dans la protection et la réparation du sarcolemme. Ici, la discussion porte sur la participation de l'ANXA à la réparation membranaire des cellules musculaires squelettiques saines et de la façon dont la dérégulation de l'expression de l'ANXA peut avoir un impact sur la gravité clinique des dystrophies musculaires. Une illustration issue de l'article en référence est présentée ci-contre. Elle permet de visualiser l'ensemble des partenaires à la membrane du muscle. La perturbation du sarcolemme se traduit par l'afflux de  $\text{Ca}^{2+}$  et de milieu oxydé dans le sarcoplasme qui active : il y a (1) le recrutement d'ANXA5 et de MG53 sur les bords de la membrane déchirée qui forment des réseaux, qui stabilisent et empêchent l'expansion de la rupture, (2) la formation du « patch lipidique » par interaction des vésicules recouvertes d'ANXA1 et d'ANXA2, (3) la génération de mini-dysferlinec72 et le recrutement de vésicules recouvertes de mini-dysferlinec72, qui assurent l'accrochage du patch au sarcolemme endommagé, et (4) le recrutement d'ANXA6 au site de rupture qui peut induire un repliement et une courbure du sarcolemme, qui favorisent la formation d'une structure membranaire serrée, c'est-à-dire le sous-domaine de la coiffe de réparation. Dans les myofibres normales et intactes, la DYSF complète est localisé au niveau du sarcolemme où

elle interagit avec **ANXA1** et **ANXA2**. **ANXA2** peut également interagir avec **CAV3**. **MG53** est principalement attaché au sarcolemme. Tous les autres composants de la machinerie de réparation membranaire peuvent être solubles dans le sarcoplasme. **ANXA1** et **A2** existent à la fois sous forme monomère et hétérotétramère avec leurs partenaires de liaison **S100A10** (pour **ANXA2**) et **S100A11** (pour **ANXA1**).

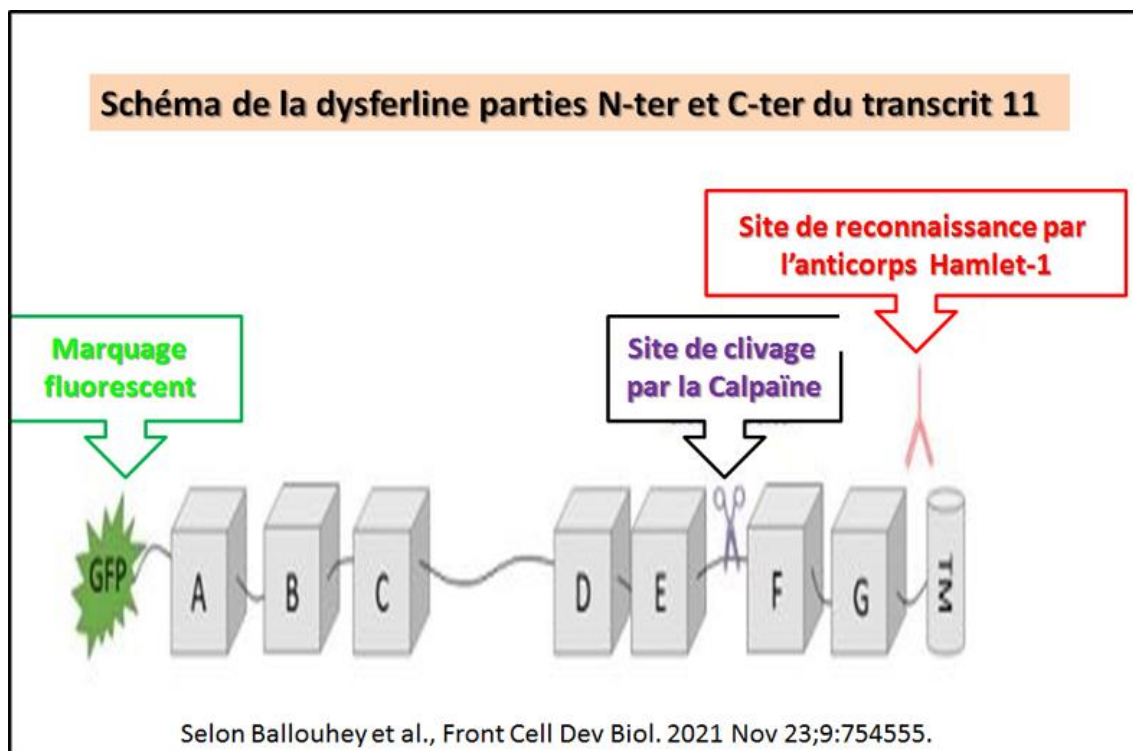
Ce travail rapporte que la [perte de dysferline ou de myoferline entraîne des défauts différentiels dans le couplage excitation-contraction dans le muscle squelettique de la souris](#). Des souris dépourvues de dysferline (Dysf), de myoferline (Myof) et à la fois de dysferline et de myoferline (Fer) sur un fond consanguin isogénique 129 ont été précédemment démontrées que la perte à la fois de la dysferline et de la myoferline entraînait une maladie musculaire plus grave que la perte de l'un ou l'autre gène seul. De plus, les souris Fer présentaient une organisation triade désordonnée avec des tubules transversaux visiblement malformés et un réticulum sarcoplasmique, suggérant des rôles distincts de la dysferline et de la myoferline. Pour évaluer le rôle physiologique des triades désorganisées, nous avons maintenant évalué le couplage excitation-contraction (CE) dans ces modèles. Il a ainsi été identifié des anomalies différentielles dans le couplage EC et la perturbation des récepteurs de la ryanodine dans les fibres musculaires du flexor digitorum brevis isolées de souris mutantes ferlines. Il fut constaté que la perte de dysferline seule préservait la sensibilité pour le couplage EC et était associée à de plus grands groupes de récepteurs de la ryanodine par rapport aux myofibres de type sauvage. **La perte de myoferline seule ou associée à une perte de dysferline a réduit la sensibilité pour le couplage EC et a produit une taille de cluster de récepteurs de la ryanodine désorganisée et plus petite par rapport aux myofibres de type sauvage**. Ces données révèlent un couplage EC altéré dans les myofibres Myof et Fer et un couplage EC légèrement potentialisé dans les myofibres Dysf. Malgré une homologie élevée, la dysferline et la myoferline ont des rôles différents dans la régulation de la formation et du maintien des sarcotubulaires, ce qui entraîne des altérations uniques des propriétés de manipulation du calcium.

Il est à nouveau découvert [une nouvelle mutation du gène de la dysferline chez une famille portugaise atteinte de myopathie de Miyoshi](#). L'analyse génétique était positive **pour une mutation du gène c3367\_3368del DYSF (p.Lys1123GLUFS\*2)**. **Après 8 ans d'évolution de la maladie**, la symptomatologie s'est aggravée. Il s'agit du premier signalement de cette mutation du gène DYSF identifiée dans une famille portugaise non consanguine, étudiée sur 8 ans. Les auteurs font l'hypothèse que la mutation est responsable **de la myopathie de Miyoshi**. La progression de la maladie ne peut être prédite ni chez le patient ni dans la famille du porteur car il n'y a pas de cas similaires précédemment décrits dans la littérature.

Le sujet de cette approche est de [déterminer le type d'interactions entre la protéine de réparation de la membrane cellulaire S100A10 et les monocouches et bicouches de phospholipides](#). Dans cet article, il a été recherché à étudier la liaison membranaire de S100A10 afin de mieux comprendre son rôle dans le processus de réparation de la membrane cellulaire. S100A10 a été surexprimé par *E. coli* et purifié par chromatographie d'affinité. En utilisant une monocouche de Langmuir comme membrane modèle, les paramètres de liaison et les angles ellipsométriques du S100A10 purifié ont été mesurés par tensiométrie de surface et ellipsométrie, respectivement. La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire à l'état solide du phosphore-31 a également été utilisée pour **étudier l'interaction de S100A10 avec les bicouches lipidiques**. En présence d'une monocouche lipidique, S100A10 interagit préférentiellement avec les phospholipides insaturés. De plus, son comportement en présence

d'un modèle bicouche suggère que S100A10 interagit davantage avec les groupes de tête polaires chargés négativement que les zwitterioniques. Ce travail offre de nouvelles perspectives sur la liaison de S100A10 à différents phospholipides et fait progresser notre compréhension des paramètres influençant son comportement membranaire.

Dans cette étude il est question de l'effet de la [carence en dysferline sur l'athérosclérose et la composition en lipoprotéines plasmatiques dans des conditions normales et hyperlipidémiques](#). Fait intéressant dans ce travail, il a été observé que les souris sans dysferline présentent des taux plasmatiques de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) inférieurs à ceux de leurs témoins WT à tous les stades mesurés du processus pathologique. Le Western blot a révélé une expression abondante de la dysferline dans des extraits de protéines de foies de souris, le principal régulateur des taux de lipoprotéines plasmatiques. Malgré des taux anormaux de lipoprotéines, les souris Dysf/ApoE à double inactivation ont répondu au blocage de l'absorption du cholestérol avec une diminution du cholestérol total et une athérosclérose éteinte. Cette étude suggère que la dysferline ne protège pas contre l'athérosclérose et ne participe pas au blocage de l'absorption du cholestérol mais régule la composition basale des lipoprotéines plasmatiques. **Les patients dysferlinopathiques peuvent être dyslipidémiques sans charge athéroscléreuse plus importante tout en restant sensibles au blocage de l'absorption du cholestérol.**

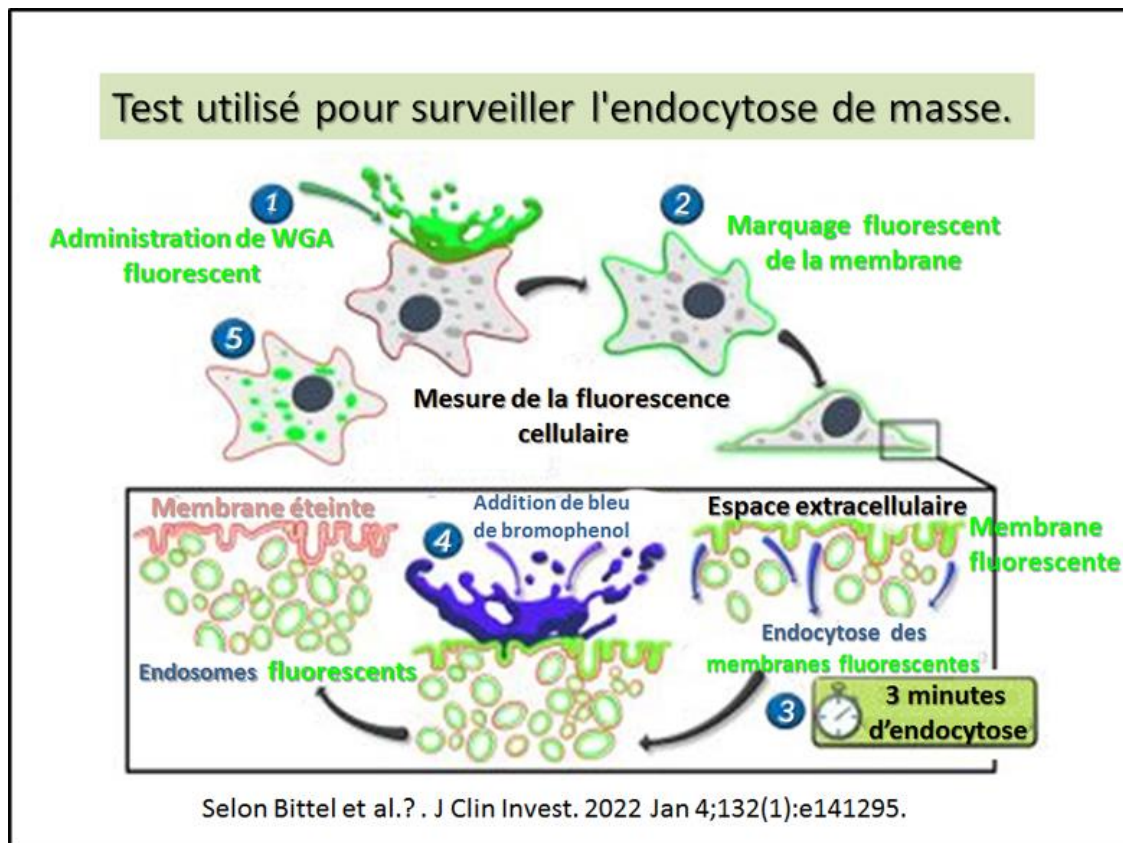


Il est rapporté dans ce travail que le [transcrit de la Dysferline contenant l'exon 40a alternatif est essentiel pour les fonctions myocytaires](#). Cette analyse s'est intéressée aux transcrits de la dysferline contenant l'exon 40a, et parmi eux le transcrit 11 qui contient tous les exons canoniques et l'exon 40a. Cet exon alternatif code pour une région protéique qui est clivée par les calpaïnes lors du mécanisme de réparation de la membrane musculaire. Dans un premier temps, il a été testé l'impact des mutations de l'exon 40a sur sa clivabilité par les calpaïnes. Il est ainsi démontré que le peptide codé par le domaine de l'exon 40a est résistant aux mutations et que les calpaïnes clivent la dysferline dans la première partie de l'exon 40a de DYSF. Pour explorer davantage l'implication de ce transcrit dans les fonctions cellulaires, il fut effectué des tests de réparation membranaire, de choc osmotique et de transferrine. Ces résultats indiquent que **le transcrit 11 de la dysferline est un**

**facteur clé dans le processus de réparation de la membrane.** De plus, le transcrit 11 de la dysferline participe à d'autres fonctions cellulaires telles que la protection de la membrane et le trafic de vésicules. Ces résultats soutiennent la nécessité de restaurer le transcrit de la dysferline contenant l'exon alternatif 40a chez les patients atteints de dysferlinopathie. Un schéma figure ci-dessus pour indiquer la différence de localisation entre les parties N-ter et C-ter du transcrit 11 de la dysferline et la présence d'un label fluorescent.

Il est décrit dans cette étude que [L'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, est susceptible de prévenir la fonte musculaire chez les souris mdx et celles présentant un déficit sévère en dysferline.](#) Le **traitement de souris DMD et LGMD2B sévères** avec l'ézétimibe a complètement prévenu les signes cliniques de dysfonctionnement ambulateur (0 % d'incidence contre 33 % pour le traitement par véhicule ;  $P < 0,05$ ). Les analyses histologiques ont révélé que l'ézétimibe a réduit l'infiltration fibro-graisseuse jusqu'à 84 % et 63 % dans les muscles triceps ( $P \leq 0,0001$ ) et gastrocnémiens ( $P \leq 0,003$ ) sévèrement atteints, ce qui a entraîné une rétention respective de 1,9 fois et 2,2 fois de la zone de myofibres saines ( $P \leq 0,0001$ ). En conclusion : **Le cholestérol exacerbe la dystrophie musculaire (DM) des rongeurs.** . L'inhibition spécifique de l'absorption du cholestérol par l'ézétimibe peut atténuer en toute sécurité la gravité de la DM humaine et retarder le décès. **En conclusion** Il est question dans cette étude de mieux définir [la qualité de vie rapportée par les patients atteints de la dystrophie musculaire des ceintures.](#) Les thèmes les plus fréquents sont l'incapacité de faire des activités (100 %), la limitation de la mobilité (99,3 %) et la faiblesse des membres inférieurs (97,0 %). Les thèmes ayant le plus d'impact étaient : les limitations de la mobilité, la faiblesse des membres inférieurs et l'incapacité à faire des activités. La durée des symptômes et l'utilisation d'appareils fonctionnels étaient associées à la présence de plusieurs thèmes. L'emploi était associé à l'impact de plusieurs thèmes, sans différence de fréquence. La prévalence et l'impact de ces thèmes varient dans la population LMGD. **Les thèmes les plus prévalents et ayant le plus d'impact étaient liés à la faiblesse,** mais d'autres préoccupations liées aux défis émotionnels devraient également être prises en compte dans les contextes cliniques et de recherche.





Puis en 2022 il est [découvert que la sphingomyélinase acide sécrétée pouvait être considérée comme une thérapie génique potentielle pour la dystrophie musculaire des ceintures 2B](#). Il a été préalablement montré que la capacité d'endocytage en masse est compromise dans les cellules de patients LGMD2B, ce qui a été résolu en traitant les cellules par voie extracellulaire avec de l'ASM (=acid sphingomyelinase). L'expression de l'ASM humaine sécrétée (hASM) à l'aide d'un vecteur viral adéno-associé (AAV) spécifique du foie a rétabli la capacité de réparation membranaire des cellules du patient à des niveaux sains. Une dose unique in vivo de hASM-AAV dans le modèle de souris LGMD2B a restauré la capacité de réparation des myofibres, permettant une récupération efficace des myofibres après une blessure focale ou induite par une contraction d'allongement. Le traitement par hASM-AAV était sûr, atténuait la dégénérescence musculaire fibro-graisseuse, augmentait la taille des myofibres et **restaure la force musculaire, de manière similaire à la thérapie génique par la dysferline**. Ces résultats élucident le rôle de l'ASM dans la réparation de la membrane plasmique médiée par la dysferline et offrent, à notre connaissance, la première thérapie génique non ciblée sur les muscles pour le LGMD2B. hASM résout le déficit d'endocytose en masse dans les cellules du patient LGMD2B. Il est ainsi présenté en 5 étapes un schéma montrant le test utilisé pour surveiller l'endocytose de masse. (1 et 2) La membrane plasmique a été marquée avec de la WGA (=Wheat Germ Agglutinin) fluorescente, et (3) l'endocytose membranaire a été surveillée sur une période de 3 minutes en (4) éteignant la fluorescence de la WGA à la surface de la cellule en utilisant du bleu de bromophénol (BPB) à la fin de la période d'endocytose. La fluorescence ponctuelle dans la cellule, non éteinte par le BPB, marque la WGA internalisée localisée dans les endosomes. (5) La fluorescence de l'AGW internalisée a été exprimée par rapport au marquage de base avant l'extinction.

Cette analyse porte sur des [cas inhabituels de myopathie nécrosante anti-SRP avec faiblesse et atrophie prédominantes des jambes distales](#). La force et les niveaux de CK des deux patients

se sont nettement améliorés après l'immunosuppression. Ces cas soulignent l'importance d'envisager une myopathie nécrosante anti-SRP chez les patients présentant une faiblesse asymétrique prédominante des jambes distales d'apparition récente et d'étiologie peu claire, et soutiennent l'utilité de l'IRM des jambes distales pour une reconnaissance précoce. Étant donné les conséquences potentielles des retards dans le traitement de cette affection, la reconnaissance de ce tableau clinique est importante et peut permettre d'initier rapidement des immunothérapies agressives.

Il apparaît dans cette étude que [le 4-Phénylbutyrate serait susceptible de restaurer la localisation et la réparation membranaire des mutations de la dysferline humaine](#). Il est ainsi décrit un test à base de cellules dans lequel les protéines DYSF humaines portant des mutations faux-sens sont testées quantitativement pour la localisation membranaire par cytométrie de flux et nous avons identifié 64 mutations DYSF défectueuses pour la localisation. Grâce à cette plateforme, il est démontré que l'acide 4-phénylbutyrique (4-PBA), un médicament cliniquement approuvé, rétablit partiellement la localisation membranaire de 25 mutations, ainsi que la réparation membranaire de myotubes cultivés exprimant 2 mutations différentes. L'administration orale de 4-PBA pendant deux jours à des souris homozygotes pour l'une de ces mutations a rétabli la réparation de la membrane des myofibrilles. **La 4-PBA pourrait avoir un potentiel thérapeutique pour traiter un sous-ensemble d'humains atteints de dystrophie musculaire due à une déficience en dysferline.**

**En 2022 dans** cette nouvelle analyse il est [découvert que les domaines C2 de la dysferline pouvaient avoir des rôles précis dans la localisation membranaire, la signalisation du Ca\(2+\) et la réparation sarcolemmale](#). La délétion de C2C, C2D, C2E, C2F ou C2G entraîne des changements significatifs dans la libération de Ca<sup>2+</sup>, mesurés par l'amplitude du transitoire Ca<sup>2+</sup> avant ou après un choc hypo-osmotique et l'apparition de vagues de Ca<sup>2+</sup>. La plupart des délétions s'accumulent dans le réticulum endoplasmique. **Seul le domaine C2A peut être supprimé sans affecter le trafic de la dysferline vers les tubules transverses, mais Dysf-ΔC2A ne parvient pas à soutenir la signalisation normale du Ca<sup>2+</sup> après un choc hypo-osmotique.** Nos données suggèrent que : (i) chaque domaine C2 contribue à la réparation ; (ii) tous les domaines C2 sauf C2B régulent la signalisation Ca<sup>2+</sup> ; (iii) la localisation TT est insuffisante pour une signalisation Ca<sup>2+</sup> normale ; (iv) la dépendance Ca<sup>2+</sup> de la réparation est médiée par C2C à travers C2G. Ainsi, les domaines C2 de la dysferline ont des fonctions distinctes dans la signalisation du Ca<sup>2+</sup> et la réparation de la membrane sarcolemmale et peuvent jouer des rôles distincts dans le muscle squelettique.

Cette analyse porte sur des résultats cardiaques et pulmonaires dans [la dysferlinopathie, en relatant une étude longitudinale sur 3 ans](#). La CVF moyenne (=capacité vitale forcée) était de 90 % au début de l'étude, puis de 88 % à la troisième année. La CVF était inférieure à 80 % de la valeur prédite chez 44 patients (24 %) au départ et chez 48 patients (30 %) à la troisième année, y compris chez les participants ambulants. Les ECG (=électrocardiogrammes) ont montré des anomalies de l'onde P indiquant un retard de conduction trans-auriculaire chez 58 % des patients au départ, ce qui représente un risque de développer un flutter ou une fibrillation auriculaire. La prévalence de l'altération de la fonction ventriculaire gauche ou de l'hypertrophie était comparable à celle de la population générale. La partie discussion est la suivante : Ces résultats démontrent une atteinte respiratoire cliniquement significative et une conduction auriculaire anormale chez certains patients atteints de dysferlinopathie. **Par conséquent, il est désormais recommandé que le suivi annuel ou biennuel comprenne une mesure de la CVF, une enquête sur les symptômes d'arythmie et une palpation du pouls périphérique pour évaluer le rythme cardiaque.** Cependant, un examen périodique par un spécialiste en cardiologie n'est probablement pas justifié, sauf si des symptômes ou des résultats anormaux du pouls l'exigent.

Ce travail traite de la [Calpaïnopathie \(dystrophie musculaire des ceintures de type 2A, phénotype Leyden-Mobius\) et de la Dysferlinopathie \(myopathie distale de Mioshi, dystrophie musculaire des ceintures de type 2B, phénotype\) de la préadolescence](#). Il s'agit d'un rapport concernant le cas de deux hommes philippins. Le premier cas est un garçon de 13 ans, sans antécédents familiaux de symptômes similaires, qui a présenté une faiblesse des membres inférieurs à l'âge de neuf ans, commençant par une faiblesse proximale des membres inférieurs, impliquant progressivement les membres supérieurs. Il présentait une aile scapulaire et une contracture des deux tendons d'Achille. Le deuxième cas concerne un homme de 19 ans, avec des antécédents familiaux lointains de faiblesse, qui a présenté une faiblesse des extrémités inférieures à l'âge de 10 ans. Il présentait une myopathie distale, principalement sous forme de pied tombant et de gastrocnémies atrophiques. Dans les deux cas, les fonctions cardiaques, intellectuelles et bulbaires sont épargnées. L'électroneuromyographie (ENMG) pour les deux a révélé un processus myopathique. **Les résultats des tests génétiques ont révélé une anomalie de la calpaïne 3 (CAPN3) et de la dysferline (DYSF), confirmant le diagnostic de LGMD2A et LGMD2B, respectivement.** Il s'agit du premier cas de ce type à documenter de manière adéquate deux des sous-types de LGMD les plus courants dans notre région. La phénoménologie clinique et l'atteinte musculaire préférentielle conduisent au test génétique de référence dans les myopathies héréditaires, qui a été bien établi dans ce rapport.

L'étude présentée ici montre que [Pex30 subit une phosphorylation et régule le nombre de peroxyosomes dans Saccharomyces cerevisiae](#). **L'entité baptisée Pex30 est une protéine contenant le domaine de la dysferline dont le rôle dans la biogenèse des peroxyosomes a été étudié par plusieurs groupes de recherche.** Dans cette étude, il a été exprimé et purifié Pex30 à partir de son hôte natif. L'analyse de la protéine purifiée par spectroscopie de dichroïsme circulaire a montré qu'elle a conservé sa structure secondaire et a révélé principalement une structure hélicoïdale. Une phosphorylation supplémentaire de Pex30 au niveau de trois résidus, Thréonine 60, Sérine 61 et Sérine 511 a été identifiée par spectrométrie de masse dans cette étude. Pour comprendre l'importance de cette modification post-traductionnelle dans la biogenèse des peroxyosomes, les résidus identifiés ont été mutés en variantes non phosphorylables (alanine) et phosphomimétiques (acide aspartique). Après analyse des variantes mutantes par microscopie à fluorescence, aucune altération de la localisation de la protéine au RE et aux peroxyosomes n'a été observée. De manière intéressante, un nombre réduit de peroxyosomes a été observé dans les cellules exprimant des mutations phosphomimétiques lorsqu'elles sont cultivées dans des conditions induisant des peroxyosomes. **Ces données suggèrent que la phosphorylation et la déphosphorylation de Pex30 peuvent promouvoir des interactions distinctes essentielles à la régulation du nombre de peroxyosomes dans une cellule.**

**En 2022** cette nouvelle étude porte sur les [caractéristiques cliniques, neurophysiologiques, radiologiques, pathologiques et génétiques de la dysferlinopathie en Arabie saoudite](#). La prévalence de la dysferlinopathie était de 29,46 % dans la cohorte saoudienne native de LGMD. Il s'agit du sous-type le plus répandu, secondé par la calpaïnopathie. L'évolution clinique variait entre les sujets de l'étude et était cohérente avec celles rapportées dans différents groupes ethniques. **Une mutation fondatrice a été identifiée. Le dépistage initial des mutations fondatrices dans les nouvelles familles** est fortement recommandé.

Dans cette analyse il est question de [la dysferline \(DYSF\) qui va favoriser l'activation des monocytes dans la maladie cardiovasculaire athérosclérotique en tant que gène piloté par la méthylation de l'ADN](#). La régulation de l'expression de la dysferline (DYSF) par le biais du statut de méthylation de son promoteur a été vérifiée à l'aide de leucocytes du sang périphérique (PBL) provenant de patients atteints de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (ASCVD) et de contrôles normaux, et d'expériences sur des cellules THP1,

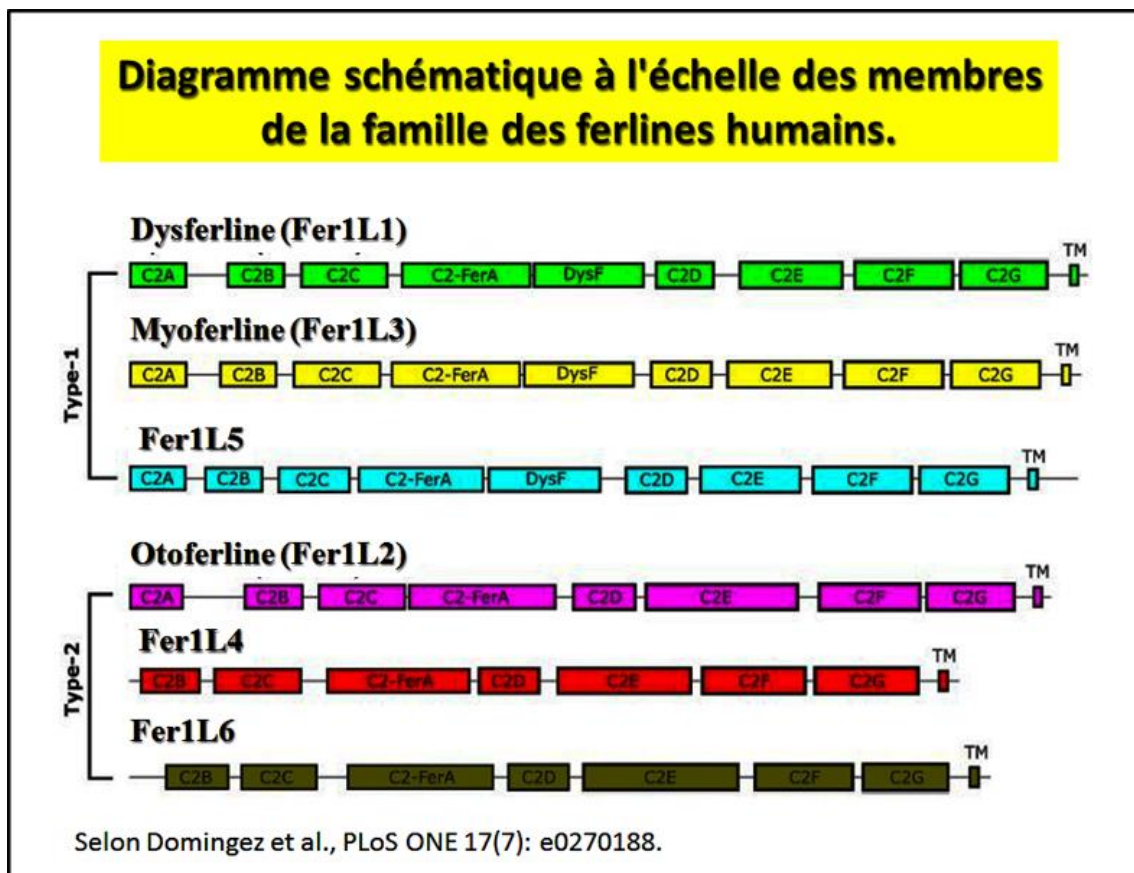
qui sont des monocytes isolés du sang périphérique d'un patient atteint de leucémie monocyttaire aiguë, et des souris Apoe<sup>-/-</sup>. De même, les expressions des gènes pivots liés à DYSF, contenant principalement SELL, STAT3 et TMX1, ont également été validées. Les fonctions de DYSF ont ensuite été évaluées par des tests de phagocytose, de transwell et d'adhésion dans des cellules THP1 knock-down et surexprimées par DYSF. Les résultats ont montré que l'hyperméthylation du promoteur de DYSF augmente son expression dans les échantillons cliniques, les cellules THP1 et les souris Apoe<sup>-/-</sup>, confirmant que DYSF est un gène piloté par la méthylation de l'ADN. La combinaison de l'expression de DYSF et de l'état de méthylation dans les PBL avait une valeur de prédiction considérable pour les ASCVD. En outre, le DYSF peut améliorer la phagocytose, la migration et la capacité d'adhésion des cellules THP1. **Parmi les gènes pivots liés à DYSF, il a été prouvé que SELL était la cible en aval de DYSF par des expériences humides.** En conclusion, l'hyperméthylation du promoteur de DYSF a augmenté son expression et a favorisé l'activation des monocytes, ce qui a contribué à la pathogenèse de l'ASCVD.

Dans ce travail c'est une [Dysferlinopathie mal diagnostiquée avec une polymyosite juvénile au stade pré-symptomatique de l'hyperCKémie](#) : un rapport de cas et une revue de la littérature. Il est ainsi rapporté le cas d'un patient atteint de dysferlinopathie qui a été diagnostiqué à tort avec une polymyosite juvénile et explorons dans une revue de la littérature la fréquence de ces erreurs de diagnostic. Avec un diagnostic basé uniquement sur des examens clinicopathologiques de routine, distinguer une myopathie inflammatoire d'une dysferlinopathie est assez difficile. Il est alors suggéré **qu'avant d'établir un diagnostic de polymyosite juvénile "certaine" ou "probable", selon Bohan et Peter ou les critères actuels de l'ACR/EULAR, une dystrophie musculaire doit d'abord être exclue.**

Il existe selon [ce travail une combinaison d'un logement thermoneutre et d'un régime alimentaire occidental qui est susceptible d'exacerber la dystrophie musculaire déficiente en dysferline](#). Dans ce cadre, les souris BLAJ soumises à la RT (room temperature ) et nourries selon un régime alimentaire de type chow ont montré une fonction ambulatoire normale similaire à celle des souris WT (wild-type), alors que 90 % des souris BLAJ soumises à la combinaison WD (Western diet) et TN (thermoneutral )ont montré un dysfonctionnement ambulatoire (P<0,001), et une augmentation jusqu'à 4,1 fois de l'infiltration de graisse dans le quadriceps et le gastrocnémien. Le Western blotting a révélé une diminution du ratio de la chaîne légère 3-B de la protéine 1 associée aux microtubules (LC3BII/LC3BI), marqueur de l'autophagie, et une augmentation de la phosphorylation de la protéine AKT et de la protéine ribosomale S6 (rpS6), ce qui suggère une élimination inefficace des débris cellulaires et des protéines chez les souris BLAJ TN nourries avec une alimentation à base de céréales. Les souris BLAJ mâles et femelles sous combinaison TN et WD ont montré une composition hétérogène de l'infiltrat fibro-graisseux. La discussion indique que : **la combinaison TN et WD exacerbe la LGMD2b des rongeurs sans affecter les souris WT. Cela améliore la modélisation de la DM humaine chez les rongeurs et permet d'élucider la manière dont les anomalies métaboliques peuvent jouer un rôle causal dans la fonte musculaire.**

Cette nouvelle analyse porte sur [les modifications structurelles et ultrastructurelles dans les muscles squelettiques de souris déficientes en dysferline pendant l'ontogenèse postnatale](#). Un certain nombre de protéines du sarcolemme sont responsables de la réparation des fibres musculaires. La dysferline, codée par le gène DYSF, est l'une de ces protéines. La dysferline favorise la réparation de la membrane dans les fibres musculaires striées (MFs). Les mutations du gène DYSF entraînent une perte ou une diminution de l'expression de la dysferline, une altération de la réparation de la membrane dans les MF et sa destruction, qui

se manifeste cliniquement par une dysferlinopathie. Les études précliniques des thérapies cellulaires et géniques visant à restaurer la régénération musculaire altérée nécessitent des modèles de petits animaux bien caractérisés. La présente étude visait à distinguer les caractéristiques histopathologiques d'une souche de souris dépourvue d'expression de la dysferline (souche Bla/J). Des changements ultrastructuraux dans le sarcolemme, les mitochondries et l'appareil contractile ont été observés. **Il a ainsi été démontré que l'histogénèse postnatale des muscles squelettiques dans le cas d'une déficience génétiquement déterminée en dysferline est caractérisée par une proportion plus élevée de fibres musculaires nécrotiques, une hypertrophie compensatoire des fibres musculaires avec leur atrophie ultérieure, et une diminution de l'activité proliférative et du niveau de différenciation myogénique des cellules progénitrices myogéniques par rapport aux souris de type sauvage (C57Bl/6).**



Cette [nouvelle étude montre une redéfinition de l'architecture des protéines ferlin : aperçu de la structure et de la fonction des protéines multi-domaines.](#) La grande taille des protéines ferlin et l'absence de consensus concernant les limites des domaines ont ralenti les progrès dans la compréhension des détails au niveau moléculaire de la structure et de la fonction des protéines ferlin. Cependant, les techniques de repliement in silico des protéines ont considérablement amélioré notre compréhension de la structure complexe des domaines de la famille des ferlins. Ici il a été utilisé RoseTTAFold pour assembler des modèles complets pour les six protéines ferlin humaines (dysferlin, myoferlin, otoferlin, Fer1L4, Fer1L5, et Fer1L6). Ces modèles de ferline pleine longueur ont été utilisés pour obtenir les limites objectives des domaines, et ces limites ont été soutenues par les prédictions d'AlphaFold2. Malgré les différences de séquence d'acides aminés entre les protéines de ferline, les gammes de domaines et les sous-domaines distincts dans les domaines de ferline sont remarquablement cohérents. En outre, les prédictions in silico des limites

RoseTTAFold/AlphaFold2 nous ont permis de décrire et de caractériser un domaine C2 précédemment inconnu, omniprésent dans toutes les ferlines humaines, qui sont nommé comme C2-FerA. À l'heure actuelle, **les interactions domaine-domaine de la ferline impliquées par les modèles in silico pleine longueur sont prédites avec une faible précision** ; cependant, l'utilisation de RoseTTAFold et d'AlphaFold2 comme chercheur de domaine s'est avérée être un outil de recherche puissant pour comprendre la structure de la ferline. (consulter l'article en référence pour les nombreuses illustrations incluses). En particulier l'article présente un diagramme schématique à l'échelle des membres de la famille des ferlines humains. La longueur de la protéine totale est proportionnelle à la longueur de chaque domaine. Les six protéines ferline sont classées par type. Les ferlines de type 1 possèdent un domaine DysF ; les ferlines de type 2 n'ont pas de domaine DysF [37]. TM " indique la l'étendue transmembranaire. La protéine Fer1L4 chez l'homme est actuellement caractérisée comme un pseudogène.

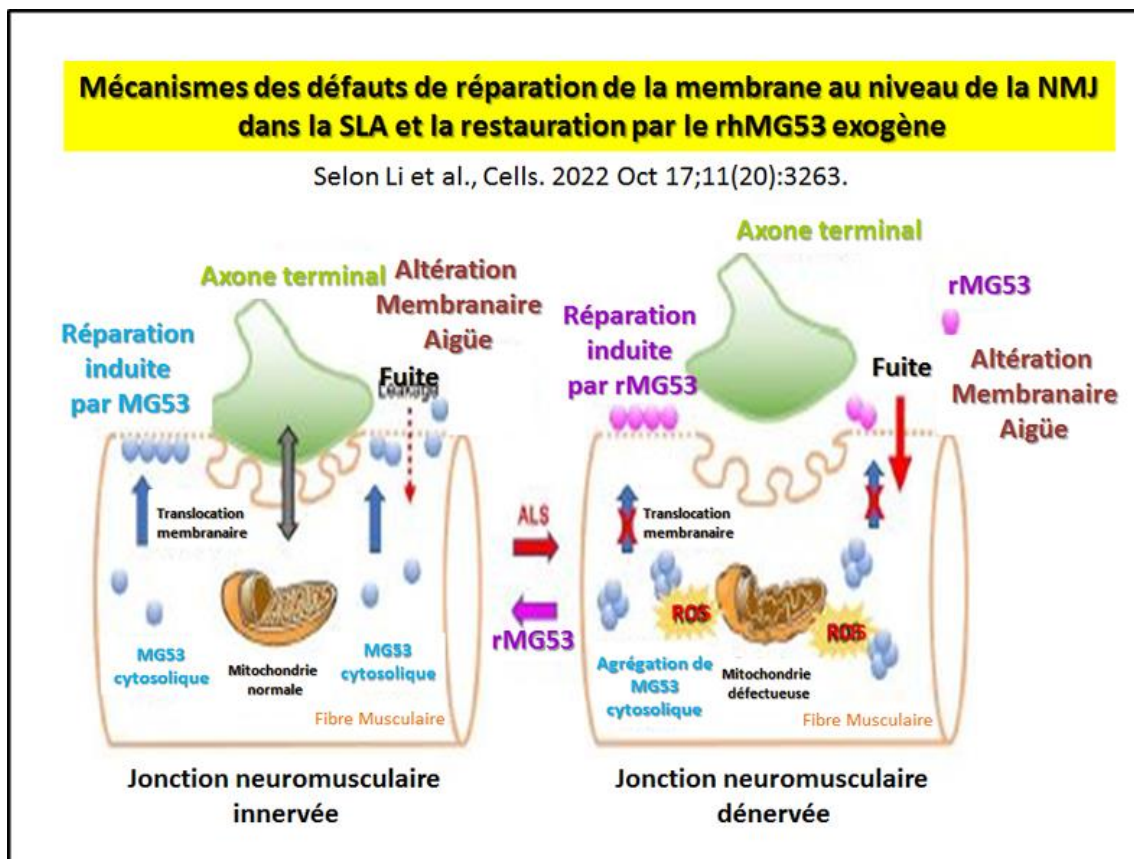
Cette étude [concerne l'identification d'un nouveau variant hétérozygote DYSF dans une grande famille présentant une dysferlinopathie à transmission dominante](#). Il est ainsi proposé que le modèle d'hérédité soit sous-estimé et que d'autres cas de dystrophie musculaire à déclenchement tardif avec des variantes mono-alléliques de DYSF, en particulier **des variantes de troncature prématurée C-terminale, puissent représenter des formes dominantes de la maladie**. (voir schéma Fig 3 de l'article en référence).

On va trouver ici la description d'une [nouvelle variante homozygote du gène DYSF est associée à la dystrophie musculaire des ceintures R2/2B autosomique récessive](#) La taille du gène et la variabilité phénotypique inter et intra familiale rapportée rendent difficile un diagnostic précoce. L'analyse génétique a été menée en utilisant le Next Gene Sequencing (NGS), avec un panel de 40 gènes associés aux dystrophies musculaires que nous avons conçu. Dans cette étude, il est indiqué l'existence d'une **nouvelle variante faux-sens c.5033G>A, p.Cys1678Tyr (NM\_003494) dans l'exon 45 du gène DYSF lié à la dystrophie musculaire des ceintures de type R2/2B** chez un patient de 57 ans atteint de LGMD issu d'une famille consanguine du sud de l'Italie. Les deux parents sains étaient porteurs de cette variante en hétérozygotie. Une analyse génétique étendue à deux sœurs modérément affectées du proband, a montré la présence de la variante c.5033G>A chez les deux en homozygotie. Ces données indiquent **un rôle pathologique probable du variant c.5033G>A** jamais rapporté auparavant dans l'apparition de LGMDR2/2B, montrant que le NGS est un outil puissant pour identifier les sous-types de LGMD. En outre, la collecte et la mise en réseau des données génétiques augmenteront la puissance de l'investigation génétique et moléculaire, la gestion des individus à risque, le développement de nouvelles cibles thérapeutiques et une médecine personnalisée.

Cette analyse porte [sur les Dysferlinopathies : variabilité clinique et génétique](#). Les dysferlinopathies sont un groupe de maladies cliniquement hétérogènes causées par des mutations dans le gène DYSF codant pour la protéine dysferline. La dysferline est principalement exprimée dans les tissus musculaires et est localisée dans le sarcolemme, où elle remplit sa fonction principale de rescellage et de maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire. Au moins quatre formes de dysferlinopathies ont été décrites : la myopathie de Miyoshi, la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B, la myopathie distale à début tibial antérieur et l'hyperCKémie isolée. Ici figure une revue sur les caractéristiques cliniques des différentes formes de dysferlinopathies et tentons d'identifier les corrélations génotype-

phénotype. En raison de la grande variabilité clinique et de la rareté de la maladie et des mutations, on sait peu de choses sur la façon dont les différents phénotypes se développent à la suite de différentes mutations. Cependant, les **mutations faux-sens semblent induire une maladie plus sévère que la LoF, ce qui est typique pour de nombreuses dystrophies musculaires. Le rôle de plusieurs mutations spécifiques et de possibles modificateurs génétiques est également abordé dans l'article.**

Cet article porte sur [la Rhabdomyolyse récurrente, non traumatique, sans effort, après des stimuli immunologiques chez une adolescente en bonne santé](#) : un rapport sur un cas particulier. Bien qu'il y ait eu des rapports de porteurs hétérozygotes symptomatiques de dysferlinopathies, à la connaissance des auteurs de cet article aucun n'a été associé à une rhabdomyolyse récurrente après des stimuli immunogènes. Cette présentation de cas unique souligne l'importance d'une équipe de soins multidisciplinaire, l'utilité du séquençage moderne des gènes de l'exome entier et les défis futurs de l'équilibre entre les risques et les avantages des vaccins.



**En 2022**, Cette analyse [traite de la réparation déficiente du sarcolemme dans la sclérose latérale amyotrophique \(SLA\)](#). Cela est à considérer comme **Un nouveau mécanisme avec un potentiel thérapeutique**. La membrane plasmique (sarcolemme) des myofibres des muscles squelettiques est susceptible de subir des lésions causées par des contraintes physiques et chimiques au cours des mouvements quotidiens normaux et/ou dans des conditions pathologiques. Ces perturbations aiguës de la membrane plasmique sont normalement compensées par un processus intrinsèque de rescallage de la membrane impliquant des interactions de multiples protéines intracellulaires, notamment la dysferline, l'annexine, la cavéoline et la Mitsugumin 53 (MG53)/TRIM72. De nouvelles données indiquent que les mécanismes de réparation du sarcolemme musculaire sont compromis dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le dysfonctionnement des mitochondries à proximité

des jonctions neuromusculaires (NMJ) augmente le stress oxydatif, déclenchant l'agrégation de la MG53 et la perte de sa fonction. Une réparation membranaire compromise aggrave encore la fragilité du sarcolemme et amplifie le stress oxydatif dans un cercle vicieux. Cet article passe en revue la littérature existante qui soutient le concept selon lequel la SLA est une maladie caractérisée par une perturbation de la réparation de la membrane musculaire induite par le stress oxydatif, qui compromet l'intégrité des NMJ, et que l'augmentation des mécanismes de réparation de la membrane musculaire pourrait représenter une stratégie thérapeutique viable pour la SLA. Une nouvelle illustration est proposée pour les mécanismes des défauts de réparation de la membrane au niveau de la NMJ dans la SLA et la restauration par le rhMG53 exogène. La NMJ est le site critique des interactions neuromusculaires. Au cours de la progression de la SLA, les anomalies des activités respiratoires mitochondriales au niveau de la NMJ augmentent la production de ROS, ce qui entraîne l'agrégation ectopique de la MG53 cytosolique, sapant ainsi sa fonction de réparation membranaire, ce qui exacerbe la rupture du sarcolemme et entraîne l'accumulation de contenu extracellulaire dans le cytosol. La rhMG53 appliquée de manière exogène pourrait être recrutée sur les sites de lésion membranaire, formant des plaques d'étanchéité pour atténuer la fuite de la membrane cellulaire.

Il est présenté ici comment [le saut d'exons 28-29 de la dysferline médié par un motif Morpholino et la caractérisation de la Dysferline à multiplexons manqués à l'aide de la RT-PCR, de l'immunoblotting et du test de blessure sur membrane](#). Des recherches antérieures ont suggéré que le saut d'exon pourrait être une thérapie prometteuse pour de nombreux patients atteints de dysferlinopathies. Il a été rapporté que les exons 28-29 de DYSF ne sont pas nécessaires aux fonctions de la dysferline. Cet article présente ici une méthode de saut d'exon multiple des exons 28-29 de la DYSF en utilisant un cocktail de deux phosphorodiamidate morpholino oligomères (PMO) sur des cellules dérivées d'un patient atteint de dystrophinopathie. **Il y a également dans ce texte la description des tests pour caractériser la dysferline sautée par plusieurs exons à plusieurs niveaux en utilisant la RT-PCR en une étape, l'immunoblotting et un test de blessure de membrane.**

Cette étude [révèle un taux élevé de Ca<sup>2+</sup> à la jonction triadique est à l'origine de la dérégulation de la signalisation du Ca<sup>2+</sup> dans les muscles squelettiques dépourvus de dysferline](#). Il a été testé la capacité d'un chélateur perméable du Ca<sup>2+</sup>, le BAPTA-AM, à inhiber le CICR dans les fibres lésées de la dysferline-nulle et le constat est que 10-50 nM de BAPTA-AM supprimaient toutes les ondes Ca<sup>2+</sup>. Les mêmes concentrations de BAPTA-AM ont augmenté l'amplitude du transitoire Ca<sup>2+</sup> dans les fibres A/J jusqu'à des niveaux de type sauvage et ont protégé les transitoires contre la perte d'amplitude après un choc hypoosmotique, comme cela a également été observé dans les fibres de type sauvage. L'incubation avec 10 nM de BAPTA-AM a conduit à des concentrations intracellulaires de BAPTA de ~60 nM, comme estimé avec son analogue fluorescent, le Fluo-4AM. Cela devrait être suffisant pour rétablir le Ca<sup>2+</sup> intracellulaire aux niveaux observés dans le muscle de type sauvage. Le Fluo-4AM était cependant ~10 fois moins efficace que le BAPTA-AM, ce qui est cohérent avec sa plus faible affinité pour le Ca<sup>2+</sup>. L'EGTA, qui a une affinité pour le Ca<sup>2+</sup> similaire à celle de la BAPTA, mais avec une cinétique de liaison beaucoup plus lente, était encore moins puissant lorsqu'il était introduit comme dérivé -AM. En revanche, une variante de la dysferline avec GCaMP6fu à la place de son domaine C2A s'est accumulée aux jonctions des triades, comme la dysferline de type sauvage, et a supprimé toute signalisation anormale du Ca<sup>2+</sup>. Le GCaMP6fu introduit comme chimère de Venus ne s'est pas accumulé aux jonctions et n'a pas supprimé la signalisation anormale du Ca<sup>2+</sup>. **Ces résultats suggèrent que la fuite de Ca<sup>2+</sup> dans la fente de la jonction des triades est à l'origine de la dérégulation de la signalisation du Ca<sup>2+</sup> dans les myofibres dépourvues de dysferline, et que le domaine C2A de la dysferline supprime la signalisation anormale du Ca<sup>2+</sup> et**



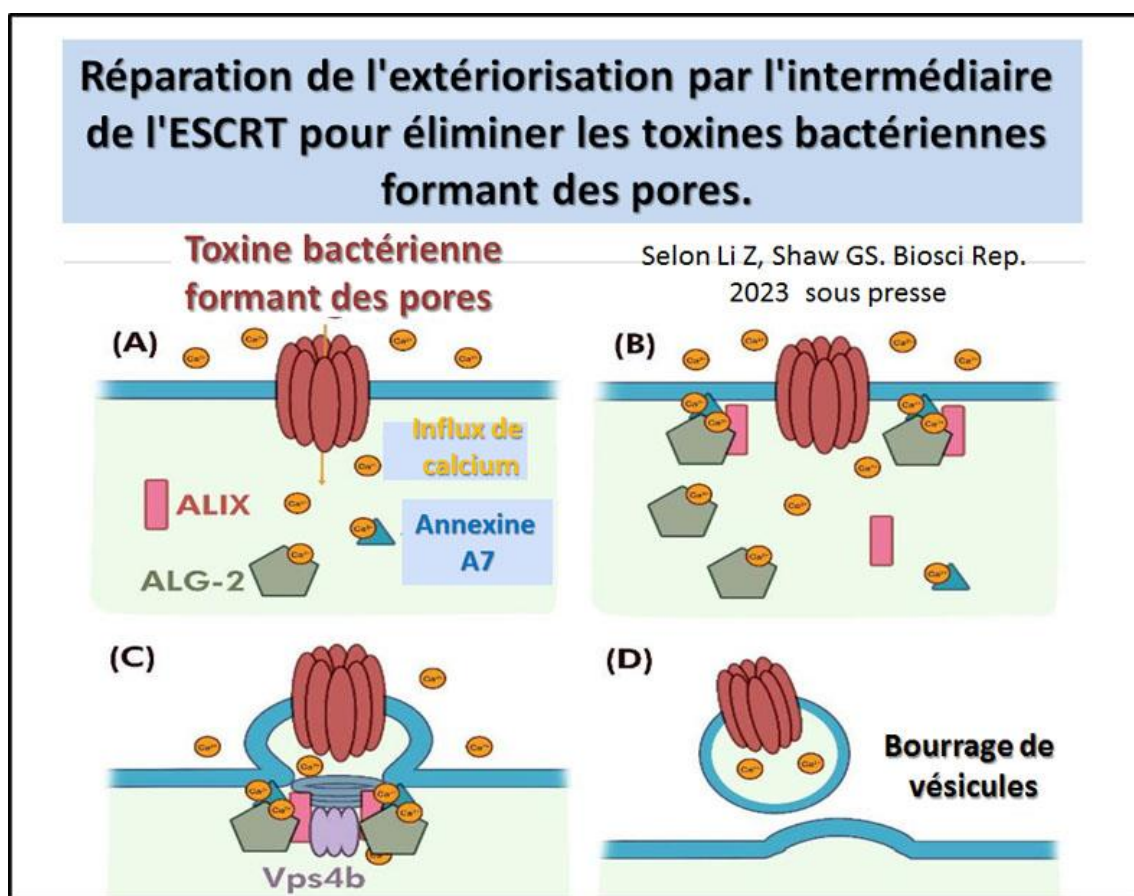
**protège le muscle contre les lésions en fixant le Ca<sup>2+</sup> dans la fente de la jonction des triades.**

Cette analyse porte sur [l'inhibition de l'immunoprotéasome module l'immunité innée pour améliorer la pathologie musculaire des souris BIAJ déficientes en dysferline. La réparation musculaire dans les dysferlinopathies est défectueuse.](#) Bien que les infiltrats riches en macrophages (M $\phi$ ) soient proéminents dans les muscles squelettiques endommagés des patients atteints de dysferlinopathie, la contribution du système immunitaire à la pathologie de la maladie reste à explorer pleinement. Le nombre de M $\phi$  M1 pro-inflammatoires et de cellules T effectrices augmente dans les muscles des souris BIAJ déficientes en dysferline. En outre, les souris BIAJ symptomatiques présentent une production musculaire accrue d'immunoprotéasome. Des analyses in vitro utilisant des M $\phi$  dérivés de la moelle osseuse de souris BIAJ montrent que l'inhibition de l'immunoprotéasome entraîne une régulation négative de C3aR1 et C5aR1 et une régulation positive de la signalisation associée à M2. L'administration de l'inhibiteur d'immunoprotéasome ONX-0914 à des souris BIAJ permet de rétablir la fonction musculaire en réduisant les infiltrats musculaires et la fibro-adipogenèse. Ces résultats révèlent **un rôle important de l'immunoprotéasome dans la progression de la dystrophie musculaire chez la souris BIAJ** et suggèrent que l'inhibition de l'immunoprotéasome pourrait produire un bénéfice thérapeutique dans la dysferlinopathie.

**En 2023**, cet article original porte sur [l'orientation du domaine C2A de la Dysferline est sensible à la composition des membranes lipidiques.](#) La dystrophie musculaire est observée chez l'homme lorsque des mutations perturbent ce processus de réparation ou que la dysferline est absente. Bien que la liaison des lipides par le domaine C2A de la dysferline (dysC2A) soit considérée comme fondamentale pour le processus de rescellement de la membrane, le mécanisme moléculaire de cette interaction n'est pas entièrement compris. En appliquant la spectroscopie vibrationnelle non linéaire spécifique à la surface, il est démontré avec succès que le domaine C2A N-terminal de la dysferline (dysC2A) modifie son orientation de liaison en réponse à la composition lipidique de la membrane. Ces expériences révèlent que la dysC2A utilise une interaction de liaison électrostatique générique pour se lier à la plupart des surfaces lipidiques anioniques, en insérant ses boucles de liaison au calcium dans la surface lipidique tout en orientant ses feuilletts  $\beta$  à 30-40° de la normale à la surface. Cependant, à la surface des lipides, où PI(4,5)P2 est présent, dysC2A incline ses feuilletts  $\beta$  à plus de 60° de la normale à la surface pour exposer une face polybasique, alors qu'il se lie à la surface de PI(4,5)P2. Il est démontré que les deux mécanismes de liaison aux lipides se produisent parallèlement à l'agglomération lipidique induite par la dysC2A. **Ces différents mécanismes de liaison suggèrent que la dysC2A pourrait fournir un indice moléculaire à la protéine dysferline plus grande pour signaler si elle est liée au sarcolemme ou à une autre surface lipidique.**

Cette analyse concerne [la quantification par résonance magnétique de l'infiltration lipidique des muscles squelettiques dans un modèle murin humanisé de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Ayant récemment documenté une perte musculaire sévère et un dépôt de graisse dans deux modèles précliniques de dystrophie musculaire (souris Dysferline-null et mdx) par délétion du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) sans et avec supplémentation par un régime occidental riche en cholestérol et en triglycérides, il a été recherché à déterminer si l'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique (IRM et SRM, respectivement) pouvaient être utilisées pour détecter, caractériser et comparer le dépôt lipidique chez les souris mdx-ApoE knockout et mdx en fonction du régime alimentaire. L'IRM a révélé que les souris mdx et mdx-ApoE présentaient des constantes de

temps de relaxation des protons (T2) élevées dans leurs membres postérieurs inférieurs, quel que soit le régime alimentaire, ce qui indique des lésions musculaires chroniques et un dépôt de tissu adipeux. Les souris mdx-ApoE soumises à un régime occidental (mdx-ApoEW) présentaient une infiltration de tissu adipeux plus importante dans le compartiment postérieur du membre postérieur par rapport aux autres groupes, comme l'a révélé l'IRM/SRM. La rotation à angle magique haute résolution a confirmé un dépôt lipidique élevé dans les compartiments postérieurs des souris mdx-ApoEW in vivo et ex vivo, respectivement. **En conclusion, le modèle mdx-ApoEW récapitule certains des dépôts extrêmes de tissu adipeux observés cliniquement dans le muscle de la DMD mais généralement absents chez les souris mdx.** Ce modèle préclinique contribuera à faciliter le développement de nouvelles modalités d'imagerie directement liées au contraste d'image généré par la DMD, et aidera à affiner les biomarqueurs basés sur la RM et leur relation avec la structure des tissus et la progression de la maladie.



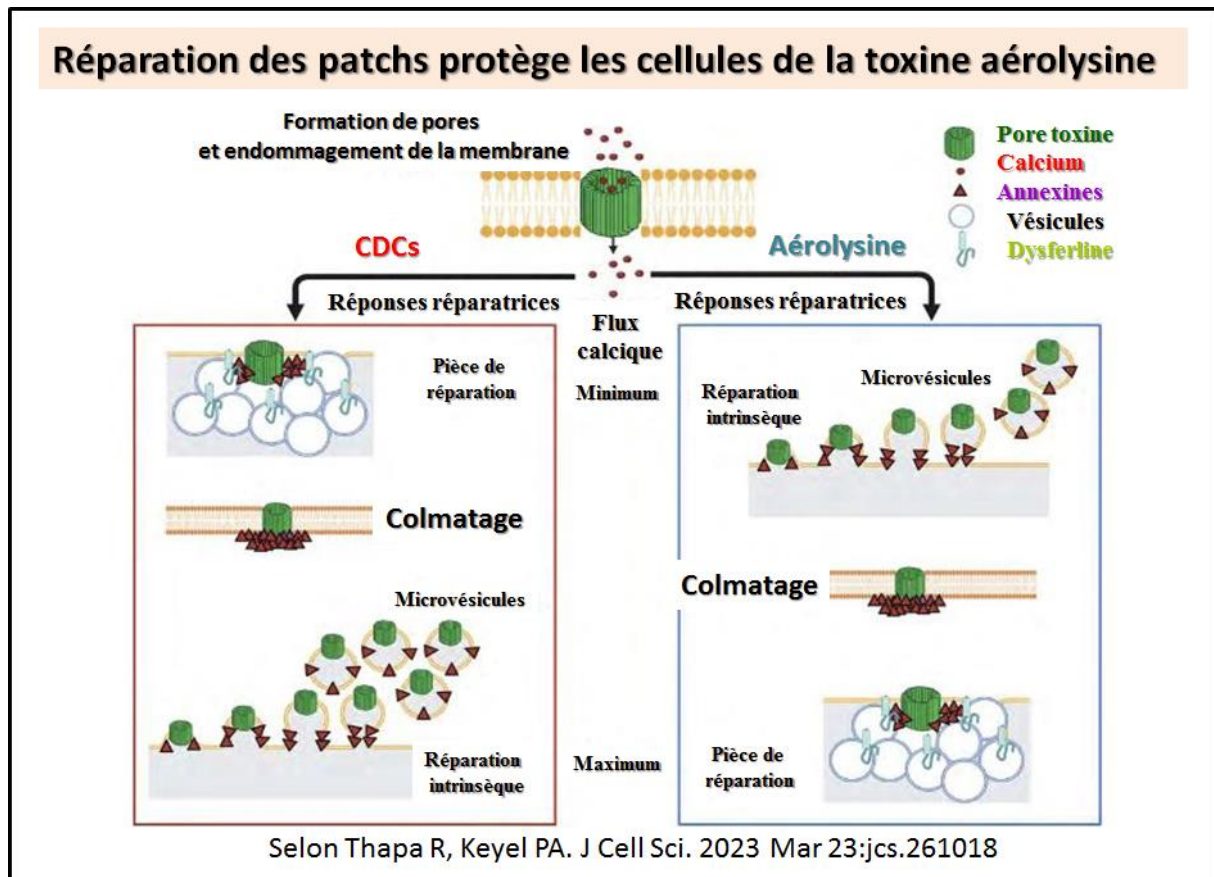
Dans cet article on trouve [la description d'un rôle des protéines capteurs de calcium dans la réparation de la membrane cellulaire](#). La réparation de la membrane cellulaire est un processus critique utilisé pour maintenir l'intégrité et la survie des cellules face à des lésions membranaires chimiques et mécaniques potentiellement mortelles. Les augmentations rapides des niveaux de calcium locaux dues à une rupture de la membrane ont été largement acceptées comme un déclencheur pour de multiples modèles de réparation de la membrane qui utilisent des mécanismes d'exocytose, d'endocytose, de rapiéçage et d'éjection. Les protéines capteurs de calcium, telles que les synaptotagmines, la dysferline, les protéines S100 et les annexines, ont toutes été identifiées comme régulant ou participant à de multiples modes de réparation membranaire. Le dysfonctionnement de la réparation membranaire dû à des inefficacités ou des altérations

génétiques de ces protéines contribue à des maladies telles que la dystrophie musculaire et les maladies cardiaques. **Cette revue couvre le rôle de certaines des protéines clés du capteur de calcium et leur implication dans la réparation de la membrane.** Une figure présentée ci-contre donne la réparation de l'extériorisation par l'intermédiaire de l'ESCRT pour éliminer les toxines bactériennes formant des pores. (A) Les toxines formatrices de pores induisent des lésions stables à base de protéines transmembranaires, qui ne peuvent pas être simplement réparées par une refermeture spontanée de la membrane. Le  $\text{Ca}^{2+}$  active l'Annexine A7 et la protéine penta-EF-hand ALG-2. L'annexine A7 s'associe à l'ALG-2, et l'ALG-2 activée par le  $\text{Ca}^{2+}$  s'associe à l'ALIX. (B) L'Annexine A7, ALG-2 et ALIX forment un complexe qui migre vers la membrane plasmique. (C) Le complexe ALG-2 initie l'assemblage de ESCRT-III et Vps4 au niveau de la lésion membranaire. (D) Remodelage séquentiel de la membrane et scission de la membrane par la voie ESCRT. D'autres complexes ESCRT distincts impliqués dans le recrutement et le processus de réparation de la membrane ne sont pas montrés ici.

**En 2023**, cet article est en fait [un Éditorial sur l'homéostasie du calcium dans la fonction, la plasticité et la maladie du muscle squelettique](#). Les auteurs ont procédé à un examen approfondi et critique des connaissances établies sur le processus complexe du couplage excitation-contraction (CEC), apportant de nouveaux processus et acteurs qui ont facilité la compréhension de la contraction musculaire. Il est intéressant de noter que, sur la base des preuves historiques de l'élucidation de l'ECC, ils ont réuni le développement de nouveaux colorants calciques rapides et de faible affinité pour décrire la quantification et la résolution temporelle du calcium pendant les événements de l'ECC. **Les auteurs se sont concentrés sur les structures de l'unité de libération du calcium à une résolution quasi atomique, sur la contribution de l'entrée du calcium par stockage (SOCE) et sur le rôle des mitochondries dans l'homéostasie du calcium pendant l'ECC.** De toute évidence, ces outils pharmacologiques classiques et nouveaux et les nouveaux modèles expérimentaux tels que les cellules souches pluripotentes induites ont joué un rôle important dans l'avancement des connaissances sur l'état actuel de l'ECC.

Cette analyse porte sur [l'analyse des interactions directes de la dysferline avec les protéines de réparation putatives relie la signalisation apoptotique à l'élévation du  \$\text{Ca}^{2+}\$  via PDCD6 et FKBP8](#). La résonance plasmonique de surface (SPR) quantitative a été utilisée pour déterminer la force de liaison et la dépendance au calcium des interactions directes entre la dysferline et les protéines susceptibles de médier la réparation des muscles squelettiques, interrompue dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/R2. Les domaines C2A (cC2A) et C2F/G de la dysferline interagissent directement avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la cavéoline-3, l'affixine, l'AHNAK1, la syntaxine-4 et la mitsugumine-53, la cC2A étant la cible principale et la C2F moins impliquée, avec une dépendance positive au calcium dans l'ensemble. Les paires de dysferline C2 seules ont montré une dépendance négative au calcium dans presque tous les cas. Comme l'otoferline, la dysferline interagit directement via son extrémité carboxy avec FKBP8, une protéine anti-apoptotique de la membrane mitochondriale externe, et via son domaine C2DE avec le gène lié à l'apoptose (ALG-2/PDCD6), reliant l'anti-apoptose à l'apoptose. L'immunofluorescence confocale en Z a confirmé la co-compartimentation de PDCD6 et de FKBP8 à la membrane sarcolemmale. **Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle, avant la lésion, les domaines C2 de la dysferline s'auto-interagissent et donnent naissance à une structure pliée et compacte, comme c'est le cas pour l'otoferline.** Avec l'élévation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire lors de la lésion, la dysferline se déplierait et exposerait le domaine cC2A pour l'interaction avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la mitsugumine 53, l'affixine et la cavéoline-3, et la dysferline se réalignerait de ses interactions avec PDCD6 aux niveaux

de calcium basaux pour interagir fortement avec FKBP8, un réarrangement intramoléculaire facilitant la réparation de la membrane.



Cette analyse présente [la réparation des patchs protège les cellules de la toxine aérolysine qui forme des petits pores](#). Les toxines formant des pores de la famille des aérolysines endommagent la membrane, mais les réponses de réparation de la membrane utilisées pour y résister, s'il y en a, restent controversées. Quatre mécanismes de réparation de la membrane ont été proposés : l'élimination de la toxine par endocytose cavéolaire, le colmatage par les annexines, l'élimination des microvésicules catalysée par MEK et la réparation par patch. On ne sait pas quel mécanisme de réparation l'aérolysine déclenche. La réparation membranaire nécessite du  $Ca^{2+}$ , mais le flux de  $Ca^{2+}$  déclenché par l'aérolysine est controversé. Ici, nous avons déterminé l'influx de  $Ca^{2+}$  et les mécanismes de réparation activés par l'aérolysine. Contrairement aux cytolytines dépendantes du cholestérol (CDC), l'élimination du  $Ca^{2+}$  extracellulaire protège les cellules de l'aérolysine. L'aérolysine a déclenché un afflux soutenu de  $Ca^{2+}$ . La chélation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire a augmenté la mort cellulaire, ce qui indique que des voies de réparation dépendantes du  $Ca^{2+}$  ont été déclenchées. L'endocytose cavéolaire n'a pas protégé les cellules de l'aérolysine ou des CDC. La réparation dépendante de la MEK n'a pas protégé contre l'aérolysine. L'aérolysine a déclenché un recrutement membranaire de l'annexine A6 plus lent que les CDC. Contrairement aux CDC, l'expression de la dysferline, protéine de réparation des patchs, a protégé les cellules de l'aérolysine. Nous proposons que l'aérolysine déclenche un mécanisme de mort dépendant du  $Ca^{2+}$  qui obscurcit la réparation, et que le principal mécanisme de réparation utilisé pour résister à l'aérolysine soit la réparation par patch. Nous concluons que différentes classes de toxines bactériennes déclenchent des mécanismes de réparation distincts. Un schéma résume comment les toxines déclenchent des réponses de réparation distinctes. Après la formation d'un pore et

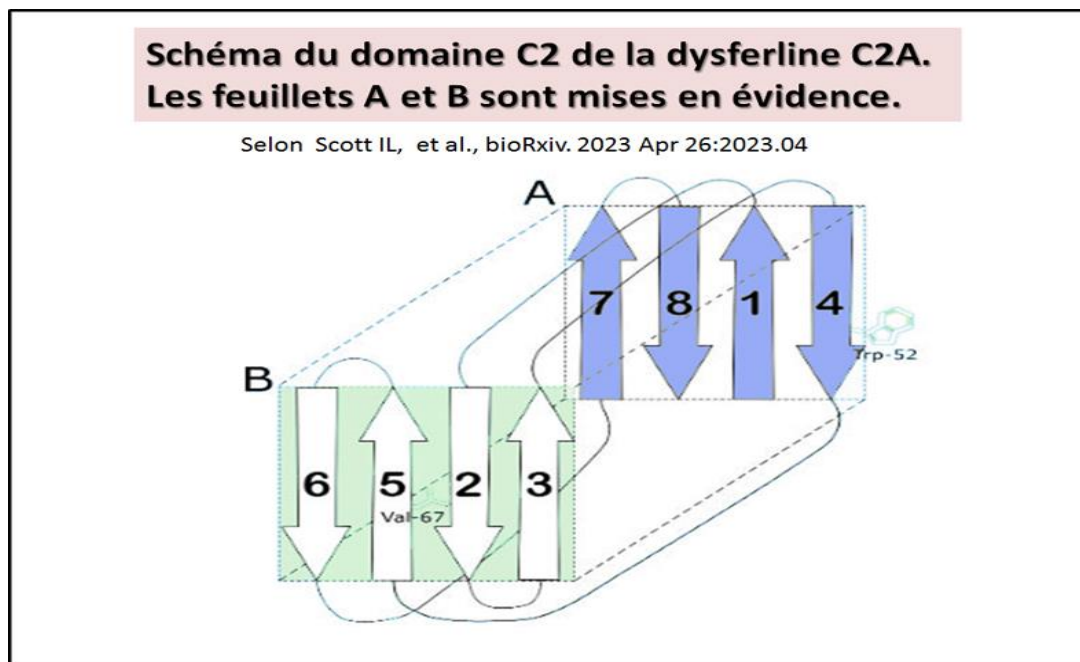
l'endommagement de la membrane de multiples voies de réparation sont déclenchées en aval du flux de Ca<sup>2+</sup>. Les CDC comme le SLO et la FOP sont principalement résistés par l'élimination des microvésicules dépendant de la MEK, et par les annexines qui peuvent obstruer l'accès au pore dans une moindre mesure. La réparation du patch est déclenchée en dernier recours. **En revanche, l'aérolysine ne stimule pas l'élimination des microvésicules dépendante de la MEK. L'aérolysine ne déclenche qu'une translocation minime des annexines.** Au lieu de cela, la réparation des patches sert de mécanisme principal de résistance à l'aérolysine. comme principal mécanisme de résistance à l'aérolysine.

Il est présenté dans cette étude la [Base structurelle de l'oligomérisation de TRIM72 pendant la réparation des dommages membranaires.](#) La protéine à motif tripartite 72 (TRIM72, également appelée MG53) joue un rôle de médiateur dans la réparation des lésions membranaires par le biais de la fusion membranaire et de l'exocytose. Pendant les lésions, les molécules TRIM72 forment des liaisons disulfures intermoléculaires en réponse à l'environnement oxydatif et les oligomères TRIM72 sont proposés pour relier les vésicules à la membrane plasmique et promouvoir la fusion membranaire en conjonction avec d'autres partenaires tels que la dysferline et la cavéoline. Cependant, le mécanisme détaillé de l'oligomérisation et de l'action de TRIM72 n'est toujours pas clair. Il est indiqué ici la structure cristalline des domaines B-box-coiled-coil-SPRY (BCC-SPRY) de TRIM72, révélant la base moléculaire de l'oligomérisation de TRIM72, qui est étroitement liée à la formation de liaisons disulfure. **Grâce à la mutagenèse guidée par la structure, nous avons identifié et caractérisé les résidus clés qui sont importants pour la fonction de réparation membranaire de TRIM72.** Ces résultats démontrent également que TRIM72 interagit avec plusieurs types de lipides chargés négativement en plus de la phosphatidylsérine. Notre travail fournit une base structurelle pour d'autres études mécanistiques ainsi que pour l'application clinique de TRIM72.

Dans cet article [il est question de l'utilisation de l'ARN-Seq ciblé pour la résolution de la pathogénicité des variantes et l'amélioration du rendement diagnostique dans la dysferlinopathie.](#) Pour les maladies héréditaires, l'obtention d'un diagnostic définitif est essentielle pour une bonne gestion de la maladie, la planification familiale et la participation à des essais cliniques. Cela peut s'avérer difficile dans le cas de la dysferlinopathie en raison du chevauchement clinique important entre les plus de 30 sous-types de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) et du grand nombre de variants de signification inconnue (VUS) identifiés dans le gène de la dysferline, le DYSF. Il est alors réalisé un RNA-Seq ciblé en utilisant un panel de gènes personnalisé chez 77 personnes ayant une suspicion clinique/génétique de dysferlinopathie et avons évalué les 111 variants DYSF identifiés conformément aux directives de l'American College of Medical Genetics and Genomics et de l'Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP). **Cette évaluation a permis d'identifier 11 nouveaux variants DYSF et de classer 87 variants DYSF comme pathogènes/probablement pathogènes, 8 comme probablement bénins, tandis que 16 variants sont restés des VUS. À la fin de l'étude, 60 des 77 cas avaient fait l'objet d'un diagnostic définitif de dysferlinopathie, ce qui représentait une augmentation de 47 % du rendement diagnostique par rapport au taux observé au début de l'étude.** Ces données montrent la capacité de l'ARN-Seq à contribuer à la classification de la pathogénicité des variants et au diagnostic de la dysferlinopathie. Il s'agit donc d'un type d'analyse à envisager lorsque l'analyse génétique basée sur l'ADN n'est pas suffisante pour établir un diagnostic définitif.

Selon ce travail il existe [une expression différentielle des gènes Caveolin-3, Suppression of Tumorigenicity 2 et Growth Differentiation Factor-15 et leur association avec l'infarctus aigu du myocarde](#) : **Une étude transversale dans un hôpital multi-spécialisé du Tamil Nadu.** Des échantillons de sang ont été prélevés chez 50 patients atteints d'IAM et 50 témoins non atteints d'IAM dans le cadre de cette étude transversale. Les niveaux d'expression relative des trois gènes ont été déterminés par PCR en temps réel. Des outils bioinformatiques ont été utilisés pour l'enrichissement fonctionnel des gènes et les interactions protéine-protéine. Le CAV-3 était significativement régulé à la hausse chez les patients atteints d'IAM par rapport aux témoins. Des analyses in silico ont permis d'identifier le CAV-3 comme jouant un rôle critique dans la contraction des muscles lisses, la conduction cardiaque et le transport médié par le calcium en se liant à des protéines essentielles, notamment la dysferline et les annexines Conclusion : **Cette étude est la première du genre à faire état d'une augmentation de l'ACV-3 chez les patients ayant subi un IAM. L'expression des trois gènes a influencé de manière significative la fonction systolique du cœur chez les patients ayant subi un IAM.** Une compréhension plus approfondie du CAV-3 dans la pathophysiologie de l'IAM est essentielle et pourrait s'avérer être un nouveau gène.

Cette étude porte sur une [sélection équilibrante de la dysferline placentaire à haute altitude en fonction de l'ascendance](#). Il est ainsi trouvé que la sélection équilibrante ( $D$  de Tajima = 2,37) agissait sur ce fragment chez les Andins indépendamment de l'altitude, et chez les Européens à haute altitude ( $D$  de Tajima = 1,85). Discussion : **Cette étude confirme que la sélection équilibrante agissant sur la dysferline est capable de modifier les schémas de méthylation de l'ADN en fonction de l'exposition environnementale à l'hypoxie en haute altitude.** Ce résultat est analogue à la sélection équilibrante vue comme une sélection dépendante de la fréquence, ce qui implique que les deux allèles sont avantageux de différentes manières en fonction des circonstances environnementales. La préservation des allèles adénine (A) et guanine (G) pourrait donc aider les Andins et les Européens en fonction de l'altitude.



Cet article indique [des mutations pathogènes dans le domaine C2A de la dysferline forment un amyloïde qui active l'inflammasome](#). La dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/2R est

causée par des mutations du gène de la dysferline ( DYSF ). Cette maladie présente deux mutations faux-sens pathogènes connues qui se produisent dans le domaine C2A de la dysferline, à savoir C2A W52R et C2A V67D . Cependant, la logique étiologique expliquant le lien entre ces deux mutations et la maladie n'est toujours pas claire. Dans cette étude, nous avons présenté des preuves issues d'expériences biophysiques, informatiques et immunologiques qui suggèrent que ces mutations faux-sens interfèrent avec la capacité de la dysferline à réparer les cellules. L'incapacité de C2A W52R et C2A V67D à initier une réparation membranaire provient de leur propension à former un amyloïde stable. Le mauvais repliement du domaine C2A causé par l'une ou l'autre mutation expose les brins  $\beta$ , qui sont censés nucléer les structures amyloïdes classiques. Lorsque l'amyloïde C2A de la dysferline est formé, il déclenche l'inflammasome NLRP3, ce qui entraîne la sécrétion de cytokines inflammatoires, dont l'IL-1 $\beta$ . **La présente étude suggère que le dysfonctionnement musculaire et l'inflammation évidents dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/2R, en particulier dans les cas impliquant C2A W52R et C2A V67D, ainsi que d'autres mutations du domaine C2 avec une implication considérable du noyau hydrophobe, peuvent être attribués à ce mécanisme.** Un schéma présenté ci-contre montre le domaine C2 de la dysferline C2A. Les feuillettes A et B sont mises en évidence.

Cette étude [montre un modèle prédictif du risque de maladie pour la spondylarthrite ankylosante](#) : Basé sur une analyse bioinformatique intégrée et l'identification des biomarqueurs potentiels les plus liés à l'immunité. Les résultats présentés sont : Les analyses de la fonction biologique et du score immunitaire ont permis d'identifier des gènes centraux liés à l'immunité, des cellules immunitaires clés, des voies connexes clés, des modules de gènes et le réseau de coexpression dans la SA. La granulysine (GNLY), la granulysine (GZMK), CX3CR1, IL2RB, la dysferline (DYSF) et S100A12 peuvent participer au développement de la SA par l'intermédiaire des cellules NK, des cellules T CD8+, des cellules Th1 et d'autres cellules immunitaires, et représentent des biomarqueurs potentiels pour le diagnostic précoce de l'apparition et de la progression de la SA. En outre, la voie de coinhibition des cellules T pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la SA. En conclusion : **Le modèle de risque de la SA construit sur la base des gènes liés à l'immunité peut guider le diagnostic clinique et le traitement et contribuer au développement d'une immunothérapie personnalisée.**

Cet article porte [sur l'administration in vivo du gène DYSF par voie virale a un effet histoprotecteur sur le tissu musculaire squelettique de souris déficientes en dysferline](#). Des souris ont reçu une injection intraveineuse de  $3 \times 10^{13}$  copies génomiques du virus contenant le système à double vecteur. M. gastrocnemius, m. psoas major, m. vastus lateralis et m. gluteus superficialis ont été isolés pour un examen histologique 3, 6 et 12 semaines après le traitement. Des souris saines de type sauvage (C57BL/6) ont servi de contrôle positif et ont été sacrifiées 3 semaines après l'injection de 150  $\mu$ l de NaCl à 0,9 % dans la veine caudale. **Pour détecter la dysferline dans les cryosections musculaires, une analyse immunohistochimique avec des anticorps diagnostiques a été réalisée ; les sections de paraffine ont été colorées à l'hématoxyline et à l'éosine pour l'analyse morphométrique.** Après l'administration de constructions génothérapeutiques, des fibres musculaires avec une localisation membranaire ou cytoplasmique de la dysferline ont été détectées dans tous les muscles examinés. La proportion de fibres musculaires nécrotiques a diminué, le nombre de fibres musculaires avec une localisation centrale du noyau a augmenté et la surface moyenne de la section transversale des fibres musculaires a diminué.

Une nouvelle étude présente [un modèle de souris mutante non sens de l'exon 32 de la dysferline présente des signes pathologiques de dysferlinopathie](#). Bien que plusieurs modèles animaux de dysferlinopathie aient été développés, la plupart d'entre eux impliquent des

perturbations majeures du locus du gène *Dysf* qui ne sont pas optimales pour étudier la dysferlinopathie humaine, qui est souvent causée par des substitutions d'un seul nucléotide. Dans cette étude, les auteurs décrivent un nouveau modèle murin de dysferlinopathie qui porte une mutation non-sens dans l'exon 32 du gène *Dysf*, qui a été identifiée chez plusieurs patients atteints de dysferlinopathie. Ce modèle de souris, appelé *Dysf* p.Y1159X/p.Y1159X, présente plusieurs défauts moléculaires, histologiques et fonctionnels observés chez les patients atteints de dysferlinopathie et dans d'autres modèles de souris publiés. **Ce modèle de souris mutante devrait être utile pour tester diverses approches thérapeutiques telles que la lecture du codon de terminaison, les approches pharmacologiques et le saut d'exon.** Par conséquent, les données présentées dans cette étude soutiennent fortement l'utilisation de ce modèle animal pour le développement de stratégies précliniques pour le traitement des dysferlinopathies.

L'article présenté concerne [plus particulièrement le domaine C2A de la dysferline lie le PI\(4,5\)P2 et pénètre les membranes](#). La région cytosolique de la dysferline se compose de sept domaines C2, des mutations dans le domaine C2A à l'extrémité N-terminale entraînant une pathologie. Malgré l'importance des activités de liaison au Ca<sup>2+</sup> et à la membrane du domaine C2A pour la fonction de la dysferline, le mécanisme de ce domaine reste mal caractérisé. Cette étude montre que le domaine C2A se lie préférentiellement aux membranes contenant du PI(4,5)P2 par une interaction médiée par les résidus Y23, K32, K33 et R77 sur la face concave du domaine. Il a été également constaté qu'après la liaison à la membrane, le domaine C2A insère des résidus sur les boucles de liaison au Ca<sup>2+</sup> dans la membrane. L'analyse des mesures RMN en solution indique que le domaine possède deux états structuraux distincts, le Ca<sup>2+</sup> déplaçant la population entre les états vers une structure plus rigide ayant une plus grande affinité pour le PI(4,5)P2. **Sur la base de ces résultats, il est proposé un mécanisme par lequel le Ca<sup>2+</sup> convertit la C2A d'un état structural dynamique, à faible affinité pour le PI(4,5)P2, à un état à forte affinité qui cible la dysferline sur les membranes enrichies en PI(4,5)P2 par l'interaction avec Tyr23, K32, K33 et R77.** La liaison implique également des changements dans l'emballage des lipides et l'insertion de la troisième boucle de liaison au Ca<sup>2+</sup> du domaine C2 dans la membrane, ce qui contribuerait à la fonction de la dysferline dans l'exocytose et la régulation du Ca<sup>2+</sup>.

Cette analyse [concerne plus particulièrement la tétraspanine CD82 qui s'associe à la vésicule de transport dans les cellules musculaires et se lie à la dysferline et à la myoferline](#). La tétraspanine CD82 est un marqueur de surface cellulaire utile pour l'isolement prospectif des progéniteurs myogéniques humains et son expression est diminuée dans les lignées cellulaires de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La fonction de CD82 dans le muscle squelettique reste difficile à cerner, en partie parce que les partenaires de liaison de cette tétraspanine dans les cellules musculaires n'ont pas été identifiés. Les protéines associées à CD82 sont recherchées dans les myotubes humains grâce à la protéomique par spectrométrie de masse, qui identifie la dysferline et la myoferline comme partenaires de liaison de CD82. Dans les lignées cellulaires myogéniques de la dysferlinopathie humaine (Limb girdle muscular dystrophy R2, LGMDR2), l'expression de la protéine CD82 est quasiment absente dans deux des quatre échantillons de patients. **Dans les lignées cellulaires où les niveaux de protéine CD82 ne sont pas affectés, une expression accrue du produit mini-dysferline de ≈72 kDa est identifiée à l'aide d'un anticorps reconnaissant l'extrémité C-terminale de la dysferline.** Ces données démontrent que CD82 se lie à la dysferline/myoferline dans les cellules musculaires en cours de différenciation et que son expression peut être affectée par la perte de dysferline dans les cellules myogéniques humaines.

Cet article porte sur la [Dystrophie musculaire des ceintures de type 2B \(LGMD2B\) causée par](#)



[des variantes pathogènes d'épissage et de faux sens du gène DYSF chez les Iraniens atteints de dystrophie musculaire.](#) Les résultats ont révélé huit variants dans le gène DYSF, dont trois d'épissage (c.1149+4A>G, c.2864+1G>A et c.5785-7G>A), deux non-sens (p.Gln112Ter et p.Trp2084Ter), deux faux-sens (p.Thr1546Pro et p.Tyr1032Cys) et un décalage du cadre de lecture (p.Asp1067Ilefs), parmi neuf familles iraniennes. L'un des huit variants identifiés était nouveau, y compris p.Asp1067Ilefs, qui a été prédit comme étant probablement pathogène sur la base des lignes directrices de l'ACMG. **Notamment, les outils de prédiction ont suggéré les effets néfastes des variantes étudiées sur la structure de la dysferline.** En conclusion, le présent rapport présente huit variantes, y compris un nouveau décalage du cadre dans le gène DYSF, ayant des effets pathogènes notables. Cette étude peut considérablement élargir le spectre diagnostique de la LGMD2B en combinaison avec les rapports précédents sur les mutations du gène DYSF et peut ouvrir la voie à une identification rapide et de haut niveau du type précis de dysferlinopathie.

Ce travail concerne [l'otoferline en tant que protéine de signalisation Ca<sup>2+</sup> multirôle : des synapses de l'oreille interne aux voies cancéreuses.](#) Des mutations du gène OTOF sont à l'origine de l'une des formes génétiques les plus fréquentes de surdité congénitale, la DFNB9. Ces mutations entraînent une surdité sévère à profonde due à un défaut de transmission synaptique excitatrice glutamatergique entre les cellules ciliées internes et les fibres nerveuses du nerf auditif. Des protocoles de thérapie génique permettant l'expression normale de l'otoferline dans les cellules ciliées viennent d'être lancés et sont actuellement en phase préclinique. Parallèlement, des études ont établi un lien entre les ferlines et le cancer en raison de leur effet sur la signalisation cellulaire et le développement, ce qui permet aux tumeurs de se former et aux cellules cancéreuses de s'adapter à un environnement hostile. La modulation par les forces mécaniques et la signalisation Ca<sup>2+</sup> sont des déterminants clés du processus métastatique. **Bien que l'importance des ferlines dans le cancer n'ait pas été largement étudiée, des données montrent que l'expression de l'otoferline est significativement associée à la survie dans des types de cancer spécifiques, y compris le carcinome rénal à cellules claires et à cellules papillaires, et le cancer urothélial de la vessie.** Ces résultats indiquent que l'otoferline joue un rôle dans la carcinogenèse de ces tumeurs, ce qui nécessite des recherches supplémentaires pour confirmer et comprendre son rôle exact, en particulier parce qu'il varie selon le site de la tumeur. Le ciblage de cette protéine pourrait déboucher sur de nouvelles thérapies contre le cancer.

Il existe selon [ce travail des résultats génétiques chez des patients tchèques atteints de dystrophie musculaire des ceintures.](#) Les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) constituent un groupe génétiquement hétérogène de dystrophies musculaires. Cette étude présente une vue d'ensemble des caractéristiques moléculaires d'une large cohorte de patients atteints de LGMD et représentatifs de la population tchèque atteinte de LGMD. Nous présentons 226 patients atteints de LGMD chez lesquels 433 allèles mutants portant 157 variantes différentes ayant un effet pathogène supposé ont été identifiés. Cinquante-quatre variantes ont été décrites uniquement dans la population tchèque de LGMD jusqu'à présent. La LGMD R1 liée à la protéine caplain3 est le sous-type le plus fréquent de LGMD et concerne 53,1 % des patients atteints de LGMD confirmée génétiquement, suivie de la LGMD R9 liée à la protéine FKR1 (11,1 %) et de la LGMD R12 liée à la protéine anoctamin5 (7,1 %). Si l'on considère les variants identifiés, tous sauf cinq étaient des variants à petite échelle. Une grande délétion génétique a été identifiée dans le gène LAMA2 et deux délétions dans chacun des gènes CAPN3 et SGCG. On a comparé ces résultats avec ceux d'autres études publiées. Les résultats obtenus dans la population tchèque de LGMD diffèrent clairement des résultats d'autres populations de LGMD sur deux aspects : **Il existe une**

**proportion plus importante de patients atteints de LGMD R1 liée à la calpaïne3 et une proportion plus faible de LGMD R2 liée à la dysferline.**

L'étude présentée porte [sur l'analyse transcriptomique unicellulaire de l'identité et de la fonction des progéniteurs fibro/adipogéniques dans les muscles sains et dystrophiques](#). Les progéniteurs fibro/adipogènes (FAP) sont des cellules stromales du muscle squelettique qui favorisent la régénération des myofibres blessées et leur maintien dans les muscles sains. Les FAP sont apparentées aux cellules souches mésenchymateuses (CSM/MeSC) que l'on trouve dans d'autres tissus adultes, mais le degré de similitude entre ces cellules est mal connu. En utilisant des ensembles de données de séquençage d'ARN à cellule unique (scRNA-seq) provenant de plusieurs tissus de souris, nous avons effectué une analyse transcriptomique comparative. **Cette analyse a permis d'identifier une similarité transcriptionnelle remarquable entre les FAP et les MeSC, de confirmer la pertinence du PDGFR $\alpha$  en tant que rapporteur pour les FAP et d'identifier la protéolyse extracellulaire comme une nouvelle fonction des FAP.** En utilisant PDGFR $\alpha$  comme marqueur de surface cellulaire, nous avons isolé les FAPs de muscles de souris saines et dysferlinopathiques et effectué une analyse scRNA-seq. Cette analyse a révélé que la diminution de la signalisation Wnt médiée par les FAP était un facteur potentiel de dysfonctionnement des FAP dans les muscles dysferlinopathiques. L'analyse des FAP dans les muscles déficients en dysferline et en dystrophine a permis d'identifier une relation entre la nature de la pathologie musculaire et l'altération de l'expression génique des FAP.

Dans cet article il est utilisé un [double virus adéno-associé 9 avec le gène DYSF optimisé par codon ce qui favorise la régénération musculaire in vivo et peut diminuer la réponse inflammatoire dans la dystrophie musculaire des ceintures de type R2](#). Il a été étudié la régénération musculaire et la réponse inflammatoire après l'injection d'un AAV-9 avec un gène DYSF à codon optimisé. Un système à double vecteur AAV.DYSF.OVERLAP avec des séquences d'ADNc DYSF se chevauchant a été généré. Deux vecteurs AAV ont été assemblés séparément par un protocole standard de triple transfection à partir de plasmides portant des parties du gène DYSF. Des myoblastes artificiels issus de fibroblastes déficients en dysferline ont été obtenus par surexpression de MyoD. La RT-PCR et le Western blot ont été utilisés pour la détection de l'ARN et des protéines in vitro. Un modèle murin de dysferlinopathie (Bla/J) a été utilisé pour les études in vivo. L'analyse histologique, la morphométrie et l'IHC ont été utilisées pour l'analyse du tissu musculaire. La dysferline a été détectée in vitro et in vivo à des niveaux subphysiologiques. La RT-PCR et le Western Blot ont détecté l'ARNm et la protéine de la dysferline dans les cellules transduites par l'AAV.DYSF.OVERLAP, et l'ARNm a atteint un niveau 7 fois plus élevé que le gène de référence (GAPDH). In vivo, le groupe expérimental a montré des valeurs médianes intermédiaires pour la proportion de fibres musculaires nécrosées, de fibres musculaires avec des noyaux internalisés et la surface de section transversale des fibres musculaires par rapport aux mêmes paramètres dans les groupes témoins de souris WT et Bla/J, bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives. La relation inverse entre la dose et la sévérité des changements inflammatoires dans les muscles peut être attribuée à la diminution du nombre de fibres nécrotiques. La proportion de myofibres transduites a atteint près de 35 % dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. **L'utilisation de systèmes à deux vecteurs basés sur l'AAV est justifiée en termes d'efficacité thérapeutique. L'expression de la dysferline à un niveau subphysiologique, dans une courte période d'observation, est capable d'induire la restauration de la structure du tissu musculaire, de réduire l'activité inflammatoire et d'atténuer les processus nécrotiques.** D'autres recherches sont nécessaires pour fournir une évaluation plus détaillée de l'impact du transgène et du vecteur viral sur la composante inflammatoire, y compris des périodes d'observation plus longues.

Cet article traite de [la quantification relative des changements progressifs dans les protéomes des muscles squelettiques de souris saines et déficientes en dysferline](#). Les résultats sont : Plus de 3200 protéines ont été identifiées chez des souris âgées de 6, 18, 42 et 77 semaines. Au total, 46 protéines varient dans le SM WT vieillissant ( $p < .01$ ), tandis que 365 varient dans le SM déficient en dysferline. Cependant, 569 protéines varient entre les souris WT et les souris déficientes en dysferline appariées selon l'âge. Les protéines présentant des variations significatives d'expression dans toutes les comparaisons ont suivi des tendances temporelles distinctes. En discussion : **Les protéines impliquées dans la réparation et la régénération du sarcolemme ont subi des changements significatifs dans le SM au cours de la vie des souris WT, tandis que celles associées à l'infiltration immunitaire et à l'inflammation ont été surreprésentées au cours de la vie des souris déficientes en dysferline.** Les protéines identifiées ici sont susceptibles de contribuer à notre compréhension globale du vieillissement du SM et de la progression de la dysferlinopathie.

Cette revue porte sur [les Dysferlinopathie en Tunisie : spectre clinique, contexte génétique et profil pronostique](#). La dysferlinopathie est un groupe rare de dystrophie musculaire héréditaire à transmission autosomique récessive causée par une mutation du gène DYSF. Ce gène code pour la protéine dysferline, qui joue un rôle crucial dans de multiples processus cellulaires, notamment la réparation de la membrane des fibres musculaires. Ce déficit a des présentations cliniques hétérogènes. Dans cette étude, il a été recueilli 20 patients tunisiens avec un sex-ratio de 1 et un âge médian de 50,5 ans (Intervalle Interquartile (IQR) = [36,5-54,75]). Ils ont été suivis pendant des périodes allant de 5 à 48 ans. L'âge médian d'apparition de la maladie était de 17 ans (IQR = [16,8-28,4]). Cinq phénotypes majeurs ont été identifiés : Dystrophie musculaire des ceintures (LGMDR2) (35%), phénotype proximodistal (35%), myopathie de Miyoshi (10%), myopathie distale à début tibial antérieur (DMAT) (10%) et HyperCKémie asymptomatique (10%). Lors de la dernière évaluation, plus de la moitié des patients (55%) étaient en fauteuil roulant. La perte de la mobilité se produit généralement au cours de la quatrième décennie. **Après 20 ans de progression de la maladie, deux patients présentant un phénotype proximodistal (10 %) ont développé une cardiomyopathie dilatée et une régurgitation de la valve mitrale. Un syndrome respiratoire restrictif a été observé chez trois patients (DMAT : 1 patient, phénotype proximodistal : 1 patient, LGMDR2 : 1 patient).** L'étude génétique a révélé cinq mutations. Il a été observé une hétérogénéité clinique entre les familles et même au sein d'une même famille. L'évolution de la maladie était principalement lente à intermédiaire quel que soit le phénotype.

Dans cet article [il est fait un Portrait de la dysferlinopathie](#) : **Diagnostic et développement de la thérapie.** La dysferlinopathie est une maladie causée par une déficience en dysferline due à des mutations dans le gène DYSF. La dysferline est une protéine membranaire du sarcolemme qui participe à différentes fonctions, telles que la réparation des membranes et la fusion des vésicules, le développement et le maintien des tubules T, la signalisation du  $Ca^{2+}$  et la régulation de diverses molécules. La myopathie de Miyoshi de type 1 (MMD1) et la dystrophie musculaire des ceintures 2B/R2 (LGMD2B/LGMDR2) sont deux présentations cliniques possibles, mais les mêmes mutations peuvent être à l'origine des deux présentations dans une même famille. Elles sont donc regroupées sous le nom de dysferlinopathie. Elle se caractérise par une perte des réflexes du tendon d'Achille et une difficulté à se tenir sur la pointe des pieds ou à monter les escaliers, suivies d'une perte lente et progressive de la force des muscles des membres. L'IRM des muscles des patients et leurs biopsies montrent des fibres de différentes tailles, des fibres nécrotiques et régénératives, ainsi qu'une accumulation de graisse et de tissu conjonctif. Des outils récents ont été développés pour le diagnostic et la recherche, en particulier pour évaluer l'évolution de l'état du patient et pour éviter les erreurs de diagnostic dues aux similitudes avec la polymyosite et la maladie de Charcot-Marie-Tooth. La caractéristique spécifique de la dysferlinopathie est le déficit en dysferline. **Récemment, des modèles de souris présentant des mutations chez les patients ont été mis au point pour étudier**

**les approches génétiques du traitement de la dysferlinopathie.** Les domaines de recherche pour la thérapie de la dysferlinopathie comprennent les traitements symptomatiques, ainsi que le saut d'exon par antisens, la transplantation de myoblastes et l'édition de gènes.

Cette nouvelle [étude révèle l'existence d'un saut d'exon supplémentaire inattendu dans le gène DYSF lors de la restauration du cadre de lecture par CRISPR/Cas9.](#) Dans cette étude, il est évalué la possibilité de sauter de façon permanente les exons 3-4 et 26-27. Cette suppression ne viole pas le cadre de lecture et permet d'éliminer les variants tronqués à l'intérieur des exons. L'édition a été réalisée par transfection simultanée de deux plasmides contenant des sgRNA et des sa/spCas9 sur des cultures de cellules HEK293T et des myoblastes de donneurs sains. Le saut des exons 3-4 a été réalisé en détruisant les sites accepteurs d'épissage, et celui des exons 26-27 en coupant les exons flanquants avec la délétion correspondante dans l'ADN. Des résultats inattendus ont été obtenus : lorsque les exons 26-27 ont été sautés, l'exon 30 était également absent de la transcription, bien qu'il ne fasse pas l'objet d'un épissage alternatif et qu'il soit normalement présent dans toutes les transcriptions. **Cet événement indique que les modifications de l'ADN à proximité des sites d'épissage peuvent affecter les exons adjacents et l'ensemble du gène. Ce fait doit cependant être étudié plus en détail.**

Cette nouvelle étude révèle [l'existence d'un saut d'exon supplémentaire inattendu dans le gène DYSF lors de la restauration du cadre de lecture par CRISPR/Cas9.](#) Dans cette étude, il est évalué la possibilité de sauter de façon permanente les exons 3-4 et 26-27. Cette suppression ne viole pas le cadre de lecture et permet d'éliminer les variants tronqués à l'intérieur des exons. L'édition a été réalisée par transfection simultanée de deux plasmides contenant des sgRNA et des sa/spCas9 sur des cultures de cellules HEK293T et des myoblastes de donneurs sains. Le saut des exons 3-4 a été réalisé en détruisant les sites accepteurs d'épissage, et celui des exons 26-27 en coupant les exons flanquants avec la délétion correspondante dans l'ADN. Des résultats inattendus ont été obtenus : lorsque les exons 26-27 ont été sautés, l'exon 30 était également absent de la transcription, bien qu'il ne fasse pas l'objet d'un épissage alternatif et qu'il soit normalement présent dans toutes les transcriptions. **Cet événement indique que les modifications de l'ADN à proximité des sites d'épissage peuvent affecter les exons adjacents et l'ensemble du gène. Ce fait doit cependant être étudié plus en détail.**

Cette étude porte sur [les mécanismes de réparation de la membrane des cellules endothéliales](#) : Progrès et perspectives. Les cellules endothéliales constituent la paroi interne cruciale des vaisseaux sanguins, qui jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie et l'intégrité vasculaires. Cependant, ces cellules sont perpétuellement soumises à une myriade de stress mécaniques, chimiques et biologiques qui peuvent compromettre leurs membranes plasmiques. Un système de réparation sophistiqué impliquant des molécules clés, telles que le calcium, les annexines, la dysferline et le MG53, est essentiel pour maintenir la viabilité de l'endothélium. Ces composants orchestrent des mécanismes complexes, notamment l'exocytose et l'endocytose, pour réparer les perturbations de la membrane. **Les dysfonctionnements de cette machinerie de réparation, souvent exacerbés par le vieillissement, sont liés à la mort des cellules endothéliales, contribuant ensuite à l'apparition de l'athérosclérose et à la progression des maladies cardiovasculaires (MCV) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC), causes majeures de mortalité aux États-Unis.** Ainsi, l'identification de la machinerie centrale de réparation de la membrane des cellules endothéliales est d'une importance capitale pour comprendre la pathogenèse des MCV et des accidents vasculaires cérébraux et pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de lutter contre ces maladies. Cette

revue résume les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes de réparation de la membrane des cellules endothéliales. Les orientations futures de ce domaine de recherche sont également mises en évidence.

Cet article porte sur [la découverte d'une nouvelle délétion de cinq nucléotides dans la dysferline entraîne une dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive](#). La dystrophie musculaire (DM) est une maladie génétique qui provoque une faiblesse et une dégénérescence progressives des muscles. La dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) est un type de DM qui provoque principalement une atrophie musculaire au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne. La dystrophie musculaire des ceintures est classée en deux types de transmission : autosomique dominante (LGMD-D) et autosomique récessive (LGMD-R). **Les mutations du gène de la dysferline (DYSF) sont des causes courantes de la LGMD-R. Cependant, le dépistage génétique des mutations du gène *DYSF* est rare à Taïwan. Nous avons identifié une nouvelle délétion c.2867\_2871del ACCAG et une mutation c.937+1G>A précédemment rapportée dans le *DYSF* d'une famille taïwanaise atteinte de LGMD.** Les principaux symptômes des deux frères et sœurs étaient des difficultés à monter les escaliers, à marcher sur les orteils, une faiblesse des muscles proximaux qui s'aggravait progressivement et une augmentation du taux de créatine kinase. L'analyse de l'arbre généalogique et le séquençage ont permis de découvrir que deux frères et sœurs de cette famille présentaient des mutations *DYSF* hétérozygotes composées (c. 937+1G>A et c. 2867\_2871del ACCAG) à l'intérieur des allèles séparés. Ces mutations induisent des codons stop précoces ; si elles sont traduites, des protéines *DYSF* tronquées seront exprimées. Ou bien, les produits de l'ARNm de ces deux mutations mériteront la désintégration médiée par le non-sens, ce qui pourrait entraîner l'absence d'expression de la protéine dysferline. À notre connaissance, il s'agit du premier rapport d'une nouvelle délétion c.2867\_2871del ACCAG dans le *DYSF*. D'autres recherches sont nécessaires pour examiner les effets de la nouvelle mutation du *DYSF* chez les patients taïwanais atteints de LGMD.

Cette analyse porte [sur une analyse du transcriptome du muscle squelettique dans la dermatomyosite, la polymyosite et la dysferlinopathie, à l'aide d'une approche bioinformatique](#). Au total, 1 048, 179 et 3 807 DEG ont été détectés dans la DM, la PM et la dysferlinopathie, respectivement. Les analyses d'enrichissement ont révélé que les DEGs régulés étaient impliqués dans la voie de signalisation de l'interféron de type 1 (IFN1) dans la DM, dans le traitement et la présentation de l'antigène peptidique dans la PM, et dans la réponse cellulaire aux stimuli dans la dysferlinopathie. Le réseau PPI et le cluster MCODE ont identifié 23 gènes liés à la voie de signalisation de l'interféron de type 1 dans la DM, 4 gènes (PDIA3, HLA-C, B2M et TAP1) liés à la formation du CMH de classe 1 et au contrôle de la qualité dans la MP, et 7 gènes (HSPA9, RPTOR, MTOR, LAMTOR1, LAMTOR5, ATP6V0D1 et ATP6V0B) liés à la réponse cellulaire au stress dans la dysferlinopathie. Conclusion : **La surexpression des gènes liés à la voie de signalisation de l'IFN1 et à la formation du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I a été identifiée dans la DM et la PM, respectivement.** Dans la dysferlinopathie, une surexpression des gènes HSPA9 et de la voie de signalisation mTORC1 a été détectée.

**En 2024, dans cette étude** on trouve [une identification de gènes clés pour le diagnostic précoce des maladies inflammatoires de l'intestin par l'intégration de l'analyse au niveau du sang et des tissus](#). Tout d'abord, il fut identifié la dysferline (*DYSF*) et la chimiokine ligand 2 à motif C-X-C (*CXCL2*) comme des biomarqueurs cruciaux pour les MICI, avec 11 et 13 biomarqueurs putatifs pour la MC et la RCH, respectivement, identifiés uniquement par des tests sur le sang périphérique. *CXCL8* et la protéine A8 de liaison au calcium S100 (*S100A8*) ont été déterminés comme étant des gènes pivots critiques et validés par la réaction en chaîne de la polymérase en temps réel (RT-PCR). Deuxièmement, dans la MC, les gènes différentiellement exprimés (DEG) étaient principalement associés à l'immunité sur la base de la Gene Ontology (GO) et des voies de la Kyoto Encyclopedia of

Genes and Genomes (KEGG), tandis que le métabolisme de substances multiples et l'activité de transport de substances étaient dominants dans la RCH. Troisièmement, les gènes essentiels à la progression pathologique de la MC et de la RCH ont été identifiés grâce aux réseaux d'interaction protéine-protéine et à l'analyse de détection des complexes moléculaires (MCODE). Enfin, l'examen pathologique et l'analyse quantitative des modèles de MICI ont confirmé les résultats ci-dessus. **Conclusions : Ces résultats pourraient contribuer à la compréhension du mécanisme moléculaire des MICI, avoir une importance clinique pour le diagnostic précoce et la prévention, et fournir des cibles efficaces pour le traitement des MICI.**

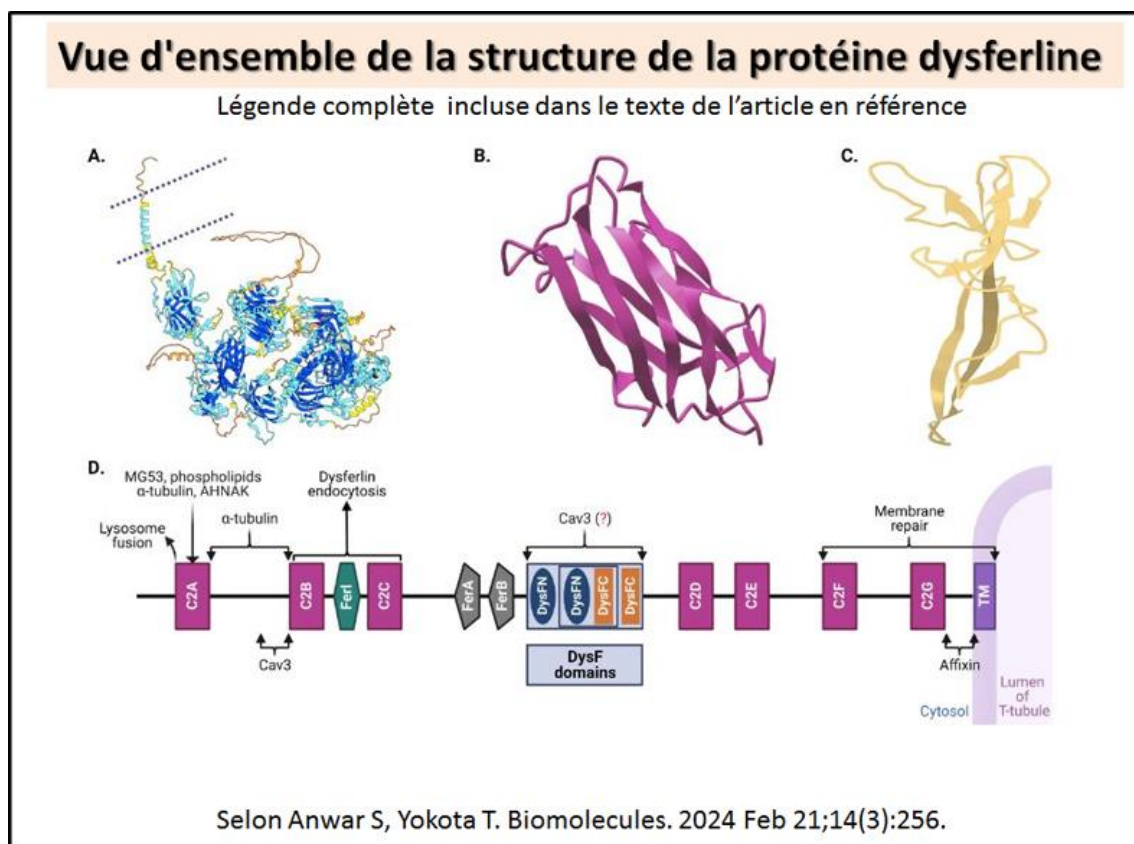
Dans cet article il est question [des cavéoles qui se désassemblent en cas de lésion de la membrane et favorisent la survie cellulaire](#). La réparation des lésions de la membrane plasmique est essentielle au maintien de l'homéostasie cellulaire. Les cellules conservent des réserves cytoplasmiques et membranaires de protéines de réparation qui peuvent rapidement précipiter sur le site des lésions membranaires. Cependant, on sait peu de choses sur l'origine des lipides et des protéines pour le recollement et la réparation de la membrane plasmique. Il est étudié ici la dynamique des protéines cavéolaires après lésion induite par laser des membranes plasmiques de cellules de culture tissulaire C2C12 de mammifère et de cellules musculaires d'embryons intacts de poisson zèbre. **Les mesures de la diffusivité d'une seule molécule indiquent que les groupes de cavéolaires se divisent en entités plus petites après la lésion. Contrairement aux Annexines et à la Dysferline, les protéines cavéolaires ne s'accumulent pas au niveau de la lésion.** Dans les embryons de poisson zèbre knockout cavin1a dépourvus de cavéoles, la formation du patch de lésion est altérée et les cellules blessées présentent une survie réduite. Ces données suggèrent que le désassemblage des cavéoles libère un surplus de membrane plasmique près de la lésion pour faciliter la réparation de la membrane après la formation initiale du patch pour un scellement d'urgence.

Ce travail porte sur une [prévalence élevée d'un variant c.5979dupA dans le gène de la dysferline \(DYSF\) chez des individus d'une région semi-aride du Brésil](#). Au total, 104 personnes ont été examinées. **Le gène c.5979dupA a été identifié chez 48 personnes (46,15 %). Vingt-trois (22%) étaient homozygotes, dont 13 (56,5%) étaient des femmes.** Au total, 91,3 % (21) des individus homozygotes avaient des antécédents familiaux positifs, et sept (30,4 %) ont déclaré des mariages consanguins. Vingt-cinq (24%) individus étaient hétérozygotes (25,8±16 ans) pour la même variante, parmi lesquels 15 (60%) étaient des femmes. Le taux moyen de CK était de 697 UI pour les homozygotes, 140,5 UI pour les hétérozygotes et 176 UI pour les homozygotes de type sauvage. Le schéma de distribution des faiblesses a montré que 17,3 % des individus présentaient un schéma proximal, 13 % un schéma distal et 69,6 % un schéma mixte. La fatigue était présente chez 15 homozygotes et un hétérozygote. Conclusion : La forte prévalence de cette variante chez les individus de cette petite communauté peut s'expliquer par un possible effet fondateur associé à des aspects historiques, géographiques et culturels.

Il est question dans ce travail de [l'analyse des interactions directes de la dysferline avec les protéines de réparation putatives relie la signalisation apoptotique à l'élévation du Ca<sup>2+</sup> via PDCD6 et FKBP8](#). La résonance plasmonique de surface (SPR) quantitative a été utilisée pour déterminer la force de liaison et la dépendance au calcium des interactions directes entre la dysferline et les protéines susceptibles d'intervenir dans la réparation des muscles squelettiques, interrompue dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/R2. Les domaines C2A (cC2A) et C2F/G de la dysferline interagissent directement avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la cavéoline-3, **l'affixine**, **l'AHNAK1**, la syntaxine-4 et la mitsugumine-53, la cC2A étant la cible principale et la C2F moins impliquée, avec une dépendance positive au calcium dans l'ensemble. Les paires de dysferline C2 seules ont montré une dépendance négative au calcium dans presque tous les cas. Comme

l'otoferline, la dysferline interagit directement via son extrémité carboxy avec FKBP8, une protéine anti-apoptotique de la membrane mitochondriale externe, et via son domaine C2DE avec le gène lié à l'apoptose (ALG-2/PDCD6), reliant l'anti-apoptose à l'apoptose. L'immunofluorescence confocale en Z a confirmé la co-compartmentation de PDCD6 et de FKBP8 à la membrane sarcolemmale. **Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle, avant la lésion, les domaines C2 de la dysferline s'auto-interagissent et donnent naissance à une structure pliée et compacte, comme c'est le cas pour l'otoferline.** Avec l'élévation du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire lors de la blessure, la dysferline se déplierait et exposerait le domaine cC2A pour l'interaction avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la mitsugumine 53, l'affixine et la **cavéoline-3**, et la dysferline se réalignerait par rapport à son domaine cC2A. Voir également le schéma de la figure N°3.

Cet article rapporte la [Cooccurrence de la dystrophie myotonique de type 1 et de la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B](#) : un rapport de cas. **Présentation du cas** : Il est rapporté ici le cas unique d'une patiente chez qui on a diagnostiqué à la fois une DM1 et une LGMD2B/R2 : une femme de 38 ans suivie pour une DM1 dans un service de maladies neuromusculaires et présentant une faiblesse proximale prédominante. Les parents de la patiente étaient consanguins et les taux de créatine kinase étaient élevés. Un test multigénique a été réalisé et a révélé le diagnostic de LGMD2B/R2. Conclusion : **Les maladies génétiques à présentation atypique doivent faire envisager la possibilité d'un second trouble, ce qui nécessite une investigation appropriée.** Ne pas tenir compte d'un second diagnostic peut conduire à ne pas offrir de conseil génétique adéquat, de soutien ou de traitement spécifique.



Une revue fait récemment le [bilan sur L'énigme des dysferlinopathies : spectre clinique, mécanisme de la maladie et approches génétiques pour les traitements.](#) Les dysferlinopathies désignent un ensemble de dystrophies musculaires qui entraînent une faiblesse et une

dégénérescence progressives des muscles. Elles sont causées par des mutations du gène DYSF, qui code pour la protéine dysferline, cruciale pour la réparation des membranes musculaires. Cette revue se penche sur les spectres cliniques des dysferlinopathies, leurs mécanismes moléculaires et le spectre des stratégies thérapeutiques émergentes. Il est examiné l'hétérogénéité phénotypique des dysferlinopathies, en soulignant la compréhension incomplète des corrélations génotype-phénotype et en discutant des implications des différentes mutations de la DYSF. En outre, il est exploré le potentiel des thérapies symptomatiques, pharmacologiques, moléculaires et génétiques dans l'atténuation de la progression de la maladie. Il est également rapporté le rôle de l'alimentation et du métabolisme dans la gestion des dysferlinopathies, ainsi que l'impact des essais cliniques sur les paradigmes de traitement. En outre, il est clarifié l'utilité des modèles animaux dans l'élucidation des mécanismes de la maladie. En soulignant les complexités inhérentes aux dysferlinopathies, cet article met l'accent sur la nécessité d'approches multidisciplinaires, d'une médecine de précision et d'une collaboration étendue en matière de recherche et de conception d'essais cliniques afin de faire progresser notre compréhension et le traitement de ces troubles difficiles. Un schéma présente une vue d'ensemble de la structure de la protéine dysferline. (A) La dysferline, une protéine transmembranaire de type II, est associée à diverses protéines importantes pour le trafic et la réparation des membranes. La structure de la dysferline humaine est représentée sous forme de dessin animé et prédite à l'aide de l'outil de prédiction de la structure des protéines Swiss-Model. Le modèle pour cette prédiction était la structure AlphaFold DB A6QQP7.1 (DYSF\_BOVIN ; identité de séquence protéique ; 93,56%, couverture : 100%) correspondant à la séquence de la dysferline humaine (protéine GenBank AAC63519.1). La qualité de ce modèle a été validée par un tracé de Ramachandran, où 92,97 % des résidus ont été trouvés dans des régions favorisées, et seulement 2,26 % des résidus sont tombés dans des régions aberrantes. La membrane plasmique est délimitée par des lignes pointillées violettes. Les sous-structures des domaines C2A et DysF en (A) sont agrandies en (B,C), respectivement. (D) **Une structure linéaire simplifiée de la dysferline humaine, énumérant les différents domaines fonctionnels. Les sept domaines de liaison au calcium C2, Ferl, FerA et FerB, DysFN et DysFC, ainsi que les domaines transmembranaires sont représentés.** Les sites de liaison pour d'importantes protéines partenaires de la dysferline sont également indiqués. Les domaines C2 de la dysferline ont des rôles multiples : ils facilitent le ciblage vers les tubules transversaux, facilitent la réparation de la membrane, modulent l'amplitude du transitoire de Ca<sup>2+</sup>, influencent le transitoire de Ca<sup>2+</sup> en réponse à un choc osmotique et atténuent les poussées de Ca<sup>2+</sup> consécutives à de tels chocs. Le domaine fer est connu pour ses interactions membranaires dépendantes du calcium. Le rôle précis du domaine DysF est encore à l'étude, bien que ses mutations soient fréquemment impliquées dans les dystrophies musculaires. Note : les figures sont schématiques et ne sont pas à l'échelle ; les codes de couleur sont utilisés à des fins d'illustration uniquement. En (D), les protéines susceptibles d'interagir avec la dysferline sont marquées d'un point d'interrogation entre parenthèses, indiquant des régions de liaison théoriques.

Il est question ici de la découverte [d'une nouvelle variante homozygote \(c.5876T > C : p. Leu1959Pro\) dans le DYSF ségrège avec la dystrophie musculaire des ceintures : un rapport de cas.](#) Il a ainsi été caractérisé une LGMD récessive chez un jeune adulte issu de familles iraniennes consanguines en utilisant la technologie de séquençage de l'exome entier (WES). Le séquençage Sanger a été effectué pour vérifier la variante identifiée. La modélisation informatique et le docking protéine-protéine ont été utilisés pour étudier l'impact de la variante sur la structure et la fonction de la protéine DYSF. Résultats : **Par WES, il est identifié un nouveau variant faux-sens homozygote dans la protéine DYSF (NM\_003494.4 : c.5876T > C : p. Leu1959Pro) précédemment associé à des**

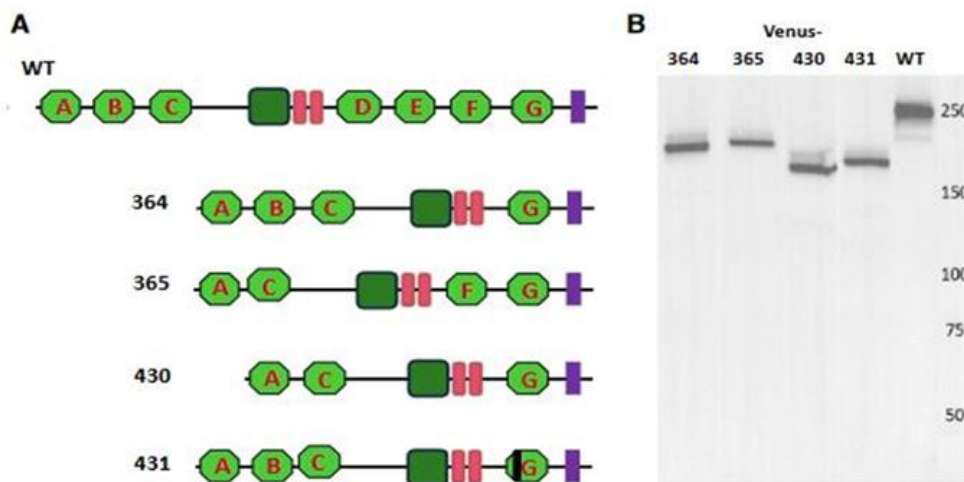


**phénotypes de LGMD.** Conclusions : L'identification et la validation d'un nouveau variant pathogène du DYSF dans la présente étude soulignent l'importance de ce gène dans la LGMD.

Cet article porte sur [le Rôle de la dysferline dans le muscle strié](#) : réparation de la membrane, t-tubules et manipulation du  $Ca^{2+}$ . Les mutations de la DYSF sont connues pour être à l'origine de divers types de dystrophies musculaires humaines, connues collectivement sous le nom de dysferlinopathies, certains patients développant une cardiomyopathie. Une myriade d'études in vitro sur la réparation des membranes suggèrent que la dysferline joue un rôle intégral dans le complexe de réparation des membranes dans le muscle squelettique. En comparaison, on en sait moins sur la dysferline dans le cœur, mais des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le rôle de la dysferline est similaire dans les deux types de muscles. Des découvertes récentes ont montré que la dysferline régule la manipulation du  $Ca^{2+}$  dans le muscle strié par le biais de multiples mécanismes et que cela devient plus important dans des conditions de stress. Le maintien du réseau de tubules transverses (t) et la coordination étroite du couplage excitation-contraction sont essentiels à la contractilité musculaire. La dysferline régule le maintien et la réparation des t-tubules, et l'on soupçonne que la dysferline régule les t-tubules et la réparation sarcolemmale par un mécanisme similaire. **Cette revue se concentre sur la complexité émergente de l'activité de la dysferline dans le muscle strié.** Ces informations nous permettront de mieux comprendre les protéines et les voies qui régulent les fonctions de base du cœur et des muscles squelettiques et contribueront à orienter la recherche sur les pathologies du muscle strié, en particulier celles qui sont dues à un dysfonctionnement de la dysferline.

Il est question dans [cette étude de la matrice extracellulaire dirige de manière différentielle la motilité et la différenciation des myoblastes dans des formes distinctes de dystrophie musculaire](#) : Les matrices dystrophiques modifient la motilité des myoblastes. Le remodelage pathologique de la matrice extracellulaire (MEC) est à l'origine de nombreux troubles, dont la dystrophie musculaire. La décellularisation des tissus permet d'éliminer les composants cellulaires tout en laissant les composants de la matrice extracellulaire. Il est alors généré des tranches de tissus décellularisés "sur glissière" à partir de modèles de souris dystrophiques génétiquement distincts. L'ECM des muscles déficients en dystrophine et en sarcoglycane présentait un dépôt marqué de thrombospondine 4, tandis que les muscles déficients en dysferline présentaient un excès de décorine. Les annexines A2 et A6 étaient présentes dans tous les ECM décellularisés des dystrophies, mais le dépôt matriciel d'annexines était excessif dans la dystrophie musculaire déficiente en dysferline. L'expression virale de l'annexine A6 dirigée par le muscle a entraîné la présence de l'annexine A6 dans la MEC. Les myoblastes C2C12 ensemencés sur des matrices décellularisées présentent une mobilité et une fusion différentielles des myoblastes. Les matrices décellularisées déficientes en dystrophine ont inhibé la mobilité des myoblastes, tandis que les matrices décellularisées déficientes en dysferline ont favorisé le mouvement et la différenciation des myoblastes. **Les myoblastes traités avec l'annexine A6 recombinante ont augmenté leur mobilité et leur fusion comme sur les matrices décellularisées déficientes en dysferline et ont montré une augmentation de la régulation des gènes de différenciation de l'ECM et des cellules musculaires.** Ces résultats démontrent que des signatures fibrotiques spécifiques ont des effets sur l'activité des myoblastes.

## Structures et mobilité des nanodysferlines en SDS-PAGE



Selon Muriel et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2024 Apr 26;32(2):101257.

Cette étude concerne [les nanodysferlines favorisent la réparation des membranes et la liaison à TRIM72/MG53, mais ne se localisent pas sur les t-tubules et ne stabilisent pas la signalisation du Ca<sup>2+</sup>](#). Des mutations du gène DYSF, codant pour la protéine dysferline, entraînent plusieurs formes de dystrophie musculaire. Dans les muscles squelettiques sains, la dysferline se concentre dans les tubules transverses et participe à la réparation du sarcolemme et à la stabilisation de la signalisation du Ca<sup>2+</sup> après une rupture de la membrane. Le gène DYSF code pour 7 à 8 domaines C2, plusieurs domaines Fer et Dysf, et une séquence transmembranaire C-terminale. Comme sa séquence codante est trop grande pour être intégrée dans un virus adéno-associé, la séquence complète n'est pas compatible avec les méthodes actuelles d'administration de gènes. Il a donc été examiné des versions plus petites de la dysferline, appelées "nanodysferlines", conçues pour éliminer plusieurs domaines C2, en particulier les domaines C2 D, E et F ; B, D et E ; et B, D, E et F. Il fut également générée une variante en remplaçant huit acides aminés dans C2G dans la nanodysferline manquant les domaines D à F. Nous avons électroporé la dysferline-nulle dans des cellules de l'ADN. Il fut électroporé des myofibres de souris A/J sans dysferline avec des constructions de fusion Venus de ces variantes, ou comme nanodysferlines non marquées avec GFP, pour marquer les fibres transfectées. Il est alors constaté que, bien que ces nanodysferlines ne se concentrent pas dans les tubules transversaux, trois d'entre elles soutiennent la réparation de la membrane après une blessure au laser, tandis que les quatre lient la protéine de réparation de la membrane, TRIM72/MG53, de manière similaire à la dysferline WT. En revanche, elles n'ont pas réussi à supprimer les ondes de Ca<sup>2+</sup> après que les myofibres ont été blessées par un choc hypoosmotique léger. Ces résultats suggèrent que les domaines C2 internes de la dysferline sont nécessaires à la localisation normale des t-tubules et à la signalisation du Ca<sup>2+</sup> et que la réparation de la membrane ne nécessite pas ces domaines C2. Une illustration présente ci-contre les structures et mobilité des nanodysferlines en SDS-PAGE (A) Nanodysferlines : Les domaines indiqués sont C2 (vert clair), C2-FerA (vert foncé), DysF (rouge) et

transmembranaire (violet). L'extrémité N-terminale, à gauche de chaque structure, a été marquée avec Venus pour certaines études. (B) Les nanodysferlines marquées avec Venus ont été analysées par SDS-PAGE et immunoblottées avec l'anticorps monoclonal Hamlet contre la dysferline.

Cet article [traite de la Dystrophie musculaire des ceintures de type 2B \(LGMD2B\)](#) : **Diagnostic et possibilités thérapeutiques.** Les mutations du gène de la dysferline (DYSF) peuvent entraîner des formes rares de dystrophie musculaire : la myopathie de Miyoshi, la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B (LGMD2B) et la myopathie distale. Ces affections sont collectivement connues sous le nom de dysferlinopathies et sont causées par plus de 600 mutations identifiées à ce jour sur le gène *DYSF*. Dans cette revue, il est examiné les principales caractéristiques moléculaires et cliniques de la LGMD2B, le gène causal *DYSF* et la structure de la protéine dysferline associée. **Il est également fait le point sur les approches actuelles du diagnostic de la LGMD2B et sur les avancées en matière de développement de médicaments, y compris les oligonucléotides antisens de commutation d'épissage.** Cet article présente une brève mise à jour des essais cliniques impliquant une thérapie génique virale adéno-associée et les progrès actuels de la thérapie à médiation CRISPR/Cas9 pour la LGMD2B, puis la conclusion se termine en discutant des perspectives d'intervention à base d'oligomères antisens pour traiter des mutations sélectionnées causant des dysferlinopathies.

Dans cet article c'est un [modèle de muscle squelettique LGMD2B humain issu de la bio-ingénierie qui révèle le rôle de la surcharge calcique intracellulaire dans le dysfonctionnement contractile et métabolique de la dysferlinopathie.](#) La faible sévérité de la maladie chez les souris déficientes en dysferline et la diversité des relations génotype-phénotype chez les patients atteints de LGMD2B ont incité à développer de nouveaux modèles in vitro pour des études personnalisées de la dysferlinopathie. Nous décrivons ici le premier modèle 3-D de muscle squelettique dérivé de hiPSC ("myobundle") de LGMD2B qui présente une fonction contractile, une manipulation du calcium et une réparation membranaire compromises, ainsi que des changements transcriptomiques indiquant une altération du métabolisme oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial. **En réponse au défi des acides gras (AG), les myobundles LGMD2B présentent des déficits mitochondriaux et une accumulation de gouttelettes lipidiques intracellulaires (LD).** Le traitement par le dantrolène, inhibiteur du récepteur de la ryanodine (RyR), ou par la vamorolone, glucocorticoïde dissociatif, rétablit la contractilité du LGMD2B, améliore la réparation de la membrane et réduit l'accumulation de LD. **Enfin, il est démontré que la fuite chronique de RyR induite chimiquement dans des myobundles sains reproduit le déficit contractile et métabolique de la LGMD2B, mais pas la perte de la capacité de réparation membranaire.** Ensemble, ces résultats impliquent la fuite intramyocellulaire de Ca<sup>2+</sup> comme un moteur essentiel du phénotype dysferlinopathique et valident le système myobundle comme plateforme d'étude de la pathogenèse de LGMD2B.

Avec cet article il est présenté que [la dysferline permet la prolifération des membranes tubulaires dans l'hypertrophie cardiaque.](#) La microscopie optique et électronique à super-résolution de cardiomyocytes de souris a permis d'identifier une localisation spécifique de la dysferline dans un compartiment vésiculaire à proximité nanométrique des sites de contact du

réseau TAT avec le réticulum sarcoplasmique, c'est-à-dire des complexes jonctionnels pour la libération de  $Ca^{2+}$  induite par le  $Ca^{2+}$ . **La spectrométrie de masse a été utilisée pour caractériser l'interactome de la dysferline cardiaque, identifiant ainsi une nouvelle interaction protéique avec la protéine du réticulum sarcoplasmique attachée à la membrane, la juncophiline-2, un interacteur putatif des canaux  $Ca^{2+}$  de type L et des canaux de libération de  $Ca^{2+}$  du récepteur de la ryanodine dans les complexes jonctionnels.** Alors que l'inactivation de la dysferline provoque un phénotype progressif léger de cardiomyopathie dilatée dans le cœur de la souris, l'analyse globale du protéome a révélé des changements précédant l'insuffisance systolique. Après une constriction aortique transversale, l'expression de la protéine dysferline a augmenté de manière significative dans le myocarde hypertrophié de type sauvage, alors que les animaux knock-out pour la dysferline présentaient une hypertrophie du ventricule gauche nettement réduite. L'imagerie membranaire de cellules vivantes a démontré une profonde réorganisation du réseau TAT dans les myocytes ventriculaires gauches de type sauvage après la constriction aortique transverse, avec une prolifération robuste des tubules axiaux, qui dépendait essentiellement de l'expression accrue de la dysferline dans les composants tubulaires nouvellement apparus. **Les conclusions sont les suivantes :** La dysferline représente une nouvelle cible moléculaire dans les maladies cardiaques qui protège l'intégrité des complexes jonctionnels tubule-réticulum sarcoplasmique pour un couplage excitation-contraction régulé et contrôle la réorganisation du réseau TAT et la prolifération de la membrane tubulaire dans l'hypertrophie des cardiomyocytes induite par la surcharge de pression.

Cet article porte [sur l'élimination de l'apolipoprotéine E, mais pas la réduction du cholestérol des lipoprotéines de haute densité \(HDL-C\) associée à la protéine de transfert des esters de cholestérol \(CETP\), exacerbe l'atrophie musculaire chez les souris sans dysferline.](#) L'expression du CETP/ApoB chez les souris Dysf a entraîné une réduction du HDL-C (54,5 %) et une augmentation du rapport CHOL/HDL-C (181,3 %) par rapport aux souris Dysf témoins dans le plasma, mais sans augmenter le CHOL. Par rapport à la pathologie musculaire sévère observée chez les souris doublement knock-out Dysf/ApoE à CHOL élevé, les souris Dysf/CETP/ApoB n'ont pas montré de changements significatifs dans l'ambulation, la capacité de suspension, l'augmentation de la zone endommagée, le dépôt de collagène, ou la diminution de la surface de section transversale et de la couverture de myofibres saines. Conclusions : La surexpression de CETP/ApoB chez les souris Dysf diminue le HDL-C sans augmenter le CHOL ou exacerber la pathologie musculaire. L'humanisation du phénotype de la dystrophie musculaire chez les rongeurs est probablement due à un taux élevé de CHOL ou de non HDL-C causé par l'ApoE KO, plutôt qu'à un faible taux de HDL-C.

Ce travail concerne [des recherches pilotes sur la base mécaniste des effets indésirables des glucocorticoïdes dans la dysferlinopathie](#) Aux deux âges, de nombreux gènes liés au complément étaient fortement exprimés dans les muscles BLA/J, et les souris WT répondaient généralement mieux au Dex que les BLA/J. Les effets du Dex sur les souris BLA/J comprenaient (i) une augmentation de l'expression des gènes liés à l'inflammasome dans les muscles (à 5 mois) et (ii) une histopathologie exacerbée des muscles quadriceps et psoas à 10 mois. Une nouvelle observation a été faite : une coloration prononcée du glycogène dans de nombreuses myofibres des muscles quadriceps endommagés, avec de grandes myofibres pâles et vacuolisées, suggérant une possible mort des myofibres par oncose. Conclusion : Ces études pilotes constituent un nouveau point de départ pour des recherches plus approfondies sur les effets néfastes des GC sur les muscles dysferlinopathiques.

Dans ce travail il est [proposé un Diagnostic de dysferlinopathie masqué par une myopathie hypothyroïdienne superposée](#). Il est ainsi rapporté le cas d'une femme d'une trentaine d'années atteinte d'une dysferlinopathie dont le diagnostic a été masqué par une hypothyroïdie superposée. Les examens de laboratoire ont révélé une thyroïdite d'Hashimoto et une élévation marquée de la créatine kinase sérique (CK de 6255 U/L ; intervalle de référence 0-170 U/L). L'électromyographie, les études de conduction nerveuse et l'IRM de la hanche et de la cuisse étaient compatibles avec un diagnostic de myopathie hypothyroïdienne, mais la thyroxine n'a pas permis de résoudre son tableau clinique ni de normaliser le taux de CK. La coloration immunohistochimique (IHC) de la biopsie du muscle vaste latéral droit a révélé l'absence sélective de dysferline, ce qui a permis de poser le diagnostic de dystrophie musculaire des ceintures de type IIB. **La dysferlinopathie est un diagnostic difficile en raison d'un tableau clinique varié et d'une faible incidence.** Les erreurs de diagnostic sont fréquentes, même dans les cas simples, et ce cas souligne la nécessité d'inclure l'IHC en routine et d'avoir un faible taux d'erreur !

Ce travail rapporte que [le cerveau des patients atteints de myopathie/dysferlinopathie de Miyoshi présente des anomalies structurales et métaboliques](#). Outre les muscles squelettiques, le DYSF est également exprimé dans le cerveau. Cependant, l'impact des variantes de DYSF causant la MMD sur la structure et la fonction du cerveau reste inexploré. Pour étudier cette question, il a été utilisé les modalités de la résonance magnétique (RM) (volumétrie RM et spectroscopie RM 31P) dans une famille de sept enfants, dont quatre sont atteints de la maladie. Les frères et sœurs atteints de MMD présentaient des différences distinctes par rapport aux témoins sains : (1) une asymétrie de volume significative ( $p < 0,001$ ) du côté droit (+ 232 mm<sup>3</sup>) des ventricules latéraux inférieurs ; et (2) une diminution significative ( $p < 0,001$ ) de [Mg<sup>2+</sup>], ainsi qu'un profil de métabolisme énergétique modifié et une altération du renouvellement des membranes dans l'hippocampe et les cortex moteur et prémoteur. Les mesures de [Mg<sup>2+</sup>], de métabolisme énergétique et de renouvellement des membranes des patients sont revenues à celles de parents sains après un mois de supplémentation en magnésium à raison de 400 mg/jour. **Ce travail est le premier à décrire des anomalies anatomiques et fonctionnelles caractéristiques de la neurodégénérescence dans le cerveau des personnes atteintes de MMD.** Par conséquent, nous appelons à un examen plus approfondi des fonctions cérébrales dans des cohortes plus importantes de patients atteints de MMD et à l'expérimentation de la supplémentation en magnésium, qui s'est avérée être une approche corrective efficace dans notre étude.

Cet article montre [la Performance de l'item d'entrée des membres supérieurs pour prédire la capacité vitale forcée dans la dystrophie musculaire des ceintures déficiente en dysferline](#). La dystrophie musculaire des ceintures déficiente en dysferline (LGMD R2), également appelée dysferlinopathie, peut être associée à une faiblesse des muscles respiratoires au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Les lignes directrices de pratique clinique recommandent des évaluations bisannuelles de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de dysferlinopathie afin de dépister une déficience respiratoire. **Cependant, le manque d'accès universel aux appareils de spirométrie et à des spécialistes qualifiés rend difficile un suivi régulier.** Cette étude a examiné l'utilisation de l'élément d'entrée de l'échelle clinique Performance of Upper Limb (PUL) comme outil de dépistage peu coûteux pour identifier les patients atteints de dysferlinopathie présentant un risque de déficience respiratoire. En utilisant les données de 193 patients de l'International Clinical Outcomes Study de la Jain Foundation, la modélisation a identifié une relation positive significative entre l'item d'entrée de la PUL et la capacité vitale forcée (CVF). Quarante-huit pour cent des patients ayant obtenu le score le plus bas à l'entrée de la PUL, soit 1, présentaient des valeurs de CVF en % prédites inférieures à 60 %, ce qui suggère une déficience respiratoire. En revanche, seulement 10 % du reste

de la cohorte (item d'entrée PUL de 2 ou plus) avaient une CVF <60 %. Cette relation se vérifie également lorsque l'on tient compte de l'état ambulatoire, de l'âge et du sexe comme facteurs de confusion possibles. En résumé, ces résultats suggèrent que l'item d'entrée de la PUL pourrait être mis en œuvre dans la pratique clinique pour dépister les déficiences respiratoires lorsque la spirométrie n'est pas facilement disponible.

L'étude présente [une Description clinique d'un variant homozygote Lys 1169\\* du gène DYSF associé à la dystrophie musculaire autosomique récessive de Miyoshi de type 1 : rapport d'un cas familial](#). La dystrophie musculaire de Miyoshi de type 1 est une myopathie autosomique récessive rare causée par des mutations du gène de la dysferline (DYSF). **Cette maladie se manifeste par une faiblesse progressive des membres inférieurs distaux, tels que les muscles gastrocnémiens et soléaires, entraînant des difficultés à se tenir sur la pointe des pieds, à marcher et à monter les escaliers.** Il est présenté une famille composée de 6 frères et sœurs, 2 hommes atteints, 1 femme atteinte, 1 femme décédée atteinte et 2 femmes non atteintes. Les membres atteints de cette famille ont vécu sans diagnostic approprié pendant plus de 20 ans. Ces patients présentent une variante pathogène homozygote non-sens du gène DYSF, dont la fréquence est nulle dans la base de données d'agrégation des génomes. Cette étude montre que les tests génétiques apportent une aide cruciale aux médecins lorsque l'examen physique et l'histoire clinique sont insuffisants. Elle souligne également qu'un diagnostic précis et exact permet une prise en charge correcte d'un cas complexe.

Dans cet article [il est rapporté une nouvelle Caractérisation multimodale tridimensionnelle de l'élasticité, de la structure et de la composition à micro-échelle du muscle squelettique murin](#) : Impact de la dysferlinopathie, de la dystrophie musculaire de Duchenne et de l'âge sur trois muscles des membres postérieurs. La présente étude a utilisé une nouvelle combinaison de micro-élastographie quantitative et de microscopie tridimensionnelle (3D) à clairance pour évaluer l'élasticité et la micro-architecture à micro-échelle en 3D des muscles de deux dystrophies musculaires : la dysferlinopathie et la dystrophie musculaire de Duchenne, en utilisant des souris mâles BLA/J et mdx, respectivement, et leurs témoins de type sauvage (WT). Il a été examiné trois muscles avec des proportions variables de myofibrilles à contraction lente et rapide : le soléaire (principalement lent), l'extenseur du muscle long (EDL ; rapide) et le quadriceps (mixte), provenant de souris BLA/J et WTBLA/J âgées de 3, 10 et 24 mois, et de souris mdx et WTmdx âgées de 10 mois. La déficience en dysferline et l'âge ont réduit l'élasticité et la variabilité de l'élasticité du soléaire et du quadriceps, mais pas de l'EDL. Globalement, le soléaire BLA/J était 20 % plus souple que le soléaire WT et moins mécaniquement hétérogène (-14 % de déviation standard de l'élasticité). Le quadriceps BLA/J à 24 mois était 72% plus mou que le WT et moins mécaniquement hétérogène (-59% de déviation standard), avec une accumulation substantielle de tissu adipeux. **Alors que les muscles mdx ne différaient pas quantitativement des muscles WT, l'hétérogénéité régionale était évidente dans l'élasticité à micro-échelle et la micro-architecture du quadriceps (par exemple, 11,2 kPa dans une région présentant une pathologie marquée contre 3,8 kPa dans une région moins affectée).** Ces résultats démontrent des changements biomécaniques différents dans les muscles des membres postérieurs de deux dystrophies musculaires distinctes, soulignant le potentiel de cette nouvelle technique multimodale pour identifier des différences importantes entre diverses myopathies.

Cet article est une [présentation clinique, diagnostic et aperçu génétique de la myopathie de Miyoshi](#) : **Rapport de cas et revue de la littérature**. La myopathie de Miyoshi (MM) est une dysferlinopathie autosomique récessive causée par une mutation du gène de la dysferline

(DYSF) sur le chromosome 2p. **Des découvertes récentes indiquent que la MM et la dystrophie musculaire des ceintures inférieures R2 (LGMD2B) sont une seule et même maladie. Nous présentons le cas d'un homme de 44 ans qui a ressenti les premiers symptômes du MM à l'âge de 19 ans, remarquant initialement des difficultés à monter les escaliers et à se tenir sur ses orteils.** À l'âge de 29 ans, il a développé une atrophie et une faiblesse importantes des muscles du mollet, ce qui a entraîné des difficultés à marcher. L'électromyographie et les études de conduction nerveuse ont révélé des lésions axonales et des caractéristiques myogéniques. Les tests génétiques ont exclu la maladie de Charcot-Marie-Tooth mais ont identifié une variante pathogène du gène **DYSF**. Les examens de laboratoire ont révélé des taux élevés de créatine kinase. Des photographies des membres inférieurs du patient ont montré une atrophie importante des muscles du mollet. Sur la base des résultats cliniques, de laboratoire et électrophysiologiques, le diagnostic de MM a été posé. **Ce cas met en évidence l'importance des tests génétiques dans le diagnostic des dystrophies musculaires** et souligne la nécessité de poursuivre la recherche sur les thérapies géniques et cellulaires. À notre connaissance, il s'agit de l'une des premières études rapportant un cas de MM en Pologne.

Ce travail est [une analyse protéomique complète de la dysferlinopathie révèle des mécanismes moléculaires et des biomarqueurs liés à la progression pathologique](#). Au total, 1 600 protéines différentiellement exprimées ont été identifiées, dont 1 321 présentent des niveaux d'expression élevés et 279 des niveaux d'expression plus faibles. Notre étude permet d'établir un profil moléculaire délimitant les réseaux protéiques altérés dans les muscles squelettiques atteints de dysferlinopathie, mettant en évidence une dysrégulation de nombreuses voies cellulaires et processus moléculaires, y compris les processus métaboliques de l'ARNm, l'exocytose régulée, la réponse immunitaire, les processus du système musculaire, les processus métaboliques énergétiques et le transport transmembranaire du calcium. **En outre, nous observons des associations significatives entre l'expression protéique d'ANXA1, ANXA2, ANXA4, ANXA5, LMNA, PYGM et l'étendue des changements histopathologiques dans les biopsies musculaires de patients atteints de dysferlinopathie, validées par des tests d'immunoblotting et d'immunofluorescence.** Conclusions : Grâce à l'agrégation de données d'expression provenant de muscles touchés par la dysferlinopathie et présentant une série d'altérations pathologiques, Il a été identifié plusieurs protéines clés associées à la pathologie dystrophique des patients atteints de dysferlinopathie. Ces résultats donnent un nouvel aperçu de la pathogenèse de la dysferlinopathie et proposent des cibles prometteuses pour de futures tentatives thérapeutiques.

## **En Conclusion :**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur La **Dysferline** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) La **Dysferline** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** **DYSFERLIN**; [DYSF](#)

**Pathologies associées:** MIYOSHI MUSCULAR DYSTROPHY 1; [MMD1](#); MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2B; [LGMD2B](#); MYOPATHY, DISTAL, WITH ANTERIOR TIBIAL ONSET; [DMAT](#)

**Protéine :**MYOFERLIN, [MYOF](#)

**Pathologies associées:** pas déterminée en 2017

**Protéine :** OTOFERLIN; [OTOF](#)

**Pathologies associées:** DEAFNESS, AUTOSOMAL RECESSIVE 9; [DFNB9](#)