

Myopathies congénitales

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/myopathie-congenitale-liee-ryr1-piste-epigenetique-141198>

Myopathie congénitale liée à RYR1 : la piste de l'épigénétique

Deux molécules limitant les anomalies épigénétiques retrouvées dans la myopathie récessive liée à RYR1 améliorent le muscle et la force de souris modèles de la maladie

Des modifications dites épigénétiques sont impliquées dans l'apparition de la myopathie congénitale à multi-minicores liée à *RYR1*.

Ces modifications réversibles et transmissibles des gènes permettent de moduler leur expression sans toucher à l'enchaînement des molécules de leur séquence d'ADN. Il peut s'agir de l'accrochage de résidus méthyl (méthylation) à une séquence d'ADN d'un gène ou encore de la méthylation ou de l'acétylation des histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN pour se compacter dans le noyau. Plus la méthylation et l'acétylation sont importantes, plus il est difficile d'accéder à l'ADN des gènes pour fabriquer les protéines correspondantes.

Un traitement qui cible les modifications épigénétiques

Une méthylation anormale d'une partie du gène *RYR1* ainsi qu'une augmentation du taux de HDAC-4 et HDAC-5, des enzymes qui modulent l'acétylation des histones, ont été observées sur des biopsies musculaires de quatre personnes présentant une myopathie congénitale liée à *RYR1*.

• Une équipe suisse a administré un traitement associant un inhibiteur des HDAC et de la décitabine, une molécule qui empêche la méthylation de l'ADN utilisée dans le traitement de certains cancers du sang, à des souris modèles de myopathie congénitale à multi-minicores liée à *RYR1*.

Le traitement par ces molécules ciblant des enzymes qui agissent au niveau épigénétique améliore leur force musculaire, augmente leur quantité de protéine RyR1 et restaure partiellement la structure de leur muscle à la biopsie musculaire.

Cette preuve de faisabilité doit être approfondie par d'autres travaux pour préciser comment ces molécules améliorent la performance physique.

Source

[*Improvement of muscle strength in a mouse model for congenital myopathy treated with HDAC and DNA methyltransferase inhibitors.*](#)

Ruiz A, Benucci S, Duthaler U, Bachmann C, Franchini M, Noreen F, Pietrangelo L, Protasi F, Treves S, Zorzato F.

Elife. 2022 Mar 3;11:e73718.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2022/05/11/myopathie-congenitale-a-multi-minicores-liee-a-ryr1-preuve-de-concept-chez-la-souris-dun-traitement-pharmacologique-visant-les-modifications-epigenetiques/>

Myopathie congénitale à multi-minicores liée à RYR1 : preuve de concept chez la souris d'un traitement pharmacologique visant les modifications épigénétiques

Une équipe suisse a créé un modèle de souris de myopathie congénitale à multi-minicores liée à *RYR1* présentant une mutation hétérozygote de *RYR1* isogénique à celle, qui, chez l'homme, entraîne une forme sévère de myopathie congénitale à multi-minicores.

Le traitement de ces souris, qui présentent des nombreuses caractéristiques de la maladie humaine, par deux molécules ciblant les méthylases de l'ADN (décitabine) et les histones désacétylases de classe II (TMP29), améliore la force des souris, la quantité de RyR1 et l'ultrastructure du muscle (restauration partielle des unités de libération du calcium *Ca++ release units* ou *CRUs*, et des mitochondries).

Voir aussi « [Myopathie congénitale liée à RYR1 : la piste de l'épigénétique](#) »

Source

[Improvement of muscle strength in a mouse model for congenital myopathy treated with HDAC and DNA methyltransferase inhibitors.](#)

Ruiz A, Benucci S, Duthaler U, Bachmann C, Franchini M, Noreen F, Pietrangelo L, Protasi F, Treves S, Zorzato F.

Elife. 2022 Mar 3;11:e73718.