

Découverte d'un nouveau gène impliqué dans les myopathies

Il y a encore très peu de temps, la myopathie à agrégats tubulaires faisait partie des maladies rares dont l'origine génétique demeurait obscure. Aujourd'hui grâce à des chercheurs de l'IGBMC, le voile vient d'être levé et le gène à l'origine de la maladie découvert. Ces résultats publiés le 17 janvier dans la revue American Journal of Human Genetics ouvrent de nouveau espoirs pour le développement de thérapies ciblées.

Des agrégats tubulaires dans les cellules musculaires

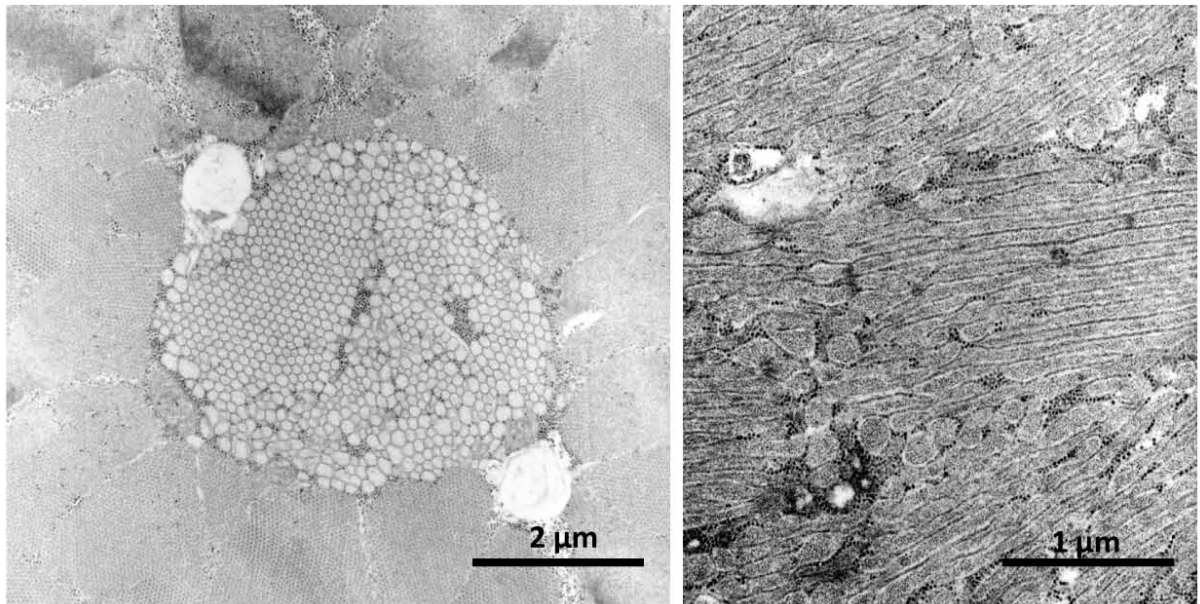
Sous le terme de myopathie se regroupent une centaine de maladies qui se caractérisent par une faiblesse musculaire. Présentes dans toutes les populations, les myopathies peuvent toucher les enfants comme les adultes. La plupart de ces maladies sont d'origine génétique. Malgré de belles avancées scientifiques permises notamment grâce à l'action d'associations comme l'Association française contre les myopathies (AFM), certaines d'entre elles n'ont pas encore été associées à un gène précis, empêchant un diagnostic génétique efficace et augmentant le risque de récurrence de la maladie dans les familles atteintes. Parmi ces dernières, la myopathie à agrégats tubulaires se caractérise par une anomalie morphologique des fibres musculaires, montrant une accumulation de tubules membranaires selon un agencement régulier. De plus, ces agrégats apparaissent aussi en tant que symptôme secondaire dans diverses troubles musculaires comme les crampes d'efforts ou les myopathies provoquées par une intoxication à l'alcool ou la drogue. Ils s'accumulent également dans les muscles avec l'âge chez les personnes saines.

Le séquençage haut débit pour identifier le gène malade

Johann Böhm de l'équipe de Jocelyn Laporte à l'IGBMC s'est penché sur la myopathie à agrégats tubulaires, en collaboration avec l'Hôpital Pitié-Salpêtrière et la Faculté de médecine de Marseille. Pour détecter le gène responsable de la maladie, les chercheurs ont d'abord effectué un important travail de caractérisation des patients afin de rassembler des familles atteintes de la forme génétique de la maladie. Grâce au séquençage à haut débit de l'ADN, la totalité de leur exome (ensemble des gènes exprimés, soit environ 1,5% du génome) a été séquencé en 3 semaines environ et a permis de mettre en évidence le gène responsable de la maladie. C'est ainsi que les scientifiques ont montré que des mutations dominantes dans le gène STIM1 étaient responsables de la myopathie à agrégats tubulaires. STIM1 est un facteur clé dans la régulation du calcium, un messager majeur dans la contraction musculaire. Il permet en effet de mesurer et de moduler le niveau de calcium dans le muscle. Il était déjà connu qu'une suppression de l'expression de ce gène était responsable d'un syndrome d'immunodéficience sévère associé à une hypotonie musculaire. Dans le cas des patients atteints de la myopathie à agrégats tubulaires, le gène STIM1 est hyperactivé, ce qui entraîne une perturbation de l'équilibre calcique qui serait responsable de l'apparition des agrégats dans les cellules musculaires et de la faiblesse musculaire.

De nouveaux espoirs thérapeutiques

Ces résultats sont particulièrement importants car de nombreuses myopathies sont dues à une dérégulation des mécanismes contrôlant le calcium. Des molécules à visée thérapeutique sont déjà utilisées pour moduler le calcium, ce qui laisse présager le développement rapide de thérapies ciblées pour le traitement de la myopathie à agrégats tubulaires, et qui pourraient être élargies à d'autres maladies présentant des symptômes similaires.



Agrégats tubulaires vus en microscopie électronique en coupe transversale (à gauche) et longitudinale (à droite).

American Journal of Human Genetics, 17 janvier 2013

Constitutive activation of the calcium sensor STIM1 causes tubular aggregate myopathy.

Johann Böhm, Frédéric Chevessier, André Maues De Paula, Catherine Koch, Shahram Attarian, Claire Feger, Daniel Hantaï, Pascal Laforêt, Karima Ghorab, Jean-Michel Vallat, Michel Fardeau, Dominique Figarella-Branger, Jean Pouget, Norma B Romero, Marc Koch, Claudine Ebel, Nicolas Levy, Martin Krahn, Bruno Eymard, Marc Bartoli, Jocelyn Laporte.