



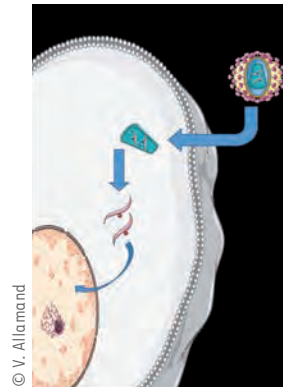
Une mutation du gène *TNPO3* impliquée dans la LGMD D2 confère une protection à l'infection par le VIH-1

Résumé

La dystrophie musculaire des ceintures autosomique dominante de type D2 (ou LGMD 1F d'après l'ancienne nomenclature) est causée par une mutation hétérozygote (délétion d'un nucléotide dans le codon de terminaison de la traduction) dans le gène *TNPO3* codant le facteur d'import nucléaire Transportine 3 [1]. Cette mutation entraîne un allongement de la protéine de 15 acides aminés au niveau carboxy-terminal, ce qui produit la co-expression de la protéine sauvage (*TNPO3_wt*) et de celle mutée (*TNPO3_mut*) dont la fonction est inconnue. *TNPO3* a été impliquée dans le transport nucléaire de protéines riches en résidus sérine et arginine, tels que des facteurs d'épissage. Elle jouerait aussi un rôle dans l'infection au VIH-1 en interagissant avec l'intégrase et la capsid des particules virales. Dans cette étude, les auteurs ont analysé les effets de la protéine mutée sur l'infection au VIH-1 en infectant *ex vivo* des cellules sanguines (PBMcs) de patients atteints de LGMD D2. L'infection au VIH-1 était significativement altérée dans ces cellules et l'intégration virale diminuée d'un facteur 16. L'absence d'effet sur la reverse transcription virale et la présence des cercles épisomiques suggèrent que c'est l'intégration du génome viral qui est altérée. Cette étude est le second exemple d'un défaut génétique (après celui du gène du récepteur de chimiokine *CCR5Δ32*) conférant une résistance à l'infection par le VIH-1.

Commentaires

De prime abord, le lien entre une dystrophie musculaire des ceintures et l'infection à VIH peut ne pas sembler



© V. Allamand

Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Université, Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. valerie.allamand@inserm.fr

évident. L'intérêt de cette étude, comme celles sur le variant *CCR5del32* avant elle [2, 3], est de rapprocher ces deux thématiques de santé humaine puisque la protéine impliquée dans la forme LGMD D2 [4] est une protéine nucléaire intervenant dans l'épissage des ARN messagers et faisant aussi partie des co-facteurs indispensables à l'infection par le VIH-1, tout comme le *CCR5* d'ailleurs. Le lien exact entre la *TNPO3* et le VIH-1 reste mal connu et pourrait être direct ou indirect. Cette étude démontre, en utilisant comme modèle des lymphocytes de patients porteurs de la mutation *c.2771del* dans l'exon 22 du gène *TNPO3* initialement décrite en 2013 [5, 6], une délocalisation du facteur d'épissage *CPSF6* (du noyau au cytoplasme), un co-facteur important de l'infection au VIH-1 interagissant avec la capsid virale. De même, la mutation modifie la localisation sub-cellulaire de la *TNPO3*, qui se retrouve en péri-nucléaire plutôt qu'au noyau. La résistance à l'infection au VIH-1 conférée par la mutation *TNPO3* semble bien liée à un défaut d'intégration et de réplication du génome viral, même si son mécanisme précis reste à élucider. Il s'agirait donc d'une piste intéressante pour mieux comprendre ces étapes cruciales de l'infection, indépendamment de la souche virale.

Par ailleurs, de nouvelles mutations du gène *TNPO3* ont été rapportées ces derniers mois, toutes très proches de celle étudiée dans le travail présenté ici : *c.2757delC* (p.Arg920Glyfs*20) et *c.2767delC* (p.Arg923Aspfs*17) dans l'exon 22 [7-9]. À nouveau, ces mutations touchent le domaine C-terminal de la protéine et devraient conduire à la synthèse d'une protéine plus longue. Cette région semble donc un « hot-spot » de mutation et ces études élargissent aussi le spectre phénotypique des LGMD D2 liées à la *TNPO3*. ♦

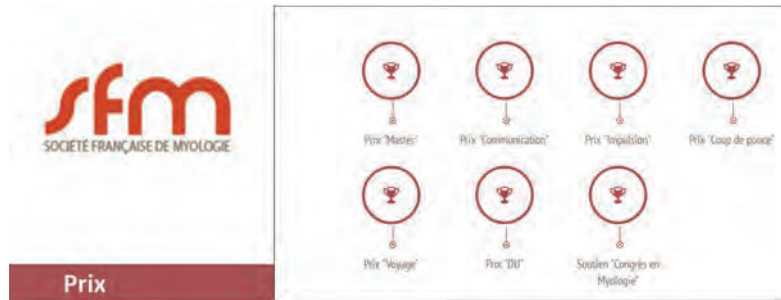
The *TNPO3* mutation that causes LGMD1F induces protection against HIV-1 infection

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Rodríguez-Mora S, De Wit F, García-Perez J, et al. The mutation of Transportin 3 gene that causes limb girdle muscular dystrophy 1F induces protection against HIV-1 infection. *PLoS Pathog* 2019 ; 15 : e1007958.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996 ; 382 : 722-6.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996 ; 86 : 367-77.
- Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies-Nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord* 2018 ; 28 : 702-10.
- Melià MJ, Kubota A, Ortolano S, et al. Limb-girdle muscular dystrophy 1F is caused by a microdeletion in the transportin 3 gene. *Brain* 2013 ; 136 : 1508-17.
- Torella A, Fanin M, Mutarelli M, et al. Next-generation sequencing identifies transportin 3 as the causative gene for LGMD1F. *PLoS One* 2013 ; 8 : e63536.
- Angelini C, Marozzo R, Pinzan E, et al. A new family with transportinopathy: increased clinical heterogeneity. *Ther Adv Neurol Disord* 2019 ; 12 : 1-7.
- Vihola A, Palmio J, Danielsson O, et al. Novel mutation in *TNPO3* causes congenital limb-girdle myopathy with slow progression. *Neurol Genet* 2019 ; 5 : e337.
- Pál E, Zima J, Hadzsiev K, et al. A novel pathogenic variant in *TNPO3* in a Hungarian family with limb-girdle muscular dystrophy 1F. *Eur J Med Genet* 2019 ; 62 : 103662.



Prix

Afin de renforcer sa mission de promouvoir la recherche en myologie, la SFM distribue cette année un large éventail de prix destinés aux jeunes cliniciens et chercheurs.

Comme chaque année, le Prix Master récompensera un étudiant pour la qualité de son master 2 et contribuera au financement de sa thèse.

Les travaux des jeunes chercheurs et médecins seront valorisés lors des JSFM par la remise de prix dans les catégories

“Communications Orales” et “Posters”.

De nouveaux prix et les modalités de candidature sont à découvrir sur le site :

<https://www.sfmyologie.org/prix/>

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie

www.sfmyologie.org

la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS

www.filnemus.fr

