

Dystroglycanopathies

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/dystrophies-musculaires-liees-fkrp-piste-therapie-cellulaire-140930>

Dystrophies musculaires liées à FKRП : la piste de la thérapie cellulaire

Remplacer toute la séquence codante du gène FKRП des cellules souches de patients pour leur ré-administrer une fois corrigées.

La technique d'édition du génome [CRISPR-Cas9](#) est une sorte de ciseau moléculaire qui permet, entre autres, d'enlever une partie du génome contenant une anomalie génétique pour la remplacer par une séquence sans anomalie. À l'étude dans différentes maladies neuromusculaires, elle permettrait de corriger l'anomalie génétique responsable de la maladie. Cependant, son application à des anomalies réparties dans différentes régions d'un gène, doit être adaptée à chaque anomalie.

Les anomalies du gène *FKRП* entraîne un défaut de glycosylation de l' α -dystroglycane, à l'origine de dystrophies musculaires congénitales ou de la dystrophie musculaire des ceintures R9. Ce gène a la particularité d'avoir sa séquence codant la protéine dans une seule région, l'[exon 4](#).

Une technique « universelle » pour corriger toutes les mutations du gène FKRП

Des chercheurs américains ont utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour remplacer l'exon 4 en entier (quelle que soit l'anomalie dont il est porteur) dans des [cellules souches](#) pluripotentes de patients présentant une anomalie du gène *FKRП*. Dans ces cellules, ainsi corrigées, la glycosylation de l' α -dystroglycane était de nouveau fonctionnelle. De plus, leur transplantation à des souris présentant une mutation du gène *FKRП* a également restauré la glycosylation de l' α -dystroglycane. Il reste à démontrer que cette approche de remplacement de l'exon 4 applicable à n'importe quelle mutation du gène *FKRП*, améliore la fonction musculaire de ces souris.

Avant que cette stratégie de correction génique puisse être utilisée pour développer une [thérapie cellulaire](#) dans les différentes formes de dystrophies musculaires liées à FKRП (syndrome de Walker-Warburg, dystrophie musculaire congénitale, dystrophie musculaire des ceintures R9), d'autres études précliniques sont nécessaires pour en explorer différents aspects, comme la production, la distribution dans l'organisme, la sécurité, l'efficacité et le mode d'administration...

À noter que cette équipe a également étudié cette approche de réparation avant réimplantation de cellules souches grâce au système CRISPR/Cas9 dans [une autre forme de dystrophie musculaire, la myopathie des ceintures liée à la calpaïne-3 \(ou LGMD R1\)](#).

Source

[A universal gene correction approach for FKRП-associated dystroglycanopathies to enable autologous cell therapy](#)

Dhoke NR, Kim H, Selvaraj S, Azzag K, Zhou H, Oliveira NAJ, Tungtur S, Ortiz-Cordero C, Kiley J, Lu QL, Bang AG, Perlingeiro RCR.

Cell Rep. 2021 Jul 13;36(2):109360.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/09/09/dystroglycanopathies-liees-a-fkrp-developpement-preclinique-dune-therapie-cellulaire-autologue-grace-a-une-approche-crispr-cas9-universelle/>

Dystroglycanopathies liées à FKRП : développement préclinique d'une thérapie cellulaire autologue grâce à une approche CRISPR/Cas9 « universelle »

- L'exon 4 du gène *FKRП* contient à lui seul toute la séquence codante de la protéine.
- Une équipe américaine a développé une approche CRISPR-Cas9 pour remplacer l'entièreté de l'exon 4 dans des cellules pluripotentes induites de patients atteints de dystrophie musculaire liées à FKRП (syndrome de Walker-Warburg, dystrophie musculaire congénitale, dystrophie musculaire des ceintures R9). Celle-ci a permis la restauration d'une glycosylation de l' α -dystroglycane

fonctionnelle tant dans les myotubes obtenus en culture que dans les cellules musculaires corrigées transplantées à des souris porteuses d'une mutation de FKRP.

- Reste à démontrer l'efficacité fonctionnelle, sur la force musculaire des souris, ainsi qu'à explorer différents préalables (capacité de production, biodisponibilité, sécurité, efficacité, modes d'administration...) au développement clinique d'une telle stratégie thérapeutique.

Source

[A universal gene correction approach for FKRP-associated dystroglycanopathies to enable autologous cell therapy](#)

Dhoke NR, Kim H, Selvaraj S, Azzag K, Zhou H, Oliveira NAJ, Tungtur S, Ortiz-Cordero C, Kiley J, Lu QL, Bang AG, Perlingeiro RCR.

Cell Rep. 2021 Jul 13;36(2):109360.