

Dysferlinopathies

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/dysferlinopathies-sur-piste-phenylbutyrate-141161>

Dysferlinopathies : sur la piste du phénylbutyrate

Le phénylbutyrate augmente la quantité de dysferline fonctionnelle et la réparation membranaire dans des modèles de dysferlinopathies.

Trente à quarante pour cent des anomalies génétiques responsables d'une dysferlinopathie, sont des anomalies « faux-sens ». Elles aboutissent à la formation d'une dysferline mal repliée, instable et souvent détruite avant d'avoir rejoint la membrane des cellules musculaires. Son absence entraîne un défaut de réparation de la membrane des cellules musculaires qui provoque des lésions progressives du tissu musculaire responsables des dysferlinopathies ([dystrophie musculaire des ceintures R2](#), [myopathie distales de Miyoshi](#)).

Le phénylbutyrate relocalise la dysferline mutée...

Une équipe internationale a mis au point une technique permettant de quantifier la proportion de dysferline accédant à sa localisation membranaire. En l'appliquant à des cellules modèles de dysferlinopathie avec anomalies « faux-sens » du gène de la dysferline, elle a observé que 64 de ces anomalies aboutissaient à un taux de dysferline localisée à la membrane très bas (inférieur à 25% du taux normal). Pour 25 d'entre elles, le traitement des cellules par de l'acide 4-phénylbutyrique (phénylbutyrate) a permis d'augmenter la quantité de dysferline à la membrane.

...et rétablit la réparation membranaire chez la souris

Le traitement de souris porteuses d'une de ces anomalies « faux-sens » responsables d'une dysferlinopathie chez l'homme restaure, en partie, la localisation de la dysferline anormale à la membrane et rétablit complètement l'activité de réparation membranaire de leurs cellules musculaires.

Le phénylbutyrate est une molécule déjà utilisée chez l'homme dans le traitement de maladies métaboliques du cycle de l'urée. Il a aussi été proposé comme piste de traitement dans des maladies génétiques provoquant un mauvais repliement de protéines anormales.

D'autres études pour évaluer son efficacité sur d'autres anomalies « faux-sens » de la dysferline humaine ainsi que sur des cellules de personnes atteintes de dysferline, sont un prérequis indispensable avant d'envisager des essais chez l'homme avec ce produit.

Source

[4-Phenylbutyrate restores localization and membrane repair to human dysferlin mutations.](#)

Tominaga K, Tominaga N, Williams EO, Rufibach L, Schöwel V, Spuler S, Viswanathan M, Guarente LP.

iScience. 2021 Dec 20;25(1):103667.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2022/03/18/le-phenylbutyrate-restaure-la-localisation-de-la-dysferline-et-la-reparation-membranaire-dans-des-modeles-cellulaires-et-animaux-de-dysferlinopathies/>

Le phénylbutyrate restaure la localisation de la dysferline et la réparation membranaire dans des modèles cellulaires et animaux de dysferlinopathies

Les mutations faux sens représentent 30 à 40% des anomalies responsables d'une dysferlinopathie. Elles donnent lieu à des dysferlines anormales, mal repliées et instables, pouvant se traduire par une absence de dysferline à la membrane plasmique en immunocytochimie. Une équipe internationale a mis au point une technique basée sur la cytométrie de flux permettant de mesurer la quantité de dysferline localisée à la membrane des cellules et évalué les effets du phénylbutyrate sur cette localisation.

- Sur 113 mutations faux-sens identifiées chez des personnes présentant un tableau de dysferlinopathie référencées dans le Registre de la *Jain Foundation*, 64 aboutissaient à une quantité de dysferline localisée à la membrane cellulaire inférieure à 25% du taux normal.
- Les cellules présentant ces 64 mutations faux-sens ont été traitées par de l'acide 4-phénylbutyrique (4-PBA) proposée comme molécule chaperone dans les maladies impliquant des protéines mal repliées. Pour 25 de ces mutations, cela a permis d'augmenter :
 - la production de dysferline à plus de 25 % de la normale ;
 - et, dans certains cas, la quantité de dysferline localisée à la membrane, sans que cela n'atteigne les niveaux d'une dysferline normale.
- L'administration de 4-PBA pendant 48 heures à des souris modèle de la mutation faux-sens humaine DYSF^{L1341P} restaure :
 - partiellement la localisation de la dysferline à la membrane et permet de retrouver une activité de réparation membranaire normale.

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du 4-PBA sur des modèles animaux d'autres mutations de la dysferline humaine, ainsi que sur des cellules de personnes atteintes de dysferline.

Voir aussi « [Dysferlinopathies : sur la piste du phénylbutyrate](#) »

Source

[4-Phenylbutyrate restores localization and membrane repair to human dysferlin mutations.](#)

Tominaga K, Tominaga N, Williams EO, Rufibach L, Schöwel V, Spuler S, Viswanathan M, Guarente LP.

iScience. 2021 Dec 20;25(1):103667.