Dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss

Actualité AFM
Pas d'actualité AIM
DMED : tour d'horizon des avancées de ces derniers mois | AFM Téléthon (afm-telethon.fr)

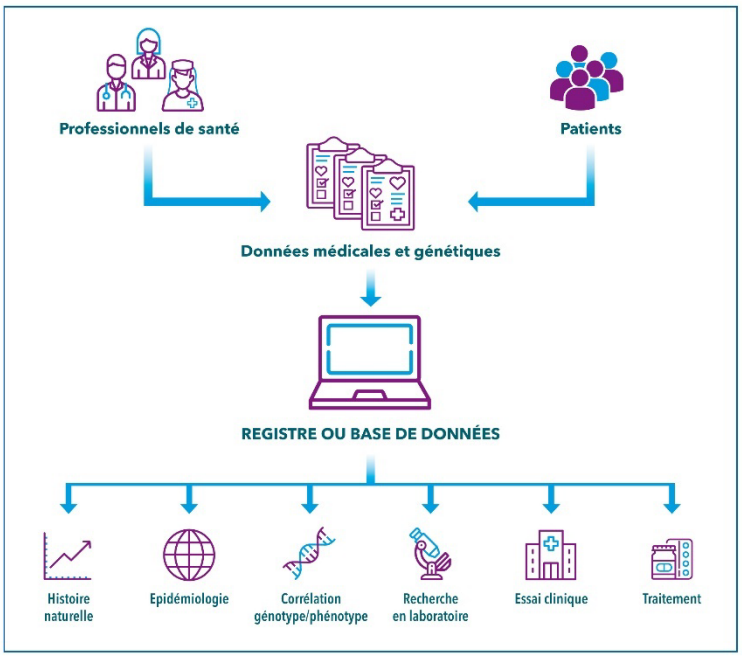
DMED : tour d'horizon des avancées de ces derniers mois

Dans les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss, l'Observatoire OPALE continue de collecter de nouvelles données, tandis que l'étude du rôle des protéines en cause et la recherche de nouveaux traitements se poursuivent.

Les dystrophies musculaires d'Emery-Dreifuss (DMED) sont des maladies musculaires rares. Elles sont dues à des anomalies du gène *LMNA* codant les lamines A/C ou « laminopathies », du gène *EMD* codant l'émerine ou « émerinopathies » ou du gène *FHL1* codant la protéine FHL1.

Un déploiement européen de l'observatoire OPALE

L'Observatoire des patients atteints de laminopathie ou d'émerinopathie (OPALE), soutenu par l'AFM-Téléthon, a pour objectif premier de recenser toutes les personnes concernées en France, pour disposer d'un grand nombre de données cliniques, génétiques… Les données ainsi collectées permettront de mieux connaître l'histoire naturelle de ces maladies et de faciliter la recherche de nouveaux traitements, de mieux adapter la prise en charge médicale de ces maladies.



Lors de la 21ème réunion annuelle du réseau français « Dystrophie Musculaire d'Emery-Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire » qui s'est déroulée à l'Institut de Myologie (Paris) le 16 décembre 2022, un état des lieux sur l'observatoire OPALE a été présenté : 40 centres (hôpitaux ou CHU soit environ 80 services) participent à cet Observatoire. OPALE inclus actuellement les données de **752 personnes atteintes de laminopathie et de 20 d'émerinopathie,** soit 83% et 23% des patients atteints de laminopathies et d'émerinopathies respectivement, connus en France.
L'ouverture de cet Observatoire à l'Europe et à d'autres pays est en cours.

Des modèles expérimentaux pour étudier les mécanismes des DMED

Pour mieux comprendre les perturbations impliquées dans les DMED, les chercheurs ont mis au point plusieurs modèles cellulaires ou animaux qui présentent les signes de la maladie :

- Des **cellules souches pluripotentes induites (iPS)** provenant de personnes atteintes de DMED liée aux gènes *EMD* ou *LMNA* qui peuvent se différencier en cellules musculaires ou cardiaques.
- Un **poisson zèbre atteint de laminopathie** développé en utilisant le système CRISPR/Cas9.

Les rôles de l'émerine et des lamines A/C à l'étude

- En s'intéressant à la **fonction de l'émerine**, une équipe coréenne a montré que lorsqu'elle est mutée, elle altère une voie de signalisation impliquant STAT3, qui est normalement essentielle au développement des muscles squelettiques.

- L'étude *in vitro* de **différents variants du gène *LMNA*** par plusieurs équipes a permis de mettre en évidence que certains d'entre eux seraient impliqués dans des anomalies cardiaques liées à des dysfonctions de canaux sodium cardiaques ou du cytosquelette.

Des traitements en cours de développement

Les résultats d'un essai clinique de phase II chez 12 patients **d'un inhibiteur de la voie des MAP-kinases (ARRY-371797)** ont été rapportés récemment. Il a été observé une amélioration de la distance de marche parcourue en 6 minutes lors des 12 premières semaines de traitement et de l'activité NT-ProBNP durant les 48 premières semaines de traitement. Cependant, l'essai de phase III initié sur un plus grand nombre de sujets, a été arrêté récemment pour absence de résultat significatif.

D'autres résultats seront présentés lors du 4ème meeting international des laminopathies au cours d'une **session dédiée aux traitements** en cours de développement.

D'autres traitements sont à l'étude dans les laminopathies : une revue publiée par une équipe de l'Institut de Myologie (Paris) fait le point sur ces derniers, étudiés sur des modèles cellulaires ou animaux.

Sources

21ème réunion annuelle du réseau français « Dystrophie Musculaire d'Emery- Dreifuss et autres pathologies de l'enveloppe nucléaire ». 16 décembre 2022. Institut de Myologie, Paris.

Generation of one control and four iPSCs clones from patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 1.
Machowska M, Bearzi C, Piekarowicz K et al.
Stem Cell Res. 2021 (Aug).

A CRISPR/Cas9 zebrafish lamin A/C mutant model of muscular laminopathy.
Nicolas HA, Hua K, Quigley H et al.
Dev Dyn. 2022 (Avr).

Emerin Represses STAT3 Signaling through Nuclear Membrane-Based Spatial Control.
Lee B, Lee S, Lee Y et al.
Int J Mol Sci. 2021 (Jun).

LMNA mutation leads to cardiac sodium channel dysfunction in the Emery-Dreifuss muscular dystrophy patient.
Perepelina K, Zaytseva A, Khudiakov A et al.
Front Cardiovasc Med. 2022 (Juil).

Actin-microtubule cytoskeletal interplay mediated by MRTF-A/SRF signaling promotes dilated cardiomyopathy caused by LMNA mutations.
Le Dour C, Chatzifrangkeskou M, Macquart C et al.
Nat Commun. 2022 (Dec).

Efficacy and Safety of ARRY-371797 in LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy: A Phase 2 Study
MacRae et al. Circ Genom Precis Med. 2023

Preclinical Advances of Therapies for Laminopathies.
Benarroch L, Cohen E, Atalaia A et al.
J Clin Med. 2021 (Oct).