

Cours n°7 : UE bio cellulaire :
Thérapies des dystrophies musculaires :

Définition dystrophies musculaires :

Maladie récessive liée à l’X (touche que les garçons) caractérisée par une atrophie progressive des muscles squelettiques remplacés par du tissu adipeux et conjonctif. Il en existe plusieurs dizaines avec des formes très hétérogènes.

La myopathie de Duchenne touche 1 garçon / 3500. L’atrophie touche d’abord les membres inférieurs (avec une hypertrophie des mollets), puis les muscles pelviens, thoraciques, des membres supérieurs...

Les patients meurent entre 10 et 30 ans (moyenne 18 ans) par atteinte des muscles cardiaques et respiratoires.

En microscopie : le muscle dystrophique est caractérisée par de la nécrose, des myofibres en régénérescence. Les fibres son plus petites et rondes (polygonales dans un muscles sain).

L’endomysium est épais. Le tissu adipeux commence à envahir le muscle. A des stades avancés de la maladie, il y a une forte infiltration du tissu adipeux et de fibrose.

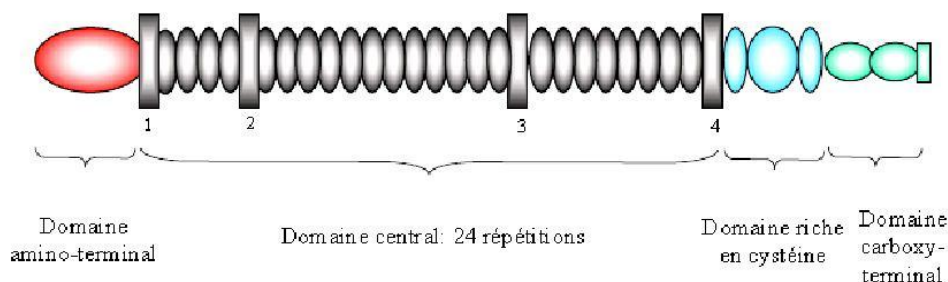
Il est possible de réaliser un diagnostic néonatal : dans 1/3 des cas il s’agit de nouvelles mutations et dans les 2/3 restant de mutations transmises par la mère.

La dystrophine :

Au niveau de Xp21.2 : le gène DMD codant pour la dystrophine est énorme, ce qui explique que les possibilités de mutations y sont très importantes.

Il existe de nombreux isoformes et sous isoformes (épissage alternatif) de dystrophine, ce qui explique les nombreuses anomalies lors de mutation. On retrouve ainsi des formes longues et courtes de dystrophines dans de nombreux organes (pas uniquement dans le muscle).

Protéine dystrophine Dp427 :



Dans le cas de la myopathie de Duchenne, il y a une rupture du cadre de lecture du gène DMD donc une protéine incomplète, instable → absence de protéine

Dans le cas de la myopathie de Becker, il y a conservation du cadre de lecture du gène BMD donc une protéine tronquée mais stable.

La dystrophine se trouve sous la membrane des fibres musculaires, elle fait partie d'un complexe moléculaire et est associée à plusieurs protéines membranaires.

La dystrophine permet de maintenir l'intégrité de la structure puisqu'elle relie l'actine du cytosquelette et le sarcolemme. Elle permet également de maintenir en place certaines protéines de signalisation dans le sarcolemme.

L'absence de dystrophine entraîne une diminution de la rigidité de la membrane lors de la contraction, avec des déchirements de la membrane et de la nécrose musculaire. Au début de la maladie, il y a réparation des lésions musculaires, mais avec le temps on assiste à une dégénération musculaire accompagnée d'une infiltration du tissu adipeux.

APPROCHE THERAPEUTIQUE : stades des essais cliniques :

Thérapie génique :

- Apporter un gène sain : niveau ADN

De l'ADNc nu avec des vecteurs : adénovirus, AVV +++ (adenovirus associated virus), lentivirus. On utilise des gènes de mini-dystrophine (6,3kb) ou de micro-dystrophine (3,8kb) qui peuvent être insérés dans les virus grâce à leur petite taille.

- Réparer le gène malade : niveau ARN

Deux techniques :

- Lecture du saut d'exon : le but est d'enlever les exons qui sont porteuses de la mutation. Pour cela certains oligonucléotides synthétisés par la chimie permettent de masquer les sites d'épissage désirés. On utilise la voie I.V et les essais chez la souris sont très encourageants (succès chez la souris).
- Translecture du codon stop : le but est de sauter le codon-stop prématuré lors de la lecture par le ribosome de l'ARNm. Certains antibiotiques permettent ceci. Cette thérapie marche bien chez les souris, et on peut obtenir 50% de régénération chez l'homme.

- Stimuler un gène de remplacement :

L'utrophine est exprimée lors de la vie fœtale dans les muscles. Le but est de stimuler le promoteur de ce gène, mais il semblerait que en cas de blessure, la fibre musculaire résisterait moins bien qu'avec la dystrophine.

Thérapie cellulaire :

- Allogreffe de cellules saines : nécessité de traitement immuno-suppresseur :
Injection de myoblastes sains dans le muscle. De plus, l'aiguille entraîne une lésion qui stimule la régénération. Cependant, même si cette technique a de bons résultats, cela reste très localisé. De plus, il faut utiliser des immuno-suppresseurs et de grandes quantités de myoblastes.
Le problème actuel est de pouvoir étendre cette technique à tout l'organisme.
- Autogreffe de cellules porteuses du défaut génétique : nécessité de thérapie génique :
Il faut transférer dans des fibroblastes du patient un gène sain de dystrophine. On peut ainsi obtenir in vitro des cellules souches musculaires génétiquement saines. Celles-ci seront transplantées chez le patient.

Pour toutes ces techniques :

La voie intramusculaire requière de nombreuses injections pour un petit volume injecté. La voie systémique ne pose pas ce problème, mais le trajet dans le lit vasculaire et le passage de la membrane basal du muscle peuvent poser problème.