

# Sarcospane

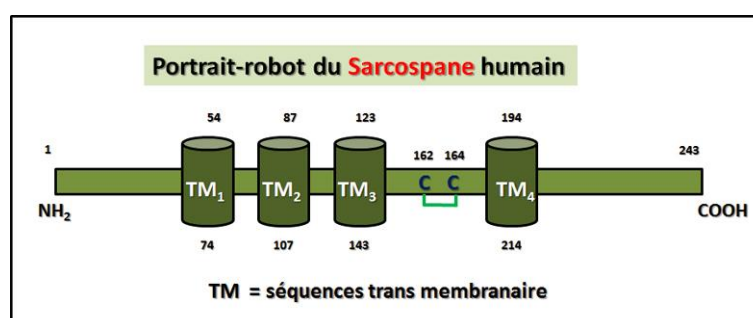
## Introduction

Si avec la découverte des Sarcoglycanes au nombre total de 6 actuellement qui sont toutes des glycoprotéines situées au sein du Sarcolemme, dont l'identification date de 1989 avec les [travaux pionniers](#) du groupe de Campbell, il y eu une [première classification de ces protéines selon leur poids moléculaire apparent fut de A0 à A5](#) avec comme particulier une protéine de 24-25 kDa (A5) qui restait une énigme. Ainsi à côté du complexe des Sarcoglycane à la membrane du muscle **cette petite protéine va être bien identifiée en 1997**. Son originalité réside dans sa structure qui va se révéler constituée par une suite de 4 domaines transmembranaires ce qui va en faire un nouveau candidat de la [famille des tétraspanines](#) et laisse supposer des fonctions de transduction du signal et donc un rôle plutôt modérateur et/ou régulateur et non mécanique dans l'agencement et la relation qu'il a étroitement avec le complexe des Sarcoglycanes. Cette nouvelle protéine de 25 kDa fut alors nommée [le Sarcospane en référence](#) à ces multiples séquences transmembranaires au travers du sarcolemme

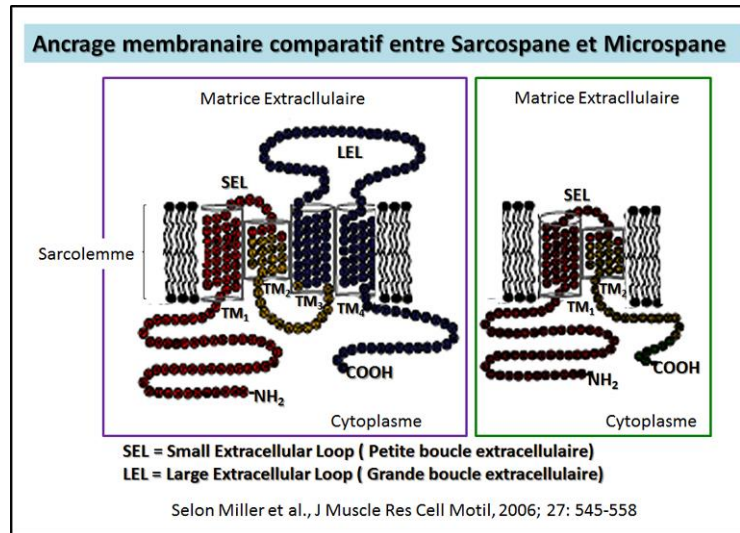
Le Sarcospane

Tableau récapitulatif des séquences du Sarcospane				
Protéine	PM	mRNA	gène locus	site d'expression
Sarcospane	25 kDa	2,7 kb	12p11	Ubiquitaire

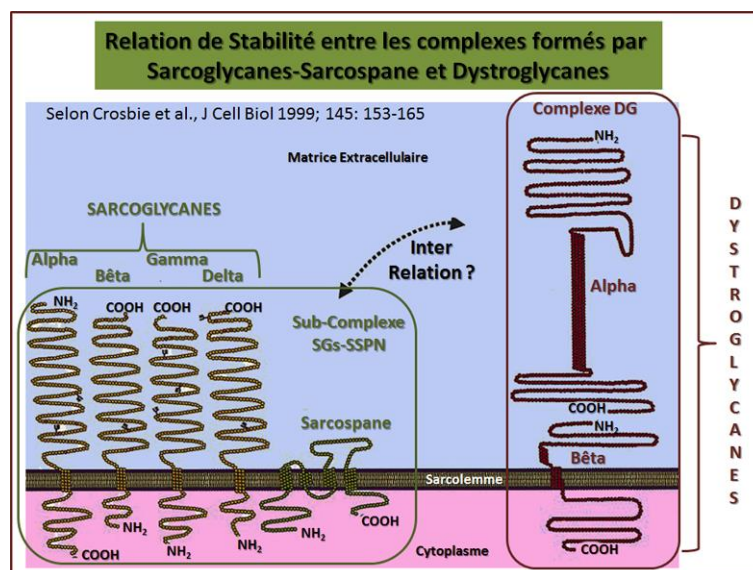
Les séquences correspondants au Sarcospane, dont le sigle adopté actuellement est [SSPN](#), sont résumées dans le tableau suivant avec pour plus de détails le lien SwissProt suivant : [Q14714](#). À sa découverte (1997), c'était la seule protéine de la famille des tétraspanines qui figurait dans le complexe des protéines associées à la Dystrophine. Cependant les tétraspanines en plus des 4 séquences transmembranaires ([TM4](#)) possèdent deux boucles extracellulaires et 3 domaines cytoplasmiques incluant les domaines N- et C-terminaux. Notons cependant en 2006 la découverte d'une forme plus courte que la Sarcospane, [le Microspane](#) qui ne va posséder que les 2 premières séquences transmembranaires, et [le constat de son absence secondaire](#) dans le cas de la **déficience primaire en Delta-Sarcoglycane**.



Le Sarcospane est une protéine très hydrophobe dont les extrémités N- et C-terminales sont situées dans le cytoplasme de la fibre musculaire. La stabilité membranaire de le Sarcospane nécessite la présence du complexe des Sarcoglycanes. Son arrangement général est présenté sous forme d'un portrait-robot comme cela est illustré dans le schéma ci-contre. On va rapidement identifier 4 séquences transmembranaires d'environ une vingtaine de résidus hydrophobiques, et la présence d'un seul pont disulfure (C163-C165).

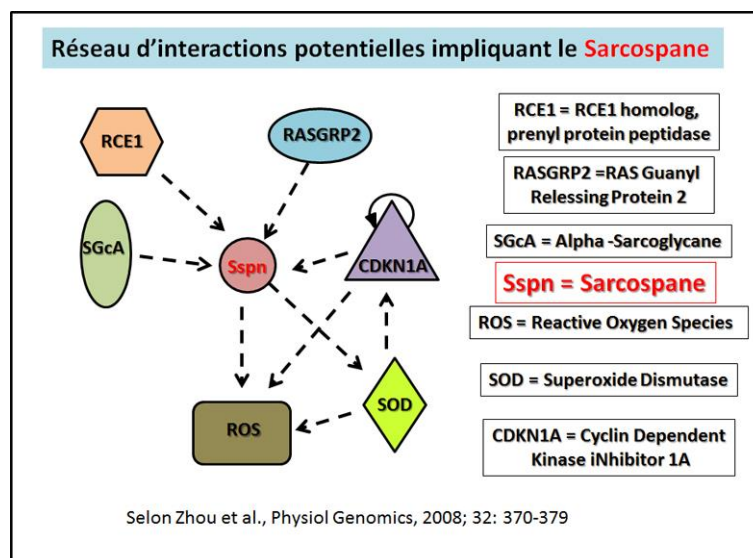


Le Sarcospane de 25 kDa existe dans de nombreux tissus mais un transcrit plus court dont l'expression est ubiquitaire dans différents tissus (muscles striés, thymus, prostate, testicule, ovaire, intestin, rate) mais semble absent du cerveau. Divers travaux démontrent son absence dans le [nerf périphérique](#). L'arrangement spatial comparatif de ces formes courtes et longues du Sarcospane et du Microspane respectivement a été rapporté dans des études en références et en particulier les boucles extra cytoplasmiques (petite et large) de ces protéines est illustrée dans le schéma comparatif présenté ci-contre en référence avec le travail sur [le Microspane](#). Sur ce schéma différentes couleurs sont indiquées pour de petites portions de la séquence de ces protéines et correspondent à chaque segment exonique dont elles sont issues. (voir détails dans l'article indiqué plus haut).

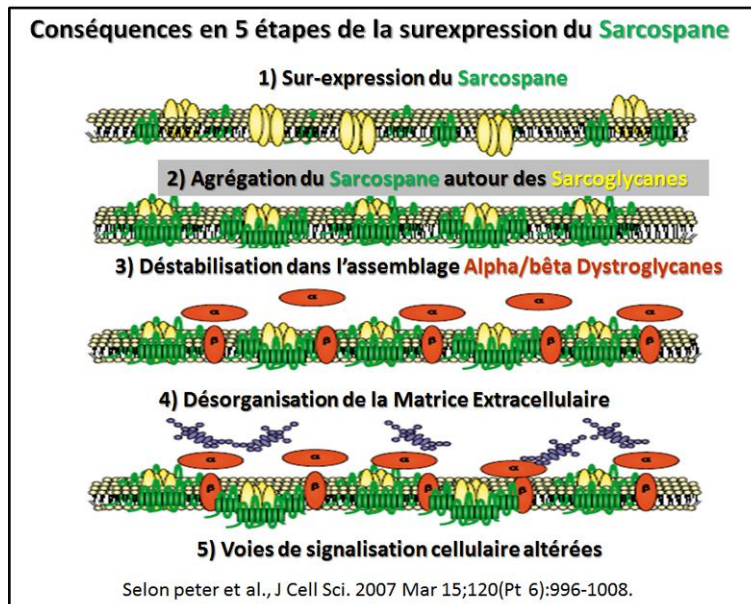


Les tétraspanines sont généralement impliquées dans la transduction du signal [via les Intégrines](#). Dans le muscle squelettique on connaît plus particulièrement **la tétraspanine CD151** et son interaction avec l' [Intégrine alpha7- bêta 1](#) qui est une Intégrine spécifique du muscle squelettique et du muscle cardiaque. Il est par ailleurs démontré que le complexe Sarcospane–Sarcoglycanes est indépendant du complexe Dystrophine-protéines associées [dans la rétine](#). Pour autant, la stabilité du Sarcospane est liée à [l'intégrité du complexe des Sarcoglycanes](#) à la périphérie de la fibre musculaire, et les relations entre la stabilité du sub-complexe impliquant Sarcoglycanes et Sarcospane est abordée dans ce travail versus la stabilité du complexe réalisé par les Dystroglycanes. Une illustration permet de mieux visualiser l'arrangement respectif de ces 2 ensembles au niveau de la membrane musculaire comme cela est représenté dans le schéma ci-contre directement issu du travail en référence.

La rupture du complexe Sarcospane-Sarcoglycane est impliquée dans la stabilisation de la membrane des [muscles lisses vasculaires](#). Parmi les dystrophies musculaires il a été suspecté que des mutations associées au chromosome 12 (12p11.2 – q12) et qui impliquaient le déficit en Sarcospane pouvait être associées au trouble du mouvement oculaire référencé [CFEOM1](#) (soit : Congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1). Cependant de tels patients ne présentèrent aucune mutation au niveau du gène codant pour le Sarcospane.



D'autre part il existe une relation entre le déficit en Sarcospane dans les cellules gliales et l'hypoxie comme le résume un graphique dans [l'article suivant](#) où il est démontré que le Sarcospane régulerait directement ou indirectement le taux de [ROS](#) (espèce réactive d'oxygène, également référencé comme Le terme « radical libre ») dans la cellule. Ainsi le Sarcospane serait au centre d'un réseau impliquant diverses voies de signalisation comme cela est schématiquement représenté ci-contre dans une illustration directement issue de l'article cité plus haut.



Un récent travail de recherche rapporte que le Sarcospane serait trouvée avec un taux de présence réduit dans les cas de dystrophie musculaire congénitale de type [FUKUYAMA](#). Par le biais de la génération d'un animal transgénique [pour le Sarcospane](#), il a été déduit que la présence du Sarcospane était essentielle à la stabilité Dystrophine et protéines associées et qu'elle avait un rôle dans le lien mécanique réalisé par le complexe DAPC (dystrophin associated protein complex). Ainsi une surexpression du Sarcospane conduirait à une totale désorganisation dans la matrice Extracellulaire comme cela est résumé dans un schéma en 5 étapes ou l'on a : 1) une surexpression du Sarcospane qui progressivement conduit à 2) une **agrégation des Sarcospanes** autour des Sarcoglycans ce qui déstabilise leurs cohésions puis 3) provoque une déstabilisation de l'assemblage des Dystroglycans et une faible interaction entre la forme Alpha et la forme Bêta des Dystroglycans, ce qui 4) désorganise l'assemblage au niveau de la matrice extracellulaire et cela 5) conduira finalement à un assemblage altéré au niveau des relations avec les laminines et le réseau des protéines extracellulaires et donc une perturbation des voies de signalisation cellulaire. Une illustration schématique de ce processus est présentée ci-contre.

De plus en réalisant une [transgénèse du Sarcospane](#), on observe dans un cas de déficience en Dystrophine une amélioration du phénotype dystrophique et en particulier une meilleure stabilisation membranaire du complexe de compensation : Utrophine-glycoprotéines.

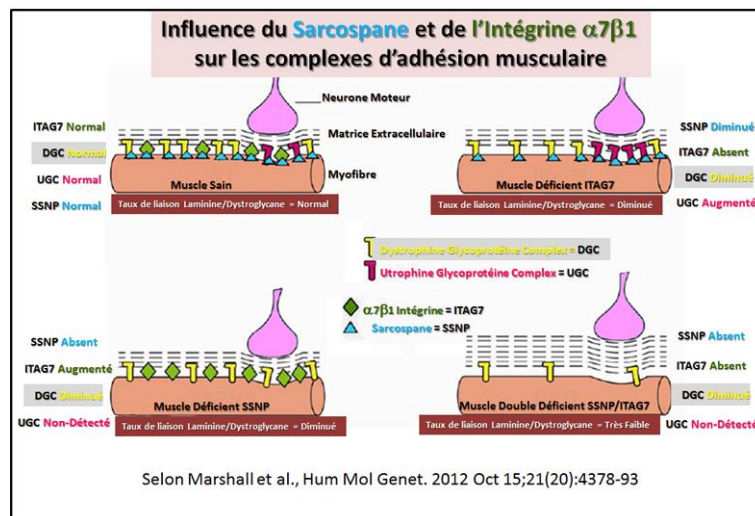
Un récent [modèle schématisé](#) l'importance du Sarcospane qui est présent avec une association forte avec l' alpha-, le bêta-, le gamma- et le Delta-Sarcoglycans pour former un sub-complexe fonctionnel avec les Sarcoglycans au sein de la membrane musculaire. Son **arrangement** tant **intracellulaire** qu'**extracellulaire** permet d'organiser et de concentrer dans la même zone le complexe de ces protéines transmembranaires avec le complexe Dystrophine-Dystroglycans autour de cette dernière.

En résumé une **déficience en Sarcospane** se traduit par une perte de la stabilité et de la bonne distribution membranaire de tout le complexe de protéines associées à la Dystrophine avec comme conséquence un déficit du lien mécanique grâce auquel la membrane de la fibre musculaire permet à cette structure de résister aux cycles contraction-relaxation du muscle.

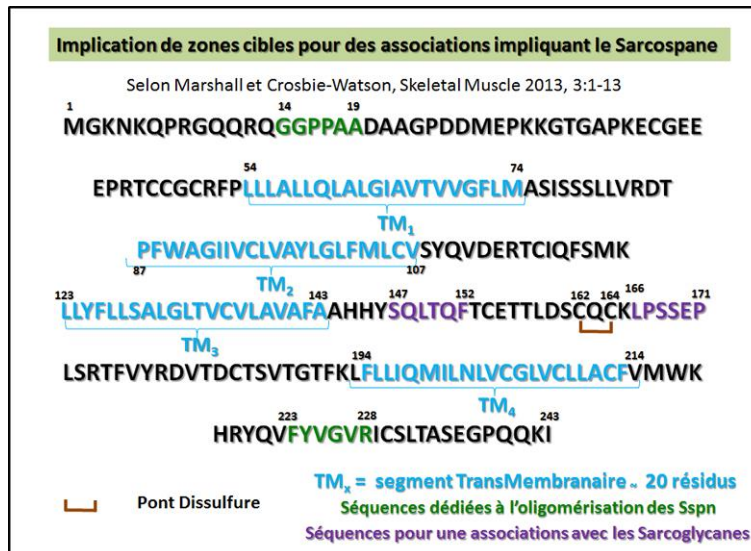


## Avancées depuis 2012

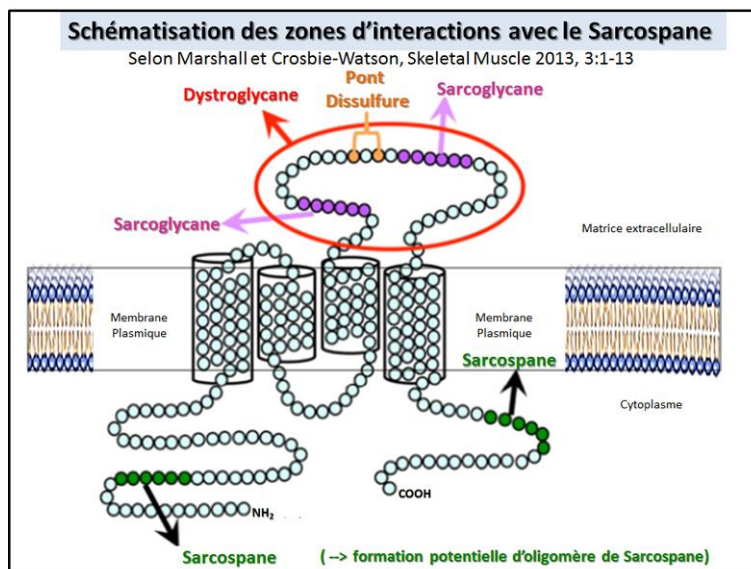
Comme l'indique en 2012 cette nouvelle approche, le [rôle du Sarcospane \(SSPN\) mis clairement en évidence](#) avec l'étude d'un animal modèle déficient pour cette protéine. On détermine alors que la présence du SSPN stimule l'expression à la surface de la cellule de l'Utrophine en augmentant les transports de l'Utrophine et du Dystroglycane en provenance des compartiments cellulaires : réticulum endoplasmique / appareil de Golgi. Un tel processus met en jeu la kinase AKT. Ainsi dans un muscle en régénération il est nécessaire pour observer une bonne expression de l'Utrophine de passer par une voie de signalisation incluant l'axe Sarcospane-AKT-Utrophine.



**Puis en Juillet 2012**, la démonstration est faite que la protéine, le Sarcospane, est une composante nécessaire à une association avec la Dystrophine et/ou l'Utrophine. De plus la fonction de modulation de la signalisation par le couple Intégrine- Sarcospane est nécessaire pour la fixation à la matrice extracellulaire et au développement de la force musculaire. Les études faites avec des souris déficientes en Sarcospane permettent de mieux définir l'importance du Sarcospane ([voir détails dans l'article indiqué](#)). Un schéma récapitulatif présenté ci-contre résume cette situation

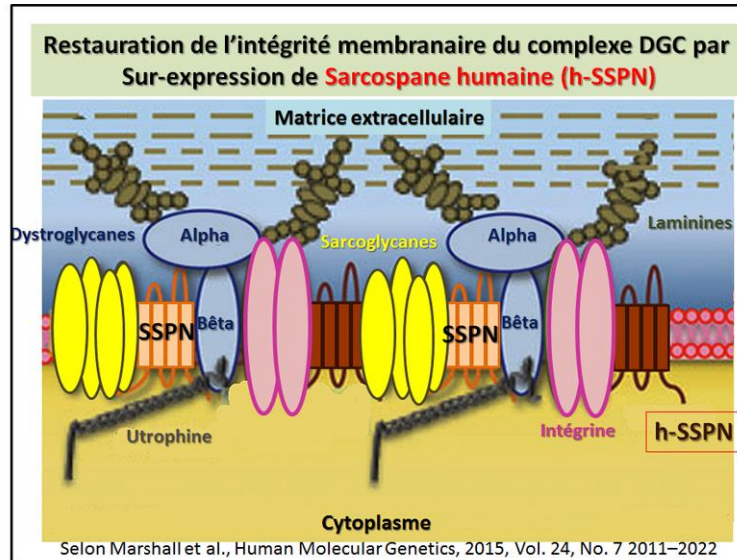


En 2013, une [nouvelle étude fait ainsi état du Sarcospane](#) comme certes une petite protéine associée au complexe formé par la Dystrophine et ses multiples partenaires mais avec un fort potentiel dans le cadre de la maladie de Duchenne. Un schéma récapitulatif de la séquence primaire du Sarcospane montre l'importance de diverses portions. En dehors de ses 4 portions transmembranaires colorées en bleu, on est capable aujourd'hui de démontrer que les zones N-terminale et C-terminale de 6 acides aminés colorés en vert son nécessaire et donc impliqués dans une association pour former des oligomères avec une autre molécule de Sarcospane. Pr ailleurs les zones colorées en violet sont requises pour une interaction avec divers Sarcoglycans.

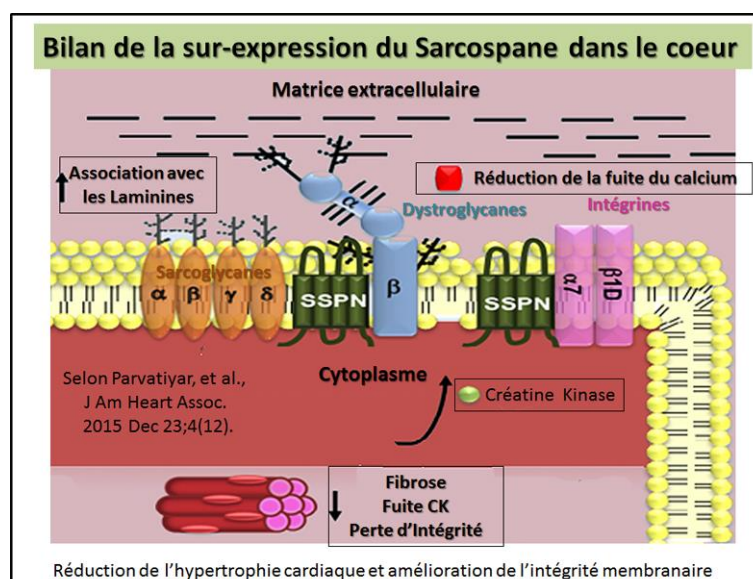


De plus le pont dissulfure (C162-C1164) permet d'imposer une conformation rigide de la large boucle située dans la matrice extracellulaire ce qui va favoriser les interactions avec les Sarcoglycans voisins tandis que la zone cerclée en rouge représente un domaine important pour la relation avec le Bêta- Dystroglycane qui se trouve également dans le voisinage du Sarcospane. L'ensemble de ces conformations indique bien le rôle important du Sarcospane pour la stabilité entre les Sarcoglycans et les Dystroglycans au sein de la membrane. Une illustration, présentée ci-dessous résume ces particularités sur la représentation spatiale du Sarcospane ancré à la membrane du muscle.

Toujours en 2013, de nouvelles connaissances sur cette protéine de Sarcospane en font [une cible potentielle](#) pour aider au renforcement du processus d'adhérence cellulaire. Stimuler l'expression du Sarcospane dans un bût thérapeutique de remplacement des complexes protéines absents est une piste à envisager dans le cadre du traitement de la dystrophie musculaire.

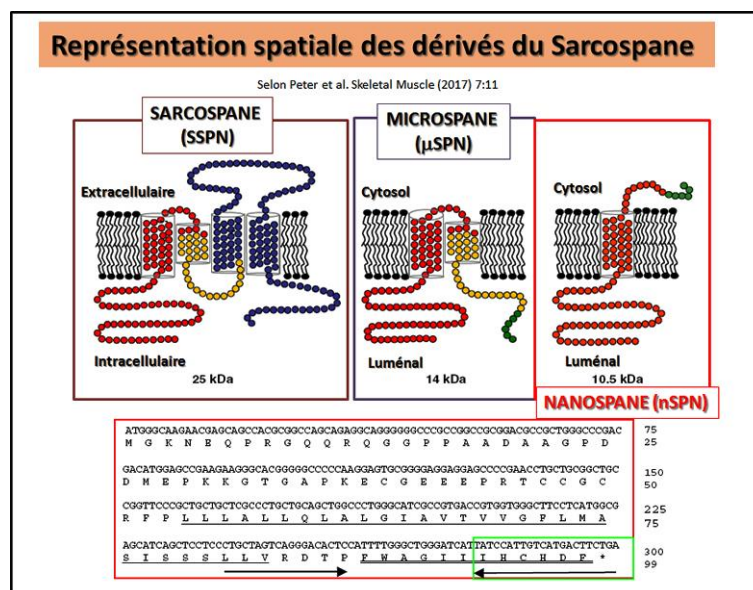


Puis en 2014, il est définitivement admis que l'[intégration du Sarcospane](#) nécessite, d'une part l'**Utrophine** et d'autre part l'**Intégrine  $\alpha 7$**  pour **améliorer la stabilité du complexe d'adhérence cellulaire** impliquant la Laminine dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ce concept sera réaffirmé en 2015 dans une [étude plus détaillée](#) avec de plus large détails, avec non seulement la présence du Sarcospane entre Sarcoglycans et Dystroglycans mais également sa relation forte avec l'Intégrine du muscle et le bénéfice induit de la sur expression du Sarcospane pour favoriser une restauration d'un complexe stable dans un muscle déficient en Dystrophine et donc organisé autour de la protéine ubiquitaire qu'est l'Utrophine. Un schéma récapitulatif provenant de ces études est présenté ci-contre.



Puis en cette fin d'année 2015 dans les cas de cardiomyopathie associée à la déficience en Dystrophine il apparait que [le rôle majeur du Sarcospane](#) est à considérer. En effet un traitement via l' **isoprotérénol** (également nommée **Isoprénaline** voir formule), et le Sarcospane va réguler la réponse cardiaque à cet agent Bêta-stimulant et [ainsi empêcher que la cardiomyopathie se développe](#). Pour bien établir les avantages d'un tel traitement des souris déficientes en Sarcospane vont être soumises durant 2 semaines à une injection continue d' isoprotérénol via une pompe osmotique à raison de (0,8mg/jour). Il apparait alors que le cœur de tels animaux acquiert progressivement un organe plus gros que les animaux sauvages subissant le même traitement. On observe alors que la fibrose est moins développée chez les animaux déficients en Sarcospane. En bilan de cette étude un schéma permet de récapituler simplement les différents événements observés. Tout d'abord la perte du Sarcospane conduit à une diminution de la présence de la Dystrophine ancrée via les Dystroglycane à la membrane du muscle cardiaque. Consécutivement on observe plus particulièrement une diminution des Sarcoglycane de type Delta et gamma, des Dystroglycane et des Intégrines. Cela va conduire à une perte de Laminine au sein de la matrice extracellulaire. Le traitement avec l' isoprotérénol va alors favoriser une hypertrophie cardiaque. L'illustration ci-contre présente l'ensemble des processus cités au-dessus qui vont être complètement jugulés par simple sur-expression du Sarcospane, avec comme bilan très net une **amélioration de la fonction cardiaque** en particulier une **hypertrophie maîtrisée** et une **intégrité membranaire retrouvée**.

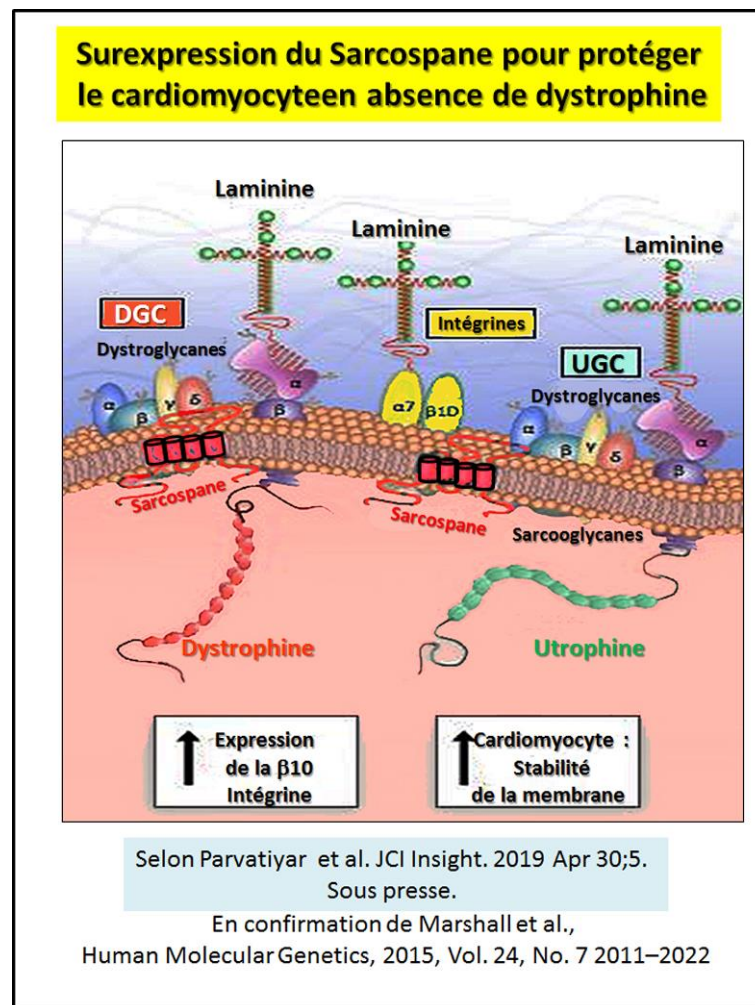
**En 2017** une nouvelle analyse [présente la protéine Nkx2-5 et le Sarcospane comme des protéines capables d'interagir génétiquement](#) dans le **développement du septum ventriculaire musculaire du cœur**. En effet on a déjà observé que l'absence de Sarcospane (= knock-out, (SspnKO)) **ne conduisait pas à des anomalies cardiaques**. Mais une telle absence de Sarcospane va **augmenter l'incidence de la VSD musculaire (muscular ventricular septal defects)** chez les souris [Nkx2-5 +/-](#). On notera dans ce travail la mise en évidence de la présence de la glutamine 213 (Q213) qui se trouve relativement bien conservée parmi toutes les espèces tout en étant située dans la partie Cytoplasmique C-terminale de la Sarcospane et susceptible d'une mutation (Q213L).



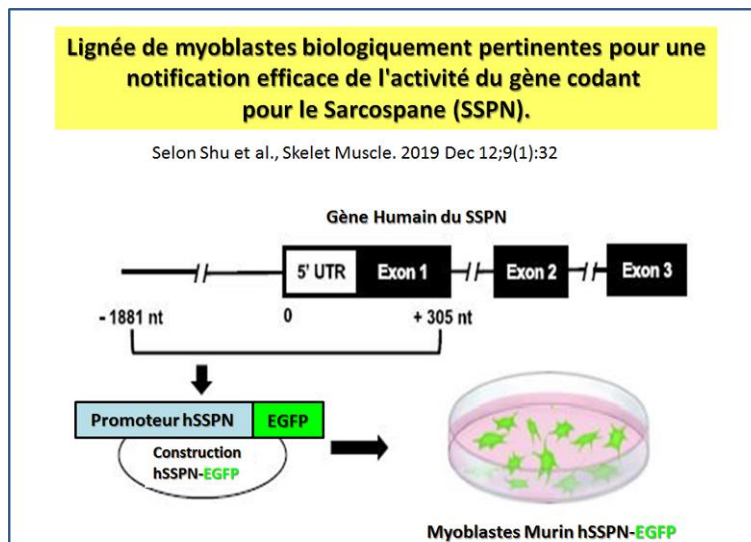
Dans ce **travail original mené en 2017**, le **Nano-Spane**, est identifié comme une [nouvelle isoforme épissée variante du Sarcospane](#). Il se localise dans le Réticulum Sarcoplasmique



dans le muscle squelettique et est absente dans la dystrophie musculaire de la ceinture des membres de type 2F. Un schéma récapitulatif présente comparativement le Sarcospone, le Micro-Sarcospone et le nouveau Nano-Sarcospone.



**En 2019**, ce nouveau rapport porte sur la [stabilisation du sarcolemme cardiaque par le sarcospone sauve une cardiomyopathie associée à la DMD](#). Les études explorant les avantages thérapeutiques de la stabilisation du sarcolemme basée sur le sarcospone (SSPN) ont déjà été explorées. Les muscles squelettiques et cardiaques déficients en dystrophine ont révélé que la surexpression de SSPN est efficace pour améliorer de nombreux aspects de la pathologie DMD. En fait, cela démontre que de faibles niveaux de surexpression du SSPN peuvent améliorer la stabilité de la membrane cardiaque chez la souris mdx. Cela permet de plus de réguler positivement l'expression de l'utrophine et d'améliorer la fonction cardiaque en plus de traiter la pathologie du muscle squelettique et les lésions induites par la contraction des myofibrilles. De plus, il est indiqué dans ce travail qu'une transduction efficace du cœur en utilisant un vecteur AAV6-SSPN pour introduire une surexpression de cette petite protéine de 25 kDa et donc son aptitude à la production de ce gène pouvait faire figure d'une approche thérapeutique originale. L'étude en cours aborde les bases mécanistes du sauvetage de maladies cardiaques par le SSPN. Une étude préclinique évaluant l'efficacité du SSPN dans la régulation positive de l'utrophine et des protéines associées à cette maladie humaine qu'est la pathologie DMD afin de préserver l'intégrité du muscle cardiaque et sa contractilité. Un schéma indique les diverses protéines impliquées dans ce processus.



Il s'agit dans cet article de bien définir le développement d'un criblage à haut débit pour [identifier les amplificateurs de petites molécules spécifique pour le sarcospane](#) en vue du traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. On y trouve en particulier le protocole pour la génération et la validation de la lignée de myoblastes biologiquement pertinentes qui montrent une notification efficace de l'activité du gène codant pour le sarcospane. La région promotrice du gène du sarcospane dans sa version humaine spécifique au niveau du muscle (hSSPN) a été prédite en utilisant les données de régulation du gène navigateur du génome UCSC. C'est avec l'utilisation traditionnelle de techniques de clonage, que l'on obtient une région A 2 kb du promoteur hSSPN ainsi prédit qui a été amplifiée et insérée dans un plasmide EGFP sans promoteur. Cette construction a été utilisée pour transfecter des lignées de cellules rapporteuses de myoblastes murins C2C12, qui ont ensuite été sélectionnées pour une transfection stable en utilisant une sélection d'antibiotiques. Les myoblastes confluent (jour 0, J0) sont passés de la prolifération aux milieux de différenciation et testés tous les deux jours pendant 8 jours (J2 à D8). Un schéma récapitulatif est présenté ci-contre avec plus de détails dans l'article original en référence.

**Cette analyse en date de 2020 porte sur le criblage à haut débit qui permet d'identifier les modulateurs du sarcospane** qui [stabilisent les cellules musculaires et présentent une activité dans le modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La perte de dystrophine empêche la formation d'une connexion critique entre la membrane cellulaire musculaire et la matrice extracellulaire. Cette étude permet de clarifier le rôle du sarcospane et sa potentielle régulation.

Comme le démontre cette étude le [Sarcospane augmente la capacité de liaison de l' \$\alpha\$ -dystroglycane à la laminine pour améliorer la DMD indépendamment de Galgt2](#). Il est ainsi constaté que la perte combinée de Galgt2 et de la dystrophine réduisait l'expression de l'utrophine ; cependant, elle n'interférait pas avec le sauvetage de la maladie par le sarcospane. Ces données révèlent une dépendance partielle du sarcospane vis-à-vis de Galgt2 pour la régulation de l'utrophine. De plus, **le sarcospane modifie la diaphonie entre les complexes d'adhésion en diminuant l'association de l'intégrine  $\beta$ 1D avec les complexes de dystroglycane**. En conclusion, le sarcospane a pour fonction de recâbler les connexions entre la cellule et la matrice en renforçant l'adhésion et la signalisation cellulaires, ce qui, à son tour, augmente la résilience de la membrane des myofibrilles.

**En 2021**, cet article porte sur [la perte de sarcospane ce qui exacerbe la pathologie chez les souris mdx, mais n'affecte pas l'amélioration de la maladie par l'utrophine](#). Il est examiné ici l'interaction entre l'Utr et le sarcospane (SSPN), une petite protéine transmembranaire qui est un composant central du complexe Utrophine-glycoprotéine (UGC) et du DGC. Il est montré qu'une perte supplémentaire de SSPN entraîne une apparition plus précoce de la maladie chez les souris mdx déficientes en dystrophine en réduisant l'expression de l'UGC au niveau du sarcolemme. Afin d'évaluer plus précisément le rôle de la SSPN dans le maintien de niveaux thérapeutiques d'Utr au niveau du sarcolemme, il est testé l'effet de la surexpression transgénique d'Utr chez des souris mdx dépourvues de SSPN (mdx:SSPN  $-/-$ :Utr-Tg). Il est constaté que la surexpression d'Utrophine (Utr) restaurait la SSPN dans le sarcolemme dans le muscle mdx mais que l'ablation de la SSPN dans le muscle mdx réduisait la présence d'Utr à la membrane. **Néanmoins, la surexpression de l'Utr a réduit la nucléation centrale et amélioré la force de préhension dans les deux lignées.** Ces résultats démontrent que des niveaux élevés de surexpression transgénique d'Utr améliorent le phénotype mdx indépendamment de l'expression de la SSPN, mais que la perte de la SSPN peut altérer les mécanismes basés sur l'Utr qui dépendent de niveaux plus faibles de la protéine Utr.

**En 2022**, il est montré dans [cet article que le Sarcospane augmente la capacité de liaison à la laminine de l' \$\alpha\$ -dystroglycane pour améliorer la DMD indépendamment de Galgt2](#). Le sous-complexe dystroglycane interagit avec la dystrophine et s'étend sur le sarcolemme où ses hydrates de carbone étendus (matriglycane et CT2 glycan) interagissent directement avec la matrice extracellulaire. Dans le présent manuscrit, il est montré que la surexpression de sarcospane améliore la capacité de liaison à la laminine du dystroglycane dans le muscle DMD en augmentant la glycosylation du matriglycane de l' $\alpha$ -dystroglycane. En outre, il est constaté que cette modification n'est pas affectée par la perte de Galgt2, une glycotransférase qui catalyse le glycan CT2. Nos résultats révèlent que les hydrates de carbone du matriglycane, et non le glycan CT2, sont nécessaires à l'amélioration de la DMD par le sarcospane. La surexpression de Galgt2 dans le modèle murin DMD mdx prévient la pathologie musculaire en augmentant l' $\alpha$ -dystroglycane modifié CT2. Galgt2 augmente également l'expression de l'utrophine, qui compense la perte de dystrophine dans le muscle DMD. Il est constaté que la perte combinée de Galgt2 et de dystrophine réduisait l'expression de l'utrophine, mais qu'elle n'interférait pas avec le sauvetage de la maladie par le sarcospane. Ces données révèlent une dépendance partielle du sarcospane à l'égard de Galgt2 pour la régulation de l'utrophine. **En outre, le sarcospane modifie la diaphonie entre les complexes d'adhésion en diminuant l'association de l'intégrine  $\beta$ 1D avec les complexes de dystroglycane.** En conclusion, le sarcospane a pour fonction de recâbler les connexions entre la cellule et la matrice en renforçant l'adhésion cellulaire et la signalisation, ce qui, à son tour, augmente la résilience de la membrane des myofibrilles.

**En 2023**, cette analyse indique [que les « myoscaffolds » \(\(échafaudages protéiques dans le muscle\) révèlent que la cicatrisation de la laminine est préjudiciable à la fonction des cellules souches, tandis que le sarcospane induit une fibrose compensatoire](#). Il a été développé une approche de décellularisation sur glissière pour générer des myoscaffolds de matrice extracellulaire (ECM) acellulaire qui peuvent être repeuplés avec différents types de cellules afin d'étudier les interactions cellule-ECM. En utilisant cette plateforme, il est recherché à savoir si la cicatrisation de la matrice extracellulaire fibrotique affectait les fonctions des

cellules progénitrices du muscle squelettique humain (SMPC) qui sont essentielles à la myorégénération. Les SMPC ont montré une adhésion, une motilité et une différenciation robustes sur des myoscaffolds dérivés de muscles sains. Toutes les interactions des SMPC avec les « myoscaffolds » fibrotiques provenant de muscles dystrophiques ont été sévèrement affaiblies, y compris la réduction du taux de motilité et de la migration. En outre, les CSPM étaient incapables de remodeler les cicatrices fibrotiques denses en laminine à l'intérieur des « myoscaffolds » malades. **La protéomique et l'analyse structurale ont révélé qu'un dépôt excessif de collagène n'est pas pathologique à lui seul et peut être compensatoire, comme le montre la surexpression du sarcospane et de ses récepteurs ECM associés dans le muscle dystrophique.** Ces données in vivo confirment également que le remodelage de l'ECM est important pour la greffe des cellules souches de la moelle épinière et que les cicatrices fibrotiques peuvent représenter un obstacle à une thérapie cellulaire efficace.

**En 2023**, 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.

Selon ce travail il existe [une déficience en Sarcospane qui augmente le stress oxydatif et les arythmies dans les cœurs après une lésion aiguë d'ischémie-reperfusion](#) La protéine sarcospane (SSPN) est un membre à part entière du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) et il a été démontré qu'elle joue un rôle important dans le cœur au cours du développement et de la réponse au stress aigu. Dans cette étude, il est étudié le rôle de la SSPN dans la réponse cardiaque aux lésions aiguës d'ischémie-reperfusion (IR) chez des souris déficientes en SSPN (SSPN<sup>-/-</sup>). Tout d'abord, la réponse hémodynamique des souris SSPN<sup>-/-</sup> a été testée et était similaire à celle des souris SSPN<sup>+/+</sup> (type sauvage) après l'injection d'isoprotérénol. **En utilisant la méthode de perfusion in situ de Langendorff, les cœurs SSPN<sup>-/-</sup> ont été soumis à des lésions IR et ont montré une augmentation de la taille de l'infarctus et de la susceptibilité à l'arythmie par rapport aux souris SSPN<sup>+/+</sup>.** La manipulation du Ca<sup>2+</sup> a été évaluée dans des cardiomyocytes individuels et les niveaux diastoliques de Ca<sup>2+</sup> ont augmenté après une stimulation β-AR aiguë chez les SSPN<sup>+/+</sup> mais pas chez les SSPN<sup>-/-</sup>. Nous avons également constaté que les cardiomyocytes SSPN<sup>-/-</sup> avaient un contenu SR de Ca<sup>2+</sup> réduit par rapport aux SSPN<sup>+/+</sup> mais une libération SR de Ca<sup>2+</sup> similaire. Ensuite, nous avons utilisé la qRT-PCR pour examiner l'expression des gènes des protéines de manipulation du Ca<sup>2+</sup> après une lésion IR aiguë. Les cœurs SSPN<sup>-/-</sup> ont montré une diminution significative des canaux Ca<sup>2+</sup> de type L et une augmentation significative de l'expression du canal de libération du Ca<sup>2+</sup> (RyR2). Il est intéressant de noter que dans des conditions d'oxydation rappelant l'IR, les cardiomyocytes SSPN<sup>-/-</sup> présentaient une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène induite par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par rapport aux



cardiomyocytes SSPN+/+. L'examen des protéines du stress oxydatif a indiqué que la NADPH oxydase 4 et la CAMKII oxydée augmentaient dans les cœurs SSPN-/- après une lésion IR aiguë. Ces résultats suggèrent que la susceptibilité accrue à l'arythmie dans les cœurs SSPN-/- après une lésion IR peut provenir d'altérations dans la manipulation du Ca<sup>2+</sup> et d'une capacité réduite à réguler les voies du stress oxydatif.

Selon cette étude il existe [une carence en sarcospane qui augmente le stress oxydatif et les arythmies dans les cœurs après une lésion aiguë d'ischémie-reperfusion](#). La protéine sarcospane (SSPN) est un membre à part entière du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) et il a été démontré qu'elle joue un rôle important dans le cœur au cours du développement et de la réponse au stress aigu. **Dans cette étude, il est étudié le rôle de la SSPN dans la réponse cardiaque aux lésions aiguës d'ischémie-reperfusion (IR) chez des souris déficientes en SSPN (SSPN-/-).** Tout d'abord, la réponse hémodynamique des souris SSPN-/- a été testée et était similaire à celle des souris SSPN+/+ (type sauvage) après l'injection d'isoprotérénol. En utilisant la méthode de perfusion in situ de Langendorff, les cœurs SSPN-/- ont été soumis à des lésions IR et ont montré une augmentation de la taille de l'infarctus et de la susceptibilité à l'arythmie par rapport aux souris SSPN+/+. La manipulation du Ca<sup>2+</sup> a été évaluée dans des cardiomyocytes individuels et les niveaux diastoliques de Ca<sup>2+</sup> ont augmenté après une stimulation  $\beta$ -AR aiguë chez les SSPN+/+ mais pas chez les SSPN-/. Il a également été constaté que les cardiomyocytes SSPN-/- avaient un contenu SR de Ca<sup>2+</sup> réduit par rapport aux SSPN+/+ mais une libération SR de Ca<sup>2+</sup> similaire. Ensuite, il est utilisé la qRT-PCR pour examiner l'expression des gènes des protéines de manipulation du Ca<sup>2+</sup> après une lésion IR aiguë. Les cœurs SSPN-/- ont montré une diminution significative des canaux Ca<sup>2+</sup> de type L et une augmentation significative de l'expression du canal de libération du Ca<sup>2+</sup> (RyR2). Il est intéressant de noter que dans des conditions d'oxydation rappelant l'IR, les cardiomyocytes SSPN-/- présentaient une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène induite par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par rapport aux cardiomyocytes SSPN+/+. L'examen des protéines du stress oxydatif a indiqué que la NADPH oxydase 4 et la CAMKII oxydée augmentaient dans les cœurs SSPN-/- après une lésion IR aiguë. Ces résultats suggèrent que la susceptibilité accrue à l'arythmie dans les cœurs SSPN-/- après une lésion IR peut provenir d'altérations dans la manipulation du Ca<sup>2+</sup> et d'une capacité réduite à réguler les voies du stress oxydatif.

On trouve ici [une analyse multi-omique de la surexpression du sarcospane dans le muscle squelettique mdx révèle un remodelage compensatoire des interactions entre le cytosquelette et la matrice qui favorise les voies de mécanotransduction](#). Grâce à cette approche multi-omique, nous avons identifié 3 classes de gènes et de protéines différentiellement exprimés dans le muscle mdxTG, y compris ceux qui étaient (1) non restaurés (significativement différents du type sauvage, mais pas du mdx), (2) restaurés (significativement différents du mdx, mais pas du type sauvage), et (3) compensatoires (significativement différents à la fois du type sauvage et du mdx). **Il est identifié les voies de signalisation qui peuvent contribuer au phénotype de sauvetage, notamment les voies du cytosquelette et de l'organisation de l'ECM.** La protéomique optimisée pour l'ECM a révélé une abondance accrue des collagènes II, V et XI, ainsi que de la  $\beta$ -spectrine dans les échantillons mdxTG. En utilisant l'analyse des voies de l'ingéniosité, nous avons identifié les régulateurs en amont qui sont prédits par calcul pour entraîner des changements compensatoires, révélant un mécanisme possible de sauvetage de la SSPN par un recâblage de la communication bidirectionnelle entre les cellules et l'ECM. Il est constaté que la surexpression de la SSPN entraîne une augmentation des principales molécules de signalisation associées à la régulation de l'organisation du cytosquelette et à la mécanotransduction, notamment Yap1, Sox9, Rho,

RAC et Wnt. Conclusions : Ces résultats indiquent que la surexpression de la SSPN sauve la déficience en dystrophine en partie grâce à des cascades de signalisation de mécano-transduction médiées par des composants de l'ECM et du cytosquelette cortical.

**En 2025**, dans cette analyse il est repris [La structure native du DGC rationalise les mutations à l'origine de la dystrophie musculaire](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie récessive sévère liée au chromosome X, caractérisée par une fonte musculaire progressive entraînant une mortalité prématurée<sup>1,2</sup>. La découverte du gène DMD codant pour la dystrophine a révélé la cause de la DMD et a permis d'identifier une famille d'au moins dix protéines associées à la dystrophine au niveau de la membrane de la cellule musculaire, formant collectivement le complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC)<sup>3-9</sup>. Le DGC relie la matrice extracellulaire au cytosquelette, mais, malgré son importance, son architecture moléculaire est restée insaisissable. Ici, il est déterminé la structure native de la DGC de lapin par cryo-microscopie électronique et effectué des analyses biochimiques pour révéler sa configuration moléculaire complexe. Une hélice  $\beta$  inattendue comprenant du  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -sarcoglycane forme une plateforme extracellulaire qui interagit avec l' $\alpha$ -dystroglycane, le  $\beta$ -dystroglycane et l' $\alpha$ -sarcoglycane, permettant à l' $\alpha$ -dystroglycane d'entrer en contact avec la matrice extracellulaire. Dans la membrane, le sarcospan ancre la  $\beta$ -dystroglycane au trimère  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ -sarcoglycane, tandis que dans le cytoplasme, le fragment juxtamembranaire de la  $\beta$ -dystroglycane lie le domaine ZZ de la dystrophine. Grâce à ces interactions, le DGC relie la laminine 2 à l'actine intracellulaire. **En outre, le domaine WW de la dystrophine, ainsi que son domaine EF-hand 1, interagissent avec l' $\alpha$ -dystrobrevine.** Une mutation pathologique localisée dans le domaine WW affaiblit cette interaction, comme le confirme la suppression du domaine WW dans les essais biochimiques. Ces résultats rationalisent plus de 110 mutations affectant des résidus uniques associés à divers sous-types de dystrophie musculaire et contribuent aux développements thérapeutiques en cours, y compris la restauration de la protéine, l'augmentation de la régulation des gènes compensatoires et le remplacement des gènes.

## En conclusion

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

- A) **Le Sarcospane** 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 :** SARCOSPAN; [SSPN](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2015).