

Dysbindine

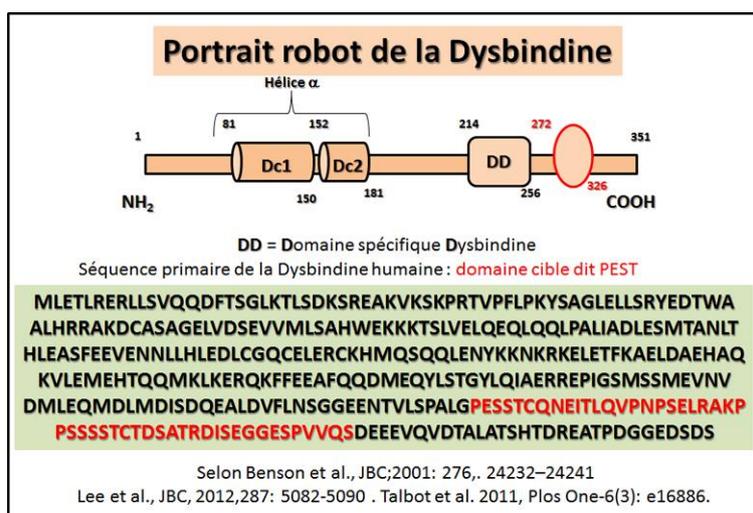
Introduction

Comme cela a déjà été obtenu dans le cas de la **Syncoïline** et la **Desmusline**, c'est la technique du double hybride qui a permis de découvrir une nouvelle protéine associée à l'**alpha Dystrobrevine**. De nouvelles études étaient alors nécessaires pour mieux définir le rôle fonctionnel des **Dystrobrevines** au niveau du muscles et dans le cerveau. Les travaux datant de 2001 permirent de décrire le clonage et la caractérisation d'une nouvelle protéine baptisée [la Dysbindine](#).

La Dysbindine

Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Dysbindine				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Dysbindine	42 kDa	1,5 kb	6q22	Muscle -SNC

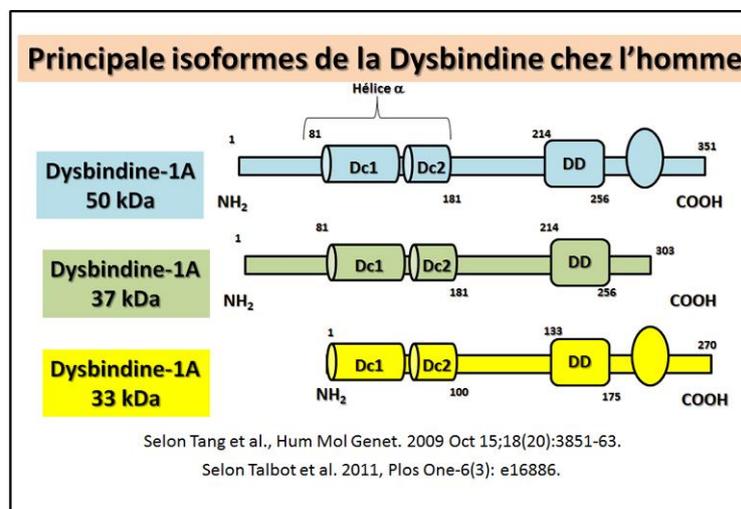
La **Dysbindine** est une protéine de 40 kDa qui se lie selon un enroulement en spirale à la **bêta-Dystrobrevine** dans les muscles et le cerveau. Les données principales sur la **Dysbindine** sont résumées dans le **tableau** ci-dessous. En réalité la systématique de classement des protéines en fait actuellement une protéine dite DTNBP (= Dystrobrevin Binding Protein, [voir revue correspondante](#)), mais il est à noter que la Dysbindine est maintenant référencée comme **DTNBP1 (Q9EV8)**, car une autre protéine plus longue a récemment été découverte sous le nom de **Myospryne** (voir ID Swiss Prot [CMYA5](#)) et se trouve désormais notée **DTNBP2**.



Avec une même systématique, un portrait-robot peut-être établi et on va identifier rapidement une région avec une structure en double hélice d'une centaine de résidus qui était située dans

la séquence de la **Dysbindine** entre les résidus 88 et 177. Un tel domaine devait donc favoriser le contact hélices-hélices avec l'**alpha Dystrobrévine**. Plus récemment il va être proposé de subdiviser cette zone en 2 hélices nommées **Dc1 de 69 résidus et Dc2**. De plus il est indiqué que l'**isoforme 1** également référencée **comme Dysbindine-1A** possède un **domaine dit PEST** qui représente une cible **potentielle de dégradation** et pour une **phosphorylation** sur un résidu **Sérine**. Un schéma récapitule toutes ces données. On pourra également consulter divers travaux qui font des formes **DTNBP-1A, -1B, -1C** avec présence de **nombreuses variantes**.

En fait depuis 2009 il va être établi l'existence **de trois isoformes majeures de dysbindine chez l'homme**. Elles sont exprimées dans le cerveau et prennent comme identification les termes de dysbindine-1A, -1B et -1C. La dysbindine-1A (environ un PM de 50 kDa) est une protéine complète (351 Acides aminés chez l'homme), qui est localisé dans des synapses presque entièrement postsynaptique chez les humains, et est un composant d'un ensemble de protéines de grande taille connu sous le nom de BLOC-1 (biogenèse des organelles lysosomales complexes-1). La dysbindine-1B (environ 37 kDa) est une version tronquée de la dysbindine-1A (seulement 303 acides aminés chez l'homme) dans lequel pour la région C-terminale manque du domaine PEST de la dysbindine-1A. Cette deuxième isoforme, qui n'est pas exprimée en souris, est localisé dans les synapses seulement présynaptiquement et peut ou non faire partie de BLOC-1. La Dysbindin-1C (~ 33 kDa) est également une version tronquée de la dysbindine-1A (seulement 270 acides aminés chez l'homme), mais la troncature se produit dans la région N-terminale (NTR), qui est totalement absente dans dysbindine-1C. Localisé dans les synapses pré et post-synaptique, elle ne fait pas partie du complexe BLOC-1

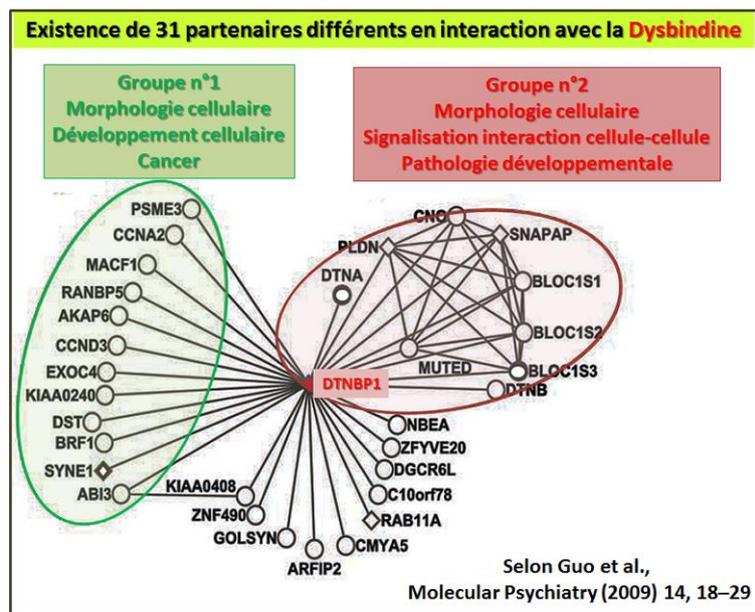


Des mutants de dysbindine exprimés chez la souris ont été utilisés pour identifier les fonctions de les isoformes dysbindine-1 et leurs contributions potentielles au phénotypes de la schizophrénie. La souris est plus intensément étudiée à cet effet est la souris sableuse (sdy), qui provient d'une mutation de suppression spontanée des exons 6 et 7 (Avec la plupart des introns 5-7) dans le gène DTNBP1. Cela mène à une expression des transcriptions DTNBP1 encodant la région tronquée dite en « bobine enroulée » dont dépendent toutes les isoformes dysbindine-1 pour l'interaction avec d'autres protéines. Bien que les souris de type sauvage (WT) expriment la dysbindine-1A et la dysbindine-1C (mais pas la dysbindine-1B comme indiqué ci-dessus). Un schéma récapitulatif résume l'existence des 3 isoformes majeures de la dysbindine chez l'homme.

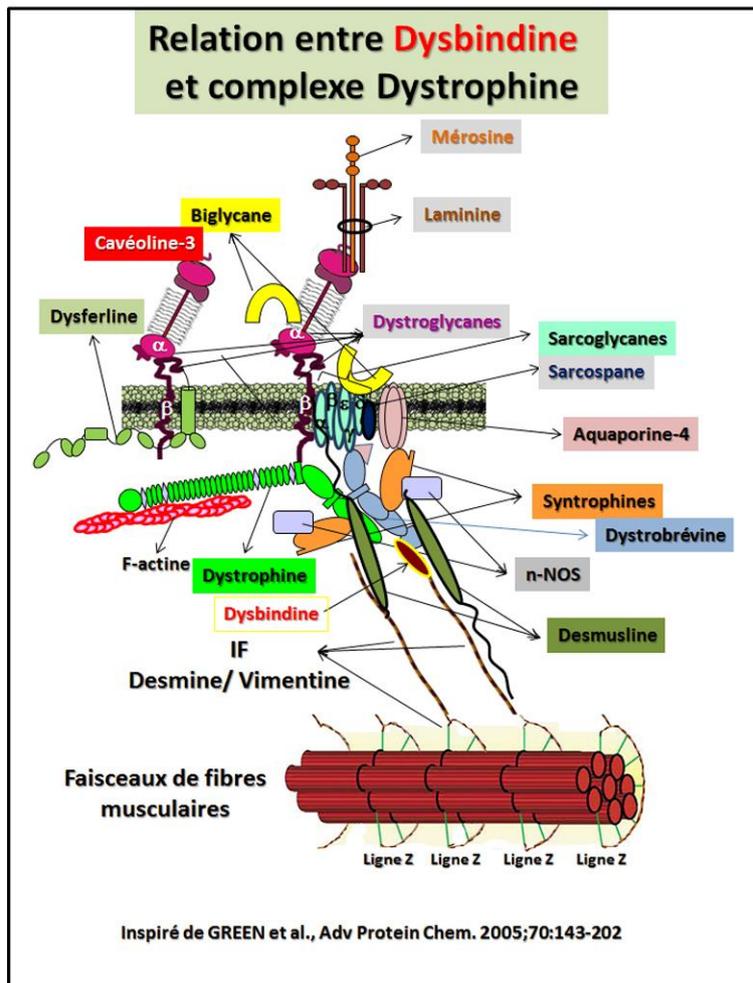
Partenaires et Fonction de la Dysbindine

Pour découvrir d'éventuel partenaire de la Dysbindine de nouveau la technique du double hybride a été appliquée et on a découvert la [Myospryne](#), protéine de 413 kDa qui était exprimée dans les muscles squelettiques et cardiaque. Puis on localisa cette dernière au niveau des costamères avec des sites de liaison pour [la protéine Kinase A](#). Les plus récentes données sur la [Myospryne](#) révèlent ses relations avec la [Dysbindine](#), la [Dystrophine](#) et l'[Alpha Actinine](#) sont consultables dans une revue ([Voir article correspondant](#)).

Progressivement le nombre de partenaires augmente et l'on trouvera historiquement des travaux indiquant des associations avec les protéines suivantes : La [Snapine](#) (2006), la [RNF151](#) (2007), le [complexe Ap](#) mais aussi la [TRIM32](#) (= tripartite motif protein 32) en 2009, le complexe avec [WAVE2 et Ab1](#) (2010), les protéines [RhoA](#) et [Myozap](#) (Myocardium-enriched zonula occludens-1-associated protein) et la formation d'un complexe avec l'[ensemble dit BLOC-1](#) en 2013, puis en 2014 une interaction avec d'une part [HDAC4](#) et [COMT \(catechol-O-methyl transferase \) chez la souris](#) et chez l'[homme](#). Enfin en 2015, la [protéine DISC1](#) est confirmée comme régulant la fonction de la Dysbindine et favorisant sa stabilité. Puis la publication en référence indique que la Dysbindine-1, une protéine liée à la schizophrénie, interagit avec l'entité [HDAC3](#).

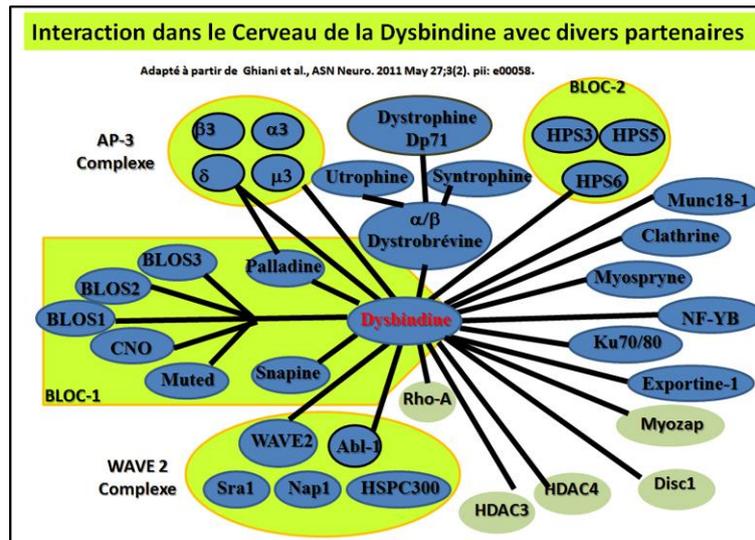


Une représentation schématique résumait en 2009 l'ensemble de 31 partenaires répertoriés comme en interaction avec la Dysbindine DTNBP1 et de ce travail l'illustration ci-[contre issue de l'article en référence](#), résume l'ensemble de ces protéines.



Dans le muscle squelettique **la Dysbindine** qui fut découverte car en interaction avec la Dystrobrevine, est l'un parmi les nombreux partenaires qui est associé avec le complexe autour de la Dystrophine avec ses protéines associées. La Dysbindine participe à un réseau de liens en relation d'une part avec la membrane et d'autre part au niveau du cytoplasme via un réseau en connexion avec les protéines musculaires elles-mêmes il y a connexion avec le filament Intermédiaire (IF) et relation donc avec **Desmine**, **Vimentine**, Alpha-Actinine et **Desmusline** comme cela est résumé dans le schéma suivant. .

On note par ailleurs, parmi toutes ces informations, que des résultats indiquent un rôle central de la **Dysbindine** dans le système nerveux central et c'est donc sans surprise qu'un récent travail de recherche démontre l'importance de la [Dysbindine et de ses variations dans les fonctions cognitives chez l'homme.](#)



Ainsi pour ce qui concerne plus particulièrement le **cerveau** un autre bilan ([réalisé en 2011](#)) fait état d'un ensemble de protéines qui sont plus spécifique du système nerveux central et le schéma également issu du travail en référence, montre dans une illustration didactique l'appartenance de certains groupes de protéines à des complexes différents tels le complexe dit « WAVE2, », les complexes dit « BLOC1 » et « BLOC2 » et le complexe dit « AP-3 ». On note les relations avec le **complexe Dystrophine** qui est repris dans le paragraphe précédent.

Dans un nouveau [travail présenté dans l'article en référence](#), il est discuté de la façon dont est perturbé la fonction de la protéine **NMDAR** (= le récepteur N-méthyl-D-aspartate, un sous-type de récepteur du glutamate majeur, qui a reçu dans cette revue une grande attention). Cette fonction de type neurologique entraîne une modification qui peut contribuer à la progression et au développement de symptômes que l'on rencontre dans les cas de schizophrénie. Il y a en particulier des déficits cognitifs. L'analyse présentée, passe en revue les voies de signalisation communes parmi les gènes de susceptibilité à la schizophrénie, la protéine **DISC1**, la **Neureguline1** et la **Dysbindine**, en se concentrant sur la voie **AKT/GSK3β**. Il est aussi indiqué dans cet article comment leurs mutations respectives et leurs interactions potentiellement altérées peuvent conduire à un dysfonctionnement du NMDAR au cours du développement.

Dysbindine et Pathologies

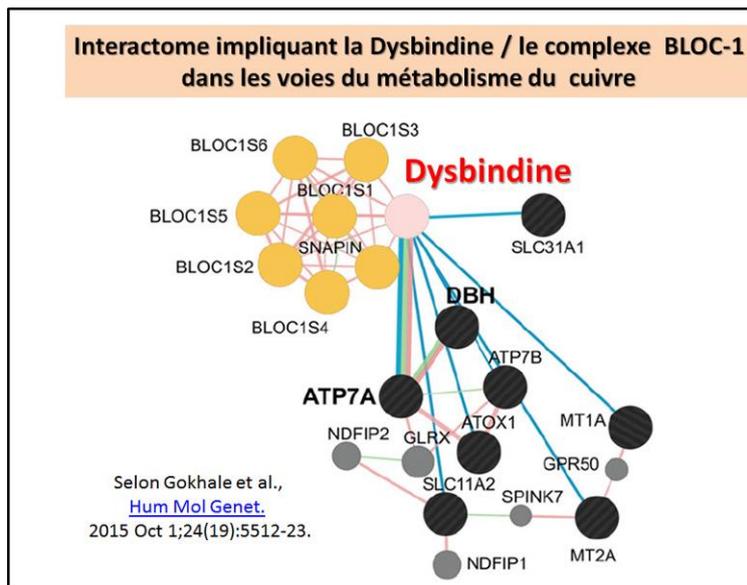
Le rôle de la Dysbindine dans les dystrophies musculaires se trouva rapidement associé avec les sites préférentiels d'expression de la protéine qui était donc présente dans le muscle comme représenté dans le schéma présenté au-dessus.. Cependant l'importance de la Dysbindine provient de sa présence au niveau des synapses et l'observation pionnière que dans [certaines fibres du cervelet](#) il pouvait exister une expression anormale.

De plus il y a des cas rapportés de [réduction de l' expression de la Dysbindine dans des cas de schizophrénie](#). Il y eu alors des [ré-investigations](#) de ces diverses observations pour finalement clairement identifier le **gène DTNBP1**, protéine humaine identique à la Dysbindine de souris, comme associé avec [la schizophrénie](#). En complément de ces études et toujours en relation avec le système nerveux central (SNC), une variation génétique dans le gène de la Dysbindine (DTNBP1) fut décrit comme associé à la [performance dans les](#)

commandes de la mémoire chez l'animal. Il y a perte de la **Dysbindine-1 chez la souris déficiente**, ce qui va avoir un impact vis-à-vis de la technique d'apprentissage basée sur la récompense en augmentant les comportements impulsifs et compulsifs. Il est observé chez des souris mutantes pour la Dysbindine-1 une **diminution des mécanismes moléculaires potentiels** pour ce qui concerne la libération de glutamate synaptique. Chez **le papillon Bombyx**, il y a Réduction de l'expression du gène « Dysbindine-like » accompagné d'une translucidité tachetée de la peau chez la larve. Ainsi, la protéine dite « Dysbindine-like » semble donc jouer un rôle important dans la formation et l'accumulation de granules d'urate au niveau de l'épiderme de ces vers à soie. Bien que les résultats soient préliminaires et la réplication nécessaire sur un échantillon plus large, **cette étude suggère que**, avec l'intermédiaire d'une médiation par le récepteur **NMDA**, les gènes de signalisation (**DAO, PPP3CC, DTNBP1**) pourraient être impliqués dans les mécanismes pathogéniques de la Schizophrénie .

Une Analyse de la Dysbindine dans la rétine, mais également au niveau des cellules de Müller chez le Rat en particulier. Chez la souris mutante, **l'altération de la Dysbindine** provoque une éventuelle diminution des mécanismes moléculaires responsables de la libération de glutamate synaptique. On repère ensuite des effets de **mutations sur la Dysbindine** comme générateur de phénotypes variés. En 2014 un travail rapporte une meilleure caractérisation du comportement des souris sur-exprimant la version de la Dysbindine-1 humaine. Plus récemment en 2015 on rapporte que **des variantes** concernant la Dysbindine (DTNBP1) sont associées à des hallucinations dans la schizophrénie. Un autre travail révèle le processus de la propagation des agrégats de Dysbindine-1B (**transmission des dépôts neurotoxiques**). Un autre travail indique les effets comportementaux d'une mutation dans le **gène de la schizophrénie DTNBP1** et les risques entraînés chez la souris. Des marqueurs microsatellites sont analysés, comme correspondant à une approche rapide pour la cartographie d'une autozygoté dans le syndrome Hermansky-Pudlak. Le dépistage des mutations sur la **séquence exonique de la DTNBP1** concernant 669 schizophrènes et 710 contrôles donne une analyse de fusion à haute résolution. Il existe une altération de rétention de la **mémoire à long terme et la mémoire de travail** chez les souris « sdy » mutantes avec une délétion dans la séquence de la DTNBP1. un gène de susceptibilité à la schizophrénie.

Plus récemment en 2015 on rapporte que **des variantes** concernant la Dysbindine (DTNBP1) sont associées à des hallucinations dans la schizophrénie. Un autre travail révèle le processus de la propagation des agrégats de Dysbindine-1B (**transmission des dépôts neurotoxiques**). Un autre travail indique les effets comportementaux d'une mutation dans le **gène de la schizophrénie DTNBP1** et les risques entraînés chez la souris. Des marqueurs microsatellites sont analysés, comme correspondant à une approche rapide pour la cartographie d'une autozygoté dans le syndrome Hermansky-Pudlak. Le dépistage des mutations sur la **séquence exonique de la DTNBP1** concernant 669 schizophrènes et 710 contrôles donne une analyse de fusion à haute résolution. Il existe une altération de rétention de la **mémoire à long terme et la mémoire de travail** chez les souris « sdy » mutantes avec une délétion dans la séquence de la DTNBP1, un gène de susceptibilité à la schizophrénie.



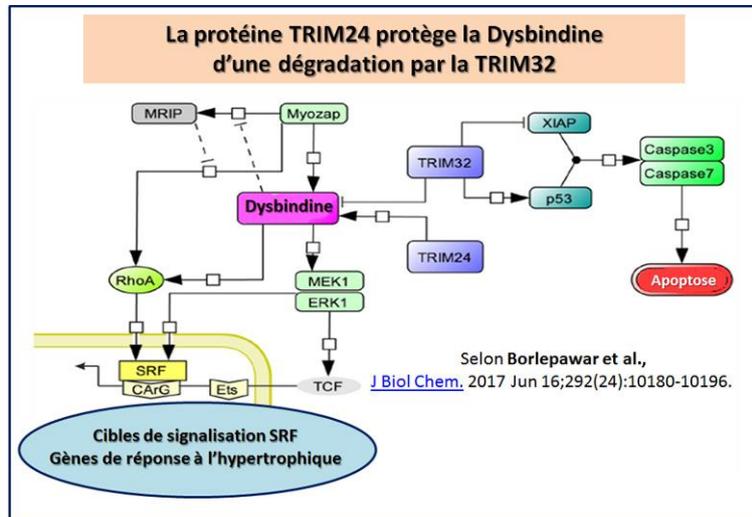
De plus la [dysbindine-1A](#) qui est liée au développement d'une pathologie telle la [schizophrénie](#) si elle est dégradée elle va faciliter l'activité de **NF-Kappa B** dans le noyau. De même cette protéine qui présente des défauts génétiques est alors un [facteur de susceptibilité à l'homéostasie du cuivre neuronal](#). Un schéma est alors proposé pour l'implication de la dysbindine dans le processus de métabolisme du cuivre comme cela est présenté (voir détails dans l'article en référence) avec un schéma récapitulatif montrant les différentes voies de signalisation sollicitées. Les lignes vertes représentent les interactions génétiques entre les facteurs et les lignes roses représentent les interactions protéine-protéine.

En 2016 un premier travail apporte [la preuve pour une association entre la dysbindine-1](#) et Régulation de l'exocytose du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (=Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) chez les humains atteints de schizophrénie. Une autre étude indique que la [dysbindine-1 modifie la signalisation et la localisation cellulaire](#) des récepteurs à la dopamine **D2L et D3 recombinants d'origine humaine**.

Les résultats présentés dans ce travail révèlent que la [dysbindine-1A peut contrôler la fonction de la cycline D1](#) de manière spatiotemporelle et pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la pathophysiologie des troubles associés à une altération de cette protéine. Les effets conjugués du [sexe et d'une mutation concernant la dysbindine DTNBP1](#) provoquent des changements de développement des récepteurs **GluN2B-GluN2A dans le cortex et au niveau de l'hippocampe** chez la souris

Par ailleurs, il va aussi être proposé **que l'on considère la Dysbindine** comme un [nouveau biomarqueur pour l'adénocarcinome](#) canalaire pancréatique suite à des études menées par profilage protéomique. Le mécanisme pathogène de l'[agrégation toxique de la dysbindine-1B](#) [perturbe la reconnaissance de BLOC-1](#) va intervenir dans le trafic des vésicules intercellulaires. Ce travail original permet une [visualisation de l'interaction DISC1-Dysbindine](#) dans les extrémités synaptiques glutamatérgiques chez les mouches des fruits. Une [localisation endosomale des entités Arf-GAP et AGAP1](#) module la morphologie de la colonne vertébrale dendritique en aval du facteur de déformation neurodéveloppementale que peut représenter la protéine nommée Dysbindine.

Puis en 2017, l'expression forcée de la [Dysbindine-1B dans l'hippocampe et pour la fonction cognitive](#) chez la souris est rapportée en détail dans une étude et se révèle comme la cause d'une l'apoptose des neurones, ce qui **peut provoquer un comportement anxieux et nuire à l'activité locomotrice et à la mémoire spatiale.**



On va ensuite découvrir que c'est la protéine TRIM24 qui favorise la protection de la Dysbindine contre une dégradation par [la protéine TRIM32 ce qui inhibe l'hypertrophie des cardiomyocytes](#) en régulant le taux de dysbindine. Un schéma récapitulatif dont le détail figure dans l'article en référence permet de résumer l'ensemble de ses données sur la Dysbindine.

La [déficience en dysbindine modifie l'expression des transcriptions de neurones GABA](#) et de perméabilité ionique dans l'hippocampe au cours du développement. Une mutation sur la dysbindine va ainsi diminuer le nombre de cellules GABA et de synapses. Il y aura des changements dans l'expression de NKCC1, KCC2 et NCKX2. Les flux d'ions seront perturbés. La concentration de chlorure intracellulaire versus une concentration accrue de chlorure intracellulaire dans les neurones en raison de l'évolution de l'expression des transporteurs.

La protéine de liaison des éléments de régulation des stérols induite par l'activité neuronale (SREBP1) se trouve perturbée [chez les souris déficiente en dysbindine](#). Un tel constat permet de dresser un **lien potentiel avec la déficience cognitive observée dans les cas de schizophrénie**. Ce travail propose une [évidence pour l'existence d'un effet épistatique](#) entre les **gènes de la Dysbindine-1 et de la Neuritine-1** en rapport avec le risque de troubles dans le spectre de la schizophrénie. Le protéome au [niveau de la synapse des défauts génétiques sur BLOC-1](#) permet d'identifier le complexe de polymérisation entre Arp2 / 3 et Actine comme étant sous le contrôle de la dysbindine en tant que facteur de susceptibilité à la schizophrénie.

Les [interférences provoquées au niveau du travail de mémoire par la perte de la dysbindine-1A](#) est étudiée dans les phénotypes liés à la schizophrénie. Ce travail indique pour la première fois que des rôles fonctionnels différentiels pour existent pour la dysbindine-1A versus la dysbindine-1C. Ces isoformes sont donc à étudier parmi les phénotypes pertinents pour la pathologie de la schizophrénie. Des études futures devraient étudier les différences sexuelles comme possible responsable dans ces effets phénotypiques.

2 Mutations sur la séquence primaire de la Dysbindine

```
1 MLETLRERLLSVQQDFTSGLKTLSDKSREAKVKSKPRTVPFLPKYSAGLELLSRYEDTWA Stop 59
ALHRRRAKDCASAGELVDSEVVMLSAHWEKKKTSVLVLEQEQQLPALIADLESMTANLTH X
LEASFEEVENLLHLEDLCGQCCELERCKHMQSQLENYKKNKRKELETFKAELDAEHAQK 103
VLEMEHTQQMKLKERQKFFEEAFQQDMEQYLSTGYLQIAERREPIGSMSSMEVNVDMLEQ
MDLMDISDQEALDVFLNSGGEENTVLSPALGPESSTCQNEITLQVNPSELRAKPPSSSS
TCTDSATRDISEGGESPVVQSDEEEVQVDTALATSHTDREATPDGGEDSDS 351
```

Selon Lowe, Thromb Haemost. 2013 April 8; 109(4): 766–768.

Depuis 2004, on possède chez l'homme parmi les [patients atteints de Schizophrénie](#), une analyse indiquant qu'**aucune mutation** concernant la **Dysbindine** ne pouvait être détectée. **Cependant en 2013**, une identification d'une seconde [mutation sur la protéine HPS7](#) (autre référence pour la DTNBP1) chez un patient présentant en fin de vie. (La première mutation de la Dysbindine, concernait un [travail paru en 2003](#)). Aussi le schéma suivant donne la localisation de ce bilan de seulement 2 mutations connues sur la séquence primaire de la Dysbindine Humaine.

On notera par ailleurs, qu'une [perte de la Dysbindine-1](#) chez des souris altère le processus d'apprentissage basé sur la récompense en augmentant comportement impulsif et compulsif. De plus il apparait de plus en plus évident que des [formes variantes de Dysbindine](#), (DTNBP1) sont susceptibles de jouer un rôle dans le développement des sens ; auditif, visuel et olfactif, ce qui est cohérent avec la la régulation de l'activité glutamate et la dopamine dans les organes concernés. Ainsi en ce qui concerne les Bases moléculaires des principales maladies psychiatriques comme [la schizophrénie et la dépression](#), une attention particulière est actuellement portée sur **la Dysbindine**.

La [perte de Dysbindine-1](#), un **gène de risque pour la schizophrénie**, conduit à une altération de la fonction du récepteur métabotrope du glutamate chez la souris. Le facteur de sensibilité à la N-éthylmaléimide (NSF) [et la Dysbindine](#) semblent capable de réaliser une association pour moduler la plasticité synaptique.

On reparle des polyphenol comme l'épicatchine qui l'on trouve entre autre dans le raisin et/ou le chocolat. Ainsi comme traitement ce sont les effets de [l'épicatchine](#) qui sont rapportés pour les bénéfices que cela entraine au niveau du cortex frontal avec son impact au niveau de l'organisation du complexe autour de la dystrophine (DAPC) et en particulier pour la distribution de la dysbindine chez la souris mdx. Il y a sous l'effet de l'épicatchine une meilleure distribution des syntrophines alpha des sarcoglycanes et de la Dp71. ON observe un retour d'un taux d'Utrophine et de dysbindine qui se trouvent renforcé, comme le démontrent dans l'article en référence les expériences de co-immunoprécipitations avec une [augmentation de la teneur en protéines comme la dysbindine, la dystrophine et l'épsilon sarcoglycane et leurs forte colocalisation](#).

En 2020, ce nouveau rapport présente l'Interactions entre la suppression [du facteur de risque de schizophrénie et la dysbindine-1 en relation avec le métabolisme du cuivre](#) chez la souris. La variation du gène DTNBP1 et la protéine dysbindine-1 sont associées à la schizophrénie. Des preuves antérieures suggèrent que l'expression de la dysbindine-1 régulée à la baisse entraîne une expression plus faible des transporteurs du cuivre ATP7A (transporteur du cuivre intracellulaire). L'ensemble de ces données est analysé dans l'article en référence.

Il est question dans ce travail de la caractérisation comportementale et neurochimique éthologique chez des souris [avec perte spécifique de l'isoforme de dysbindine-1A dans le contexte de la schizophrénie](#). La dysbindine-1 est impliquée dans plusieurs aspects de la schizophrénie, y compris la cognition et la neurotransmission glutamatergique et dopaminergique. La suppression ciblée de la dysbindine-1A (Dys-1A KO), l'isoforme la plus abondante et la plus largement exprimée dans le cerveau, est associée à la schizophrénie. Ce travail fait la mise à jour sur ce sujet.

De plus, une autre étude montre [que la Dysbindine-1 est associée à la schizophrénie avec dyskinésie tardive](#). La dysbindine-1, codée par le gène DTNBP1 de la protéine de liaison à la dystrobrevine 1, a été associée à la schizophrénie et est potentiellement impliquée dans la neurotransmission de la dopamine via sa régulation de la libération de dopamine et le recyclage des récepteurs de la dopamine D2, ce qui en fait un candidat pour être associé à la schizophrénie

Cette étude démontre que la dysbindine facilite [l'invasion et les métastases en favorisant la phosphorylation de ERK](#) dans le cancer épithélial de l'ovaire. En effet, il a été rapporté que la dysbindine est corrélée à plusieurs tumeurs malignes. Cependant, la signification clinique et le rôle biologique de la dysbindine dans le cancer épithélial de l'ovaire restent largement inconnus. Des niveaux élevés de dysbindine étaient significativement corrélés avec des pires caractéristiques clinicopathologiques et un mauvais pronostic chez les patients avec EOC (=Epithelial ovarian cancer).

En 2021, selon cette étude, il pourrait [y avoir association de l'expression de la dysbindine avec le pronostic postopératoire individualisé et le bénéfice de la chimiothérapie chez les patients atteints d'adénocarcinome gastrique](#). Les résultats présentés sont les suivants: Sur les 637 patients enrôlés dans l'étude, 425 étaient des hommes (66,7%) avec un âge moyen (SD) de 59,79 (9,81) ans. Des niveaux élevés d'expression de la dysbindine prédisaient un mauvais pronostic chez les patients atteints de CAG. L'analyse multivariée a démontré que l'expression de la dysbindine était un facteur pronostique indépendant de la survie globale dans les cohortes de test, de validation et combinées. Un modèle prédictif de pronostic incorporant l'âge, l'expression de la dysbindine, la différenciation pathologique, la classification de Lauren et le système de stadification TNM a été établi. Ce modèle avait une meilleure précision prédictive pour la survie globale que le système traditionnel de stadification TNM et a été validé en interne et en externe. **Plus important encore, les patients atteints de GAC à un stade avancé et présentant une faible expression de dysbindine étaient susceptibles de bénéficier d'un PACT à base de fluorouracil.** Conclusion : Le modèle de stratification des risques intégrant l'expression de la dysbindine et le système de stadification TNM a montré une meilleure précision prédictive. Les patients atteints de GAC avancé avec une faible expression de dysbindine ont montré une meilleure réponse à la chimiothérapie adjuvante à base de fluorouracil.

En 2022, cette étude porte [sur la protéine kinase B/Akt1 qui phosphoryle la dysbindine-1A à la sérine 10 pour réguler le développement neuronal.](#) La schizophrénie est un trouble neurodéveloppemental qui s'accompagne d'un dysfonctionnement des dendrites et des épines dendritiques. La dysbindine-1, une protéine diminuée dans le cerveau des patients schizophrènes, est impliquée dans le développement des dendrites et des épines. Cependant, la régulation du rôle de la dysbindine-1 dans le développement neuronal n'est pas encore claire. Ici, il est démontré que la protéine kinase B/Akt1, une sérine/thréonine kinase impliquée dans la schizophrénie, phosphorylait la dysbindine-1A à la sérine 10 (S10). La phosphorylation S10 de la dysbindine-1A a augmenté au cours du développement postnatal des neurones et des synapses, et a été enrichie dans les densités postsynaptiques (PSD). **En outre, la surexpression du type sauvage ou du mutant S10 phospho-mimique (S10D), mais pas du mutant S10 phospho-mort (S10A) de la dysbindine-1A a permis de remédier aux déficits des dendrites et des épines dans les neurones knockdown de la dysbindine-1A.** Ces résultats indiquent que la phosphorylation S10 de la dysbindine-1A par Akt1 est essentielle pour le développement neuronal, fournissant un mécanisme potentiel de régulation de la dysbindine-1A dans le développement neuronal.

Par ailleurs selon ce travail c'est le [complexe Dysbindine-1, BDNF qui serait susceptible de favoriser la transmission GABAergique dans la Schizophrénie.](#) Des facteurs génétiques et environnementaux contribuent à la schizophrénie. La dysbindine-1 (DTNBP1) et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) sont tous deux des facteurs génétiques associés à la schizophrénie. Des souris dépourvues de Dtnbp1 présentent des déficits comportementaux similaires à ceux des patients humains souffrant de schizophrénie. DTNBP1 joue un rôle important dans la formation et le maintien des synapses, le trafic des récepteurs et la libération des neurotransmetteurs. DTNBP1 est co-assemblée avec 7 autres protéines dans un grand complexe protéique, connu sous le nom de complexe 1 de biogenèse des organites liés au lysosome (BLOC-1). Les grandes vésicules à noyau dense (LDCV) sont impliquées dans la sécrétion d'hormones et de neuropeptides, dont le BDNF. Le BDNF joue un rôle important dans le développement neuronal, la survie et la plasticité synaptique. Le BDNF est également essentiel au maintien de la transmission inhibitrice GABAergique dans le cerveau. Deux études ont montré indépendamment que la DTNBP1 médiait la sécrétion de BDNF dépendante de l'activité pour maintenir la transmission inhibitrice. Le déséquilibre entre les activités neuronales excitatrices et inhibitrices contribuerait à la schizophrénie. **Dans cette mini-revue, la discussion porte sur l'existence d'un mécanisme pathogénique potentiel de la schizophrénie impliquant DTNBP1, BDNF et la transmission inhibitrice.** Il est également envisagé la manière dont ces processus sont liés entre eux et associés à un risque plus élevé de développement de la schizophrénie.

En 2023, cette nouvelle analyse [propose de mieux comprendre la recherche translationnelle dans la schizophrénie](#) : **Un nouvel aperçu des modèles animaux.** Le manque de compréhension de la pathophysiologie rend ce trouble difficile à gérer en milieu clinique. Cependant, grâce aux récentes avancées dans le domaine des modèles animaux, nous espérons pouvoir disposer de meilleures approches thérapeutiques avec plus de succès en milieu clinique. La dopamine, le glutamate, le GABA et la sérotonine sont les neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie. Divers modèles animaux ont été proposés sur la base de ces neurotransmetteurs, notamment des modèles pharmacologiques,

neurodéveloppementaux et génétiques. **Le polymorphisme de gènes tels que la dysbindine, le DICS1 et le NRG1 a également été rapporté dans la schizophrénie.** Les hypothèses basées sur la dopamine, le glutamate et la sérotonine sont considérées comme des modèles réussis de schizophrénie sur lesquels des thérapies médicamenteuses ont été conçues à ce jour. De nouvelles cibles comme le système orexine, les récepteurs muscariniques et nicotiques, et les récepteurs cannabinoïdes ont été abordées pour atténuer les symptômes négatifs et cognitifs. Les modèles non pharmacologiques tels que le modèle d'isolement social post-sevrage (privation maternelle), le modèle d'élevage en isolement, etc. ont également été développés pour imiter les symptômes de la schizophrénie et pour créer et tester de nouvelles approches de thérapie médicamenteuse, ce qui constitue actuellement une percée dans le domaine des troubles psychiatriques. **Différents tests comportementaux ont été évalués dans ces modèles spécifiques.** Cette revue mettra en évidence les modèles animaux et les tests comportementaux actuellement disponibles pour les troubles psychiques concernant la schizophrénie.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur La **Dysbindine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) La **Dysbindine** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
 - **Protéine** : DYSTROBREVIN-BINDING PROTEIN 1; [DTNBPI](#)
 - **Pathologies associées**: HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 7; [HPS7](#) ; SCHIZOPHRENIA; [SCZD](#).