

# Torsine

## INTRODUCTION

**Des études sur la** **Des études sur la** [dystonie de torsion idiopathique](#) (ITD) qui est un trouble neurologique caractérisé par des contractions musculaires soutenues qui apparaissent sous la forme de mouvements de torsion des membres, du tronc et / ou du cou, et qui peuvent évoluer vers des postures anormales permirent de [suspecter un gène que l'on va baptiser DYT1](#).

Déjà en 1970 on trouve des [revues portant sur les travaux concernant les dystonies dites \(Torsion dystonias\)](#). En 1989 chez l'homme une localisation d'un [gène au locus 9q32-34](#) indique la position d'un gène en relation avec la Dystonie Puis nous sommes alors au début des années 1990-1991 et une revue permet de [faire le point sur les causes et conséquences de la Dystonie](#). En 1992 une localisation se précise pour un gène particulier sur le [locus 9q34 pour la Dystonie](#).

C'est ainsi à partir de 1993 que chez l'homme [le locus 9q34.1 est investi](#) et une année plus tard que la protéine issue de ce locus 9 q32-34 [est séquencée avec comme sigle DYT1](#), avec une identification de la famille des [gènes dont le défaut conduit à une dystonie](#) qui finalement ne se situent pas dans la région du chromosome 9q.

**Mais en 1994** , il est détecté une relative hétérogénéité pour [le diagnostic des Dystonie idiopathique](#) avec la découverte dans certain cas de [l'exclusion du locus DYT1 chez une famille non- juive](#) et par ailleurs la détection d'une [mutation fondatrice au sein de été protéine chez une famille juive](#).

Ainsi plusieurs cibles furent alors proposées et ainsi une protéine d'abord connue sous les sigles **DYT1** (Dystonia 1 protein) et/ou **DQ2** , puis finalement c'est pour cette protéine que le **sigle TOR1A** sera la protéine codée par ce gène et elle sera maintenant répertoriée sous le terme d **Torsine 1A** avec une version proche qui est la Torsine 1B dont la présente fiche relate chronologiquement l'historique de la littérature à son sujet.

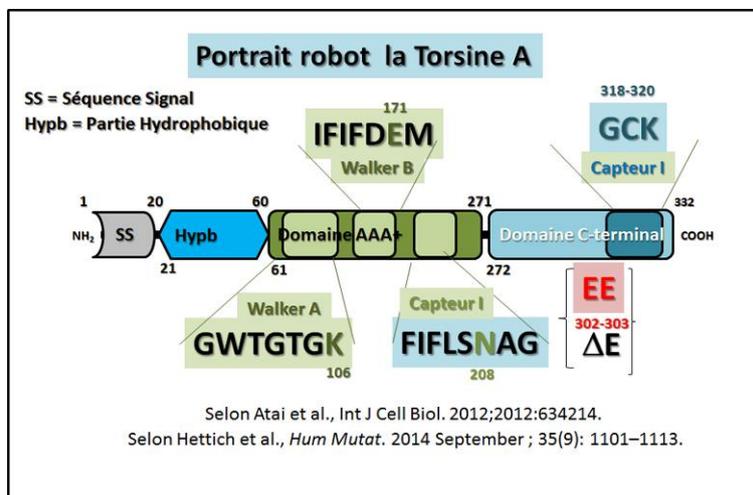
On va ainsi baptiser une nouvelle protéine qui ressemble à une Heat shock protéine nommée [HSP100 dont une autre version porte le nom de Caseino-lytic protease \(Clp\)](#) et qui e comporte pas 2 résidu glutamique en C-terminal, comme étant la Torsine. Puis en 1997 on a alors une définition fiable du locus **de la protéine DYT1** sur le [chromosome 9 humain en position 9q34](#). On parle alors de [Dystonie secondaire et du gène DYT1](#). De plus des études démontre bien qu'Il sera également possible de trouver **chez une large famille italienne un type de Dystonie** qui [n'est pas une Dystonie de type impliquant DYT1](#) .

**Par ailleurs, en 1999**, enfin on va parler de la [protéine TOR1A pour indiquer l'entité DYT1](#) comme responsable d'un type particulier de Dystonie.

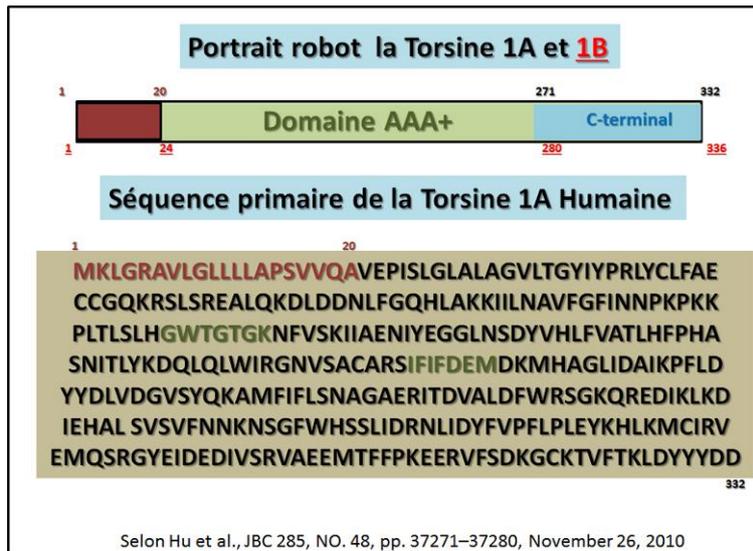
## La Torsine A

Tableau récapitulatif des séquences des Torsines			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
Torsine-1A	38kDa	9q34	Membrane nucléaire
Torsine-1B	38kDa	9q34	Réticulum Endoplasmique

Avec les données acquises on dresse un tableau récapitulatif des données de séquences sur les Torsines, avec pour plus de détails les liens SwissProt suivant respectivement pour les formes 1A et 1B : [O14656](#) ; [O14657](#)

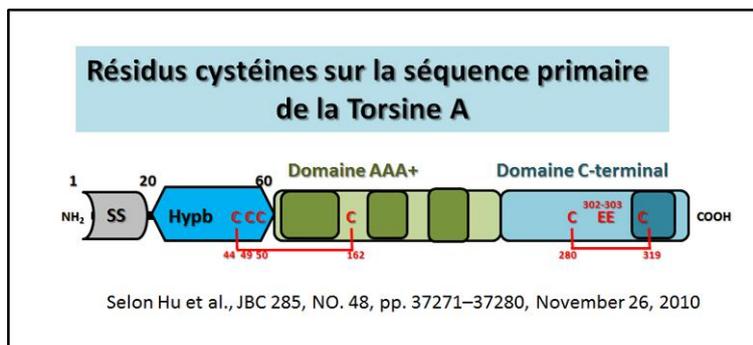


Depuis la découverte du gène portant le sigle de TOR1A, un certain nombre de processus cellulaires ont été associés avec la protéine, la Torsine A, bien que le mécanisme moléculaire spécifique par lequel [la Torsine A mutée conduit à la dystonie DYT1](#) ne reste toujours pas clair en ce début de découverte. Les Torsines sont [membres de la superfamille AAA + ATPases](#). La **plupart des protéines AAA +** forment des complexes oligomériques (Typiquement six anneaux de sous-unité) obtenant de [l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP et agissant comme chaperon](#) au sein d'un complexe de diverses protéines.



Le [domaine AAA + de la Torsine A](#) contient le [motif Walker A](#) (également connu sous le [nom de domaine de la boucle de liaison P de l'ATP](#)), le motif Walker B (hydrolyse ATP) et les

Notons cependant que la Torsine A possède un domaine Walker A de type [non-canonical de la séquence, GxxGxGKN](#). Ainsi comme le montre le schéma mis à jour de la séquence de la Torsine A, il y a au sein de la structure de la Torsine A une organisation avec deux sous-domaines, un sous-domaine  $\alpha / \beta$  N-terminal contenant le domaine WALKER A et B précédé par un peptide signal et par la région la plus hydrophobique de la protéine et un sous-domaine C-terminal qui présente une organisation alpha-hélicoïdale.

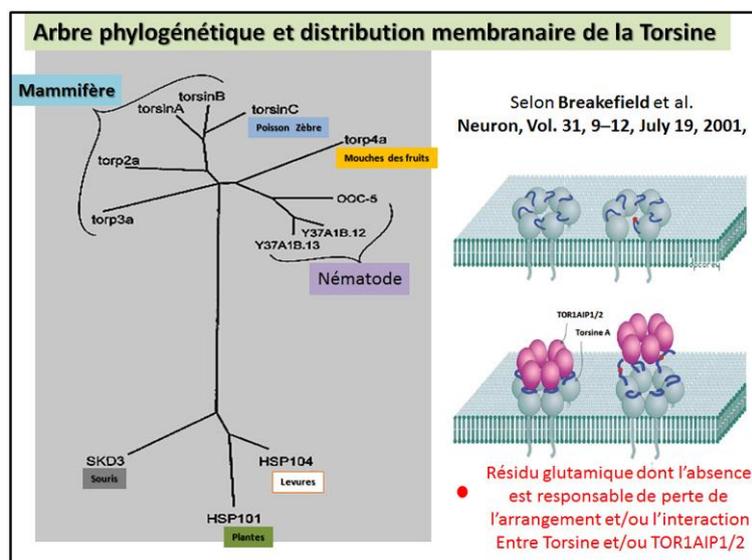


De plus sur cette séquence il y a [la présence de six des résidus de cystéine conservés](#) est alors mis en évidence et leur localisation dans la lumière des structures du Réticulum Endoplasmique et de l'enveloppe nucléaire distingue ces membres de la famille des Torsines des autres protéines AAA<sup>+</sup>. Ainsi avec les analyses les plus récentes on dispose maintenant d'une organisation précise dans l'espace de ces divers domaines avec conservation des couleurs choisies pour matérialiser schématiquement les domaines présentés plus haut.

## Distribution et Fonction de la Torsine A

Dès 1998 on aura une [distribution au niveau du cerveau humain](#) pour une présence de la Protéine à l'époque désignée comme **la protéine issue du gène DYT1**.

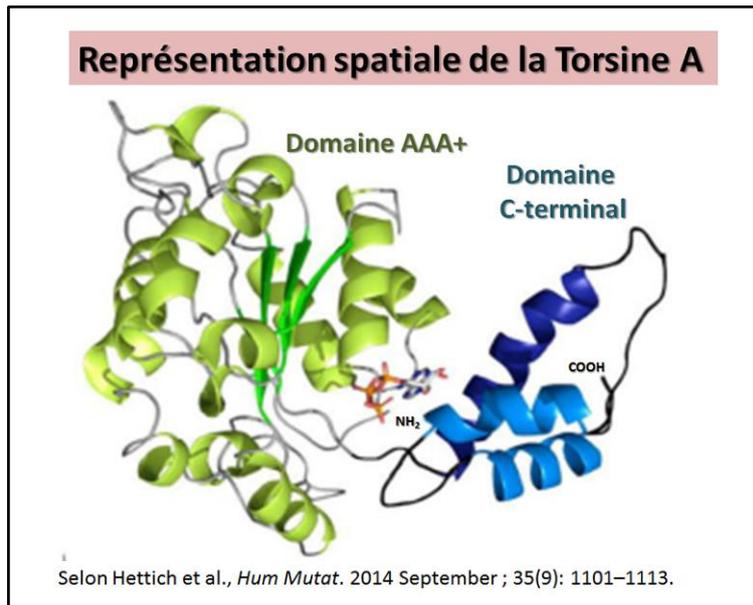
Ainsi durant cette année il est abordé la fonction du réseau de protéines autour de la protéine Torsine (DYT1) et [sa potentielle fonction dans le cerveau](#), mais aussi sa similarité avec les protéines associées [à la famille des « Heat Shock protéines » en particulier la protéine Caséolytic protéase \(Clp\)](#) comme cela était connu depuis sa découverte. Par ailleurs des informations nombreuses indiquent divers défauts répertoriés sur la séquence de la DYT1 qui entraînent [une malformation du cerveau](#). Un bilan fait alors le résumé du rôle précis que joue cette [protéine DYT1 dans l'évolution en Europe](#) de la pathologie dite Dystonie de Torsion ([primary torsion dystonia](#)). Au niveau **du cerveau humain normal c'est en 2001** que l'on obtient les premières images sur **la distribution respective des formes de Torsine A et Torsine B**. Avec de plus une comparaison pour [la distribution de ces Torsines dans le cerveau de la souris](#)



En fait les études démontrent alors l'existence des diverses versions des Torsines selon un arbre phylogénétique qui résume la situation de même que la position à la membrane offrant ainsi la possibilité d'association pour diverses protéines interactives. Un schéma issu de l'article en référence permet d'illustrer les [possibles mouvements à de nombreux niveaux](#) pour la forme de Torsine de type A. On trouve également un complément d'information comparative entre les formes de Torsines Humaines et les [versions analogues trouvées chez C. elegans](#).

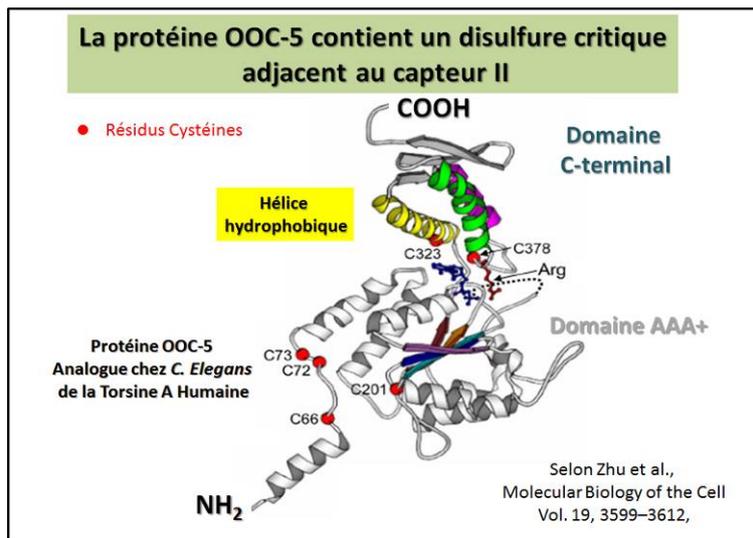
**Puis en 2002 un rôle est proposé pour la Torsine A** comme pour des protéines spécifiques dites « heat shock = HSP » dans la [suppression de la possibilité d'agrégation des protéines Alpha-Synucléine](#) en tant que réponse cellulaire à un **processus de formation d'inclusions neurodégénératives**.

**En 2003**, une étude sur la Torsine A dans les cellules PC12 indique [une localisation dans le réticulum endoplasmique](#) en réponse au stress. L'expression, la purification et la caractérisation comparative de la Torsine A et de son variant associée [à la dystonie de torsion Delta E-Torsine A](#) est analysée en détail dans l'article en référence.



**En 2004 puis en 2005** des données permettent une meilleure connaissance de cette famille de Protéine que sont les Torsines et de leur arrangement spatial avec une revue historique de l'évolution et de [la classification des ATPases dites AAA+](#). De telles ATPases forment une famille de protéines d'environ 200 à 250 résidus. On y définit en particulier une forte conservation de structure qui cependant sont associées dans une [large variété d'activité cellulaire comme c'est le cas en particulier pour les Torsines](#). Une autre étude montre comment [le type de nucléotide influe](#) sur la formation du complexe que forment entre elles les Torsines. Puis avec l'ensemble de ces données on va obtenir une représentation spatiale pour la forme de Torsine A comme représentant de ces 2 formes de protéines en incluant pour ce qui concerne la forme 1A, sa séquence primaire chez l'homme en y soulignant la partie commune de ces 2 protéines comme étant le peptide signal. On trouvera de plus d'incorporé dans cette représentation les données les plus récentes sur l'organisation de cette séquence peptidique autour du nucléotide ATP en ce qui concerne les domaines spécifiques progressivement découverts.

**En 2004**, une étude permet d'aborder le développement et la [localisation anatomique précise de la Torsine A](#). Puis une nouvelle analyse sur le modèle animal *C. elegans*. Aborde une façon élégante de mieux discerner les différences entre la fonction Torsine et [le processus de suppression de l'agrégation des protéines](#).

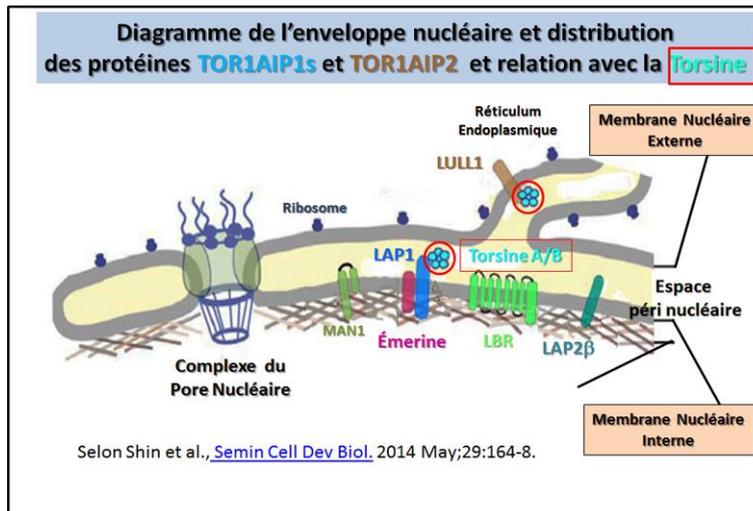


**En 2008**, ce sont des expériences *in vitro* sur la protéine OOC-5, une forme homologue à la Torsine A humaine mais chez l'animal modèle *Caenorhabditis elegans*, qui démontrent que les changements redox qui réduisent cette liaison disulfure affectent la liaison de l' ATP et de l'ADP et provoque un changement local de conformation local détecté par une protéolyse limitée. Une illustration spatiale de la chaîne peptidique de [cette protéine analogue à la Torsine A humaine permet](#) d'illustrer ces données, comme cela est présenté ci-contre.

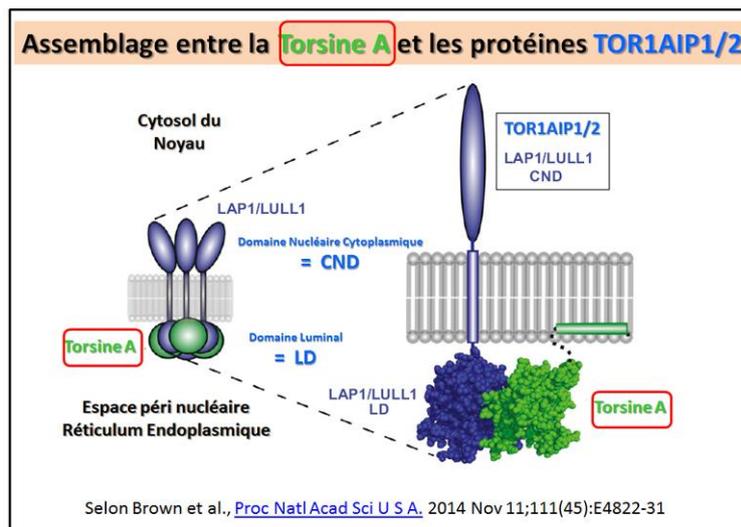
**Ainsi en 2010 il se trouve confirmé qu'une seule région dite** " capteur de détection pour l' ATP » (= capteur I) apparaît dans [la structure de la Torsine A au niveau rénale](#) comme jouant un rôle essentiel dans la liaison des nucléotides et des partenaires. **Puis la même année**, une meilleure connaissance des protéines TOR1AIP1/2 permet de définir un [motif sensoriel redox unique II dans la séquence de la Torsine A](#) qui va jouer un rôle critique dans la liaison entre la membrane nucléotidique et divers partenaires. En effet, dans cet article il est défini en fonction du statut redox, qu'un mutant de la Torsine A (et sa fonction d'hydrolyse de l' ATP) est susceptible de diminuer l'interaction avec aussi bien (LAP1) que (LULL1). Voir dans l'article original l'impact de la substitution de résidu cystéine appartenant à la Torsine A sur ces interactions.

**En 2011 la Torsine chez la [Drosophile présente une protéine orthologues de la Torsine](#)** (nommée D Torsine) qui joue un rôle nouveau dans le métabolisme de la dopamine.

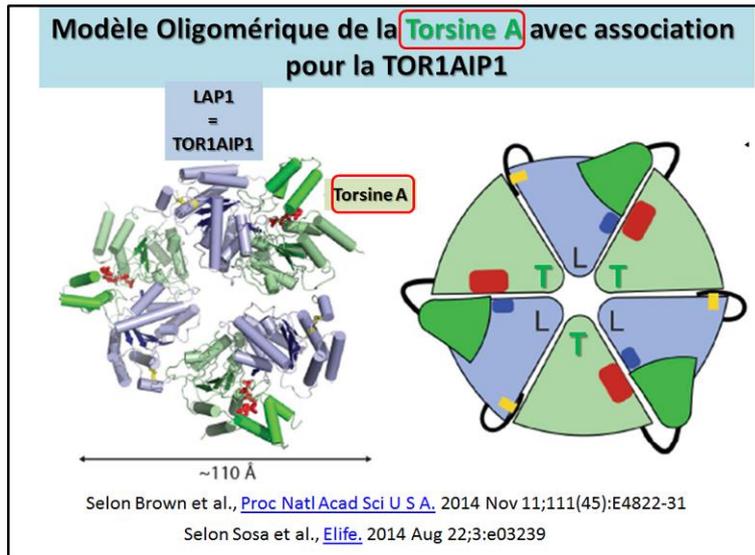
**En 2013** un supplément d'informations porte sur [la fonction ATPase de la Torsine A](#) et sa régulation par les protéines TOR1AIP1/2. Il est confirmé dans ce travail que la **régulation des activités ATPases des Torsines passe par une interaction** avec [des protéines telles la protéine LAP1 e/ou la protéine LULL1](#). Il est également mieux défini que la Torsine agit spécifiquement sur l'enveloppe primaire [des granules de ribonucléoprotéines au niveau de l'enveloppe nucléaire](#). Ainsi la Torsine A se trouve avec une [localisation dans les circuits Synaptic cérébelleux de la souris](#) comme le démontre avec de nombreuses illustrations le travail en référence.



Puis en 2014, une nouvelle étude apporte des détails sur le mécanisme [de l'activation de la Torsine ATPase](#). Avec, la même année un travail rapporte une [nouvelle notion sur l'arrêt de la Torsine ATPase](#) qui permet de remodeler le réticulum endoplasmique. On aura par ailleurs de meilleures notions sur les [interactions protéines et fonctions sélectives](#) des tissus, en rapport avec la forme propre du polypeptide associé à Lamina 1 (=TOR1AIP1).

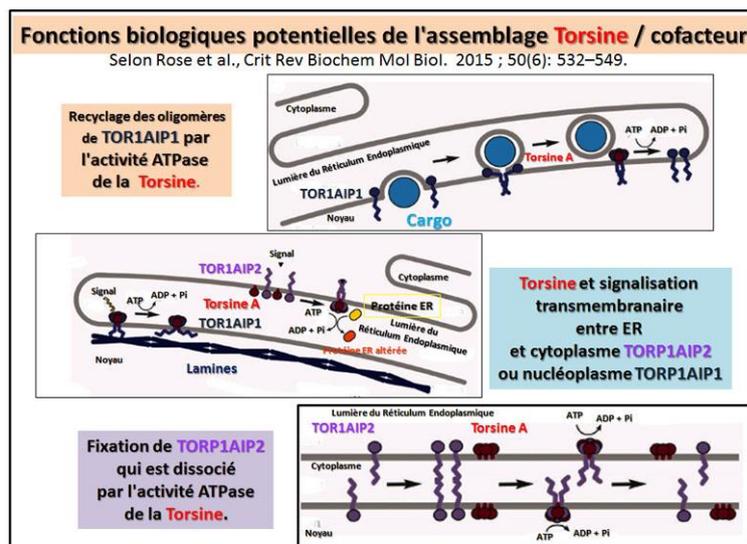


Dans le détail on trouve une illustration pur un assemblage membranaire autour la [Torsine A pour divers partenaires et en particulier les formes nommées LAP1 et /ou LULL1](#) que l'on codifie désormais sous le terme de TOR1AIP1/2 respectivement et que l'on va localiser dans l'espace péri nucléaire du Réticulum Endoplasmique comme cela est indiqué dans le détail dans l'article en référence que l'on présente ci-contre.



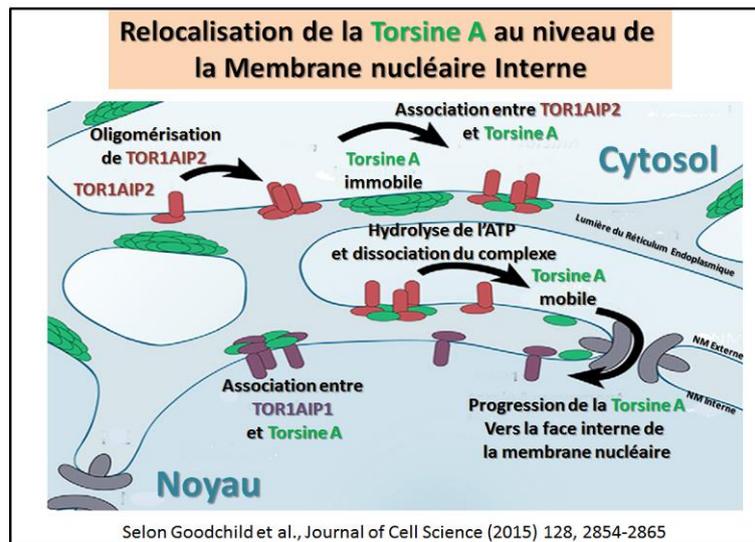
Avec de plus une information importante sur le type d'[arrangement oligomérique de forme hexamérique que formera l'ensemble Torsine A en interaction](#), selon l'illustration présentée ci-contre directement issue de l'étude en référence, avec l'entité LAP1 référencée également comme la TOR1AIP1. La Torsine A figure colorée en vert avec sa partie C-terminale en vert foncé tandis que la molécule d'ATP dans son site d'ancrage est matérialisée en rouge. La protéine associée TOR1AIP1 est en bleu tandis que la localisation de son pont dissulfure interne est indiqué par une tache jaune. Le diamètre d'un tel assemblage est d'environ 110 angström.

**En 2015**, il apparaît avec une étude sur le modèle animal *C. Elegans*, que l'absence de l'analogue de la Torsine A chez ce animal (protéine de sigle OOC-5) il est remarqué une mauvaise localisation de la Nucléoporine (Nup) et un tel rôle pour la Torsine A semble à considérer comme étant une [nouvelle propriété conservée pour la relation entre cette protéine et la Torsine A](#) et donc importante pour les importations nucléaires chez l'homme.

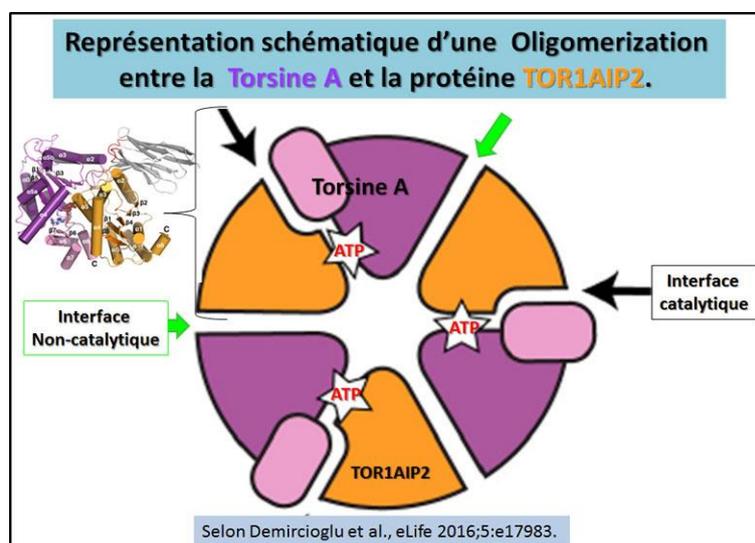


**Puis la même année**, la relation de la Torsine A à la membrane nucléaire interne est rapporté en détail et est régulé dans le réticulum endoplasmique comme [cela est présenté dans le travail ici en référence](#). En fait avec l'étude suivante résume en détail les [fonctions biologiques](#)

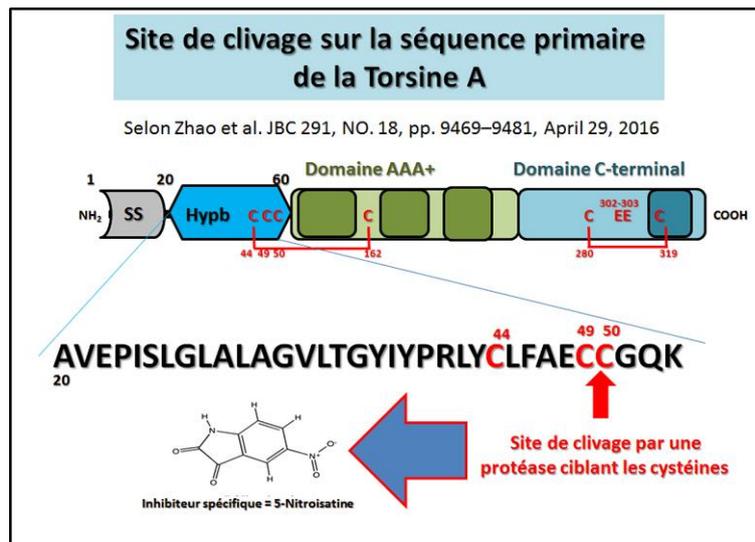
[potentielles de l'assemblage Torsine/ cofacteur](#). On trouve en particulier le schéma de la relation Torsine A et soit TOR1AIP1 soit TOR1AIP2 selon 3 modèles distincts. Un premier modèle dit de fission de membrane nucléaire médié par TOR1AIP1, avec un désassemblage et un recyclage suivants des oligomères de TOR1AIP1 par l'activité ATPase de la Torsine. Un second modèle pour l'implication de la Torsine dans la signalisation transmembranaire avec une médiation par TOR1AIP2 entre ER et cytoplasme ou ER et nucléoplasme TOR1AIP1. Le troisième modèle avec fixation à la membrane cytoplasmique du domaine nucléaire de TOR1AIP2 qui est dissocié alors par l'activité ATPase de la Torsine. L'ensemble de ces modèles est réuni dans une illustration issue l'article original et figure ci-contre.



De plus il est indiqué dans ce travail que [la Torsine et son activateur la protéine LULL1](#) sont requises pour une **croissance efficace du virus de l' Herpès Simplex 1**. Pour autant une clarification est apportée par cette étude sur le processus d'accès de la Torsine A à la membrane nucléaire interne et sur son activité et la façon dont elle est régulée au sein du réticulum endoplasmique. Une illustration directement issue de e travail [permet de présenter la présence des îlots de Torsines](#) et progressivement la mise en place des associations hexamériques avec des partenaires comme cela est retranscrit d'après l'article en référence.



En 2016, cette étude reprend [la fonction ATPase de la Torsine](#) en mettant en lumière les perspectives structurelles et perspectives fonctionnelles de son action selon une dissection précise de la fonction entre [Torsine et ses cofacteurs au sein de l'enveloppe nucléaire](#). Puis, les structures de la Torsine A et de son mutant révèlent les bases moléculaires de la dystonie primaire, avec l'impact que cela induit vis-à-vis de ses partenaires TOR1AIPs. Un schéma indique la représentation spatiale d'[un tel complexe entre Torsine-A et TOR1AIP2](#) par exemple, ainsi que l'allure générale de l'oligomérisation entre les 2 entités avec la formation *de facto* de 2 types d'interfaces, l'une catalytique avec l'ATP en son sein et l'autre non-catalytique, comme cela est présentée ci-contre.



Un [inhibiteur spécifique d'une protéase ciblant les cystéines](#), la 5-Nitroisatine (alternativement la NEM) permet de mettre en évidence un clivage entre les résidus 49 et 50 de la séquence de la Torsine A qui va en réponse à un stress conduire à **une entité plus courte de 49 résidus** tandis que **la protéine native est de 37 kDa**. Un schéma permet sur le portrait robot de la Torsine A de bien identifier le site de coupure déduit d'une analyse de séquençage via la méthode de Edman, comme cela est présenté ci-contre.

Chez la [Drosophile prise comme modèle animal des expériences portant sur la Torsine](#) une protéine susceptible de réguler le contrôle du moteur et la sensibilité au Stress en formant un complexe avec des protéines en relation avec le retard Mental dit lié au chromosome

X-fragile. Un article de synthèse met à jour le [rôle de la Torsine dans le métabolisme lipidique](#). et cela fait suite à une étude originale menée à bien sur l'induction de la **Torsine A qui induit l'expansion de la membrane nucléaire avec une augmentation des niveaux de lipides associés à la membrane interne nucléaire** ce qui indique [clairement une relation avec le métabolisme lipidique](#).

## Torsine et pathologies

En 1998, c'est le rôle du gène **DYT1** qui est mis en avant comme [responsable de Dystonie secondaire](#) Dès 1999 chez une famille d'origine russe, c'est une [délétion d'environ 3 bp qui est lors détectée dans le gène DYT1](#). Puis la même année chez une famille française c'est une [mutation au niveau du gène DYT1](#) qui est corrélée avec une [dystonie idiopathique de torsion](#)

**En 2000** au Japon, une étude [parle de considérations pathophysiologiques](#) à mettre en relation avec le **gène DYT1 et la Dystonie**

Puis des images en **microscopie optique avec une détection en fluorescence d'anticorps spécifiques et des images de microscopie électronique** montrent une relation entre la présence d'un mutant de la [Torsine A en relation avec des inclusions présentes dans des cellules neurales en culture](#). Il est alors également identifié une **accumulation de Torsine A dans des corps dits de Lewis** avec une corrélation [possible pour un syndrome sporadique de Parkinson](#).

**En 2001**, les observations précédentes se trouvent confortées par la découverte d'une nouvelle mutation dans le [gène TOR1A \(DYT1\) dans la dystonie et le polymorphisme à début précoce atypique](#) dans la dystonie et le parkinsonisme à début précoce. Puis c'est alors désigné sous le [sigle DYT13, un nouveau locus de la dystonie de torsion primaire, qui se trouve localisé sur le locus du chromosome 1p36.13–36.32](#) chez une famille italienne avec début de tête crânienne ou cervicale.

Une revue fait alors un bilan sur les [critères de diagnostics à retenir pour identifier](#) une **dystonie chez les familles DYT1**, ceci sous forme de plusieurs tableaux récapitulatifs.

**En 2003**, c'est une étude qui fait un [bilan autour de la Torsine de type A et la neuropathologie](#) que l'on va associer à une dystonie généralisée avec comme **début précoce une délétion du triplet GAG**.

**En 2004**, une biogénèse péri nucléaire [des inclusions de Torsine-A mutante](#) dans des cellules cultivées infectées par **des vecteurs modifiés de type Herpes** et analysée dans une étude originale.

**En 2005**, dans ce [travail basé sur un population échantillon de cas de dystonie](#), il est démontré une **association avec la protéine nommée Torsine** avec le cas d'un haplotype et d'une dystonie idiopathique sporadique.

**En 2009**, il s'agit d'un rapport sur la [mutation DeltaFY dans la séquence de la Torsine humaine de type A](#) qui va induire une incapacité locomotrice et des structures synaptiques aberrantes chez la Drosophile.

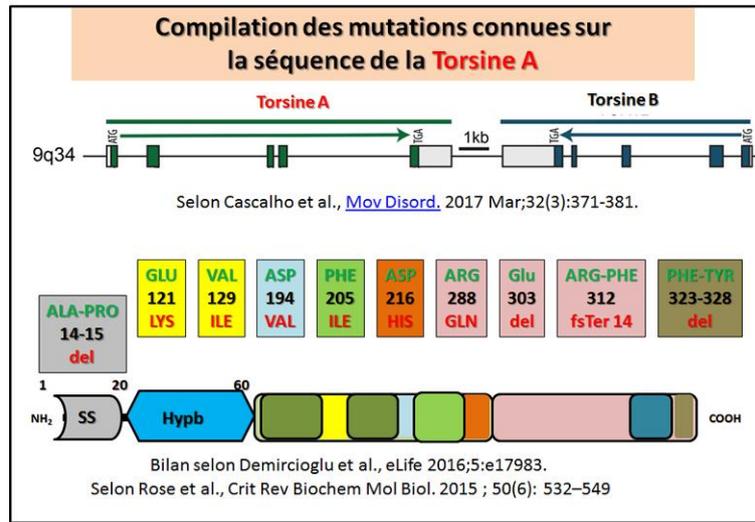
**En 2010**, l'expression tissulaire relative à la forme homologue dite de [Torsine B est en corrélation avec l'importance spécifique neuronale de la Torsine A](#) associée à la dystonie DYT1. L'inhibition de l'expression de la [Torsine A de type sauvage inhibée par l'ARN augmente l'apoptose](#) causée par le stress oxydatif dans les cellules en culture. Un mécanisme moléculaire qui sous-tend le défaut spécifique du neural chez les [souris mutantes pour la Torsine de type A](#).

**En 2015**, la Torsine humaine mutante, [responsable d'une dystonie avec un début précoce](#), supprime principalement l'expression de la protéine désignée sous le sigle [GTPCH](#), en corrélation avec les niveaux de dopamine et la locomotion **chez l'animal modèle Drosophila melanogaster**. La version de Torsine A de forme humaine **se révèle pathogène chez la Drosophile** car elle active [la réponse des protéines \(HTorDE\) qui ne sont pas avec une conformation finale normale mais sont dépliées](#) ce qui va augmenter la susceptibilité au stress

oxydatif. (Un ensemble d'illustration en fin de l'article en référence résume la situation = Fig 8).

**En 2016**, il semble dans ce travail que 'on observe un [manque d'association entre les mutations TOR1A et THAP1](#) en relation avec la dystonie focale primaire sporadique à début précoce chez l'adulte **dans une population chinoise**. Cette année-là, un bilan de mise à jour fait état [de nombreuses mutations sur la séquence de la Torsine](#) ceci en relation avec une dystonie à début précoce.

## Avancées Depuis début 2017



Il est alors posé la question d savoir si les défauts membranaires et une certaine redondance génétique: existaient [vraiment pour ce qui concerne la dystonie DYT1](#). Ainsi pour rendre visible l'ensemble des **mutations sur la séquence de la Torsine A**, une compilation propose de résumer la situation avec un schéma général du portrait-robot qui reprends chacune d'elles, comme cela est présenté dans la représentation ci-contre.

**En 2018**, cette étude porte sur un suivi [de douze ans d'une grande famille italienne avec des phénotypes atypiques de dystonie de type DYT1](#) Les nouveaux cas présentés dans cette étude confirment l'hétérogénéité phénotypique intrafamiliale de la dystonie de type DYT1. De plus, cette série de cas met en évidence que les symptômes des phénotypes atypiques ne semblent pas se propager de manière significative et à long terme, s'aggravent rarement. Un suivi prolongé des pédigrées positifs pour la dystonie de type DYT1 peut élargir le spectre clinique **de cette pathologie**

**En 2020**, dans ce travail **figurent plusieurs schémas** opposés de [plasticité cortico-striatale anormale dépendante des récepteurs D1 et D2 expliquent une prise de risque accrue chez les patients atteints de dystonie de type DYT1](#). Les patients atteints de dystonie de type DYT1 **causée par le gène TOR1A muté** présentent un comportement neutre au risque par rapport aux témoins qui sont averses au risque dans la même tâche d'apprentissage par renforcement. Ce résultat est cohérent avec les observations précédentes dans des modèles de rongeurs d'augmentation de la plasticité cortico-striatale au niveau des dMSN (= neurones épineux moyens dominants), mais contraste avec le schéma rapporté in vitro des augmentations dépendantes des récepteurs dopaminergiques D2 de la LTP cortico-striatale et de la perte de LTD chez les iMSNs (=indirect medium spiny neurons). . Ces résultats suggèrent que des

facteurs supplémentaires chez les patients qui manifestent des symptômes moteurs peuvent conduire à des effets divergents sur la plasticité cortico-striatale dépendante du récepteur D2 qui ne sont pas apparents dans les modèles de rongeurs de cette maladie.

**En 2021**, cette analyse porte [sur l'exploitation de la sensibilité thermique et de l'hyperalgésie dans un modèle murin de dystonie.](#) La douleur neuropathique se caractérise par une allodynie mécanique et une hyperalgésie thermique. Elle touche environ 20 % de la population européenne. Les patients souffrant de plusieurs maladies neurologiques éprouvent des douleurs neuropathiques, que le traitement ne parvient souvent pas à soulager. **Les souris transgéniques exprimant le gène codant pour la torsine A mutante humaine (hMT) ou sauvage humaine (hWT) représentent un modèle préclinique de la dystonie DYT1, qui est la forme la plus courante de dystonie héréditaire à début précoce.** La sensibilité thermique de base et l'hyperalgésie à la chaleur n'ont jamais été étudiées dans les modèles de dystonie. Par conséquent, l'objectif de cette recherche a été de caractériser la sensibilité thermique dans des conditions de base et l'hyperalgésie à la chaleur après l'induction d'une douleur neuropathique par le modèle de ligature du nerf spinal (SNL) chez des souris surexprimant la torsine A humaine de type sauvage et mutée par rapport à des souris C57BL/6 non transgéniques. Selon ces résultats, le temps de latence de retrait de la patte à la chaleur dans le test de Hargreaves est significativement plus faible chez les souris hMT (test de Kruskal-Wallis = 6,933 ;  $p = 0,0312^*$  ; hMT vs. hWT  $p = 0,0317^*$ ). En revanche, aucune différence significative dans l'hyperalgésie thermique induite par la SNL n'a été constatée entre les trois souches (test de Friedman = 4,933 ;  $p = 0,1019$ ). De futures études sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la torsine A dans le traitement sensoriel des stimuli thermiques.

**En 2022**, l'article indique [la preuve génétique d'une maturation synaptique striatale aberrante et d'une altération de la voie sécrétoire dans un modèle de souris dystonique.](#) Les modèles animaux de la dystonie DYT-TOR1A présentent systématiquement des anomalies de la fonction cholinergique striatale, mais les voies moléculaires qui sous-tendent cette pathophysiologie ne sont pas claires. Pour étudier ces voies moléculaires dans un modèle génétique de DYT-TOR1A, il a été effectué une microdissection au laser chez des souris juvéniles afin d'isoler les interneurons cholinergiques striataux et le tissu striatal non cholinergique comprenant principalement des neurones de projection épineux au cours de la maturation. Les échantillons enrichis en cholinergique et en GABAergique ont montré un ensemble défini de changements d'expression génique compatibles avec un rôle de la torsineA dans la voie sécrétoire. Les échantillons de striatum enrichis en GABAergique ont également montré une altération des gènes régulant la transmission synaptique et une augmentation des gènes précoces immédiats dépendant de l'activité. La reconstruction des neurones striataux épineux colorés au Golgi-Cox de souris adultes a montré une augmentation significative de la densité épineuse, suggérant que les neurones striataux nuls en torsine ont une excitabilité accrue pendant la maturation striatale et des augmentations durables de l'entrée afférente. **Ces résultats sont cohérents avec un rôle développemental de la torsineA dans la voie sécrétoire et associent la perte de fonction de la torsineA à des changements fonctionnels et structuraux des neurones cholinergiques et GABAergiques du striatum.** Ces ensembles de données transcriptomiques sont disponibles gratuitement et constituent une ressource pour de futures études sur les dysfonctionnements striataux liés à la perte de fonction de la torsineA.

Par ailleurs cet article [indique deux cas de jumeaux monozygotes atteints de dystonie isolée \(DYT1\) à début précoce traités efficacement par stimulation bilatérale du globus pallidus interne](#). La dystonie isolée (DYT1) à début précoce est l'une des formes les plus courantes de dystonie primaire chez l'enfant, et la stimulation cérébrale profonde du globus pallidus internus (GPi-DBS) est un traitement très efficace. Cependant, l'efficacité de la GPi-DBS chez des jumeaux monozygotes atteints de dystonie DYT1 n'a jamais été rapportée au niveau mondial. **Il est rapporté ici les cas de jumeaux monozygotes atteints de dystonie DYT1 qui ont été traités par GPi-DBS, et il est inclus une revue de la littérature.** Le plus jeune frère présentait une démarche anormale, avec une rotation externe de la jambe inférieure droite à l'âge de 6 ans. Les symptômes sont devenus progressivement si graves qu'il avait des difficultés à marcher seul à l'âge de 9 ans. Un traitement à base de lévodopa-carbidopa a partiellement résolu ses symptômes, mais la plupart d'entre eux sont restés. Parallèlement, le frère aîné a développé une dystonie dans les deux membres supérieurs à l'âge de 8 ans, avec une progression graduelle des symptômes. À l'âge de 13 ans, on a diagnostiqué une dystonie de type DYT1. Une GPi-DBS bilatérale a été réalisée chez les deux patients à l'âge de 16 ans. Leurs symptômes se sont remarquablement améliorés après l'opération. Le score de mouvement de l'échelle d'évaluation de la dystonie de Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS) a été réduit de 52 à 2 points pour le frère cadet et de 35 à 1 point pour le frère aîné. Même si les jumeaux monozygotes ont les mêmes gènes, l'apparition et la gravité des symptômes peuvent varier en fonction des différences de profils épigénomiques. Cependant, le traitement GPi-DBS s'est avéré très efficace dans les deux cas ; nous devrions donc envisager les interventions chirurgicales pour chaque patient.

**En 2023**, on va trouver dans cette revue [le spectre clinique et génétique des troubles liés à TOR1A à transmission autosomique récessive](#). **Le spectre moléculaire comprenait 22 variantes distinctes, définissant un point chaud mutationnel dans le domaine C-terminal de la protéine Torsin-1A.** L'analyse génotype-phénotype a révélé une association entre les variants faux-sens dans le domaine du faisceau de 3 hélices et un phénotype atténué, tandis que les variants faux-sens près du motif A/B de Walker ainsi que les variants tronquants bialléliques étaient liés à une mort précoce. En résumé, cette analyse transversale systématique d'une vaste cohorte d'individus présentant des variants bialléliques de TOR1A dans une large fourchette d'âge délimite le spectre clinique et génétique de la maladie autosomique récessive liée à TOR1A et met en évidence les prédicteurs potentiels de la gravité de la maladie et de la survie. (Consulter la figure 4 de l'article en référence pour un résumé sur la localisation des variants sur la Torsine-A).

**En 2025**, cette analyse [indique une Implications cliniques des polymorphismes génétiques dans le blépharospasme](#). Les variantes génétiques possibles associées au blépharospasme (BSP) et à la dystonie faciale ont été étudiées. Bien que les variantes génétiques associées au blépharospasme aient été largement étudiées, la contribution des polymorphismes mononucléotidiques à cette affection reste mal comprise. En outre, l'étiologie de cette maladie n'a pas encore été entièrement élucidée. **La présente étude visait donc à évaluer le rôle des polymorphismes des gènes de la torsine 1A (TOR1A), du récepteur D de la dopamine (DRD)2 et du DRD5 chez les patients sud-coréens atteints de BSP.** En outre, le rôle des variantes génétiques de ces trois gènes a été étudié. Une étude prospective cas-témoins a été mise en place, dans laquelle 56 patients atteints de BSP et 115 témoins sains ont été recrutés au département d'ophtalmologie du CHA Bundang Medical Center (Seongnam, Corée du Sud) et ont fait l'objet d'une analyse des polymorphismes de nucléotides simples par PCR en

temps réel. La combinaison de génotypes TOR1A rs1182CC/DRD5 rs6283TC a été associée à une diminution du risque de BSP [odds ratio ajusté (AOR), 0,288 ; P=0,013]. Le rs6283 de la DRD5 a été associé au type périoculaire de BSP dans les modèles codominant (pour le génotype TC ; AOR, 0,370 ; P=0,029) et dominant (AOR, 0,406 ; P=0,029). Le modèle récessif de TOR1A rs1801968 (AOR, 0,245 ; P=0,030) et les modèles récessif (AOR, 0,245 ; P=0,029) et sur-dominant (AOR, 2,437 ; P=0,019) de DRD2 rs1800497 ont été associés à des réponses supérieures au traitement à la neurotoxine botulique A (BoNT). En revanche, les modèles dominants (AOR, 0,205 ; P=0,034) et additifs (AOR, 0,227 ; P=0,030) de DRD5 rs6283 ont été associés à des réponses médiocres au traitement par la BoNT. En conclusion, ces résultats suggèrent que DRD2 rs1800497 peut conférer une susceptibilité génétique aux réponses de la BSP au traitement BoNT, tandis que la combinaison de génotypes TOR1A rs1182CC/DRD5 rs6283TC semble contribuer à l'association avec l'efficacité de la BoNT dans la BSP.

## **En conclusion**

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

- A) **Les Torsines** 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 :** TORSIN 1A; [TOR1A](#)

**Pathologies associées:** DYSTONIA 1, TORSION, AUTOSOMAL DOMINANT; [DYT1](#)

**Protéine :** TORSIN 1B; [TOR1B](#)

**Pathologies associées:** Pas disponible en 2017