

Dystrobrévines

Introduction

Les **Dystrobrévines** forment une famille de protéines apparentée à la Dystrophine comme à l'Utrophine (voir chapitre la Superfamille « des Dystrophines » dernière partie et schéma final).

La première protéine de ce groupe fut isolée en 1989 de l'organe électrique du poisson *Torpedo californica*, qui est riche en récepteur à l'acétylcholine. Cette protéine de 87 kDa est trouvée comme possédant des séquences similaires aux domaines III et IV de la Dystrophine. On a donc une forte similitude entre la protéine dite 87 kDa postsynaptique et la Dystrophine pour une région dite aussi la **région riche en Cystéine** et la région **C-terminale de la Dystrophine**. On va classer cette protéine comme une protéine ayant des similitudes avec la Dystrophine soit le terme de « Dystrophin-Related Protein ». L'activité de cette protéine de 87 kDa pouvait être modulée par phosphorylation sur une serine et/ou une tyrosine, et on lui accorde un rôle dans la synaptogénèse.

Une étude chez l'homme en 1996 a permis de comparer de nombreuses séquences en rapport avec la protéine de poisson Torpille dite 87 kDa postsynaptique et finalement selon une grande variété d'épissages, l'ensemble des versions humaines de cette protéine furent baptisées **les Dystrobrévines** et elles se trouvaient présentes sous de nombreuses tailles qui furent classées selon leurs poids apparents respectif décroissants avec une identification selon l'alphabet grec.

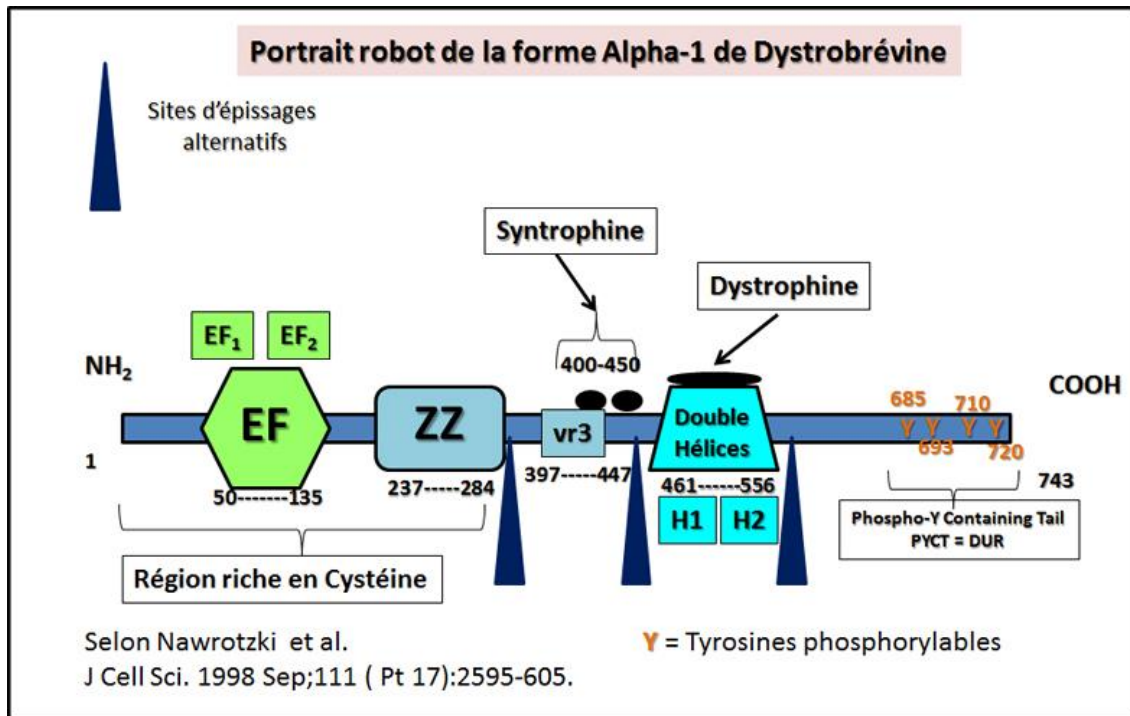
Avec **ces diverses informations** et en cumulant les résultats depuis la découverte de cette famille de protéines étroitement en relation avec les Dystrophines on parlera ensuite de la Superfamille des Dystrophines. Les informations suivantes vont plus particulièrement concerner les formes Alpha et Bêta Dystrobrévines

Les Dystrobrévines de type alpha

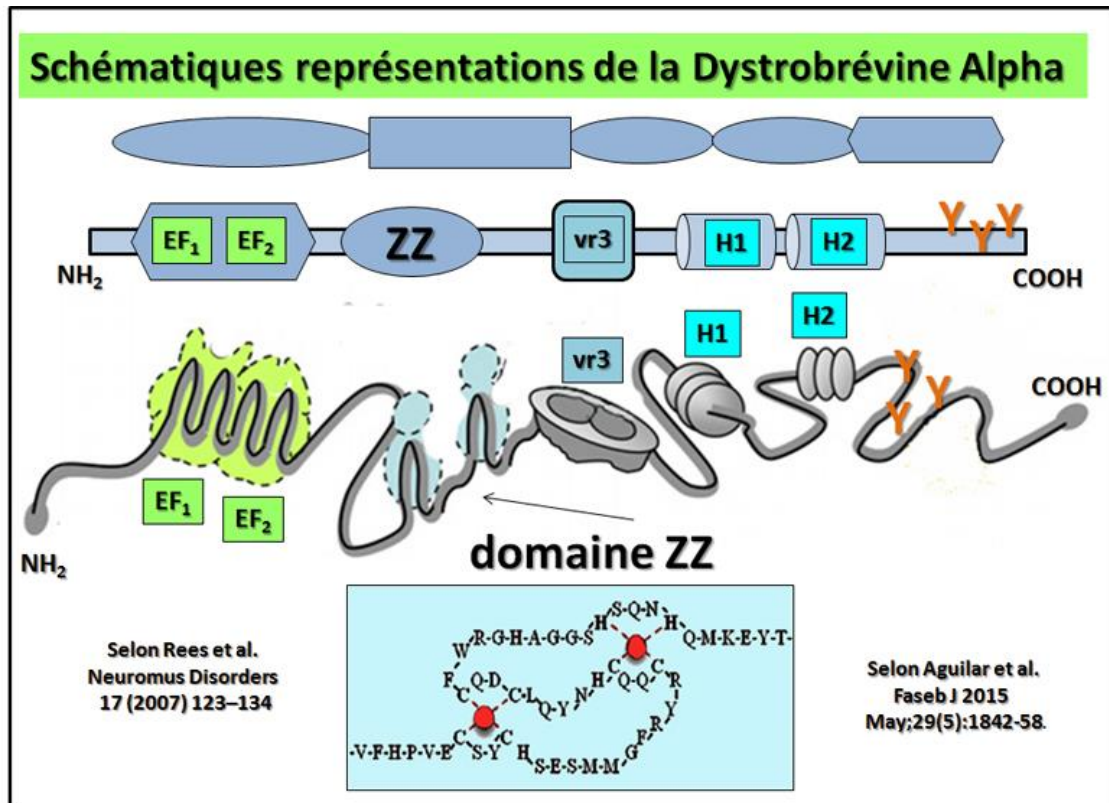
Tableau récapitulatif des différentes séquences de **Dystrobrevines dites Alpha**

Protéines	PM	Gène	Site préférentiel d'expression
Isoforme-1	84 kDa	18q12	M. Squelettique et Cardiaque
Isoforme-2	69 kDa	18q12	"
Isoforme-3	65 kDa	18q12	"
Isoforme-4	64,7 kDa	18q12	"
Isoforme-5	59 kDa	18q12	Non musculaire
Isoforme-6	44 kDa	18q12	"
Isoforme-7	42 kDa	18q12	"
Isoforme-8	22 kDa	18q12	"

Puis en 1996 chez la souris un ensemble de protéines, analogues de la protéine de poisson Torpille dénommée 87kDa protéine, va être identifié comme correspondant [aux Dystrobrevines](#). Un tableau récapitulatif avec les liens SwissProt est indiqué ci-contre pour illustrer les diverses formes de Dystrobrevines actuellement répertoriées : [Q9Y4J8](#) ; [Isoforme 1](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-1](#)) ; ([Isoforme 2](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-2](#)) ; ([Isoforme 3](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-3](#)) ; ([Isoforme 4](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-4](#)) ; ([Isoforme 5](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-5](#)) ; ([Isoforme 6](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-6](#)) ; ([Isoforme 7](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-7](#)) ; ([Isoforme 8](#) (identifiée comme: [Q9Y4J8-8](#)) ; avec cependant d'autres variants dont quelques résidus sont manquants et/ou remplacés par une autre séquence et l'on compte ainsi au moins au total **16 versions d'isoformes différents**.



Ainsi la plus longue des [Dystrobrevines est de la forme alpha](#) . Le gène possède plusieurs sites d'épissages et on va repérer sur la séquence codante divers domaines similaires à ceux de la Dystrophine comme la main EF, le domaine ZZ, (mais absence du domaine WW) ou le domaine C-terminal avec 2 hélices alpha (sites d'association avec la Dystrophine) et 4 sites potentiels de phosphorylation au niveau de résidus tyrosines (Y). Plus tard avec les études chez la souris on va identifier une zone d'une cinquantaine de résidu dont le rôle sera de se lier avec la Syntrophine et qui sera nommée **sr3**. Des [épissages alternatifs](#) permettent sur des versions écourtées de perdre les interactions avec les Syntrophines. On a ainsi localisé [de multiples promoteurs](#) au sein du locus codant pour les Alpha-Dystrobrevines. La [phosphorylation des](#) tyrosines régulent les relations Dystrobrevine-Syntrophines et/ou Dystrobrevine-Dystrophine. Un portrait-robot permet de schématiser ces diverses informations ainsi que selon une étude comparative des formes [phosphorylées et non phosphorylées](#) qui démontre des affinités différentes de ces isoformes d'Alpha Dystrobrevines vis-à-vis d'associations avec des partenaires.



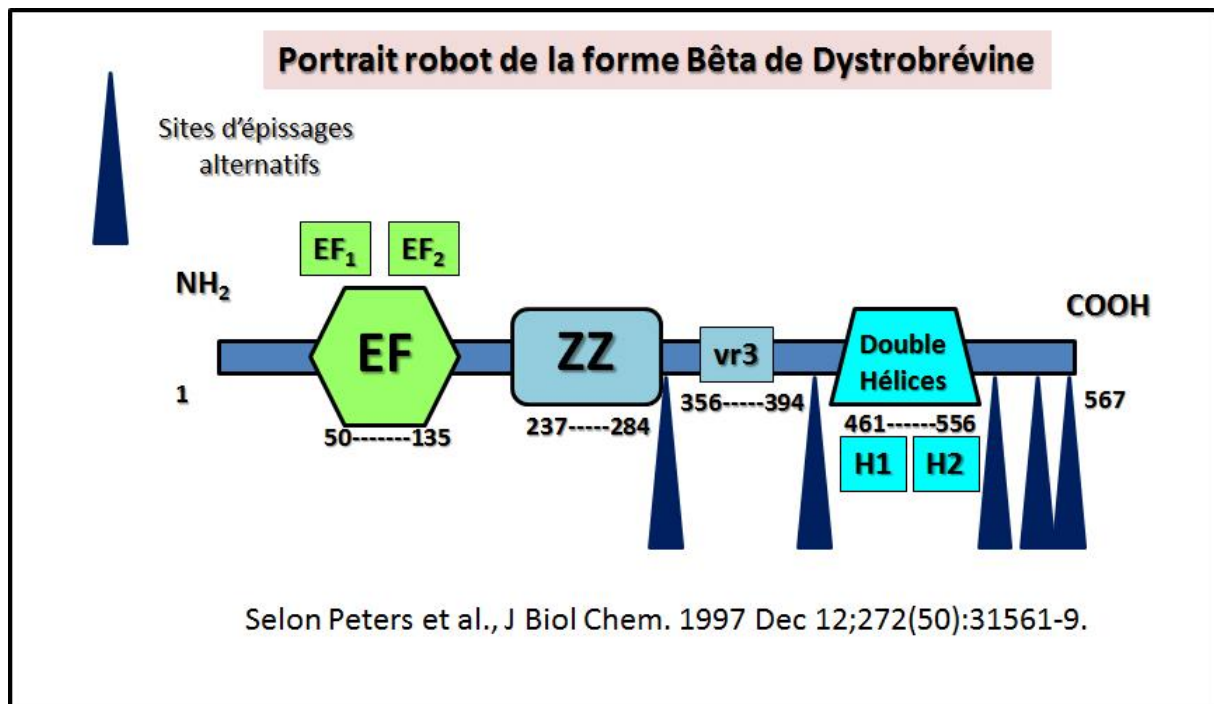
Des formes plus courtes furent également identifiées avec des distributions tissulaires spécifiques pour des tissus très variés (cerveau, cœur, rein, foie, poumon, muscle squelettique). Dans le muscle squelettique leurs localisations se trouvent au niveau du sarcolemme avec une distribution forte au niveau des jonctions neuromusculaires. Les domaines présents dans toutes les formes de Dystrobrevines alpha et autres qui sont plus courtes concernent les zones EF et ZZ tandis que la région hélicoïdale H1 et H2 est parfois absente. Pour autant les formes les plus longues contiennent une zone unique riche en Tyrosines phosphorylables que l'on va identifier sous l'acronyme de **PYCT** =Phospho-Y (Y=Tyrosine) Containing Tail, avec identification des 3 ou 4 résidus sur la figure ci-contre. Cette région aussi définie comme unique et spécifique de la Dystrobrevine sera parfois nommée **DUR** (=Dystrobrevine Unique Région).

Les Dystrobrevines de type bêta

**Tableau récapitulatif des différentes
séquences de **Dystrobrevines dites Bêta****

Protéines	PM	Gène	Site préférentiel d'expression
Isoforme-1	71kDa	2q22	Non-musculaire
Isoforme-2	65 kDa	2q22	"
Isoforme-3	64 kDa	2q22	"
Isoforme-4	68 kDa	2q22	"
Isoforme-5	64 kDa	2q22	Non musculaire
Isoforme-6	61 kDa	2q22	"
Isoforme-7	69 kDa	2q22	"

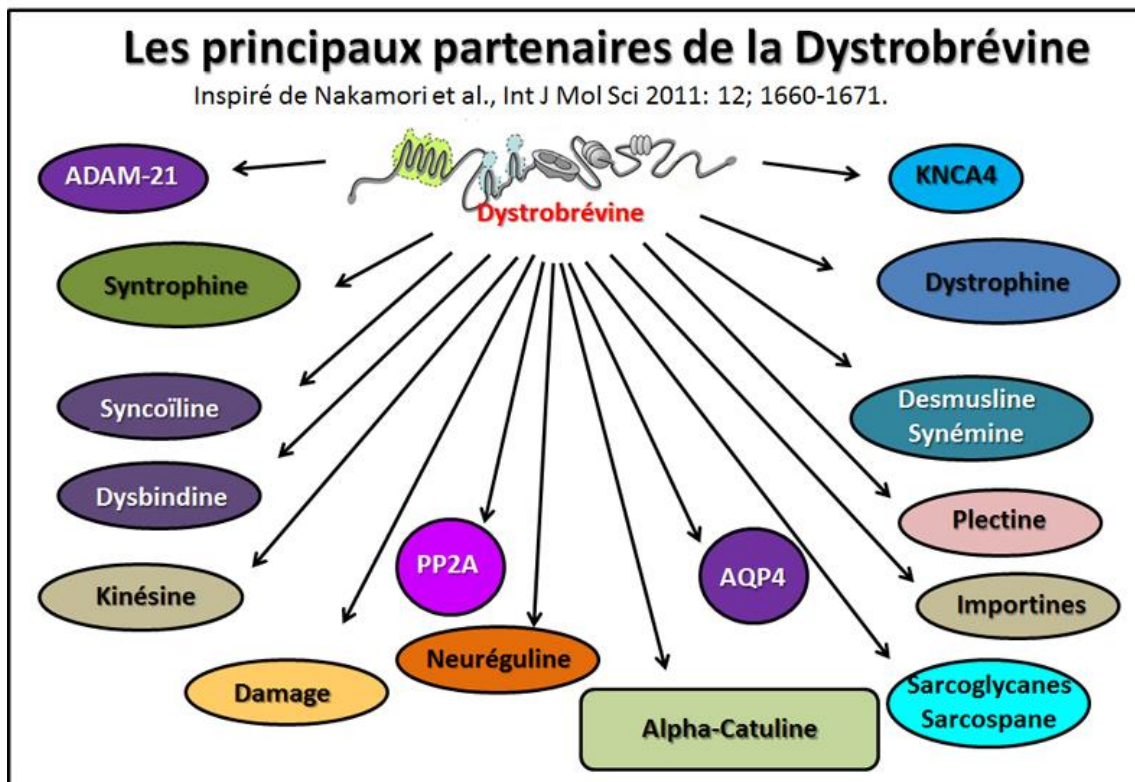
Les travaux de recherches menés dans différents tissus permirent d'identifier une protéine fortement similaire mais qui cependant différait de la forme Alpha dont on ne connaissait pas encore les multiples versions. On la baptisa alors la Dystrobrevine Bêta et un tableau récapitulatif des séquences trouvées figure ci-contre dans lequel on confirme la différence par rapport à la forme Alpha et pour laquelle là aussi de multiples isoformes furent découvertes. Le site Swissprot permet de recueillir plus d'informations avec les liens suivants : [O60 941 Isoform 1](#) (identifiant: **O60941-1**) ; [Isoform 2](#) (identifiant: **O60941-2**) ; [Isoform 3](#) (identifiant: **O60941-3**) ; [Isoform 4](#) (identifiant: **O60941-4**) ; [Isoform 5](#) (identifiant: **O60941-5**) ; [Isoform 6](#) (identifiant: **O60941-6**) ; [Isoform 7](#) (identifiant: **O60941-7**).



De même ces isoformes de [Dystrobrevines de type bêta](#) qui ont 70% d'homologie avec les formes alpha, présentent de multiples versions générées par des épissages alternatifs, [avec une structure presque identique](#) aux Dystrobrevines alpha avec cependant absence de la partie distale du domaine qui contient **les sites de phosphorylation**. L'isoforme bêta n'est pas trouvée ni dans le cœur ni dans le muscle squelettique, mais présente dans le cerveau, le rein, le foie et les poumons. Une représentation schématique de cette isoforme est présentée ci-dessous et comme indiqué il y a de nombreux sites [d'épissages alternatifs](#). (Voir travaux originaux).

Dystrobrevines et Partenaires

Chronologiquement, si comme attendu par sa similarité de structure avec la Dystrophine, les Dystrobrevines réalisent bien une [interaction avec la Dystrophine](#), via leurs hélices alpha H1 et H2, il sera mis en évidence une [interaction avec les Syntrophines](#) (voir aussi chapitre les Syntrophines). En 2014 il va être clairement mis en évidence que la Dystrobrevine [renforce de manière importante la formation du complexe membranaire](#) autour de la Dystrophine. L'application de la technique du **double hybride** va permettre d'identifier d'autres partenaires importants pour le lien entre la membrane et les filaments contractiles et chacune des protéines citées ci-dessous aura son chapitre propre. Dans l'ordre chronologique on trouve [la Syncoïline](#), [la Desmusline](#) et [la Dysbindine](#). Puis toujours chronologiquement ce seront des associations avec le complexe des **Sarcoglycanes et du Sarcospane**. Enfin, des associations entre Dystrobrevine et un partenaire protéique implique une nouvelle protéine de la famille des [MAGE](#) s (et que l'on baptisa [DAMAGE](#) car cette protéine était la Dystrobrevine Associated MAGE).



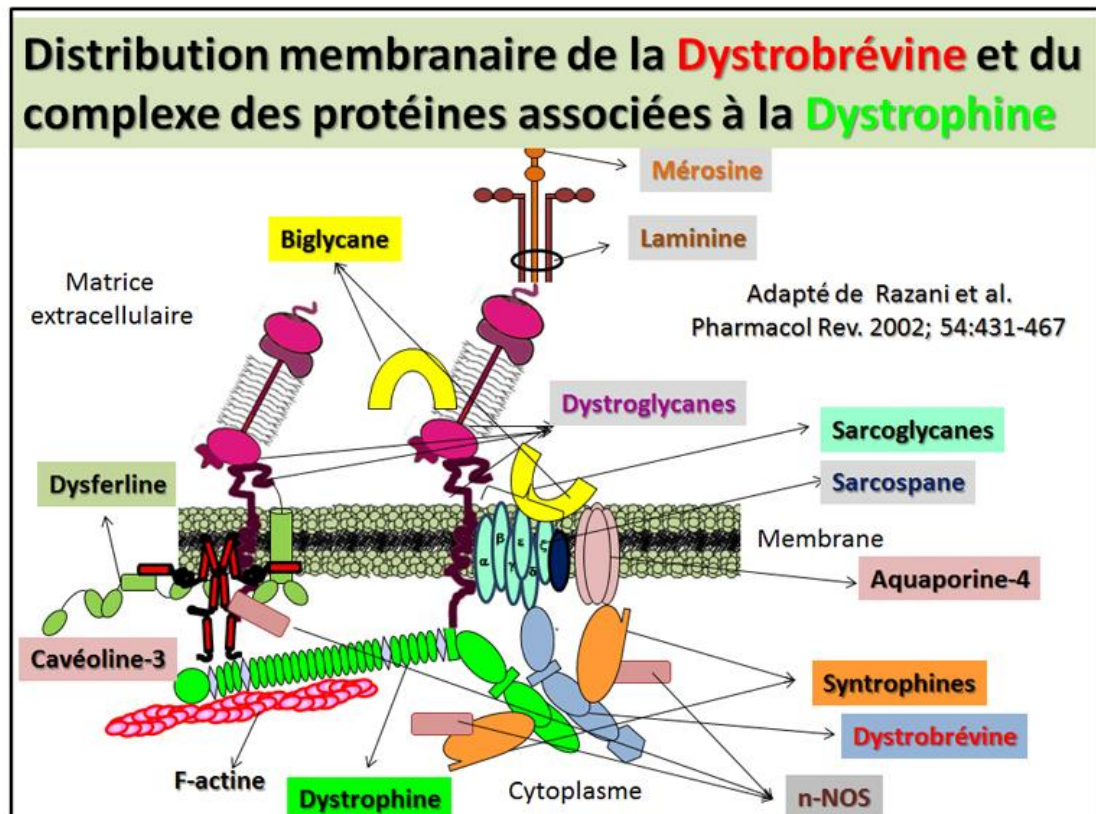
La Palmitoylation de la Dystrobrevine va permettre un contact avec le canal pour l'eau [AQP4](#). Ensuite une association particulière avec la [Kinésine](#) dans le cerveau a également été rapportée pour la bêta-Dystrobrevine, et réalise une connexion avec au niveau extracellulaire [les Pancortines](#). Le récepteur de la protéine phosphatase 2A ([PP2A](#)) est un candidat pour une association avec la Dystrobrevine. La [Plectine](#) permet de réaliser un lien avec le filament Intermédiaire et met en relation les costamères et les fibres musculaires cytoplasmiques via la Dystrobrevine. La [Neuréguline](#) est capable de réguler le développement de la jonction neuromusculaire par la phosphorylation de la forme Alpha de la Dystrobrevine. La Dystrobrevine [contrôle la localisation](#) du canal potassium KNCA4. Dans le cas particulier des cellules HL-60 on identifie de nouveau partenaires de la Dystrobrevine et en particulier [ADAM21](#) (=Disintegrin and métalloprotéine domain-containing protein 21). Une contribution forte à l'association entre Dystrophine et Dystrobrevine est réalisée par la protéine [Alpha-Catuline](#). Au niveau nucléaire il y a une forte synergie entre les formes d' [Importine](#) (Alpha et Bêta) et le système Dystrophine-Dystrobrevine.

Selon les tissus étudiés les Dystrobrevines sont impliquées dans l'assemblage et la signalisation membranaire ce qui lui confère un [nouveau rôle](#) . [Une récente revue](#) sur le sujet tente de différencier le rôle des Dystrobrevines dans les cellules musculaires par rapport aux cellules non-musculaires.

Mais désormais, des différences apparaissent entre les **formes d'Alpha-Dystrobrevine** trouvées chez l'homme et chez la souris, et on dépiste actuellement 2 informations supplémentaires qui sont absentes chez la souris et le rat. ([voir article associé](#)):

1. a) un nouveau site d'association pour la Syntrophine,
2. b) un autre promoteur.

Ces informations seront donc à considérer et les résultats obtenus chez l'animal pourront ne pas être valides chez le patient.



Tout dernièrement, un rôle [central pour l'isoforme alpha-Dystrobrevine](#) est suggéré dans un travail de recherche sur la différenciation des cellules granulocytaires de type NB4. La participation de l' Alpha-Dystrobrevine est avérée dans les processus de transduction du signal comme dans la réorganisation du cytosquelette au niveau des **interactions avec l'actine** et les **protéines associées à l'actine (Tropomyosine, Gelsoline, Tubuline)** ainsi qu' une interférence dans le processus de la transduction via (Stathmine, Prohibitine, RIBA) durant la [prolifération et la différenciation des cellules NB4](#). Cela implique aussi bien des contacts avec les partenaires dits associés que d'autres types de protéines. L'ensemble de ces contacts est présenté dans un diagramme pour ce qui concerne le muscle. Inspirée de ce document, une version en français, des contacts directs et indirects de l' Alpha-Dystrobrevine, avec le complexe autour de la Dystrophine est présenté ci-contre.

Rôle potentiel de la Dystrobrevine

Depuis 2010, il est établi que [l' Alpha-Dystrobrevine est essentielle pour obtenir le bon agencement](#) du complexe autour de la Dystrophine (=DAPC ; complexe des protéines associées à la Dystrophine) dans le Cerveau.

Un nouveau travail démontre une association avec les protéines que l'on désigne sous le sigle [iBRAf](#) -/- [HMG20](#) de type A/B. Ces protéines dites HMG (High-Mobility Group) sont des entités qui activent les gènes dits [REST](#) [(RE-1 Silencing Transcription factor)-responsive genes], et qui jouent un rôle central dans l'étape d'initiation de la différenciation neuronale.

Ceci indique fortement que pour la [Bêta-Dystrobrévine , une implication plus particulièrement dans le processus de la différenciation neuronale](#) , est de plus en plus évidente.

- **De plus dans le cas** du modèle animal *Elegans*, la **Dystrobrévine** **contrôle** la libération des neurotransmetteurs et du flux de calcium dans le muscle en participant à [la bonne agrégation des canaux BK](#) (Big potassium). De tels canaux sont en fait également appelé **Maxi-K** ou **slo1**, et sont des canaux ioniques qui se caractérisent par une grande conductance du potassium (K+).

En résumé : Un article de revue fait [le point \(Juin 2011\) sur le rôle que doit avoir l'Alpha-Dystrobrévine](#) dans le muscle strié. La protéine est présentée au centre du réseau sous membranaire et une illustration en couleur illustre ce dernier point dans l'article en référence

Puis, [en Sept 2012 de l'impact d'une phosphorylation](#) sur le résidu Thréonine n°11 de la bêta-Dystrobrévine entraîne une absence de contact normal avec la chaîne lourde de la Kinésine.

D'autre part, au sein de la structure codifiée **en anglais BBB** (=Blood-Brain Barrier) il apparaît que **l'entité alpha-Dystrobrévine** joue le rôle d'organisateur central au niveau du complexe des protéines associées à la Dystrophine (DAP =Dystrophin associated Proteins). Son importance dans le maintien des fonctions du cerveau conduit à l'évidence que [son altération pourrait donc conduire à un dysfonctionnement de la Barrière hémato-encéphalique.](#)

Des travaux plus récents, en 2014, rapportent que la [Dystrobrévine renforce la liaison au complexe Dystrophine-glycoprotéines](#) de la Dystrophine et fournit ainsi une meilleure protection lors d'un stress cardiaque.

Dystrobrévines et Pathologies

Une [souris déficiente en Dystrobrévine](#) révèle des particularités spécifiques qui se traduisent par des défauts majeurs au niveau du SNC. Bien que la recherche chez l'homme pour une [déficience en Dystrobrévine fut indiquée négative](#) , des patients souffrants de dystrophies musculaires révélèrent dans [une ancienne analyse](#) une déficience en Dystrobrévine. De par ces multiples facettes la Dystrobrévine a été proposée comme une alternative à la surexpression de l'Utrophine comme [axe de thérapie](#) chez les Duchenne. On rapporte cependant une [mutation sur l'alpha Dystrobrévine](#) qui va conduire à une **LVNC** (=Left Ventricular Non Compaction), associé avec une **CHD** (=Congenital Heart Disease). La localisation de cette mutation serait ainsi susceptible de perturber le bon fonctionnement de la **zone EF2** en relation avec la liaison d'un atome de calcium.

Depuis une [revue parue en 2009 ne mentionne aucune nouvelle mutation](#) en relation avec une telle pathologie. Et même plus tard en 2011 sur 51 patients souffrants de LVNC [aucune mutation nouvelle](#) ne concerna l'alpha Dystrobrévine. En 2012 un travail analyse l'impact de [l'absence de la forme Alpha Dystrobrévine](#) dans les cellules gliales chez la souris. Ce déficit va entraîner une altération de la bonne fonction de la BBB (**Blood-Brain Barrier**) du fait de la perte du rôle organisateur que cette protéine joue vis-à-vis du complexe des protéines associées à la Dystrophine ce qui provoque progressivement un œdème du cerveau. Les marqueurs classiques de l'apoptose, mais aussi le réseau des [protéines associées à la](#)

[membrane cellulaire](#), dans le cytoplasme et le noyau, via l' Alpha-Dystrobrévine affectent les processus de transport cellulaire et de la structure cellulaire elle-même. La récente localisation de la [Dystrobrévine au niveau des corps de Cajal](#) semble orienter vers **un nouveau rôle pour cette protéine** au sein de la structure et de la stabilité des Nucléoles. La [Dystrobrévine recrute la protéine Grb2 et l'Alpha-Catuline](#) pour organiser les récepteurs des neurotransmetteurs à la jonction neuromusculaire (NMJ).

**Unique mutation de la Dystrobrévine Alpha
en rapport avec une LVNC-1**

1
**MIEDSGKRGNTMAERRQLFAEMRAQDLDRIRLSTYRTACKLRFVQKKCNLHLVDIWNVIE
ALRENALNNLDPNTELVSRLEAVLSTIFYQLNKRMPTTHQIHVEQSISSLLNFLAAFD**

L
P EGHGKISVFAVKMALATLCGGKIMDKLRYIFSMISDSSGVMVYGRYDQFLREV LKLP
121

**VFEGPSFGYTEQSARSCFSQKKVTLNGFLDTLMSDPPPQCLVWLP LLHRLANVENVFHP
VECSYCHSESMMGFRYRCQQCHNYQLCQDCFWRGHAGGSHSNQHQMKEYTSWKSPAKKLT
NALSLSLSCASSREPLHPMFPDQPEKPLNLAHIVDTWPPRPVTSMNDFSHSVPSSGSP
FITRSSPKDSEVEQNKLLARAAPAFKGGKIQYSLNVADRLADEHVLIGLYVNMLRNNP
SCMLESSNRLDEEHRLIARYAARLAAESSSSQPPQQRSA PDISFTIDANKQQRQLIAELE
NKNREILQEIQRLRLEHEQASQPTPEKAQQNPTLLAELRLLRQRKDELEQRMSALQESRR
ELMVQLEGLMKLLKTQGAGSPRSSPSHTISRPIPMPIRSASACSTPHTHPQDSLTVGGD
VQEAFQSSRRNLRNDLLVAADSITNTMSSLVKELNSEVGSETESNVDFEARTQFEDLV
PSP TSEKAFLAQIHARKPGYIHSGATTSTMRGDMVTEDADPYVQPEDENYENDSVRQLEN
ELQMEEYLKQKLQDEAYQVSLQG**

743

Selon Uchida et al., *Circulation*. 2001;103:1256-1263.)

Plus récemment un autre travail indique l'identification d'une nouvelle mutation dans le gène de la DTNA impliquée dans la [maladie de Meniere familiale autosomique dominante](#) . Par ailleurs chez un patient présentant de multiples défauts congénitaux il pourrait y avoir une relation entre une [microaltération au niveau du locus 18q12.1 et une altération de la DTNA](#) et le spectre des pathologies en corrélation avec l'autisme (Autism Spectrum Disorders = ADS). Ainsi compilé avec d'anciens résultats, sur la séquence primaire de la Dystrobrévine alpha on peut répertorier l'ensemble de ces mutations comme présenté ci-dessous.

En 2016, Durant les **premiers stades de la différenciation neuronale** ce travail rapporte **que le miR-143 a pour cible la Bêta-Dystrobrévine**. Les conséquences sont analysées en détails et cela fournit de nouvelles connaissances sur les fonctions de **la Bêta-Dystrobrévine** et ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents pour mieux définir [l'implication neuronale de la Bêta-Dystrobrévine dans la dystrophie musculaire](#).

Des résultats qui semblent permettre d'étendre [la connaissance du rôle de la dystrobrévine Alpha](#) (DTNA) comme impliqué dans une malformation cardiaque congénitale, avec cependant la nécessité d'accomplir d'autres études fonctionnelles complètes pour confirmation.

Cependant **depuis 2017**, [des analyses indiquent que l'excès de RA \(retinoic acid\) inhibait la prolifération et la différenciation des myoblastes](#) via une augmentation de la régulation du miR-27b-3p pour cibler le DTNA, ce qui impliquait un nouveau mécanisme d'hypoplasie myogénique.

Toujours, en 2017, l'expression du microRNA-27b-3p induit par l'acide rétinoïde altère la prolifération et la [différenciation de myoblastes C2C12](#) en **supprimant l'expression de la forme Alpha de la Dystrobrevine**. par contre dans cette étude c'est plus précisément la distribution spatiale et la dynamique moléculaire des composants glycoprotéiques autour de la dystrophine qui sont révisés et **mise à jour in vivo à la jonction neuromusculaire**. En fait ce travail révèle en détail qu'une **absence de l'Alpha-Dystrophine** n'a aucun effet sur la distribution de la Rapsyne et de la forme Alpha-Syntrophine, alors que la demi-vie [de l'AChR était considérablement modifiée](#).

Pour autant des études récentes révèle que la [liprine de type alpha-1 est impliquée dans l'organisation de la machinerie postsynaptique](#) car elle était requise pour la formation des ensembles de récepteurs AChRs induits par la Laminine et l'Agrine. Dans cette étude des défauts dans la formation des grappes d'AChR ont été observés en absence de la liprine de type alpha-1. Ces ensembles d'AChR étaient plus sévères que ceux observés dans les cellules déficientes en alpha-dystrobrevine. Cela suggère que **la liprine de type alpha-1 a des fonctions supplémentaires dans les NMJs, de manière indépendante à celle des dystrobrevines alpha**.

Il existe bien un rôle spécifique, et ce travail le confirme, pour [la forme alpha de la Dystrobrevine au cours du processus de différenciation des cellules HL-60](#).

Par ailleurs en 2019, la [Dystrobrevine est présentée comme nécessaire post-synaptiquement pour la potentialisation homéostatique](#) au niveau de la jonction neuromusculaire (la NMJ) chez la Drosophile.

En 2020, c'est la phosphorylation de **l' α -dystrobrevine** qui est démontrée comme essentielle pour l'accumulation d'Okap et la stabilité des récepteurs de l'acétylcholine. Ici, en utilisant des lignées cellulaires humaines, la microscopie à fluorescence et les tests de pull down et d'immunoblot, il est démontré que [l' \$\alpha\$ -dystrobrevine \(\$\alpha\$ -dbn\), qui figure dans un composant intracellulaire du complexe de glycoprotéines de dystrophine, favorise directement et solidement la stabilité de l'Okap \(=Muscle-specific anchoring protein\). Il y a formation d'un complexe stable entre 3 partenaires](#), la dystrobrevine le récepteur de l'acétylcholine et la protéine Okap.

Il est démontré dans cette étude que [l'entité Arhgef5 se lie avec l' \$\alpha\$ -dystrobrevine 1](#) et régule l'intégrité de la jonction neuromusculaire.

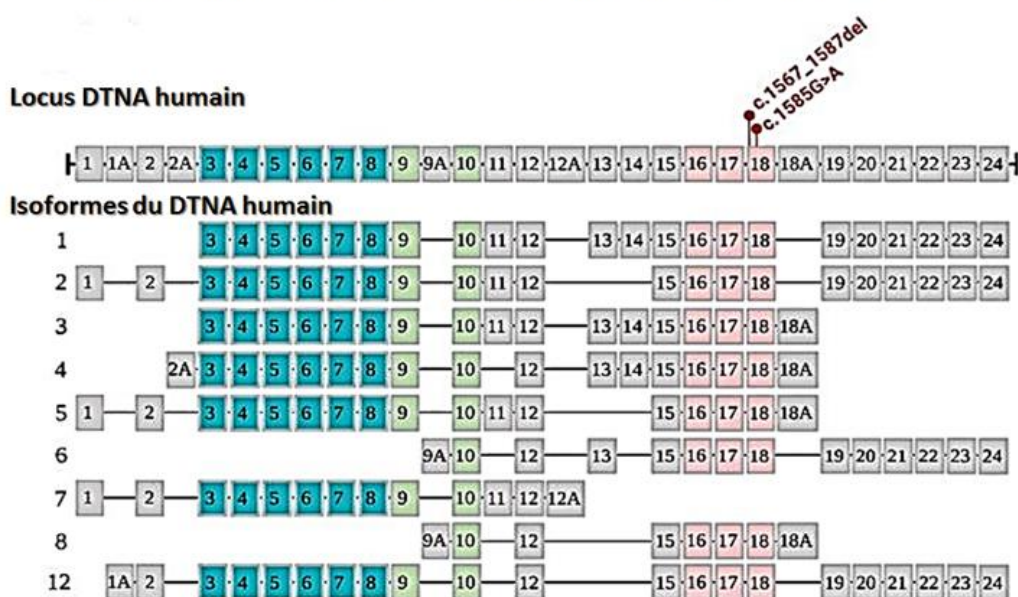
Ce nouveau [document présente le microARN-301b, un oncogène qui régule la dystrobrevine alpha \(DTNBA\)](#), un répresseur de tumeur, pour faciliter la croissance cellulaire, l'invasion et la migration dans le cancer de l'œsophage. La surexpression de miR-301b accélère la croissance, la migration et l'invasion des cellules impliquées dans un cancer de l'œsophage. (Esophageal cancer = EC) en ciblant le DTNA. En conclusion il paraît évident que le miR-301b était concerné par la progression de la CE via la régulation du DTNA, suggérant que miR-301b et son gène cible, DTNA, **pourraient servir de biomarqueurs prédictifs pour la thérapie du EC**.

En 2021, les [\$\alpha\$ -dystrobrevines jouent un rôle clé dans le maintien de la structure et de la fonction de la matrice extracellulaire-signification de l'échec de l'élimination des protéines artériopathies](#) comme le démontre clairement cette nouvelle étude . Dans les tissus post-mortem humains, il a été observé une augmentation significative de l' α -DB vasculaire avec le CAA (CAA vrs. Old p < 0,005, CAA vrs. Young p < 0,005). Dans le modèle murin de déficience en α -DB, il fut observé des modifications précoces de l'ECM vasculaire (collagène IV et épaissement de la BM) qui se sont traduites par une efficacité réduite de l'IPAD. Ces résultats soulignent **le rôle important de l' α -DB dans le maintien de la structure et de la fonction de l'ECM**, en particulier en tant que voie d'écoulement de l'ISF et des solutés hors du cerveau par l'IPAD.

En 2022, dans cette analyse il est rapporté [un travail sur les souris knockout pour l' \$\alpha\$ -Dystrobrevine qui présentent une motivation accrue pour la récompense appétitive et une expression cérébrale altérée du récepteur cannabinoïde 1](#). Cette étude a testé l'hypothèse selon laquelle la motivation et les voies biologiques sous-jacentes associées sont altérées en l'absence d'expression de l' α -DB. Des souris mâles sauvages et α -DB KO ont été testées pour des mesures de motivation, de fonction exécutive et d'extinction dans l'appareil à écran tactile pour rongeurs. Par la suite, les tissus cérébraux ont été évalués pour les niveaux d'ARNm et/ou de protéines de la dysbindine-1, du transporteur et du récepteur de la dopamine 1 et 2, du récepteur opioïde mu 1 (mOR1) et du récepteur cannabinoïde 1 (CB1). Les souris α -DB KO présentaient une motivation significativement accrue pour la récompense appétitive, tandis que les mesures de la fonction exécutive et de l'extinction n'étaient pas affectées. Aucune différence n'a été observée entre les animaux sauvages et KO sur les niveaux d'ARNm de la dysbindine-1 ou sur l'un des marqueurs de la dopamine. Les niveaux d'ARNm de mOR1 étaient significativement réduits dans le caudat-putamen et le noyau accumbens des souris α -DB KO par rapport aux animaux WT, mais les niveaux de protéines n'étaient pas modifiés. Cependant, les niveaux de protéines CB1 étaient significativement augmentés dans le cortex préfrontal et diminués dans le noyau accumbens des souris α -DB KO. L'immunohistochimie à triple marquage a confirmé que **les modifications de CB1 n'étaient pas spécifiques aux astrocytes. Ces résultats mettent en évidence un nouveau rôle de l' α -DB dans la régulation de la motivation appétitive** qui pourrait avoir des implications pour d'autres comportements qui impliquent les systèmes dopaminergiques et endocannabinoïdes.

Structure génomique du DTNA humain

Selon Nascimento A, et al.?. Acta Neuropathol. 2023 Apr;145(4):479-496.



En 2023, cette nouvelle étude rapporte [des variantes de DTNA qui provoquent une dystrophie musculaire légère à transmission dominante](#). Il est ici présenté 12 individus issus de quatre familles non apparentées présentant deux variantes DTNA monoalléliques différentes affectant le domaine à enroulement de l' α -dystrobrevine. Les cinq personnes atteintes de la famille A portent un variant c.1585G > A ; p.Glu529Lys, tandis que le variant DTNA récurrent c.1567_1587del ; p.Gln523_Glu529del a été identifié dans les trois autres familles (famille B : quatre personnes atteintes, famille C : une personne atteinte, et famille D : deux personnes atteintes). Des myalgies et une intolérance à l'effort, dont l'âge d'apparition est variable, ont été signalées chez 10 des 12 personnes atteintes. Une faiblesse proximale des membres inférieurs, apparue au cours de la première décennie de vie, a été observée chez trois personnes. Des élévations persistantes des taux sériques de créatine kinase (CK) ont été détectées chez 11 des 12 personnes touchées, dont une a connu un épisode de rhabdomyolyse à l'âge de 20 ans. Des troubles du spectre autistique ou des difficultés d'apprentissage ont été signalés chez quatre personnes porteuses de la délétion c.1567_1587. Les biopsies musculaires de huit individus atteints ont montré des résultats myopathiques et dystrophiques mixtes, caractérisés par une variabilité de la taille des fibres, des noyaux internalisés et une légère augmentation du tissu conjonctif extracellulaire et de l'inflammation. L'analyse par immunofluorescence des biopsies de cinq individus atteints a montré une immunoréactivité réduite de l' α -dystrobrevine et une immunoréactivité variablement réduite d'autres protéines DGC : dystrophine, α , β , δ et γ -sarcoglycanes, et α et β -dystroglycanes. La délétion de DTNA a perturbé une interaction entre l' α -dystrobrevine et la syntrophine. Des variantes spécifiques du domaine à enroulement de DTNA provoquent une maladie des muscles squelettiques avec une pénétrance variable. Les individus atteints présentent un spectre de manifestations cliniques, dont la gravité va de l'hyperCKémie, des myalgies et de l'intolérance à l'effort à la faiblesse musculaire proximale apparaissant pendant l'enfance. **Ces résultats élargissent les étiologies moléculaires de la dystrophie musculaire et de l'hyperCKémie**

paucisymptomatique, et incluent désormais les variants DTNA monoalléliques comme nouvelle cause de maladie des muscles squelettiques chez l'homme. Une illustration présente la structure génomique du DTNA humain qui indique les deux variantes trouvées dans les quatre familles. On trouve également une représentation schématique des exons inclus dans les 9 isoformes de DTNA qui sont exprimées dans les muscles squelettiques. Les exons codant pour les domaines EF hand de liaison au calcium sont ombrés en sarcelle, les exons codant pour les domaines à doigt de zinc sont ombrés en vert pâle, et les exons codant pour le domaine coiled-coil sont ombrés en saumon.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Dystrobrevines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de **Dystrobrevine** 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, ALPHA; [DTNA](#)
 - **Pathologies associées**: LEFT VENTRICULAR NONCOMPACTION 1; [LVNC1](#)
 - **Protéine** : DYSTROBREVIN, BETA; [DTNB](#)
 - **Pathologies associées**: Pas de mutation décrite à ce jour (2013).

** Voir des [défauts au niveau du cervelet](#) en l'absence de la **Bêta-Dystrobrevine**.