

Mérosine

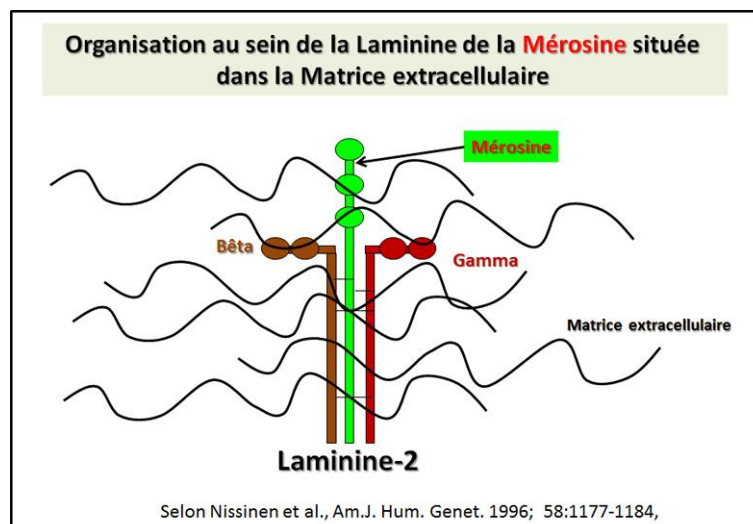
Introduction

Au sein de la matrice extracellulaire, il existe des glycoprotéines majeures qui furent découvertes progressivement pour finalement former une large famille de protéine avec des assemblages multiples et variés selon les tissus étudiés. Ce sont les Laminine qui participent à de l'attachement, la migration et l'organisation des cellules dans les tissus au cours du développement embryonnaire en interagissant avec d'autres composants de la matrice extracellulaire. Les laminines sont des composés formés par 3 types de chaînes polypeptidiques différentes dites (alpha, bêta et gamma) On a depuis leur première découverte environ une quinzaine de trimères différents qui ont été identifiés. Une de ces entités est plus particulièrement identifiée dans le muscle et réalise un lien avec les Dystroglycanes. Ainsi dans le muscle squelettique une attention particulière a été portée à la Laminine-2 avec sa chaîne alpha-2 qui a été baptisée Mérosine.

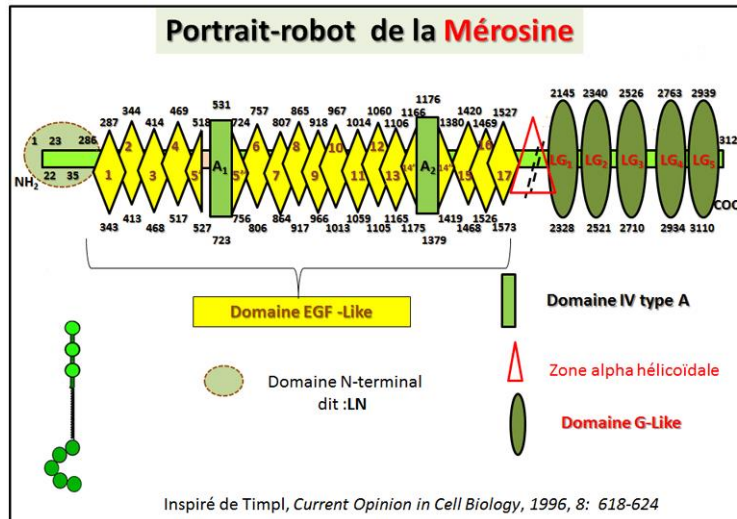
La Mérosine

De manière générale les chaînes alpha de la Laminine contiennent des domaines de liaison pour des récepteurs membranaires dit domaines LG (Laminin Globular) qui correspondent à des séquences de 200 résidus sous forme de zones répétées 5 fois (voir article correspondant). Les caractéristiques de cette protéine sont résumée dans un tableau présenté ci -contre avec comme référence SwissProt : P24043

Un schéma récapitulatif montre l'assemblage au sein de la Laminine-2 des 3 types de chaînes Alpha, Bêta et gamma qui se situent dans la matrice extracellulaire et l'on pourra consulter également une autre représentation plus détaillée dans l'article suivant.

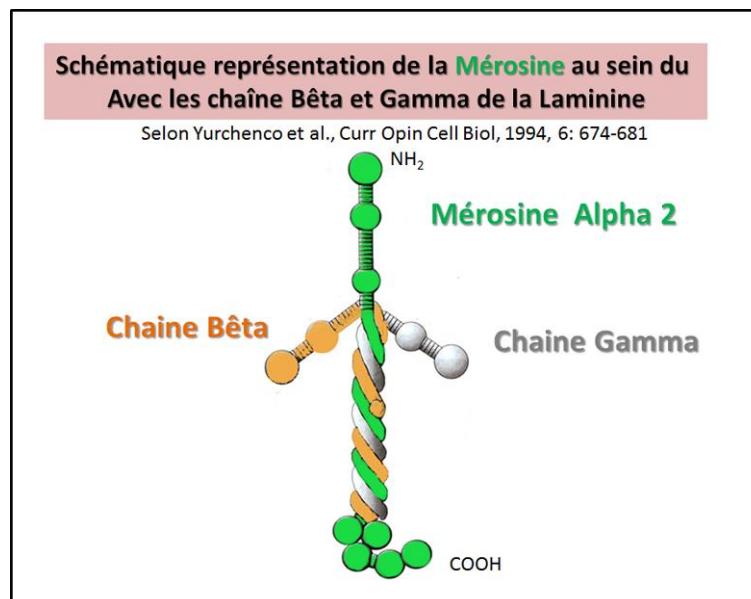


Avec les données de séquence la **chaîne Alpha-2** de cette Laminine-2 on a pu dresser un portrait-robot de la protéine et en particulier définir la localisation de divers domaines tout au long de cette structure relativement importante.



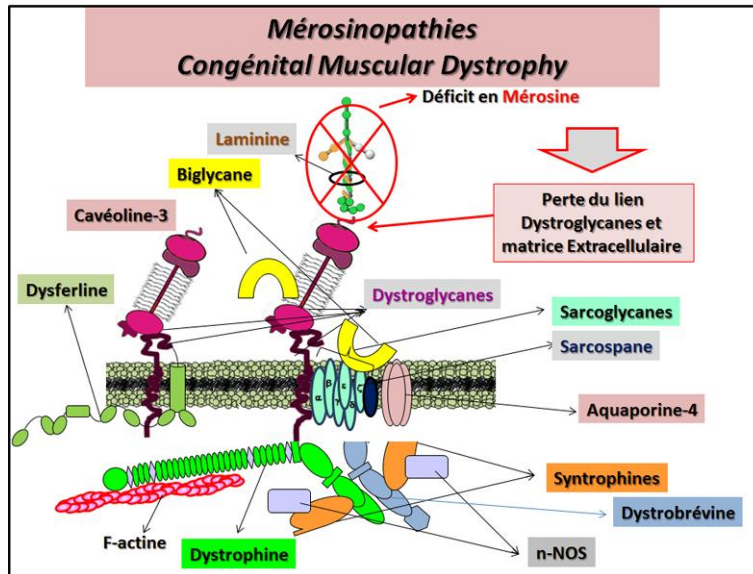
On y trouve en particulier 17 motifs du type EGF-like que l'on rencontre également au sein de l'**Agrine**, tout comme les domaines LG qui sont au nombre de 5 en partie C-terminale de la **Mérosine**. De plus on va identifier 2 motifs centraux spécifiques des laminines dit motifs « Laminin IV type A » au nombre de 2 exemplaire et qui s'intercalent au centre des motifs « EGF-like » N°5 et N°14.

Rôle de la Mérosine



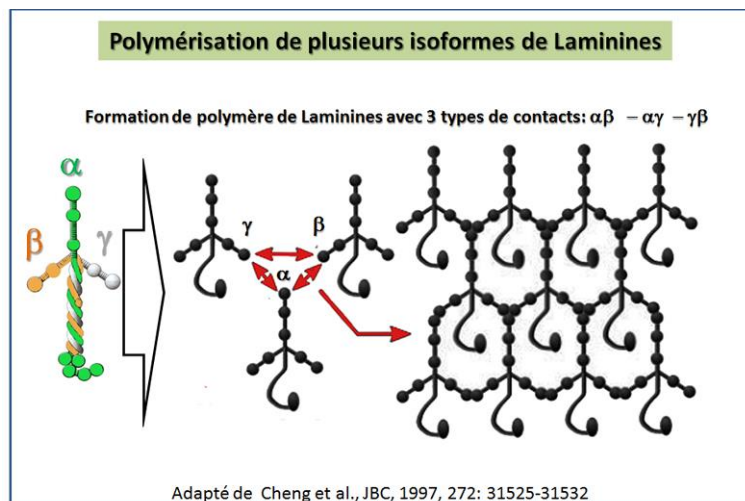
En 1994 la formation et l'assemblage entre les trois chaînes Alpha, Bêta et Gamma de la Laminine s'affine et une représentation schématique de la Mérosine dans cet assemblage résulte de l'étude indiquée dans le travail en référence. On y voit en particulier la disposition C-terminale des 5 domaines LG disponibles pour une éventuelle association.

En 1993 Il est alors établi que c'est l'**alpha Dystroglycane** qui est [le récepteur de la Mérosine](#). Puis en 1995 on détermine au sein des cellules myogéniques l'expression de [plusieurs isoformes](#) de **Laminine**.



La liaison entre Mérosine et Alpha-Dystroglycane nécessite la présence du calcium et est inhibée par l'héparine. Ainsi l'intégrité de la membrane musculaire se trouve sévèrement perturbée si la Mérosine est déficiente, et cela conduit à des pathologies classées comme des dystrophies musculaires congénitales ou Mérosinopathies dont l'illustration suivante résume l'importance.

Les études montrent que les Laminines au sein de la matrice extracellulaire vont former un réseau. Il y a mise en évidence du rôle du calcium dans cette organisation d'assemblage des Laminine entre elles. On parle de la Laminine comme une protéine possédant 3 bras qui participent à l'assemblage formant les mailles d'un filet au niveau de la membrane basale. On constate que plusieurs isoformes de Laminines participent à ce maillage au sein de la matrice extracellulaire avec parfois un impact dans l'assemblage suite à l'existence de forme tronquée.



Un schéma présenté ci-contre récapitule le réseau formé par les isoformes de Laminines. Mise en évidence de 3 types de contact entre les chaînes Alpha et Bêta, Alpha et Gamma mais aussi Bêta et Gamma.

Puis en 1996 on va alors tenter de comprendre comment une [restauration partielle de la chaîne de Laminine Alpha2](#) est possible chez la souris déficiente dy / dy au sein d'une culture primaire de cellule musculaire.

En 1999 des travaux démontrent que la perte de l'assemblage fait suite à [un clivage de la chaîne Alpha2](#) de la Laminine. Son Poids moléculaire apparent passe de 300 kDa à 275 kDa avec perte N-terminal d'environ 25 kDa et cette identification fut réalisée chez la souris

Chez l'homme avec la connaissance du gène de la Mérosine et le séquençage des 64 exons on va être capable de dépister des mutations dans certains cas de dystrophie musculaire congénitale (CMD). Cette découverte a naturellement conduit à la [possibilité de dépistages au stade prénatal](#) de ce type de dystrophie avec **déficienc**e en Mérosine. La même année [un protocole facile à suivre](#) permet de faire systématiquement un **dépistage prénatal de la déficienc**e en Mérosine.

Cependant progressivement, même si le traitement miracle n'existe pas encore, il apparait des pistes permettant d'obtenir un meilleur confort du malade. En effet un récent travail montre que l' 'acétate de Glatiramer (voir information sur ce [produit et sa formule chimique](#)) semble [améliorer les performances contractiles](#) chez **la souris déficiente en Mérosine de type dy(2J) / dy(2J)**. Il reste donc à valider ce résultat chez l'homme et il est permis maintenant de penser que de nouvelles pistes thérapeutiques vont bientôt émerger de la recherche fondamentale sur les animaux modèles.

Puis en 2010 un progrès consiste à réaliser la détermination des [séquences de liaison Alpha-Dystroglycane](#) avec la zone des domaines LG4-5 de la LAMA2 (Mérosine). Par ailleurs une thérapie semble possible si on réalise une [surexpression transgénique de la chaîne alpha1](#) de la Laminine chez les souris déficientes en Mérosine ce qui semble restaurer une bonne fonctionnalité du muscle déficient tout au long de la durée de vie. On détermine alors [le rôle distinct pour les domaines LG](#) en ce qui concerne la comparaison des séquences entre LAMA1 e LAMA2 et ainsi expliquer le principe du sauvetage d'un muscle déficient en LAM2 par apport de LAMA1.

Mérosine et pathologies

Dès 1994, chez la souris on rapporte pour la première fois une Dystrophie musculaire provoquée par [une mutation dans la séquence du gène](#) codant pour la **Mérosine**, c.-à-d. La chaîne Alpha2 de la laminine. Puis on va définir dans une première classification, une [dystrophie musculaire congénitale en corrélation avec un déficit en Mérosine](#) que l'on nommera plus tard une Mérosinopathie. Ainsi des expériences **de mutagénèse dirigée** de la Mérosine, sur **le résidu cystéine-996** qui est conservé et situé dans un motif riche en cystéine va conduire à [une dystrophie musculaire congénitale](#) avec déficience partielle de la protéine.

Puis chez l'homme la [structure du gène de la chaîne alpha2-laminine \(LAMA2\)](#), fut soigneusement étudiée et on était alors susceptible de mieux analyser l'impact de son altération dans cette dystrophie musculaire congénitale. Mais en fait c'est finalement seulement en [1997 que le locus 6q24 est clairement associé](#) avec tous les **cas plus ou moins sévères de cette déficienc**e en Mérosine

En 1997 on observe une [déficience partielle en Mérosine](#) qui se trouve associée avec des changements au niveau de la **matière blanche cérébrale** et apparition tardive d'une Dystrophie Musculaire. Un rapport fait état d'une [Dystrophie musculaire congénitale bénigne](#) chez deux patients avec **délétion interne au sein de la séquence de la Mérosine**. Le [rôle de l'immunocytochimie](#) complémente les analyses du **diagnostic prénatal pour la déficience en Mérosine**. Il va être découvert que le [Phénotype clinique est variable](#) pour diagnostiquer la dystrophie musculaire congénitale avec déficience en Mérosine déficient selon que la technique d'immunomarquage est réalisée avec des anticorps dirigés contre deux fragments différents de la chaîne de laminine alpha 2. Toujours en 1997 un premier bilan indique l'[identification de nombreuses mutations](#) sur la Mérosine suite à un diagnostic prénatal. On découvre alors que l'[Expression des chaînes de laminine](#) peut être réalisée **à partir de la peau** pour diagnostiquer une déficience en Mérosine. Des [souris mutantes totalement déficientes en Mérosine](#) permettent d'étudier les perturbations ciblées du **gène de LAMA2**.

En 1998 le [dépistage systématique sur le gène de la LAMA2](#) permet un meilleur diagnostic prénatal et la recherche d'effets fondateurs capable de générer cette dystrophie musculaire congénitale. Il est alors réalisé une mise à jour sur ce type de [Dystrophies musculaires congénitales](#) Progressivement de nouvelles données concernent [les mutations sur la séquence de la LAMA2](#). Puis il va être dépisté des différences laissant entrevoir la possibilité pour l'[existence de plusieurs isoformes](#) entre **le muscle et le tissu neural** de souris dy / dy. Le [déficit en Mérosine est également associé avec un retard mental sévère](#) mais une IRM crânienne normale ; dans ce travail sont analysés comparativement deux frères et sœurs. Une [analyse de la Mérosine](#) fait état de la présence de l'expression d'un épitope variable dans les cas graves et légers.

En 1999 la carence en [Mérosine se traduit par des altérations au niveau](#) de l'espace extracellulaire. Une analyse [complète de la déficience en Mérosine](#) confirme l'état transitoire de démyélinisation du cerveau, une hypoplasie ponto-cérébelleux et un impact dans les symptômes d'arriération mentale. La Mérosine qui est exprimée chez la souris dy (2J) s'avère [se comporter de manière défectueuse](#) dans la capacité de cette protéine à former des polymères. Une nouvelle étude approfondie sur l'activation de la [caspase-3 et des voies de signalisations apoptotiques](#) dans les fibres des muscles squelettiques chez les souris déficientes en laminine-alpha2. L'[activation du gène LAMA2](#) est une étape importante dans la régénération musculaire:

En 2000, un nouveau bilan [sur la déficience en Mérosine](#) est disponible dans le travail Indiqué. En particulier il a été établi une liste des principaux partenaires de **la Mérosine** avec une notion de la distribution des zones d'interaction de la Laminine avec ces diverses entités. Un schéma résume la situation connue en 2000.

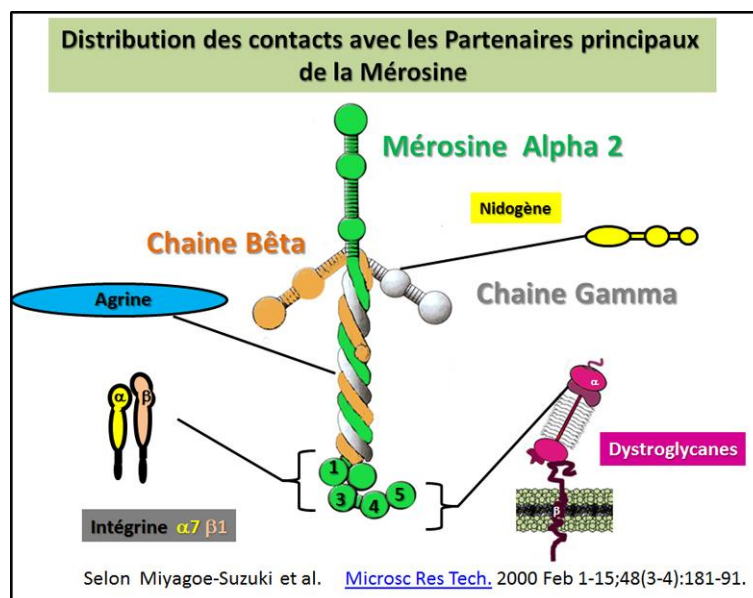
Schéma des partenaires.

Par ailleurs on rapporte une [carence partielle de la Mérosine](#) chez un patient avec myopathie ressemblant à une Myosite à inclusions. En 2001, un [épissage d'exon au niveau de la séquence de la Mérosine](#) se traduit par **une mutation non-sens** est figure comme un nouveau cas d'altération de cette protéine. C'est ainsi qu'une [revue fait de nouveau la mise à jour](#) des altérations de la Mérosine en rapport avec le large spectre des phénotypes rencontrés sur une large série de cas. Ainsi les cas de [déficits primaires en Mérosine](#) se multiplient comme l'indique ce nouveau rapport.

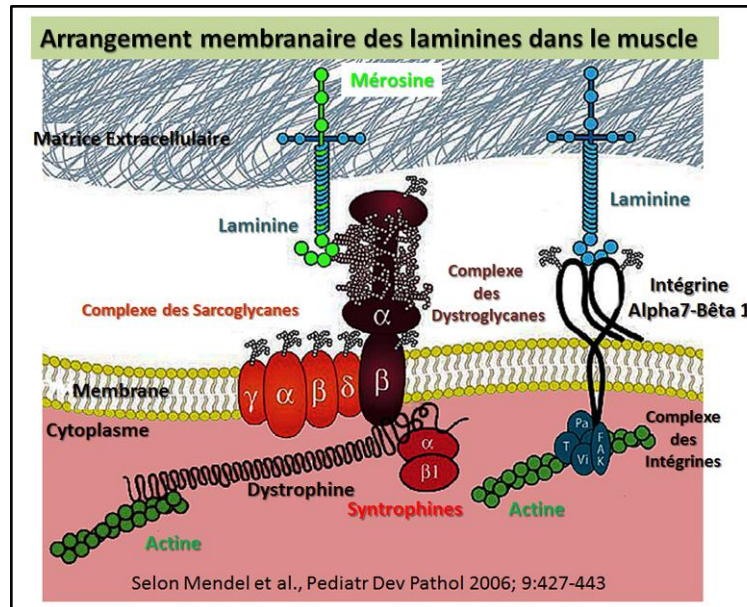
En 2002 une étude fait la découverte de l'existence d'une [Dystrophie musculaire spontanée provoquée](#) par une **insertion d'un rétrotransposon** dans le gène codant pour la LAMA2 chez la souris. Le déficient autosomique récessif connu sous le sigle ([MDC1A, MIM # 156225](#)) correspond à la pathologie entraînée par un déficit en Mérosine. Une [carence en Mérosine](#) s'accompagne s'une neuropathie avec Hypermyélinisation, une arriération mentale et une épilepsie, tels sont les **symptômes rencontrés chez une jeune fille** âgée de 19 ans. **En 2003**, une étude clinique et moléculaire sur la [dystrophie musculaire congénitale](#) avec la présence de la laminine alpha 2 (LAMA2) en déficit partiel. Un rapport sur une [dystrophie musculaire congénitale sévère chez une famille mexicaine](#) avec une nouvelle mutation non-sens (R2578X) dans le gène alpha-2 de la laminine. Cas d'une Dystrophie musculaire [spontanée provoquée par une insertion d'un rétrotransposon](#) dans le gène de la chaîne alpha 2 de la laminine chez la souris.

En 2004, il est observé une [perte de l'intégrité de la membrane basale](#) dans la dystrophie musculaire relative à une déficiente en laminine. Un nouveau [cas unique de dystrophie musculaire congénitale](#) est rapporté chez un jeune patient avec un impact qui semble concerner le taux de glycosylation du Dystroglycane. Une [nouvelle mutation sur la LAMA2](#) provoque chez une jeune fille une faible perte de fonction de cette protéine. Un **Traitement** est [proposé en cas de déficience en Mérosine](#), il s'agit de mettre en place une **inhibition de l'apoptose** ce qui permet d'améliorer les résultats dans un modèle de dystrophie musculaire congénitale.

Un année plus tard il est rapporté que dans les Muscles malades qui manquent soit de la Dystrophine soit **de la LAMA2** il apparaît que [la composition et la prolifération des populations de cellules mononucléaires](#) sont également altérées. En cas d'**absence de la LAMA2** il est mentionné que l'infertilité masculine peut-être corrigée par [la sur-expression de la LAMA1](#). Une [carence en Mérosine diminue l'activité de l'acétylcholinestérase](#) dans le thymus de la **souris déficiente en Mérosine**. Un bilan sur le **diagnostic prénatal de la déficience en Mérosine** est disponible avec [un regroupement des données](#) venant de **5 centres internationaux**. L'analyse du gène **LAMA2** permet de réunir [l'existence de nouvelles mutations](#), les avancées sur le **diagnostic prénatal**, et l'origine des divers paramètres conduisant à un **effet fondateur de cette altération**.



En 2006, encore de [nouvelles mutations relatives à la Mérosine](#) sont découvertes comme responsables d'un phénotype sévère cette dystrophie musculaire congénitale dans deux familles tunisiennes. Un nouveau bilan sur les dystrophies musculaires congénitales [résume les avancées récentes](#) et les perspectives moléculaires. Dans un schéma récapitulatif il est montré aussi bien l'association des laminines avec le Dystroglycane alpha qu'avec les Intégrines.

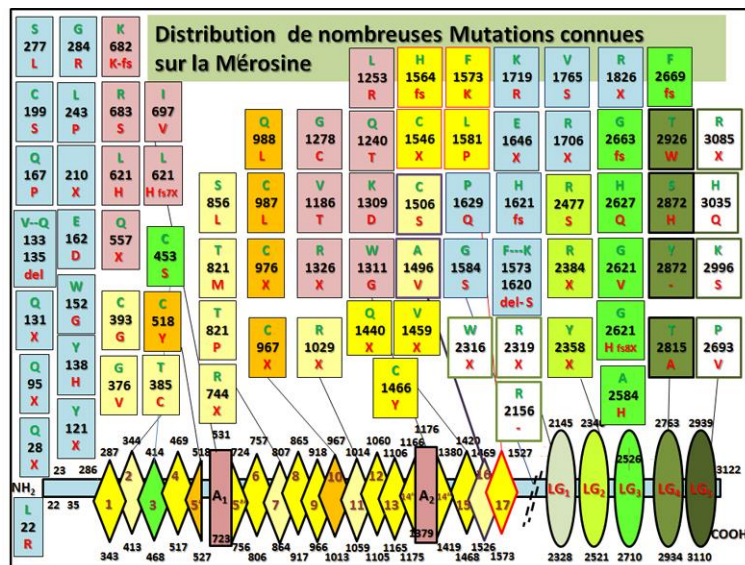


En 2007, un [nouveau cas de LAMA2 mutée](#) est rapporté. Puis une nouvelle [mutation due à un épissage spécifique](#) dans le **gène LAMA2** entraîne un saut d'exon et provoque une diminution significative des taux d'ARNm. En 2008, encore une mutation ponctuelle dans un [domaine LN de la LAMA2 provoque la dystrophie musculaire](#) et une absence de myélinisation périphérique. Des altérations au niveau de la [maturation des ARNm codant pour la Mérosine](#) génèrent une **carence complète de la LAMA2** et une dystrophie musculaire congénitale sévère. Une revue fait le résumé sur les connaissances [en 2008 sur la déficience en Mérosine](#) sous le terme de **Dystrophie musculaire congénitale de type 1A**. L'analyse du gène LAMA2 bénéficie d'une compilation des données sur d'une [cohorte de 26 patients atteints de MDC1A](#). Une approche [thérapeutique propose diverses drogues](#) pour réaliser une Trans lecture de codons d'arrêt prématurés sur le gène codant pour la Mérosine et cela conduit à la stabilisation des ARNm codant pour la chaîne de Laminine alpha2 dans les myotubes.

En 2009, la Description d'un **nouveau type de dystrophie musculaire congénitale avec déficience en Mérosine** et avec une polymicrogyrie occipitale, des symptômes d'épilepsie et une régression psychomotrice associé avec une mutation stop dans le gène de la LAMA2.

En 2010, il est montré que l'[absence de Mérosine augmente la densité de zone riche en lipide](#) (lipid raft) autour des dimères de récepteur à l'acétylcholine. Cependant il existe aussi [des variations de séquence](#) dans le **gène de la LAMA2** dont la modulation agit en cis sur les éléments régulateurs de la structure secondaire de l'ARN. Puis une première étude fait mention [chez une famille chinoise](#) de la distribution fréquente de ce type de **dystrophie musculaire congénitale de type 1A**. On rapporte alors une [corrélation génotype-phénotype](#) chez une large population de patients avec **des mutations au sein de la LAMA2**.

Un nouvel **axe de thérapie** est alors proposé en favorisant la [surexpression transgénique de l'intégrine \$\alpha 7\$](#) permet de réduire la pathologie musculaire chez la souris déficiente en Mérosine. Une **alternative aux approches thérapeutiques** déjà proposées est de provoquer une [inhibition ciblée du clivage enzymatique](#) de la LAMA2 ce qui permet d'améliorer la morphologie musculaire chez une souris modèle de la pathologie de type MDC1A. Des mutations dans les gènes et LAMA2 et CAPN3 associés à des [hétérogénéités génétiques et phénotypiques](#) sont rapportées chez une seule famille consanguine impliquant à la fois les dystrophies musculaires congénitales et progressives. Une **nouvelle approche thérapeutique est envisagée** et présentée en utilisant la **Doxycycline** ([voir formule](#)), semble [améliorer la pathologie](#) nerveuse périphérique et la différenciation aberrante des cellules de Schwann chez la **souris déficiente en Mérosine**.



Pour tenter de montrer la grande variété de mutations actuellement trouvées dans le **gène de la Mérosine**, une distribution des résidus identifiés mutés figure sur le portrait-robot dans une compilation qui se trouve en perpétuelle évolution. On remarque une forte concentration dans la région N-terminales LN. Notons cependant que seules des résidus mutés de la Mérosine sont ici présentés, et que seule une représentation des divers exons codant pour la protéine est susceptible de donner une image complète du nombre total d'altérations actuellement connues.

Une revue fait le point sur les avancées quant à l'[hétérogénéité clinique et pathologique](#) de la **carence totale et/ou partielle en Mérosine**. De plus la [caractérisation clinique et moléculaire](#) de dystrophie des ceintures musculaire due à des mutations de la Mérosine est mise à jour dans l'article en référence.. Chez un [patient avec une carence partielle en Mérosine](#) due à **des mutations** dans le gène codant pour la **LAMA2** montre des défauts de type **Cardiomyopathie dilatée** avec des défauts de conduction au niveau de son cœur. Par ailleurs il va être observé une gravité variable de cette maladie dans les familles arabes, soudanaises et saoudiennes corrélée avec une LAMA2 mutée (voir détails dans l'[article indiqué](#)).

Avancées récentes depuis 2012

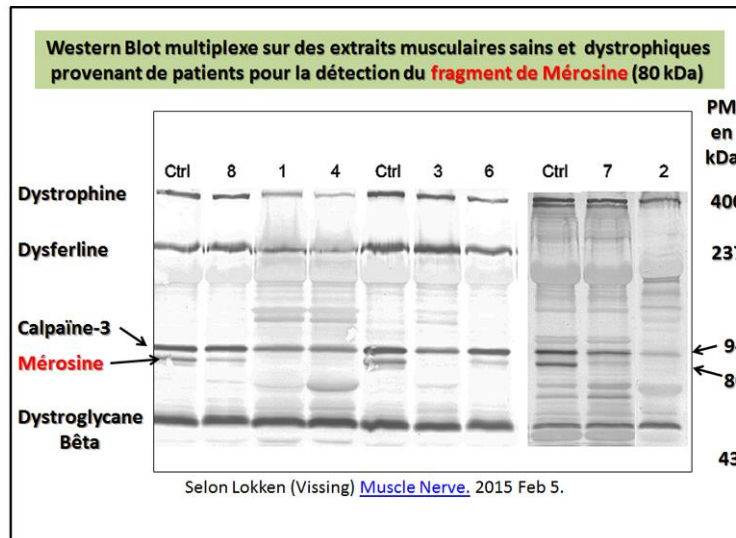
Sous le terme de protéines en connexion avec la matrice extracellulaire comme les laminines, et les collagènes mais également les intégrines et la Dystrophine une revue donne les axes de

thérapie envisageables, aux vues des connaissances actuelles, pour [traiter les divers cas de pathologies musculaires](#). On va ensuite observer chez [des souris déficiente en Mérosine](#) (absence de Laminine-2, lignée Lama2dy, il va être mis en évidence un déficit dans le muscle et dans le nerf pour une perte de l'activité de l'entité baptisée d'une part « PRiMA-linked acetylcholinesterase (=»[Proline-rich membrane anchor 1](#)» associée à l'acetylcholinesterase =[AChE](#)) et d'autre part « butyrylcholinesterase (=»[BuChE](#)) ». Un [nouveau travail](#), fait mention d'une activation des facteurs Rac1 et Cdc42 par la Mérosine, (Laminine humaine de type 2) associée à l'activation de l'Intégrine. Ce processus est sous la dépendance de voie de signalisation cellulaire PKC δ / FAK (voir fiches correspondantes dans l'onglet « En savoir plus » du Réseau MIR). Cela constitue dans la cellule un système médiateur de propagation pour la formation des lamellipodes dans les cellules PC12. Un autre [travail récent](#), donne un descriptif précis de l'effet du motif DLTIDDSYWYRI, appartenant à la structure primaire de la chaîne alpha2 de la Laminine humaine, et confirme son importance dans l'ostéo-intégration implantaire. Un traitement à la Prednisone semble augmenter le taux de Laminine Alpha 2 et d'Intégrine Alpha 7 comme cela est rapporté en détails dans l'article en référence (études [chez le chien GRMD: modèle animal déficient en Dystrophine](#)).

En 2012, les connaissances s'affinent quant à l'[identification de séquences adhésives](#) dans région N-terminale de la Mérosine. Une [recherche démontre l'implication suite](#) à une ischémie d'une interférence entre le phénomène d'inflammation et l'expression de la Laminine. Cela implique un remodelage des protéines de la matrice extracellulaire. Une **nouvelle mutation** d'un [site d'épissage du gène codant pour la LAMA2](#) au niveau de la **partie centrale de la Mérosine**, est impliquée dans une grave dystrophie musculaire conduisant à une croissance anormale chez le poisson zèbre.

En 2013, il est explorée une nouvelle thérapie consistant en une administration systémique de cellules stromales mésenchymateuses humaines associées à l'IGF-1 ce qui améliore [la récupération fonctionnelle dans le muscle](#) chez la souris déficiente en Mérosine. Une [nouvelle tentative d'approche thérapeutique](#) reprend l'axe de la lutte contre l'apoptose. Cette approche combinatoire pour le traitement de la pathologie MDC1A semble déclencher une amélioration significative du muscle. Un [nouveau rapport sur un cas pathologie MDC1A](#) fait apparaître un codon stop au niveau du résidu Arg2383X stop. Un travail utilise [des cellules myogéniques immortalisées](#) provenant de **patients atteints de Dystrophie MDC1A** et cela permet de mieux cerner le rôle de l'activation aberrante des caspases la pathogénèse.

En 2014, une analyse sur la densité des régions riches en lipides (Lipid raft) [au niveau de la distribution de la phosphatase alcaline](#) ne semble pas affectée au niveau du Foie chez la souris déficiente en Mérosine. Une [nouvelle analyse sur les mutations de la Mérosine](#) fait état des difficultés de diagnostics en raison de la neuropathie périphérique associée. La protéine de la matrice extracellulaire, la Mérosine, est capable de [réguler la maturation et la fonction](#) de la **barrière hémato-encéphalique**. Des niveaux de créatine kinase élevées (CK) et des changements au niveau de la matière blanche du cerveau permettent une [aide à la définition du spectre clinique et génétique des cas de carences en Mérosine](#). Analyse [des mutations de la LAMA2](#) dans la dystrophie musculaire de l'adulte avec Leucoencéphalopathie. Ce nouveau travail rapporte un cas d'un [phénotype atypique chez deux patients](#) présentant une expression résiduelle de Mérosine.



En 2015, apparaît une nouvelle génération de séquençage avec [identification d'une nouvelle suppression intra génique](#) du gène LAMA2 chez un patient MCD1A. Un travail rapporte les [Résultats d'une étude pilote de deux ans](#) sur des cliniques liées à l'absence de Mérosine et de Collagène VI. On rapporte un cas de [Dystrophie musculaire congénitale liée à une déficience en Mérosine](#) qui est compliqué par un syndrome de West. Cette nouvelle [étude démontre un large spectre clinique de la dystrophie musculaire](#) liée à une **carence en LAMA2** et sa prévalence dans une cohorte de patient atteints de dystrophie des ceintures de type 2 (LGMD2). Cela pourrait indiquer dans l'avenir une classification de la déficience en Mérosine comme une dystrophie des ceintures. Cette étude montre l'importance du dépistage en immunofluorescence (utilisant l'anticorps NCL-Mérosine obtenu chez Novocastra) mais aussi des anticorps dirigé contre les zones N-terminale et C-terminale de la Mérosine et pour plus particulièrement en utilisant la technique du Western Blot l'anticorps qui détecte un fragment de dégradation fréquent de la Mérosine avec un PM d'environ 80 kDa (MAB1922 de chez Millipore). Une illustration présentée ci-contre montre le Western Blot Multiplex avec en particulier l'absence de Mérosine chez les patients suspectés de déficience en Mérosine.

Le développement de [micro ARN comme la miR-29](#) semble être une clé possible pour réguler l'expression de la Mérosine (Cas particulier de [Épendymome](#) qui est une tumeur qui provient de l' [épendyme](#) , voir détails et illustrations dans la référence indiquée). Chez la **souris déficiente en Laminine Alpha-2** une [absence d'intégrine Alpha7](#) n'aggrave pas l'état du muscle malade.

Toujours en 2015, ne nouvelle dystrophie musculaire congénitale à déficit en mérosine est découverte avec une [nouvelle mutation homozygote dans le gène de la laminine-2](#) qui concerne le résidu Glycine 2621 (Gly2621Val) mais également un variant (Gly 2621His fs8 stop), qui se traduit par un remplacement des 502 résidus C-terminaux par seulement 7 résidus. Une étude rapporte une [dystrophie musculaire liée à la carence en LAMA2](#) ce qui se traduit par une imitation les maladies liées à Emery-Dreifuss et au collagène VI. Il s'agit de 4 cas distinct Le premier d'origine Turque présente la mutation (Glu 1646X) le second d'origine algérienne possède la mutation (Arg 744X) tandis que les 2 derniers d'origine Portugaise présentent respectivement les altérations suivantes (Leu 621His fs7X) et (Thr 821Pro) comme

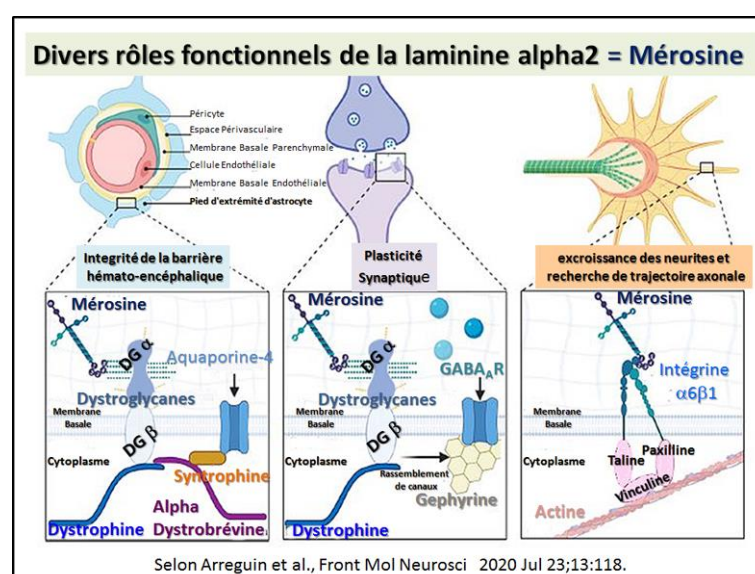
cela est incorporé dans le protrait robot de la LAMA2 incluant les mutations actuellement connues.

En 2016, c'est l'analyse [génétique clinique et moléculaire d'une famille avec dystrophie musculaire LAMA2 tardive](#) qui fait l'objet de cette étude. En fait cette étude porte sur le phénotype et le génotype observé chez une famille dite LAMA2-MD se manifestant par une pathologie similaire à une dystrophie musculaire des ceintures (LGMD). On observe alors chez le père une grosse perte des exons 36à65 du gène LAMA2, tandis que la mère possède une mutation (Cys453Ser) identifié sur le gène de la LAMA2.

En 2017, un **travail original** indique des [résultats cliniques et de neuro-imagerie chez deux frères](#) présentant une pathologie de type due à des mutations sur la LAMA2. La technique de myographie par impédance électrique (EIM) est une technique électrophysiologique non invasive qui caractérise propriétés musculaires grâce à la bioimpédance. L'application de cette technologie permet **de comparer** chez les personnes atteintes une **pathologie liée à une altération en collagène 6** versus une dystrophie musculaire congénitale reliée à une **altération de la LAMA2**. C'est ici une [analyse transversale avec un recul de 2 ans](#).

Des résultats de l'[IRM musculaire chez une fille d'un an atteinte d'une dystrophie musculaire congénitale de type 1A](#) déficient en mérosine due à une **mutation LAMA2** est ici rapportée. Il y a eu alors un séquençage qui démontre l'existence d'une mutation hétérozygote de décalage de trame dans le gène LAMA2, consistant en une délétion d'AG aux nucléotides 2049-2050 (LAMA2 c.2049_2050delAG).

En 2020, cette revue rapporte que les mutations du gène LAMA2 affectent la production de la sous-unité $\alpha 2$ de la laminine-211 (= **mérosine**) et entraînent une déficience partielle ou complète de la laminine-211. [La revue porte sur les dystrophies liées à des phénotypes cliniques relatifs à la protéine LAMA2](#);, en rapport avec des biomarqueurs de la maladie et en relation avec une préparation aux essais cliniques. En effet l'existence de plusieurs modèles animaux pour les LAMA2-RD a contribué à faire progresser notre compréhension del 'impact de la déficience de cette protéine dans le muscle.



Le sujet de cette revue concerne la dysfonction cérébrale dans la dystrophie musculaire congénitale liée à LAMA2. Il y est indiqué l'ensemble des leçons tirées de rapports de cas

humains et de modèles de souris. Il s'agit de la [dystrophie musculaire congénitale \(CMD\) liée au gène de la laminine \$\alpha 2\$ \(LAMA2\)](#) qui a été distinguée par une anomalie du système nerveux central (SNC) – des signaux de substance blanche aberrants par IRM – lors de sa première description dans les années 1990. Un ensemble de connaissances acquises depuis cette date figurent dans la revue en référence. Un schéma issu de l'article en référence résume la situation. Les divers rôles fonctionnels de la laminine $\alpha 2$ dans d'autres zones du système nerveux central (SNC) y sont rapportés. On y trouve une participation à l'intégrité de la barrière hématoencéphalique qui est régulée par l'expression de LAMA2. L'encart illustre l'interaction de la laminine avec le dystroglycane, ce qui aide à regrouper les canaux d'aquaporine-4 au niveau des extrémités astrocytaires de la barrière. Il y a la présence de la laminine $\alpha 2$ qui influence à long terme la plasticité synaptique. L'encart illustre l'interaction de la laminine avec le dystroglycane, qui contribue à la médiation de l'agrégation des récepteurs GABA_A au niveau des synapses inhibitrices. Il existe aussi pour l'excroissance des neurites et la recherche de trajectoire axonale qui sont influencées par les laminines contenant $\alpha 2$. L'encart illustre l'interaction de la laminine avec l'intégrine $\alpha 6\beta 1$ dans les cônes de croissance neuronale, ce qui aide pour coupler la matrice extracellulaire (ECM) et le cytosquelette d'actine au fur et à mesure que les cônes de croissance s'étendent. Le schéma est présenté ci-contre

En 2021, selon cet article une [mutation mosaïque du gène LAMA2 est nouvellement détectée dans un cas de dystrophie musculaire congénitale déficiente en mérosine](#). La dystrophie musculaire congénitale par déficit en mérosine est l'une des formes les plus courantes de dystrophie musculaire congénitale. Cette maladie est due à une déficience primaire ou à une forme fonctionnellement inactive de la protéine mérosine dans le tissu musculaire. Le type d'hérédité de cette maladie est autosomique récessif. Les variantes de novo avec ce type d'hérédité sont rares, et il est tout à fait possible que la variante de novo cache une forme mosaïque chez le parent d'un enfant atteint. **Il est présenté une famille de naissance avec deux enfants atteints qui ont hérité d'un variant pathogène non décrit précédemment c.1755del de leur mère et d'un variant pathogène décrit précédemment c.9253C > T dans le gène LAMA2 de leur père en mosaïque.** L'analyse des mutations du gène LAMA2 a été réalisée par séquençage parallèle de masse et séquençage direct de l'ADN génomique.

En 2022, cette étude montre [le séquençage de l'exome entier a permis d'identifier une nouvelle variante de LAMA2 causant une dystrophie musculaire congénitale déficiente en mérosine chez un patient souffrant de cardiomyopathie et d'un comportement semblable à l'autisme](#). La dystrophie musculaire liée à LAMA2 est causée par des variants pathogènes du gène LAMA2, codant pour la chaîne de laminine $\alpha 2$, un composant de la protéine de la matrice extracellulaire du muscle squelettique, la laminine- $\alpha 2\beta 1\gamma 1$. Il est procédé à un examen clinique et à une analyse génétique moléculaire chez un patient atteint d'une maladie génétique congénitale (CMD) et d'un phénotype semblable à celui de l'autisme. Il fut effectué un séquençage de l'exome entier (WES) pour trouver l'étiologie génétique possible de la DMC chez un patient iranien non consanguin. La pathogénicité des variantes a été évaluée à l'aide de divers outils bioinformatiques. Les lignes directrices de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ont été utilisées pour interpréter la variante et le séquençage Sanger chez la patiente et sa famille a été appliqué pour confirmer la variante. **Les résultats du WES ont montré un nouveau variant homozygote à décalage de trame (p.Tyr1313LeufsTer4) dans le gène LAMA2 conduisant au phénotype CMD.** Ce variant

réside dans une région hautement conservée et s'est avéré coségrégatif dans la famille. Il remplit les critères de pathogénicité. Il est identifié avec succès un nouveau variant pathogène de LAMA2 chez un patient iranien souffrant de CMD et d'autisme en utilisant le WES. L'identification de la variante pathogène dans les troubles autosomiques récessifs tels que le CMD peut être utile pour le conseil génétique, le diagnostic prénatal et la prédiction du pronostic de la maladie.

Par ailleurs une récente [revue propose des données Biochimique sur la protéine , Mérosine.](#) Le terme "mérosine" désigne collectivement un groupe de laminines qui partagent la sous-unité alpha2 codée par le gène LAMA2. Les laminines sont une famille de glycoprotéines de haut poids moléculaire qui jouent le rôle de composants de la matrice extracellulaire de la membrane basale structurelle. Ce sont des hétérotrimères composés de chaînes polypeptidiques alpha, bêta et gamma homologues. **Individuellement, ces chaînes ont une organisation distincte des domaines structuraux et peuvent présenter des activités biologiques, notamment l'auto-assemblage et l'interaction avec les protéines.** La sous-unité alpha2 est présente dans la laminine 2 (mérosine) et la laminine 4 (s-mérosine), deux types de laminine qui jouent un rôle essentiel dans les muscles squelettiques.

En 2023, Plus récemment une étude [montre l'augmentation de la régulation de la LAMA1 humaine induite par CRISPRa ce qui compense la déficience de la LAMA2 dans la dystrophie musculaire congénitale déficiente en mérosine.](#) Dans cette étude, il est évalué la faisabilité de la régulation à la hausse de la LAMA1 humaine en tant que stratégie thérapeutique potentielle pour les personnes atteintes de MDC1A, indépendamment de leurs mutations. Il fut émis l'hypothèse que la régulation à la hausse de la LAMA1 humaine par CRISPRa compenserait l'absence de LAMA2 et remédierait aux anomalies cellulaires dans les fibroblastes MDC1A. Des analyses transcriptomiques globales et d'enrichissement de voies des fibroblastes prélevés chez des individus porteurs de mutations pathogènes de la LAMA2, par rapport à des témoins sains, ont indiqué une expression plus élevée de transcrits codant pour des protéines qui contribuent à la cicatrisation des plaies, notamment le facteur de croissance transformant- β (TGF- β) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF). **Ces résultats ont été confirmés par des essais de cicatrisation indiquant que les fibroblastes MDC1A migraient significativement plus rapidement que les contrôles. Par la suite, nous avons traité les fibroblastes MDC1A avec Sa dCas9-2XVP64 et des ARNg ciblant le promoteur de la LAMA1.** Il fut observé une forte expression de LAMA1, accompagnée d'une diminution significative de la migration cellulaire et de l'expression de FGFR2, TGF- β 2 et ACTA2, qui sont impliqués dans le mécanisme de cicatrisation des plaies dans les fibroblastes MDC1A. Collectivement, nos données suggèrent que l'augmentation de la LAMA1 par CRISPRa pourrait être une approche thérapeutique réalisable et indépendante de la mutation pour la MDC1A. Cette stratégie pourrait être adaptée à d'autres maladies neuromusculaires et à des conditions héréditaires dans lesquelles des mécanismes compensatoires puissants ont été identifiés.

En conclusion

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

A) **La Mérosine** 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 : MEROSIN = LAMININ, ALPHA-2; [LAMA2](#)

Pathologies associées: MUSCULAR DYSTROPHY, CONGENITAL MEROSIN-DEFICIENT, 1A; [MDC1A](#)