

La SMCHD1

INTRODUCTION

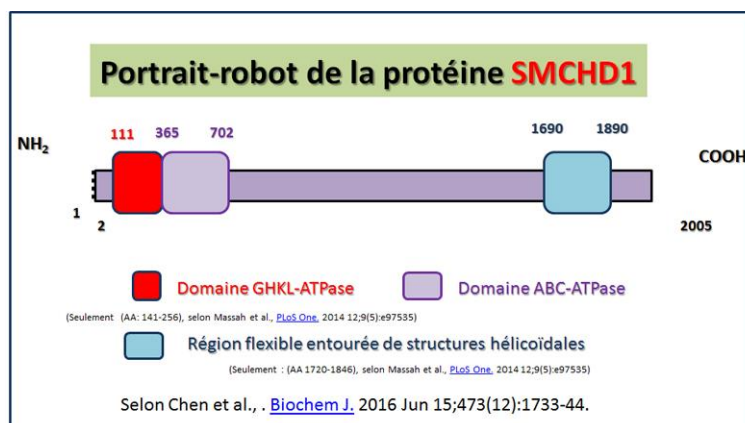
En 1994 une revue fait le bilan sur les protéines spécialisées dans [la maintenance structurelle des chromosomes](#). On parle alors des protéines dites « SMC » c.-à-d., qui participent à la maintenance de la structure des chromosomes. (Structural Maintenance of Chromosome). Avec en 1995, la notion que de telles protéines vont favoriser la condensation de la chromatine et participer [à l'arrangement architectural des chromosomes](#). Il est alors établi un arbre phylogénétique montrant des relations entre les zones dites boîtes « DA » (qui jouent un rôle essentiel dans la fixation de l'ATP) et les sites NTP-B sur un certain nombre de protéines. Les protéines y sont regroupées en fonction de leur fonction présumée et/ou connue. En fait il est défini que les protéines SMC constituent deux sous-unités du complexe de recombinaison RC-1 (=Recombination protein Complex) chez les mammifères.

En 1999 le maintien structurel des chromosomes par des protéines spécialisées (SMC): est [une propriété moléculaire conservée](#) pour de multiples fonctions biologiques. Puis il faudra attendre l'année 2008 pour [identifier la protéine dénommée SMCHD1](#) (Structural Maintenance of Chromosomes Hinge Domain containing 1) comme ayant un rôle critique dans l'inactivation du chromosome X comme possédant un domaine flexible permettant de maintenir la structure des chromosomes en général.

LA PROTÉINE SMCHD1

Tableau récapitulatif des séquences de la « Structural Maintenance of Chromosomes Hinge Domain containing 1 »			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
SMCHD1	227 kDa	18p11.32	Nucléoplasme

On peut alors présenter dans un tableau récapitulatif les séquences qui permettent d'identifier cette protéine SMCHD1 comme cela est présenté ci-contre et l'on pourra pour plus de détail consulter le lien SwissProt: [A6NHR9](#)



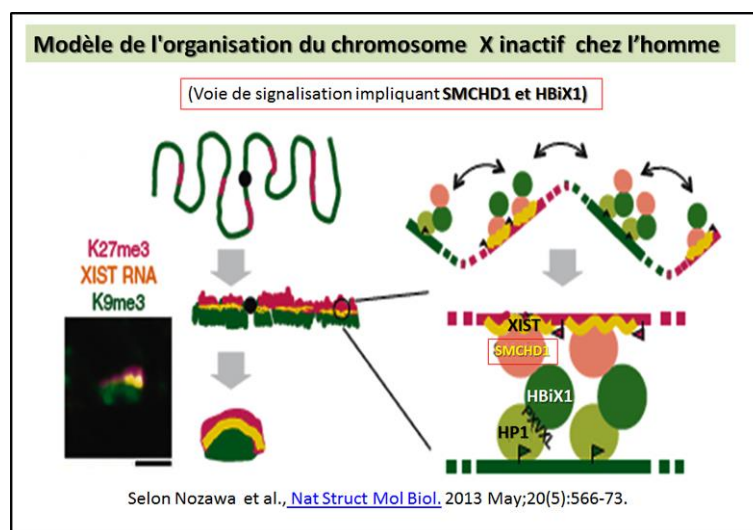
Avec les données de séquences sur la protéine SMCHD1 il est facile de dresser un portrait-robot avec tous les détails sur la connaissance actuelle de cette protéine comme cela est indiqué dans le schéma présenté ci-contre

En 2009, il est [découvert que la tri-méthylation de l'histone H3](#) sur sa lysine 9 est perdue et de ce fait la liaison de la Cohésine (HP1gamma = [Chromobox protein homolog 3](#)) sur les répétitions D4Z4 apparaît perturbée et cela conduit à une altération traduite par la dystrophie FSH

En 2011, c'est une étude comparative sur [des modificateurs de reprogrammation épigénétique](#) Dnmt1, Dnmt3L, **SMCHD1** et FOXO3 dont la présence réduite ne semble pas avoir d'effet détectable sur la longueur des télomères de la souris in vivo.

Puis en 2012, une étude propose d'évaluer et d'analyser comparativement les voies de signalisation dépendante et indépendante [via SMCHD1](#) déterminent la dynamique de développement des îlots CpG de méthylation sur le chromosome X inactif. La même année c'est l'identification d'un héritage digénique pour [une mutation sur la protéine SMCHD1](#) qui est capable de provoquer un **type de dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale e type 2** en rapport avec les répétitions D4Z4. Il est découvert des [fonctions Épigénétiques en tant que régulateur](#) pour la **protéine SMCHD1** comme **un suppresseur de tumeurs**.

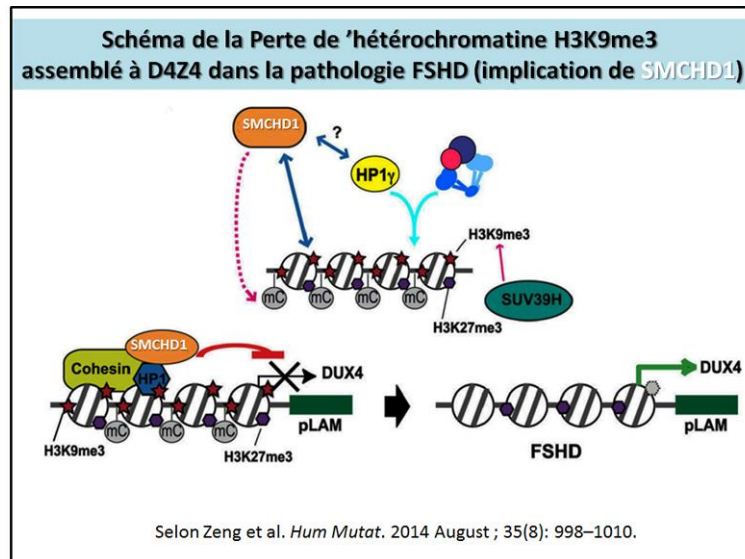
En 2013, le gène codant pour la **protéine SMCHD1** [est mis en évidence dans une dystrophie FSHD2](#) comme étant un agent modificateur de la gravité de la maladie par rapport aux familles touchées par FSHD1.



Une inactivation du chromosome X Humain (Xi), qui est compacté par une [voie de signalisation PRC2 indépendante implique la présence altérée de SMCHD1-XBiX1](#). En résumé un schéma propose ci-contre un modèle de l'organisation du chromosome X inactif chez l'homme. Il y a interaction moléculaire entre HBiX1 et SMCHD1 qui se produit entre le H3K9me3 et les domaines XIST-H3K27me3 avec liaison de HBiX1 à HP1 sur les domaines H3K9me3. L'interaction entre des domaines de SMCHD1 et XIST-H3K27me3 est dépendante de l'ARN XIST mais pas de H3K27me3. HBiX1 et SMCHD1 interagissent de façon dynamique pour relier les différents domaines et former la structure compacte du chromosome X inactif (Xi).

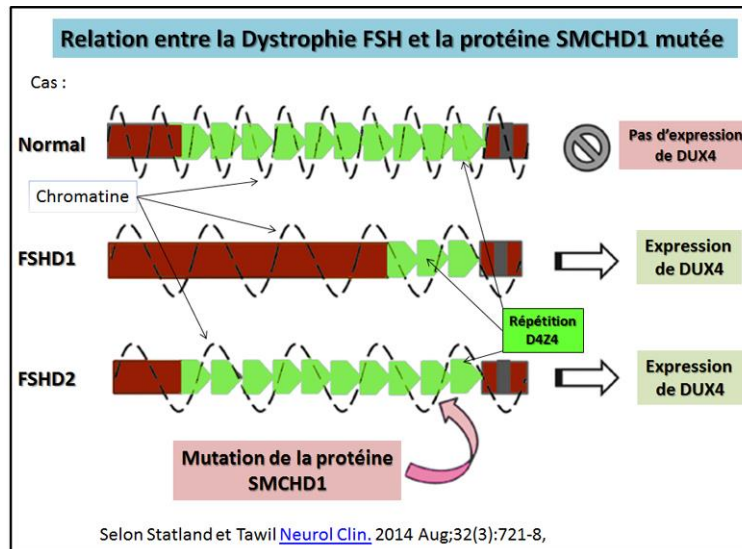
Il existe cependant [des fonctions épigénétiques](#) de la **protéine SMCHD1** sur un large groupe de gènes de manière à réprimer en particulier le chromosome X inactif mais aussi sur divers autosomes. Ainsi il est rapidement confirmé la même année que la **protéine SMCHD1** régule un [sous-ensemble de gènes autosomiques soumis à une expression mono allélique](#) en plus d'être critique pour l'inactivation du chromosome X inactivation.

Par ailleurs au cours du séquençage de Exome on [va identifier une nouvelle mutation sur la protéine SMCHD1](#) qui est impliquée dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale type -2.



En 2014, les connaissances à cette date proposent d'expliquer que les caractéristiques génétiques et épigénétiques des locus 4q et 10q associés avec la FSHD sont en relation avec les répétitions D4Z4 et se distinguent des zones D4Z4 homologues non-4q / 10q. Le domaine de l'hétérochromatine de D4Z4 est marquée par l'hyperméthylation de l'ADN, les entités H3K9me3 et K27me3. HP1 γ et Cohésine sont recrutés dans cette région d'une manière interdépendante, ce qui nécessite H3K9me3 comme médiateur principal avec implication de SUV39H. La protéine SMCHD1 est également recrutée pour ce domaine d'une manière H3K9me3-dépendante, et peut contribuer à la méthylation de l'ADN. Des interactions sont possible entre SMCHD1 et HP1 γ comme cela est représenté dans le schéma présenté ci-contre avec un point d'interrogation. B: [L'hétérochromatine H3K9me3, assemblée à D4Z4, est ainsi spécifiquement perdue dans la pathologie FSHD](#), contribuant ainsi à une expression de DUX4fl. (Voir détail dans l'article original).

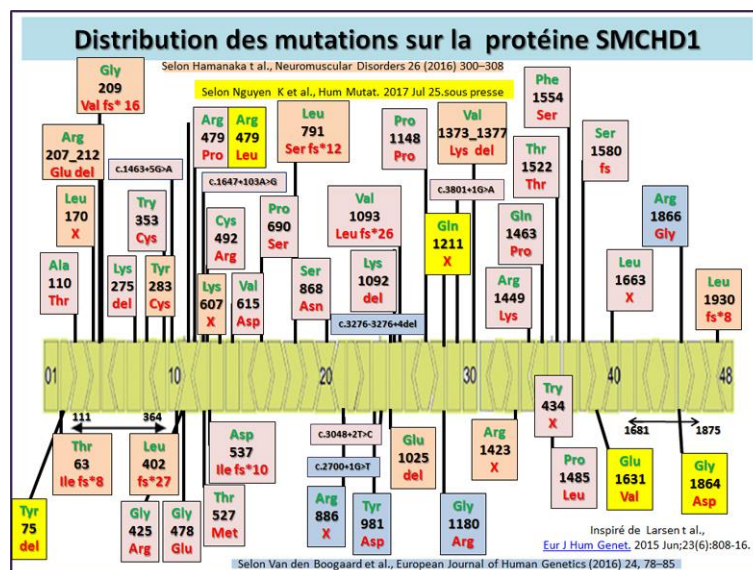
Un plus récent travail donne une [nouvelle caractérisation épigénétique la protéine SMCHD1](#) comme un régulateur de clusters de gènes autosomiques. Certaines données de ce travail sont incluses dans le portrait-robot de la protéine SMCHD1, (voir illustration plus haut). D'autre part une étude montre que la [protéine SMCHD1 s'accumule sur les sites de dommages de l'ADN](#) et facilite ainsi la réparation des cassures du double-brin.



On va cependant trouver durant cette période de nombreuses revues permettant d'établir la [relation entre le type 1 et le type 2 de la Dystrophie FSH](#) avec la découverte d'une mutation au sein de la protéine SMCHD1. Il est ainsi établi qu'un défaut dans la méthylation de la chromatine favorise le fait que des répétitions D4Z4 se trouvent « nues » et permettent alors l'expression de la protéine DUX4 comme cela est illustré dans le schéma ci-contre.

De plus, des avancées sur le [rôle de la protéine \(SMCHD1\)](#) montrent que cette entité favorise une extrémité de jonction non homologue et inhibe réparation de recombinaison homologue **lors de lésions de l'ADN**.

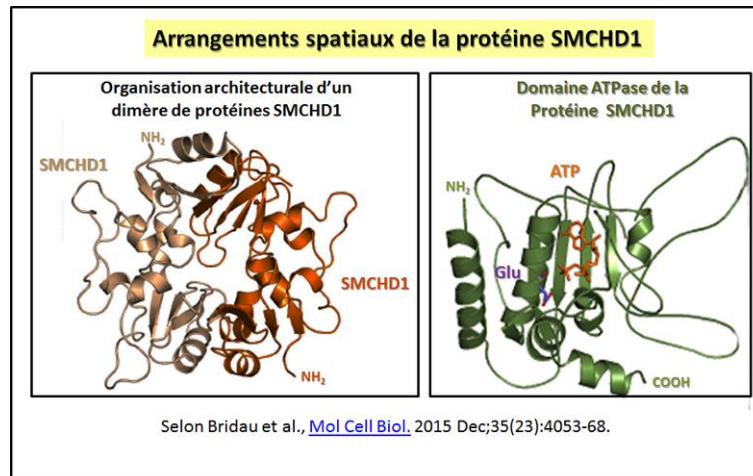
En 2015 ce sont des études sur une analyse [mécanisme de la régulation épigénétique](#) du génome via la **protéine SMCHD1**, avec des notions plus précises sur le [profilage transcriptionnel du régulateur épigénétique](#) qu'est la **protéine SMCHD1**. Il est alors établi que la protéine SMCHD1 est active sous forme de dimère.



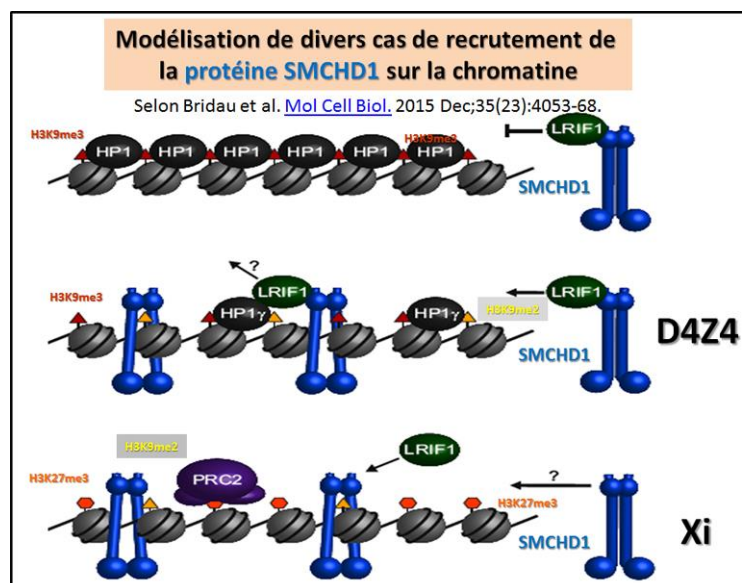
Puis il y aura l'identification de deux [nouvelles séquences variantes de la protéine SMCHD1](#) chez des familles avec une dystrophie musculaire FSHD-like. Un autre travail concerne une [approche au diagnostic pour la Dystrophie FSH](#) qui est revisitée et dont **les mutations sur la**

séquence de la protéine SMCHD1 provoquent spécifiquement la forme **FSHD 2** et agissent en tant que modificateurs de la gravité de la maladie dans FSHD1. Ainsi dans ce travail un large inventaire des mutations détectées sur la protéine SMCHD1 et rapporté et présenté dans l'illustration ci-contre avec une compilation résumant les plus récents résultats dans ce domaine

Il est ainsi constaté qu'il existe une [hémizygotie pour SMCHD1 dans Dystrophie FSH de Type 2](#). De plus les conséquences pour le syndrome de délétion en 18p sont abordées dans cette nouvelle étude



Il existe des mécanismes indépendants pour [la cible que représente la protéine SMCHD1](#) en ce qui concerne la modification de la chromatine via la forme de l'Histone H3 triméthylée sur sa Lysine 9 de et le chromosome X inactif. Cette analyse présente aussi l'organisation spatiale d'un dimère de protéines SMCHD1 ainsi qu'une vue de la conformation de la structure dite « domaine ATPase » au sein duquel on trouve la molécule d'ATP en orange ainsi que la présence du résidu glutamique (Glu) coloré en violet

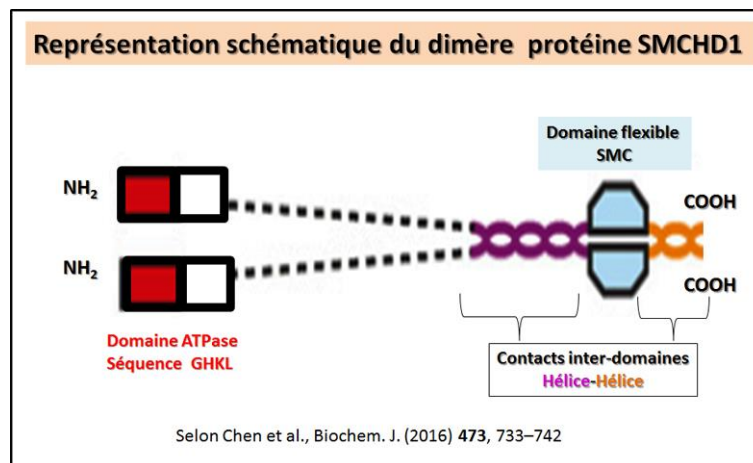


Le recrutement de la protéine SMCHD1 sur la chromatine via l'interaction LRIF1 peut être bloqué l'organisation compacte et inaccessible des oligomères de HP1. Dans une seconde

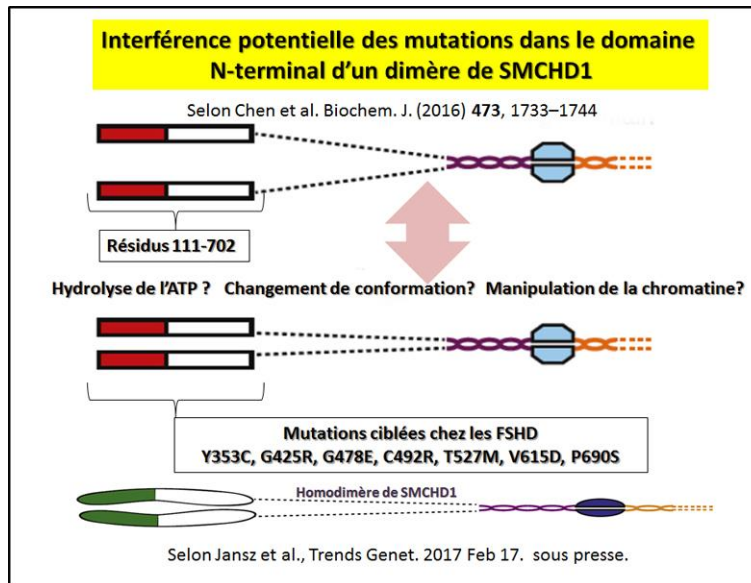
configuration dans le cas de répétitions D4Z4 le recrutement se fait indépendamment des domaines ATPase t BAH. Chez la souris le Chromosome X inactif via un mécanisme à découvrir la protéine SMCHD1 aura besoin des domaines ATPase t BAH pour être recruté sur la chromatine comme le montre la troisième illustration. Un Schéma général résume ces trois situations comme le montre l'ensemble des schémas reproduits ci-contre, (voir détails dans l'article en référence).

Puis des études vont affiner les connaissances et les remodeler pour ce qui concerne [des éléments régulateurs des gènes SMCHD1](#), dans la prédiction in silico et l'identification des variants potentiels observés chez les patients atteints de FSHD.

Il apparaît alors évident que [l'expression de DUX4 et accrue lors de la différenciation musculaire](#) et cela est maintenant clairement corrélé à une diminution du taux des protéines SMCHD1 au niveau des répétitions D4Z4. Un bilan est alors proposé dans ce travail sur le [profilage transcriptionnel du régulateur épigénétique](#) que représente **la protéine SMCHD1**.



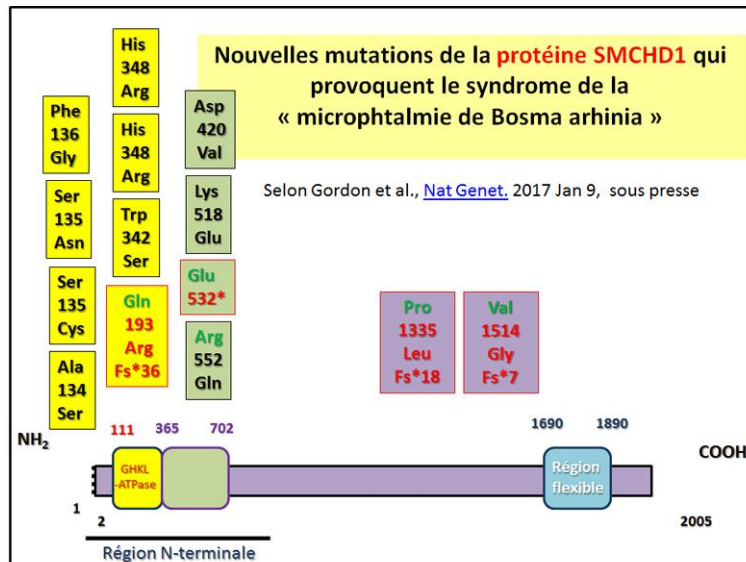
En 2016, c'est plus précisément le [domaine charnière du répresseur épigénétique SMCHD1](#) qui adopte une configuration spécifique et non conventionnelle pour former un homodimère qui est mise en évidence dans ce travail. Une illustration directement issue de ce travail permet de schématiser une telle procédure et de matérialiser le potentiel changement de conformation au sein de la protéine SMCHD1.



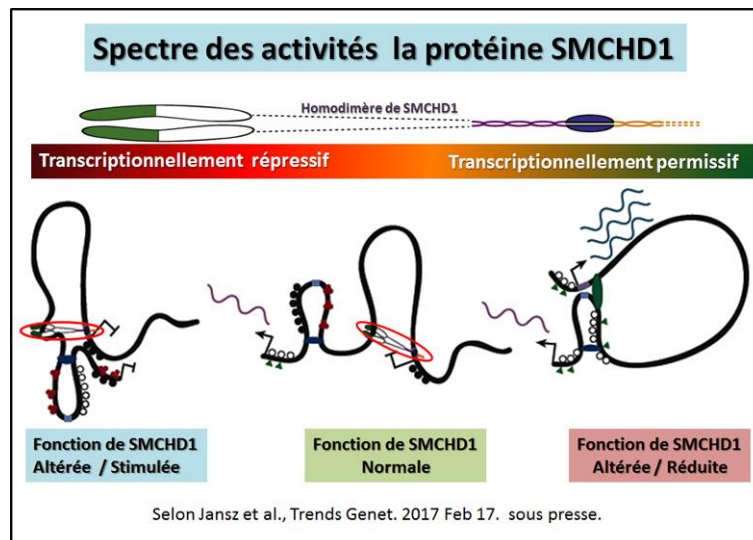
Et il est par ailleurs confirmé que la protéine SMCHD1 présente bien en position N-terminale, au sein de [son domaine ATPase-like a présence de la séquence GHKL](#) spécifique. Une interférence potentielle des mutations concernant plus précisément cette région est illustrée dans ce travail et celle-ci est rapportée dans le schéma présenté ci-contre. , De telles mutations se concentrent cependant dans la zone N-terminale de la protéine SMCHD1 (111-702) dont le mécanisme reste encore à élucider mais dont le rôle serait de permettre des changements conformationnels, d'hydrolyser l' ATP et/ou de permettre une manipulation de la chromatine ce qui une fois muté conduit à un défaut de methylation des CpG.

Il existe d'autre part d'un [double variant de la protéine SMCHD1 dans la Dystrophie de type FSHD2](#) avec un effet synergique entre ces deux variantes de SMCHD1 sur l'expression de D4Z4 une hypométhylation de la chromatine et une pénétrance de la maladie dans FSHD2.

Un encore plus récent bilan porte sur la clinique, la pathologique musculaire, et les caractéristiques génétiques de [la Dystrophie \(FSHD \) chez les japonais](#), des patients qui présentent des mutations au sein e la protéine SMCHD1. Par ailleurs cette étude démontre l'existence d'une [ségrégation entre les mutations qui portent sur la protéine SMCHD1](#), et la zone D4Z4 quant à son hypométhylation dans le as particulier d'une Dystrophie FSH (Un cas particulier).

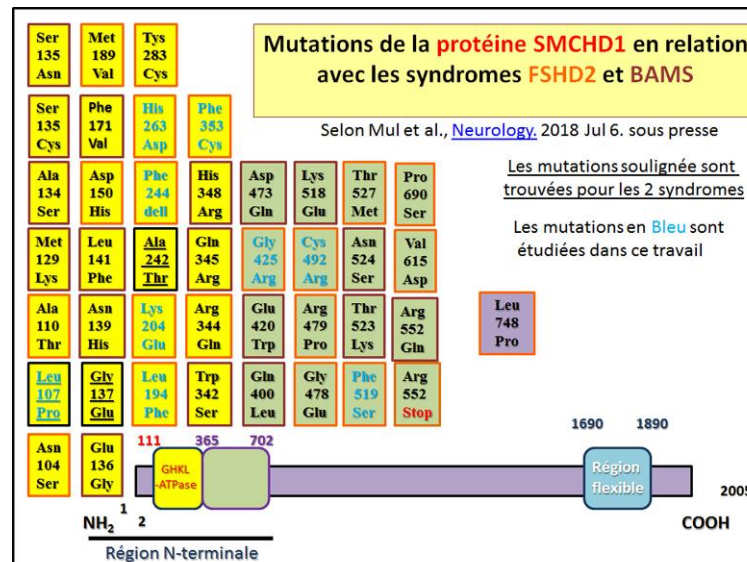


En 2017, des mutations de novo affectent la structure de la protéine SMCHD1 et provoquent le syndrome de la « microphthalmie de Bosma arhinia » ce qui conduit à abroger le développement nasal. Comme ces nouvelles mutations **ne concernent pas la pathologie FSHD**, ces dernières sont reportées sur le portrait-robot de la protéine SMCHD1 avec une identification des acides aminés mutés en relation avec la couleur du domaine concerné. Le schéma reprend les données de l'article indiqué plus haut et se trouve présenté ci-contre.



En 2017, ce travail la potentielle fonction du **régulateur épigénétique SMCHD1** dans le développement de la maladie est abordée dans le cas normal et dans les cas d'altérations suivants qui correspondent respectivement à une situation où cette protéine se trouve avec une expression stimulée et/ou réduite. Dans le cas d'une sur-expression, les interactions entre promoteurs et des éléments régulateurs sont empêchés, directement médiées par SMCHD1 (cas transcriptionnellement répressif). Lorsque SMCHD1 est perdu, soit par une expression réduite, soit par une abrogation de son activité de liaison à l'ADN, un environnement de chromatine transcriptionnellement permissif est créé, permettant aux activateurs distaux d'interagir avec leurs promoteurs. Une illustration directement issue de ce travail résume la situation à gauche et à droite respectivement dans ce schéma tandis que la situation normale est présentée au centre.

Par ailleurs, une nouvelle étude porte sur l'analyse et la [vue détaillée au niveau moléculaire qui révèle des réarrangements dans la partie terminale du locus 4q35](#) et des différences complexes portent sur les régions sub-téломériques des zones 4qA et 4qB impliquées dans la Dystrophie FSH. Le **schéma récapitulatif portant sur les mutations** connues au niveau de la protéine SMCHD1 qui figure plus haut est mis à jour avec de nouveaux résidus mutés sur fond jaune comme cela figure maintenant sur un tel schéma.



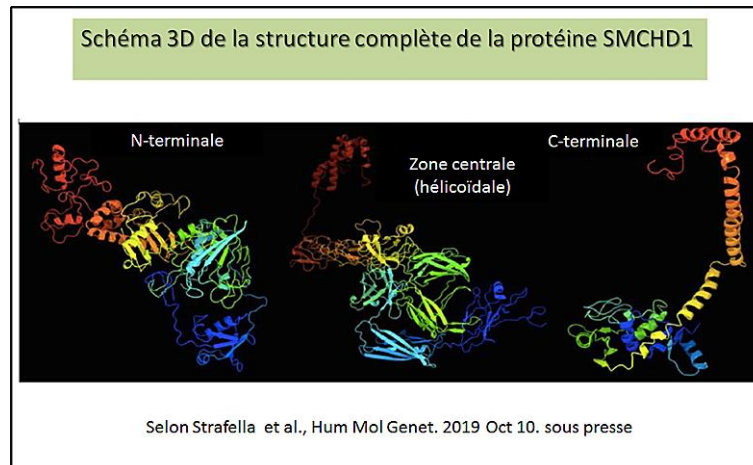
Cette étude [propose de comparer 2 types de syndromes](#). Le syndrome de la FSHD de type 2 (**FSHD-2**) et le Syndrome de Bosma Arhinia Microphthalmia: (**BAMS**) que l'on peut considérer comme étant les deux faces de **la même mutation concernant la protéine SMCHD1**. Les variants pathogènes d'une cohorte de patients FSHD2 sont indiqués dans la présente étude sont en gras et les variants pathogènes qui ont été impliqués à la fois dans FSHD2 et BAMS sont soulignés. Ces données suggèrent que les syndromes BAMS et FSHD2 ne représentent pas un spectre phénotypique et que les variants pathogènes SMCHD1 en eux-mêmes sont insuffisants pour provoquer l'un ou l'autre de ces troubles. Plus vraisemblablement, à la fois les syndromes BAMS et FSHD2 sont causés par des mécanismes oligogènes ou multifactoriels complexes qui ne se chevauchent que partiellement au niveau de la protéine SMCHD1. Une mise à jour des mutations considérées figure sur la précédente illustration rapportant les mutations en relation avec le syndrome BAMS. Cette illustration est représentée ci-contre.

Cette analyse donne [une identification des domaines SMCHD1](#) pour une localisation nucléaire, les processus conduisant à une homo-dimérisation et un clivage de ces protéines.

Ce travail rapporte une étude relative à un frère et une sœur japonais de type FSHD2 (avec une nouvelle mutation non-sens de la protéine SMCHD1 (substitution hétérogène de c.1654C> T, conduisant à un codon d'arrêt **Arg552/ STOP**). Ils ont montré le phénotype typique de la FSHD2, avec une faiblesse musculaire asymétrique mais une atrophie bilatérale des muscles faciaux, scapulaires et huméraux, et des caractéristiques clinico-pathologiques différentes entre eux. Le frère et la mère présentaient une méthylation asymptotiquement normale de D4Z4, mais la sœur qui possède cette mutation de SMCHD1 avait une hypométhylation de D4Z4, ce qui suggère une corrélation de la nouvelle mutation non-sens de la protéine SMCHD1 et de l'hypométhylation de D4Z4. En résumé ce travail démontre des [différentes caractéristiques clinicopathologiques entre un frère et une sœurs japonais atteints](#)

[de dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2](#) avec une **même nouvelle mutation non-sens de SMCHD1 (Arg552/ STOP)**. L'illustration de cette mutation est intégrée dans le schéma de distribution des mutations sur SMCHD1 présentée plus haut

En 2019, ce document traite de la protéine [SMCHD1 qui est impliqué dans la méthylation de novo du microsatellite D4Z4 codant pour DUX4](#). (Plusieurs schémas explicatifs sont à consulter dans l'article en référence).



Ce nouvel article fait le point sur l'[existence d'une relative variabilité du gène SMCHD1](#) chez les patients atteints de FSHD: preuve de nouvelles mutations. Il est intéressant de noter que 7 variants pathogènes / probables pathogènes qui ont été identifiés chez des patients porteurs d'un fragment D4Z4 limité ou normal, à savoir c182_183dupGT (p.Q62Vfs * 48), c.2129dupC (p.A711Cfs * 11), c.3469G> T (p.G1157 *), c.5150_5151delAA (p.K1717Rfs * 16) et c.1131 + 2_1131 + 5delTAAG, c.3010A> T (p.K1004 *), c.853G> C (p.G285R). On prévoyait que tous perturberaient la structure et la conformation de SMCHD1, entraînant ainsi la perte des domaines essentiels de la GHKL-ATPase et de la SMC. Ces résultats sont cohérents avec la symptomatologie FSHD et le score de sévérité clinique (CSS) des patients. En outre, 5 versions variantes (c. * 1376A> C, rs7238459; c. * 1579G> A, rs559994; c. * 1397A> G, rs150573037; c. * 1631C> T, rs193227855; c. * 1889G> C. Rs149259359) ont été identifiés dans la région 3'UTR de SMCHD1, suggérant un possible effet régulateur dépendant du miARN sur les voies associées à la FSHD. La présente étude souligne l'utilité clinique des plateformes de séquençage de nouvelle génération (NGS) pour le diagnostic moléculaire de la FSHD et l'importance d'intégrer les résultats moléculaires et les données cliniques afin d'améliorer la précision des corrélations génotype-phénotype. Une illustration permet de mieux concevoir l'organisation architecturale de l'ensemble de la structure de la SMCHD1 avec sa partie N-terminale sa zone centrale et son extrémité C-terminale comme cela est présenté ci-contre (Illustration issue directement de l'article en référence).

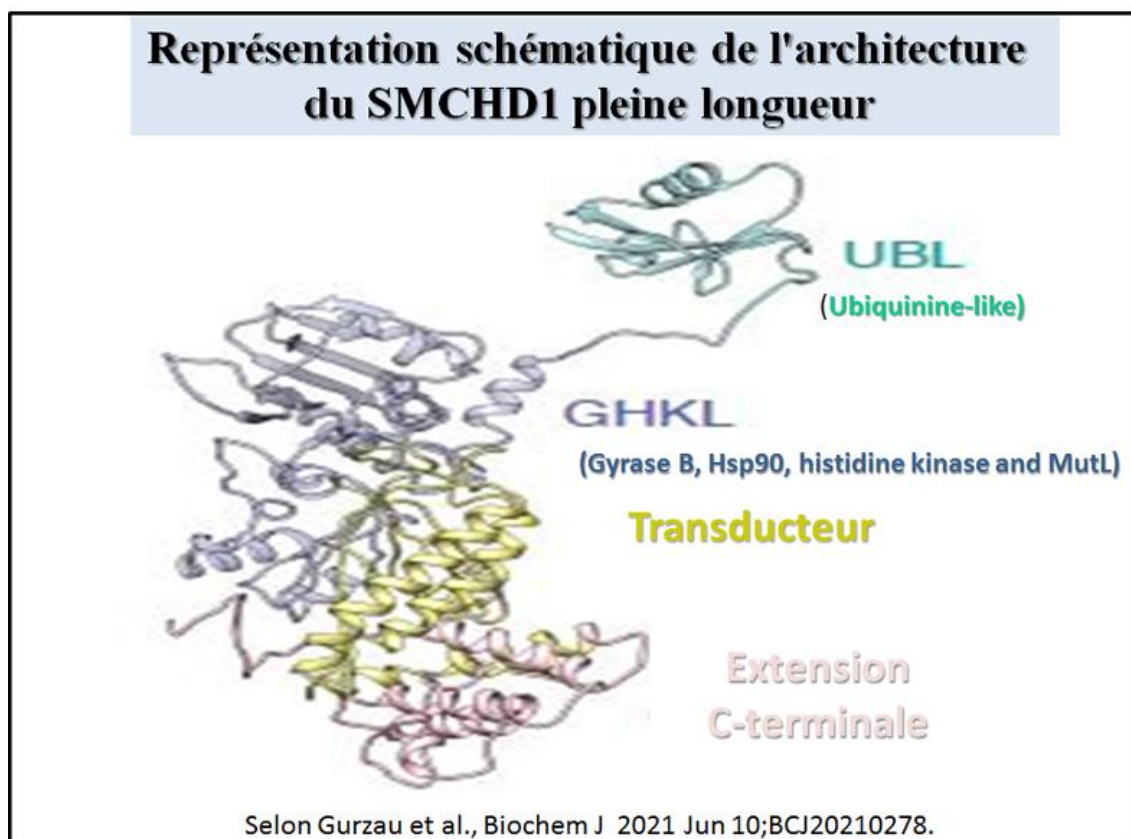
Ce récent rapport indique de nouveaux variantes introniques de [la protéine SMCHD1 dans la FSHD](#) pour réaliser un test du potentiel d'édition du **génom**e via le protocole **CRISPR-Cas9**.

Le spectre des **mutations sur la protéine SMCHD1 impliquée** dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2 (FSHD2) et du syndrome de Bosma arhinia microphthalmia (BAMS) révèle une [localisation spécifique de divers variants dans le domaine ATPase](#).

En 2020, ce nouveau travail porte sur les effets du [réactif de déméthylation de l'ADN, le 5-azacytidine sur la localisation génomique](#) de la protéine SMCHD1.

Une récente étude permet de [mieux comprendre la relation de la structure de la protéine SMCHD1](#) avec sa fonction dans la mise sous silence épigénétique. Au cours de la dernière année, **les structures cristallines des deux structures clés des domaines cruciaux pour la fonction de l'entité SMCHD1**, i.e., le domaine de l'ATPase et les domaines charnières, ont émergé. Ces structures révèlent de nouvelles connaissances sur la façon dont l'entité SMCHD1 peut se lier et réguler la structure de la chromatine, et ainsi aborder la manière dont les variations d'acides aminés dans la structure de l'entité SMCHD1 peuvent contribuer au pathologies BAMS et FSHD. Ici, dans cette étude la comparaison de la protéine SMCHD1 avec des protéines SMC canoniques et cela en corrélation avec le domaine spécifique de l'ATPase et avec les structures de domaine charnière quant à leurs rôles dans la mise sous silence épigénétique médiée par SMCHD1 et la maladie.

En 2021, il est rapporté ici l'existence de [2 cas de dystrophie musculaire facioscapulohumérale de type 2 en Corée](#). L'analyse indique que les deux premiers cas de FSHD2 en Corée, portent **respectivement les mutations c.3801delG et c.1580C> T** dans le **gène SMCHD1**. Pour un diagnostic rapide et précis de ce type de pathologie FSHD2, une analyse génétique de l'haplotype D4Z4 et une méthylation avec séquençage de nouvelle génération sont nécessaires.



Le travail présenté concerne [le domaine de type ubiquitine \(UBL\) de SMCHD1 est requis pour la dimérisation N-terminale et la localisation de la chromatine](#). Ce travail d'investigation montre que ni l'évènement de dimérisation, ni la présence d'une extension C-terminale au-delà du domaine du transducteur, n'affectent l'activité catalytique in vitro de SMCHD1 car le taux de renouvellement de

l'ATP reste comparable à celui de la protéine monomère. Dans ce travail il a été en outre examiné l'importance fonctionnelle du domaine UBL N-terminal dans les cellules, révélant que sa suppression ciblée perturbe la localisation de SMCHD1 pleine longueur à la chromatine. Ces résultats impliquent la dimérisation de SMCHD1 médiée par UBL comme une étape cruciale pour l'interaction de la chromatine, et ainsi pour promouvoir l'extinction génique médiée par SMCHD1. Une illustration présentée ci-contre, permet de visualiser l'architecture de la protéine SMCHD1 et la position de son domaine UBL.

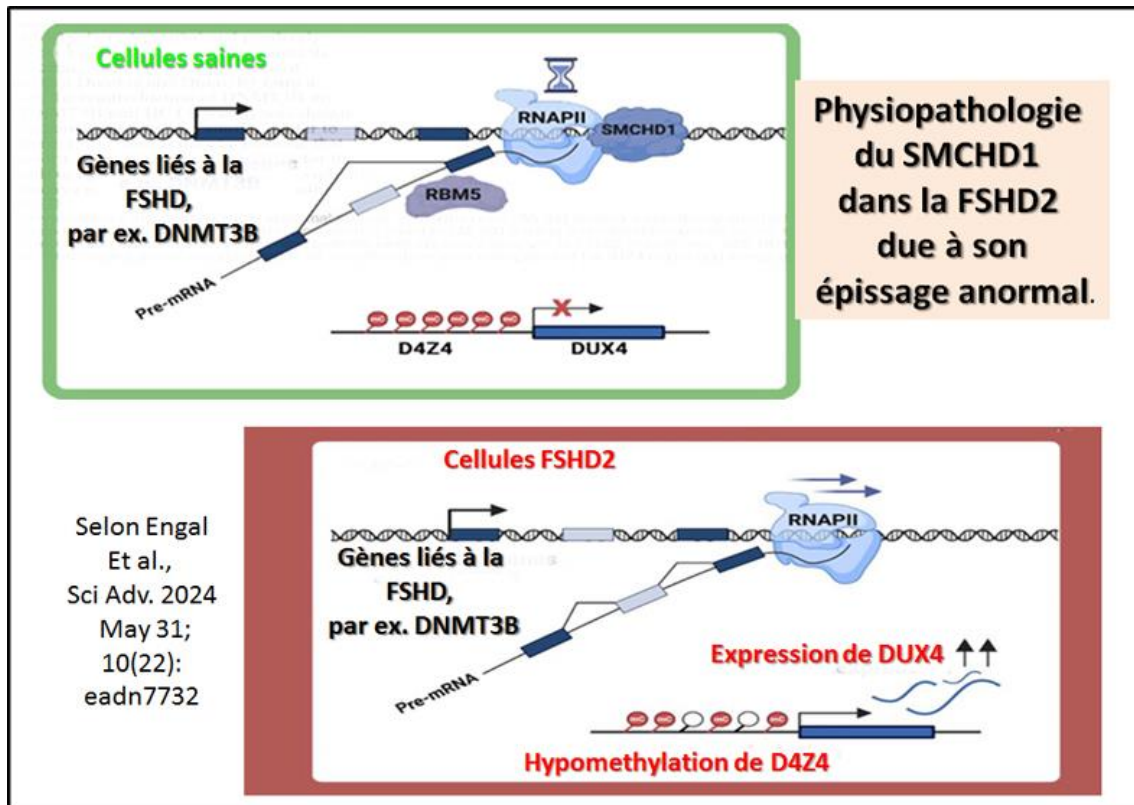
En 2022, il est question dans ce travail [du modificateur épigénétique SMCHD1 qui est capable de maintenir un pool normal de cellules souches hématopoïétiques à long terme](#). L'entité baptisée avec le sigle SMCHD1 (= **Structural Maintenance of Chromosomes Hinge Domain containing 1**; =structural maintenance of chromosomes hinge domain containing 1) est une protéine du SMC non canonique qui intervient dans les structures chromatiniennes répressives à longue portée. La protéine SMCHD1 est nécessaire à l'inactivation du chromosome X dans les cellules femelles et à la répression des gènes autosomiques imprimés et groupés. Les mutations de la protéine SMCHD1 sont liées aux maladies humaines que sont la dystrophie musculaire facioscapulohumérale (FSHD) et le syndrome de bosma arhinia et microphthalmia (BAMS). Il a été utilisé un modèle de souris conditionnel pour étudier le rôle de SMCHD1 dans l'hématopoïèse. Les souris dépourvues de SMCHD1 ont maintenu un état stable de l'hématopoïèse malgré une capacité de reconstitution altérée lors de transplantations compétitives de moelle osseuse et une perte de cellules souches hématopoïétiques (CSH) liée à l'âge. Ce phénotype était plus prononcé chez les femelles dépourvues de Smchd1, qui présentaient une perte de CSH quiescentes et moins de cellules B. Le profilage de l'expression génétique des CSH et des cellules B déficientes en Smchd1 a révélé des gènes sensibles au SMCHD1 connus et spécifiques à un type cellulaire, **ainsi qu'une perturbation significative de l'expression des gènes liés au chromosome X dans les cellules femelles**. Ces données montrent que la protéine SMCHD1 est un régulateur des CSH dont les effets sont plus profonds chez les femelles. (Consulter les nombreuses illustrations de l'article en référence pour plus de détails).

En 2023, cet article porte [sur DUX4 : le facteur de transcription à l'origine d'une dystrophie musculaire rare tue également les précurseurs du nez humain](#). Les mutations du gène MCHD1 sont à l'origine de l'arhinie congénitale (absence de nez) et d'une dystrophie musculaire appelée FSHD2. Dans la FSHD2, la perte de l'activité répressive du SMCHD1 entraîne l'expression du double homéobox 4 (DUX4) dans le tissu musculaire, où il est toxique. Des études menées sur des patients atteints d'arhinie suggèrent un défaut primaire dans les cellules de la placode nasale (progéniteurs du nez humain). Il est montré ici que l'ablation du SMCHD1 entraîne la dérégulation de DUX4 dans les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) H9, alors qu'elles se différencient vers un destin de cellule placodique, ce qui déclenche la mort cellulaire. Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dérivées de patients atteints d'arhinie et de FSHD2 expriment DUX4 lorsqu'elles sont converties en cellules placodes et présentent des degrés variables de mort cellulaire, ce qui suggère l'existence d'un modificateur environnemental de la maladie. **Le HSV-1 pourrait être l'un de ces modificateurs, car l'infection par un herpès virus amplifie l'expression de DUX4 dans les CSEh SMCHD1 KO et les iPSC de patients**. Ces études suggèrent que l'arhinie, comme la FSHD2, est due à une activité répressive compromise du SMCHD1 dans un contexte cellulaire spécifique et fournissent des preuves de l'existence d'un modificateur environnemental.

Selon cette étude il existe [un crible CRISPR-Cas9 à l'échelle du génome qui permet d'identifier SMCHD1 comme un facteur de restriction pour les herpèsvirus](#). L'immunité intrinsèque représente la première ligne de défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahissants. Cependant, notre compréhension des effecteurs antiviraux intrinsèques aux cellules reste limitée. **Dans cette étude, il est identifié SMCHD1 comme un facteur de restriction intracellulaire qui contrôle la réactivation lytique du KSHV. En outre, le SMCHD1 restreint la réplication d'un large éventail d'herpèsvirus en ciblant les origines de la réplication de l'ADN viral (ORI), et la déficience en SMCHD1 facilite la réplication d'un herpèsvirus murin in vivo.** Cette étude nous aide à mieux comprendre l'immunité antivirale intrinsèque, qui peut être exploitée pour développer de nouvelles thérapies pour le **traitement de l'infection par les herpèsvirus et les maladies qui y sont liées.**

En 2023, cette analyse indique que [dans le muscle squelettique et les cellules de la crête neurale, la protéine SMCHD1 régule les voies biologiques pertinentes pour le syndrome de Bosma et le phénotype de la dystrophie facio-scapulo-humérale](#). De nombreux syndromes génétiques sont liés à des mutations dans des gènes codant pour des facteurs qui guident l'organisation de la chromatine. Parmi eux, plusieurs maladies génétiques rares distinctes sont liées à des mutations dans le gène SMCHD1, qui code le facteur associé à la chromatine SMCHD1 (Flexible Hinge Domain containing 1 chromatin-associated factor). Chez l'homme, sa fonction ainsi que l'impact de ses mutations restent mal définis. Pour combler cette lacune, nous avons déterminé l'épissignature associée aux variants SMCHD1 hétérozygotes dans les cellules primaires et les lignées cellulaires dérivées de cellules souches pluripotentes induites pour le syndrome d'arhinie et de microphthalmie de Bosma (BAMS) et la dystrophie facioscapulo-humérale de type 2 (FSHD2). Dans les tissus humains, SMCHD1 régule la distribution des CpG méthylés, la triméthylation de H3K27 et CTCF au niveau de la chromatine réprimée mais aussi au niveau de l'euchromatine. Sur la base de l'exploration des tissus affectés soit dans la FSHD soit dans la BAMS, c'est-à-dire les fibres musculaires squelettiques et les cellules souches de la crête neurale, respectivement, nos résultats soulignent les fonctions multiples de SMCHD1, dans la compaction de la chromatine, l'isolation de la chromatine et la régulation des gènes avec des cibles ou des résultats phénotypiques variables. Nous avons conclu que dans les maladies génétiques rares, les variants de SMCHD1 ont un impact sur l'expression des gènes de deux manières : (i) en modifiant le contexte chromatinien à un certain nombre de loci euchromatiniens ou (ii) en régulant directement certains loci codant pour des facteurs de transcription maîtres nécessaires à la détermination du destin cellulaire et à la différenciation des tissus.

Cette analyse [concerne le SMCHD1 et le LRIF1 , entité qui convergent au niveau de la répétition D4Z4 associée à la FSHD et du promoteur de LRIF1, mais présentent des modes d'action différents](#). Dans 5 % des cas de FSHD, la relaxation chromatinienne D4Z4 est due à des mutations germinales dans l'un des modificateurs de la chromatine SMCHD1, DNMT3B ou LRIF1. Le mécanisme de la répression de D4Z4 médiée par SMCHD1 et LRIF1 n'est pas clair. Il est démontré que la perte de fonction somatique de SMCHD1 ou de LRIF1 n'entraîne pas de modifications de la chromatine de D4Z4 et que SMCHD1 et LRIF1 forment une couche auxiliaire des mécanismes répressifs de D4Z4. **La description présentée indique que SMCHD1, avec l'isoforme longue de LRIF1, se lie au promoteur de LRIF1 et réduit au silence l'expression de LRIF1.** L'interdépendance de la liaison de SMCHD1 et de LRIF1 diffère entre D4Z4 et le promoteur de LRIF1, et les deux loci présentent des réponses transcriptionnelles différentes à la fonction chromatinienne de SMCHD1 et de LRIF1, qu'elle soit perturbée au début du développement ou au niveau somatique.



En 2024, avec cette étude [il est possible de mieux comprendre la dysrégulation de l'épissage de DNMT3B médiée par la perte de SMCHD1 ce qui contribue à la surexpression de DUX4 et à la pathogenèse de la FSHD.](#) La protéine SMCHD1 (Structural Maintenance of Chromosomes Flexible Hinge Domain Containing 1) est une protéine SMC non canonique et un régulateur épigénétique. Les mutations de SMCHD1 provoquent la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD) en surexprimant DUX4 dans les cellules musculaires. Il est démontré ici que SMCHD1 est un régulateur clé de l'épissage alternatif dans divers types de cellules. Il est indiqué comment la perte de SMCHD1 entraîne des altérations de l'épissage de DNMT3B, ce qui peut conduire à l'hypométhylation et à la surexpression de DUX4. En analysant les données de séquençage de l'ARN provenant de biopsies musculaires de patients atteints de FSHD et de cellules knock-out Smchd1, il est constaté un mauvais épissage de centaines de gènes lors de la perte de SMCHD1. Il est ainsi effectué un criblage à haut débit des facteurs d'épissage, révélant l'implication du facteur d'épissage RBM5 dans le mauvais épissage de DNMT3B. Des expériences ultérieures d'immunoprécipitation de l'ARN ont confirmé que SMCHD1 est nécessaire au recrutement de RBM5. **Enfin, il est démontré que le mauvais épissage de DNMT3B entraîne une hypométhylation de la région D4Z4 et une surexpression de DUX4.** Ces résultats suggèrent que le mauvais épissage de DNMT3B dû à la perte de SMCHD1 joue un rôle majeur dans la pathogénie de la FSHD. Le schéma suivant montre un modèle de la physiopathologie du SMCHD1 dans la FSHD2 due à son épissage anormal. Dans les cellules saines, la liaison du SMCHD1 est spécifiquement enrichie à proximité des exons alternatifs, en particulier des exons exclus. Le ralentissement de l'élongation de la RNAPII est lié à la liaison du SMCHD1 et à l'exclusion des exons. Les exons exclus sont caractérisés par une forte densité de motifs RBM5, qui inhibent l'inclusion des exons et favorisent leur exclusion. Cependant, dans les cellules musculaires FSHD2, les mutations du SMCHD1 conduisent à une inclusion anormale des exons. Ce mauvais épissage des gènes liés à la FSHD, y compris DNMT38, entraîne une diminution de la méthylation de la région D4Z4 et une augmentation de l'expression du gène DUX4.

Cette analyse indique l'existence de [Variants génétiques du SMCHD1 dans la dystrophie facio-scapulo-humérale de type 2 et défis dans la prédiction de la pathogénicité et de la pénétrance de la maladie](#). Le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1) repose sur la détection d'un réseau D4Z4 raccourci au locus 4q35. Jusqu'à récemment, le diagnostic de la FSHD2 reposait uniquement sur l'absence d'allèle D4Z4 raccourci chez les patients cliniquement atteints. Il est désormais établi que la plupart des cas de FSHD2 sont porteurs d'une variante hétérozygote du gène SMCHD1. Une diminution de la méthylation de l'ADN D4Z4 est observée à la fois chez les patients FSHD1 et FSHD2. Pour affiner le diagnostic moléculaire de la FSHD2, il est effectué un diagnostic moléculaire du SMCHD1 chez 54 patients ayant reçu un diagnostic clinique de FSHD. Le diagnostic moléculaire de la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale de type 1 (FSHD1) repose sur la détection d'un allèle D4Z4 raccourci au locus 4q35. Jusqu'à récemment, le diagnostic de la FSHD2 reposait uniquement sur l'absence d'allèle D4Z4 raccourci chez les patients cliniquement atteints. Il est désormais établi que la plupart des cas de FSHD2 sont porteurs d'une variante hétérozygote du gène SMCHD1. Une diminution de la méthylation de l'ADN D4Z4 est observée à la fois chez les patients FSHD1 et FSHD2. Pour affiner le diagnostic moléculaire de la FSHD2, nous avons effectué un diagnostic moléculaire du SMCHD1 chez 54 patients ayant reçu un diagnostic clinique de FSHD. Tous les patients sont porteurs d'un réseau D4Z4 de plus de 10 unités D4Z4, ou d'une duplication en cis du locus. Quarante-huit d'entre eux sont porteurs d'un variant du SMCHD1 et six autres cas sont hémizygotés pour le locus 18p32 englobant le SMCHD1. **Des analyses génétiques et épigénétiques ont été envisagées pour évaluer la pathogénicité des nouveaux variants du SMCHD1 et des variants précédemment classés comme probablement pathogènes.** En comparaison avec la population saine et les patients FSHD1, il est alors défini un seuil de 40% de méthylation sur le site D4Z4 DR1 comme associé aux variants SMCHD1 ou à l'hémizygoté SMCHD1. Il est également montré que le nombre de D4Z4 sur l'allèle 4q le plus court varie de 11 à 35 unités chez ces mêmes patients. En utilisant des outils d'interprétation des variants et de prédiction de la structure des protéines, il est également souligné la difficulté d'interpréter l'impact des variants pathogènes sur la fonction du SMCHD1. Cette étude met en outre l'accent sur la relation intrigante qui existe entre les variants pathogènes et la fonction du SMCHD1.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La SMCHD1** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La SMCHD1** 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 : STRUCTURAL MAINTENANCE OF CHROMOSOMES FLEXIBLE HINGE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1; [SMCHD1](#)

Pathologies associées FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY 2; [FSHD2](#)