

Syndromes myasthéniques congénitaux

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/smc-implication-gene-tor1aip1-qui-code-proteine-nucleaire-140700>

SMC : implication du gène *TOR1AIP1* qui code une protéine nucléaire

Pour la première fois, une protéine localisée à la membrane des noyaux des cellules, appelée LAP1, est impliquée dans une forme de syndrome myasthénique congénital.

Jusqu'à présent, la plupart des anomalies génétiques responsables d'un [syndrome myasthénique congénital](#) ont été retrouvées dans des gènes qui contrôlent le bon fonctionnement de la jonction neuromusculaire, c'est-à-dire la zone de communication entre le nerf moteur qui commande le mouvement et le muscle qui agit.

Chez l'homme

Pour la première fois, des anomalies dans le gène *TOR1AIP1*, qui code une protéine de la membrane nucléaire, la protéine LAP1, ont été identifiées chez deux frères présentant un syndrome myasthénique congénital. L'analyse de la biopsie musculaire réalisée chez un des frères a mis en évidence une absence de protéine LAP1 dans les noyaux des cellules musculaires ainsi qu'une augmentation du nombre de noyaux de la cellule musculaire en regard de la jonction neuromusculaire. Un traitement par un anti-cholinestérasique, la pyridostigmine, a permis d'améliorer leur symptômes.

Chez la souris

Pour confirmer leur découverte et mieux comprendre le rôle de cette protéine, les chercheurs ont étudié des souris n'exprimant pas la protéine LAP1. Les analyses fonctionnelles ont mis en évidence des défauts de transmission neuromusculaire non retrouvés dans les autres myopathies liées à une protéine de la membrane nucléaire. LAP1 pourrait ainsi jouer un rôle spécifique sur la jonction neuromusculaire.

Ces souris présentaient également une fragmentation et un élargissement des jonctions neuromusculaires, une faiblesse musculaire s'aggravant à l'effort...

Les auteurs préconisent un traitement par anti-cholinestérasique pour les patients présentant des mutations dans le gène *TOR1AIP1*.

Source

[Congenital myasthenic syndrome due to a TOR1AIP1 mutation: a new disease pathway for impaired synaptic transmission](#)

J Cossins, R Webster, S Maxwell et al.

Brain Commun. 2020 Oct 18;2(2):fcaa174.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/01/05/le-gene-tor1aip1-codant-la-proteine-de-lenveloppe-nucleaire-lap1-est-implique-dans-une-forme-de-smc/>

Le gène *TOR1AIP1*, codant la protéine de l'enveloppe nucléaire LAP1, est impliqué dans une forme de syndrome myasthénique congénital

On distingue les différentes formes de syndromes myasthéniques congénitaux (SMC) en fonction de la localisation de la protéine perturbée au niveau de la jonction neuromusculaire. On a ainsi les SMC pré-synaptiques, les SMC synaptiques et les SMC post-synaptiques. Viennent également s'ajouter les SMC liés à un déficit en glycosylation des protéines qui peuvent être des protéines de la jonction neuromusculaire comme le récepteur de l'acétylcholine.

Une nouvelle forme de SMC, de transmission autosomique récessive, vient d'être identifiée chez deux frères : ils présentent une anomalie dans le gène *TOR1AIP1* qui code une protéine de l'enveloppe nucléaire appelée LAP1 (pour *lamin-associated protein 1*). A la biopsie musculaire, la protéine LAP1

était absente des noyaux. Le nombre de noyaux de la fibre musculaire était augmenté en regard de la plaque motrice.

La mise au point d'une souris n'exprimant pas LAP1 a permis de mettre en évidence :

- des défauts de la neurotransmission jamais décrits dans les autres myopathies liées à une protéine de l'enveloppe nucléaire (aussi appelée enveloppathies nucléaires) et qui suggèrent que LAP1 joue spécifiquement un rôle sur la jonction neuromusculaire,
- des jonctions neuromusculaires fragmentées et élargies,
- une quantité normale de récepteur de l'acétylcholine à la membrane post-synaptique, qui pourrait s'expliquer par une surexpression de la sous-unité fœtale γ ,
- une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort.

Un traitement par un anti-cholinestérasique, la pyridostigmine, a permis d'améliorer les symptômes des deux frères, conduisant les auteurs à recommander un traitement par anti-cholinestérasique chez les patients présentant des mutations dans le gène *TOR1AIP1*.

Source

[*Congenital myasthenic syndrome due to a TOR1AIP1 mutation: a new disease pathway for impaired synaptic transmission*](#)

J Cossins, R Webster, S Maxwell et al.

Brain Commun. 2020 Oct 18;2(2):fcaa174.