

Sarcoglycane (Epsilon)

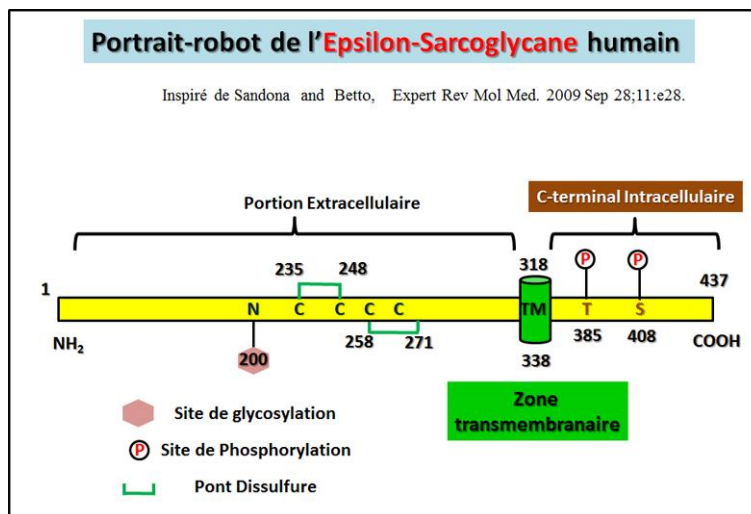
INTRODUCTION

Parmi les Sarcoglycanes au nombre total de 6 actuellement qui sont toutes des glycoprotéines situées au sein du Sarcolemme, les premières identifiées le furent en 1989 avec les [travaux pionniers](#) du groupe de Campbell, Plus tard avec un poids moléculaire de 50 kDa une autre protéine fut découverte comme appartenant à cette famille dite des Sarcoglycanes.

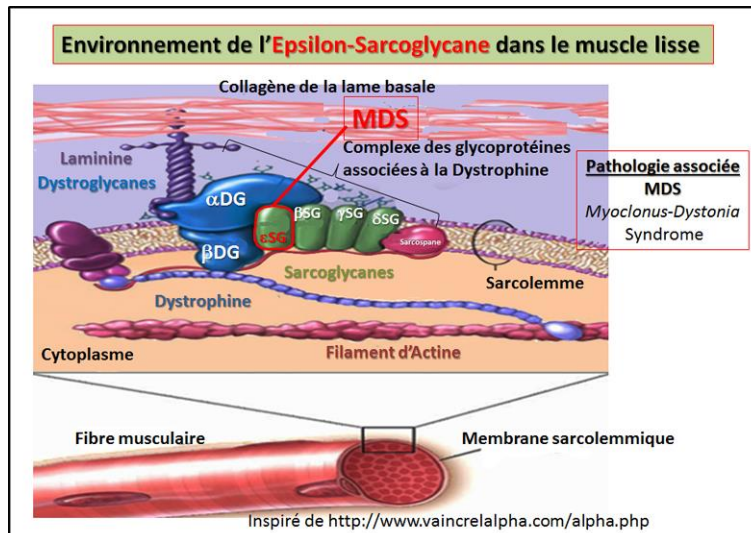
L'Epsilon-Sarcoglycane

Tableau récapitulatif des séquences de la forme Epsilon Sarcoglycane				
Sarcoglycanes	PM	mRNA	Locus	Site d'Expression
Epsilon	47 kDa	1,5 kb	7q21	Muscle Lisse

Cette glycoprotéine transmembranaire possède également comme la plupart des autres Sarcoglycane au moins 1 site de glycosylation. Dans le tableau suivant on trouvera toutes les informations sur sa séquence primaire et pour plus de détails encore on consultera le lien SwissProt suivant : [O43556](#) .



Identifiée comme une protéine de 50 kDa qui possède **60% d'homologie** avec l' **Alpha-Sarcoglycane**, cette entité semblerait plus spécifique des tissus autres que le muscle squelettique. En fait c'est un **Sarcoglycane analogue à l' Alpha-Sarcoglycane mais spécifique du muscle lisse**. Le portrait-robot de l' **Epsilon-Sarcoglycane** montre une séquence transmembranaire et la protéine possède son extrémité C-terminale située du côté cytoplasmique de la fibre musculaire. Cette structure présente des sites de phosphorylations (Ser408) et (Thr385) et de glycosylation (Asn200) ainsi que 2 ponts dissulfures (C235-C248) et (C258-C271) colorés en vert comme illustré ci-contre.



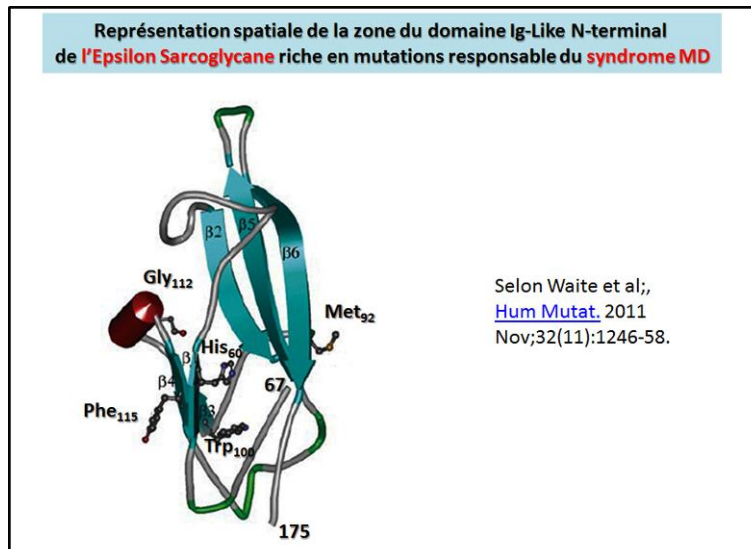
Avec les autres Sarcoglycane, l'Epsilon Sarcoglycane est ancré à la membrane cytoplasmique du muscle squelettique et va se trouver exposée dans la matrice extracellulaire avec pour environnement les autres Sarcoglycane mais aussi les Dystroglycane. Un schéma récapitulatif de l'ensemble Dystrophine et glycoprotéines associées est repris du site AFM dédié plus particulièrement à la présence du Sarcospane et se présente ci-contre, avec d'indiqué son ancrage membranaire et sa potentielle glycosylation dans la zone extracellulaire.

La déficience en epsilon Sarcoglycane se trouve corrélée à [diverses mutations](#) avec parfois des combinaisons avec des gènes impliqués dans [plusieurs dystonies](#). Mais progressivement les mutations trouvées sur l'épsilon Sarcoglycane sont associées aux syndromes rencontrés dans la dystonie dite [Myoclonus-Dystonia](#) (=syndrome de Myoclonies-Dystonie= MDS).

En 2008 c'est une nouvelle forme [de mutation qui est détectée au sein de la séquence de l'Epsilon-Sarcoglycane](#) dans l'analyse d'une famille chinoise atteinte du syndrome de Myoclonies-Dystonie.

Avancées depuis 2011

Ainsi une nouvelle étude [\(sept 2011\) démontre](#) au niveau du muscle cardiaque, qu'une déficience conjointe pour les formes Alpha et Epsilon –Sarcoglycane provoquait la **perte de la cohésion du complexe** des protéines autour de la Dystrophine.



En 2011 une [micro délétion familiale est rapporté pour le locus 7q21.3](#) impliquant et entraînant une myoclonie/dystonie liée à la forme Epsilon du Sarcoglycane est susceptible de provoquer des **troubles cognitifs, et de la psychose**. Des [troubles psychiatriques, et une dystonie/myoclonie](#), est en relation avec une **altération du gène codant pour la forme Epsilon-Sarcoglycane** comme le démontre cette revue systématique. Une **mutation sur l'Epsilon-Sarcoglycane (résidu M68T = mutation analogue chez l'homme à la position c.275T>C, p.M92T)** est associée au syndrome de myoclonie/dystonie et affecte le trafic cellulaire chez la souris, ce qui conduit à déduire un **rôle pathophysiologique** à cette protéine. De manière intéressante cette analyse révèle que par analogie avec la structure de l'Alpha-Dystroglycane on pouvait définir au sein de la structure de l'Epsilon Sarcoglycane une structure dite « domaine Ig-like » qui va se révéler comme étant une zone riche en mutations qui ont été associées avec un syndrome de Myoclonies Dystonie. En particulier des résidus tels His 60, Met92, Trp 100, Gly112 et Phe 115. Cet ensemble et la distribution spatiale de ces mutations est indiquée dans l'illustration ci-contre directement issue du travail en référence.

Cet autre travail rapporte les effets de la [stimulation cérébrale profonde au niveau du Pallidum](#) (Formation grise interne du noyau lenticulaire du cerveau) sur les symptômes psychiatriques de la myoclonie/dystonie provoquée par **des mutations sur l'Epsilon Sarcoglycane (SGCE)**.

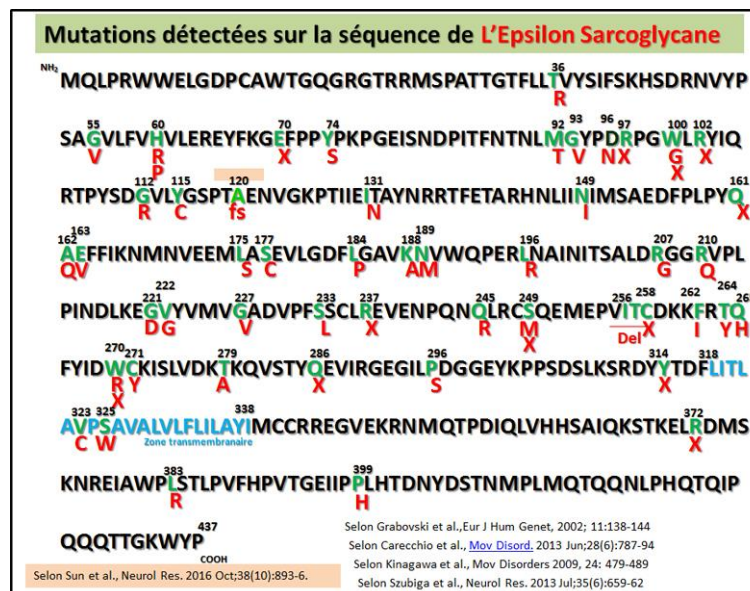
En 2012, une **nouvelle mutation** sur le gène SGCE ([c.386T>C \[p.I129T\]](#)) est responsable d'une myoclonie/dystonie chez une famille avec un phénotype inhabituel. Dans ce travail on rapporte également un nouveau type de polymorphisme dans ce gène ([c.305G>A and IVS3+15G>A]).

Puis en 2013, une autre mutation conservée sur le gène de SGCE ([D96N](#)) est découverte chez 3 patients **sans rapport avec le phénotype classique du syndrome de myoclonie/dystonie**. Une mutation ponctuelle ([R237X](#)) sur la séquence de l'Epsilon-Sarcoglycane induit un syndrome de myoclonie/dystonie chez une famille chinoise. Une meilleure [définition du gène codant pour l'Epsilon-Sarcoglycane](#) permet de définir la signature phénotypique pour un syndrome de Myoclonies/Dystonie. Ce travail présente une réévaluation des critères de tests génétiques à considérer.

En 2014, une étude permet de faire un bilan sur la relation entre une mutation au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane ([c.372delG ; \[p.Lys125SerfsX7\]](#)) et le syndrome Myoclonies/dystonie chez une nouvelle famille. Un patient asiatique avec une Myoclonie/Dystonie (DYT11) est rapporté suite à une réponse à la stimulation cérébrale profonde du *Pallidum internus*. L'analyse révèle au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane une mutation au niveau de l'intron n°2 ([c.233-1G>A](#)).

Les caractéristiques neurophysiologiques [du syndrome Myoclonies/Dystonie](#) et la différenciation avec d'autres dystonies sont analysées **dans le travail en référence**. Un patient présentant un [syndrome de Myoclonies-Dystonie](#) est particulièrement étudié dans ce travail car il se révèle comme ne possédant **pas de mutation au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane**. Le tableau N°4 de l'article en référence permet de disposer d'un bilan des patients déjà connu comme n'ayant ou n'ayant pas de mutation au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane et présentant cependant un syndrome de Myoclonies-Dystonie Il existe suite à cette nouvelle analyse la possibilité pour un autre cas dans la littérature pour une stimulation bilatérale du palladium d'observer un [syndrome de Myoclonies/Dystonie](#) avec cependant une **détection négative** pour une mutation au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane. Mais il existe aussi un travail sur une nouvelle mutation du gène codant pour l'Epsilon-Sarcoglycane ([niveau exon 5, c.639 dup T](#)) avec des symptômes cliniques variables est rapportée dans le travail en référence.

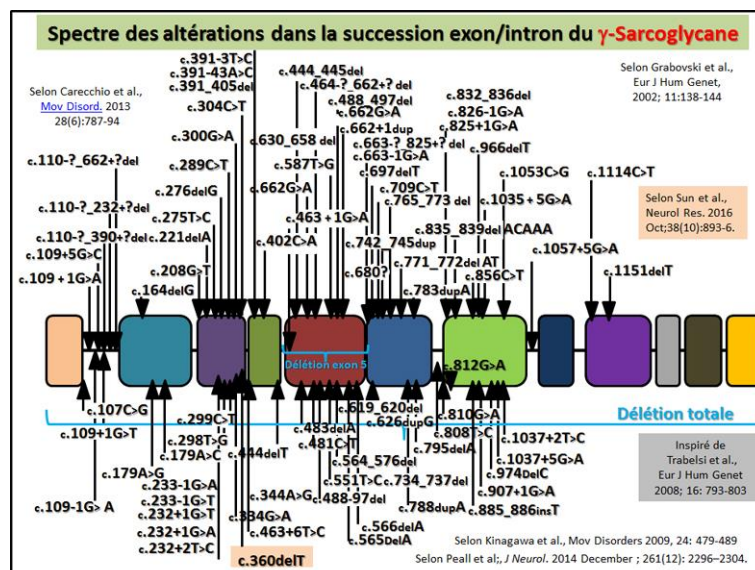
En 2015, c'est un nouveau cas familial japonais sur le syndrome de Myoclonies-dystonie avec une mutation d'épissage ([c.109 + 1 G > T](#)).au niveau du SGCE. Les [troubles psychiatriques, le syndrome de Myoclonies Dystonie et les mutations au sein du SGCE](#): une étude internationale qui est présentée en détail dans le travail en référence.



Parfois donc une altération sur le gène complet de l'Epsilon Sarcoglycane se traduit par une absence totale de la protéine. Cependant une illustration, compilant l'ensemble des mutations connues sur l'Epsilon Sarcoglycane, permet de visualiser sur la séquence primaire de cette protéine les localisations précises des résidus altérés.

Durant l'année 2016, la progression des [caractéristiques neuropsychiatriques et cognitives](#) dues à une délétion des exons 2 à 5 dans le gène Epsilon-Sarcoglycane: est clairement présentée dans un rapport sur un cas particulier présenté dans l'article en référence.

Un nouveau bilan sur des patients [avec et sans mutation au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane](#) en rapport avec une atteinte du syndrome de Myoclonies-Dystonie chez ces patients est disponible dans l'article en référence. Plus généralement les [aspects génétiques du syndrome de Myoclonies-Dystonie \(MDS\)](#) figurent dans le travail indiqué ici. Cette revue indique que si des mutations dans le gène codant pour l'Epsilon-Sarcoglycane (SGCE, DYT11) localisé sur le chromosome 7q21q31 et représentent la cause génétique majeure du syndrome MD dans certaines populations, il existe d'autres mutations dans deux gènes (DRD2 et DYT1), mais également un second locus qui a été rapportée chez une grande famille atteinte du syndrome MD (DYT 15, 18p11), dont le gène n'a pas encore été identifié.



La séquence primaire est actuellement totalement connue et on trouve des données sur [l'arrangement du gène codant pour l' Epsilon-Sarcoglycane](#) en consultant le lien suivant avec les données précises sur les 11 exons correspondant. Une reprise de l'ensemble exon/intron du gène codant pour l'Epsilon Sarcoglycane permet de dresser le spectre total des altérations concernant la traduction de cette protéine et un schéma récapitulatif est présenté ci-contre avec les diverses références qui ont permis d'en établir le profil.

Toujours en 2016, ce travail reprends les données sur forme Epsilon du Sarcoglycane fait bien partie du complexe des protéines associées à la dystrophine associée dans le cerveau et une altération de cette protéine [conduit aussi bien à une Dystonie Myoclonus qu'à une Dystrophie musculaire.](#)

Une **étude plus poussée sur la pathologie référencée comme « Myoclonus-dystonia »** semble indiquer au vue de 5 cas précis originaires d'inde que cela demeure une maladie dont l'étendue est sous-estimée. Ainsi, un diagnostic de dystonie Myoclonique devrait être considéré chez des patients cognitivement normaux avec début précoce d'une Myoclonie (au repos et / ou en action) avec ou sans dystonie et avec ou sans troubles psychiatriques. Ils devraient être testé pour [les mutations au niveau de l'Epsilon Sarcoglycane \(SGCE\)](#), même si les antécédents familiaux sont absents.

Cette étude porte sur **une atteinte dite “ Myoclonus “ activée par la parole** et imitant le bégaiement chez un patient atteint de syndrome de Myoclonus-Dystonie (MDS= Dystonie Myoclonique Sporadique). L'étude rapportée ici indique que dans une pathologie MDS chez une [grande famille avec une suppression dans l'exon 7 de SGCE](#), six des 9 patients affectés ont présenté un myoclonus laryngé affectant la parole et se trouve décrit comme «des sauts discrets non rythmiques dans la voix ».

Un autre rapport **de trois cas spécifiques et un examen des cas répertoriés de la littérature** donne un large bilan sur [la dystonie myoclonique sporadique](#) et familiale.

Puis en cette fin 2016 une **nouvelle altération de l'Epsilon Sarcoglycane** sera découverte chez des patients chinois avec un profil [correspondant à une ataxie myoclonale progressive PMA](#). Cette nouvelle mutation concerne l'exon 3 et se trouve intégrée dans les schéma concernant la séquence de l'Epsilon Sarcoglycane.

En 2017, plus généralement les [aspects génétiques du syndrome de Dystonie Myocloniques Sporadique \(MDS\)](#) figurent dans le travail indiqué ici. Cette revue indique que si des mutations dans le gène codant pour **l'Epsilon-Sarcoglycane (SGCE, DYT11)** localisé sur le chromosome 7q21q31 et représentent la cause génétique majeure du syndrome MD dans certaines populations, il existe d'autres mutations dans deux gènes (DRD2 et DYT1), mais également un second locus qui a été rapportée chez une grande famille atteinte du syndrome MD (DYT 15, 18p11), dont le gène n'a pas encore été identifié.

Cependant cette étude indique que les symptômes psychiatriques du syndrome de Dystonie Myoclonique Sporadique ne sont que des [caractéristiques concomitantes indépendamment de la mutation du gène SGCE](#).

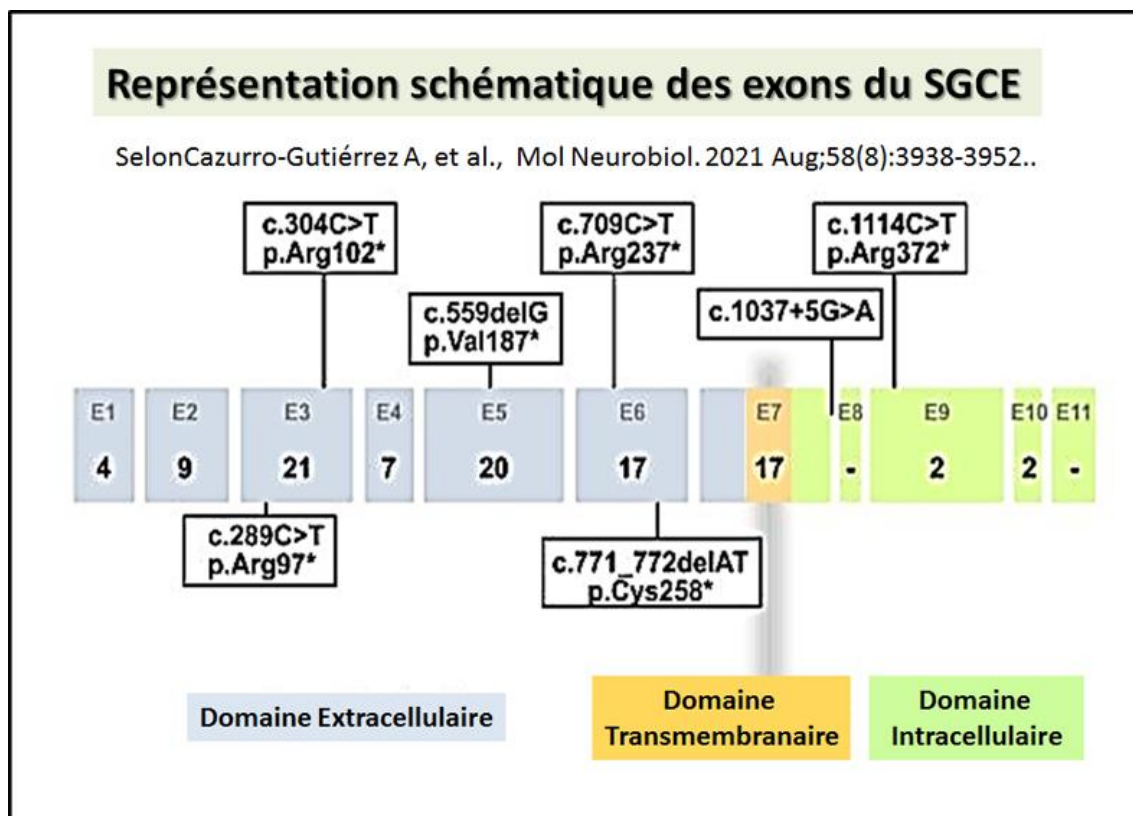
Un nouveau [cas de Dystonie Myoclonique Sporadique](#) est décrit comme répondant à une stimulation pallidale à base fréquence tandis que généralement c'est la stimulation pallidale à haute fréquence qui s'est révélée capable d'améliorer ce types de dystonie, y compris les autres types de dystonies. Un [modèle cellulaire endogène de la Dystonie Myoclonique est présenté](#) avec **des neurones corticaux dérivés de cellules souches iPSC possédants des mutations ciblées sur l'Epsilon Sarcoglycane (SGCE)**. Ces cellules sont un modèle approprié reflétant l'environnement endogène dans le cerveau du patient M-D, en particulier, en se concentrant sur les aspects moléculaires concrets du mécanisme de la maladie. Des études futures s'appliqueront sur ce système modèle pour contribuer à une meilleure compréhension de la fonction de l'Epsilon Sarcoglycane endogène et, plus encore d'une manière générale, encouragera l'utilisation de modèles cellulaires dérivés d'iPSC pour étudier les mécanismes épigénétiques impactant sur la santé des patients atteints de MDS.

Ce travail **de 2017** fait un bilan précis (figures et tableaux récapitulatifs) sur le [rôle des iso formes majeures et spécifiques de l'Epsilon Sarcoglycane \(Sgce\) au niveau d'un cerveau](#) avec une pathogenèse correspondant au syndrome de Dystonie Myoclonique.(bilan sur 10 études concernant des mutations sur **les Exons 2, 3, 4, 6, 7, et 9**).

En 2020, ce travail rapporte l'existence de [la prévalence dans la population des formes variantes de la protéine SGCE](#) qui vont s'avérer délétères. Ce travail est en rapport avec la pathologie décrite comme un myoclonie-dystonie (M-D) qui est un trouble neuropsychiatrique pléiotrope de pénétrance variable. Des variants pathogènes de la sarcoglycane de sigle SGCE, un gène à empreinte maternelle, sont la cause génétique connue

la plus fréquente de M-D. La prévalence dans la population de la DM liée au SGCE est inconnue, la pathogénicité des variants de SGCE identifiés chez les patients atteints de MD peut être indéterminée et les variants de SGCE prédits délétères par analyse in silico peuvent apparaître chez les patients subissant un séquençage de l'exome entier ou du génome troubles apparemment sans rapport. En conclusion dans les cas de SGCE M-D, il peut être sous-diagnostiqué en raison de la pléiotropie, des phénotypes légers, de la pénétrance variable et d'un accès limité aux tests génétiques. En raison de la forte prévalence dans **la population de variants SGCE délétères, il faut faire preuve de prudence lors de l'affirmation de la pathogénicité** sans analyses de co-ségrégation et examen neurologique expert des phénotypes dans les divers pédigrées. Dans un tableau récapitulatif (Table 1) les résultats de La Human Gene Mutation Database® (HGMD) furent utilisés pour l'identification des variantes SGCE publiées et signalées en singletons avec références aux divers pédigrées avec M-D.

Cette autre [récente analyse présente l'existence d'un nouveau variant de la protéine dite SGCE](#) qui se trouve associé à la myoclonie-dystonie avec une variabilité phénotypique. En effet il est connu que la myoclonie-dystonie associée au gène epsilon-sarcoglycane (SGCE) est une maladie rare caractérisée par une myoclonie touchant le haut du corps (cou, tronc, membres supérieurs) et les muscles proximaux associés à une dystonie chez plus de la moitié des patients. Lorsque le tableau clinique est clairement identifié, plus de la moitié des cas sont associés à des mutations du gène SGCE. Nous décrivons ici une famille avec myoclonie-dystonie associée à **une nouvelle mutation dans l'exon 7 de SGCE, c.904A> T (p.Lys302Ter) [Chr7: (GRCh38): g.94600779 T> A]**, qui était absente dans un membre non concerné. Un enregistrement vidéo de deux des membres concernés est fourni. Alors que le cas index présente une dystonie cervicale sévère affectant même la posture du dos, son frère montre un phénotype beaucoup plus doux avec de légères secousses myocloniques. Aucun d'entre eux n'avait de réactivité à l'alcool ou de comorbidité psychiatrique.



En 2021, cet article rapporte [des données sur la protéine ε-Sarcoglycane](#). La myoclonie-dystonie (MD) est un trouble du mouvement rare apparaissant pendant l'enfance, dont la prévalence est estimée à environ 2 pour 1 000 000 en Europe, et qui se caractérise par des secousses myocloniques associées à une dystonie focale ou segmentaire. Les variantes pathogènes du gène codant pour l'ε-sarcoglycane (SGCE), un gène à empreinte maternelle, sont la cause génétique la plus fréquente de la DM. À ce jour, le rôle exact de l'ε-sarcoglycane et les mécanismes pathogènes qui conduisent à la DM sont encore inconnus. Cependant, plus de 40 isoformes de l'ε-sarcoglycane humaine ont été signalées, ce qui indique que la biologie de cette protéine est complexe. En outre, certaines de ces isoformes sont spécifiques au cerveau, ce qui peut suggérer un rôle important dans le système nerveux central. Dans la présente revue, nous visons à fournir une vue d'ensemble de l'état actuel des connaissances sur l'ε-sarcoglycane. **Cet article est centré sur le paysage génétique de la SGCE et sur la présence et le rôle plausible de l'ε-sarcoglycane dans le cerveau.** Enfin, la discussion porte sur l'importance des isoformes spécifiques au cerveau et une hypothèse est émise à savoir que les SGCE peuvent jouer un rôle essentiel dans le fonctionnement synaptique normal et que leur altération sera fortement liée à la DM. Ici figure la **représentation schématique des exons du SGCE** (nommés E suivis du numéro de l'exon ; par exemple, exon 1 : E1) et du nombre de variants signalés dans chacun d'eux (NM_003919). Certains des variants les plus courants chez les patients atteints de DM sont indiqués, d'après les informations disponibles dans la base de données MDSgene et une révision bibliographique antérieure.

En 2022, cette analyse présente [les caractéristiques cliniques et analyse génétique de la myoclonie-dystonie SGCE](#) : Un rapport de cas. La myoclonie-dystonie causée par des mutations du gène SGCE se caractérise cliniquement par un début précoce, une myoclonie et une dystonie. **Il est décrit ici une famille dont plusieurs membres présentent des degrés divers de myoclonie et de dystonie, causées par une nouvelle mutation hétérozygote du gène SGCE.**

Par ailleurs ce travail concerne [une famille japonaise atteinte de dystonie en raison d'une variante pathogène du SGCE](#). La dystonie (DYT) est un trouble neurologique hétérogène, et il existe de nombreux types de DYT en fonction des gènes responsables. Le DYT11 est un DYT autosomique dominant causé par des variantes fonctionnelles du gène SGCE. Nous avons examiné un patient japonais atteint de dystonie myoclonique. L'analyse de l'exome a permis d'identifier une variante rare du gène SGCE, NM_003919.3 : c.304C > T [Arg102*], chez ce patient. Par conséquent, ce patient a été diagnostiqué moléculairement comme étant atteint du DYT11. **Par séquençage Sanger, nous avons confirmé que cette variante était héritée paternellement chez ce patient. Par PCR spécifique de l'allèle, Il est confirmé que l'allèle normal de SGCE hérité par la mère était réduit au silence et que seul l'allèle varié hérité par le père était exprimé chez ce patient.** Malgré la pathogénicité, des variantes identiques ont été signalées de manière récurrente dans huit familles indépendantes de différentes ethnies, ce qui suggère des mutations récurrentes à ce point chaud mutationnel du SGCE.

En 2023, dans cette étude, [il est présentés des informations sur 12 patients japonais issus de neuf familles atteintes de dystonies monogéniques](#). Le séquençage ciblé de la prochaine génération couvrant les principaux gènes responsables des dystonies monogéniques a permis d'identifier neuf mutations SGCE distinctes dans chacune des familles : trois non-sens, deux décalages de trame, deux faux-sens, une délétion de 15 pb dans la trame et une mutation du

site donneur d'épissage, dont quatre n'avaient jamais été signalées auparavant. Une mutation faux-sens (c.662G>T, p.Gly221Val) était située à l'extrémité 3' de l'exon 5 (NM_001099400). Selon les prédictions in silico, cette mutation devrait entraîner un épissage aberrant. Les tests de minigène effectués avec la mutation c.825+1G>C ont montré un saut complet des exon 5 et 6, respectivement, dans leurs transcrits. Les autres mutations faux-sens (c.1345A>G, p.Met449Val) et délétion de 15 pb (c.168_182del, p.Phe58_Leu62del) ont montré une réduction significative de l'expression de la membrane cellulaire via le test de bioluminescence HiBiT. **Il est donc conclu que toutes les mutations détectées étaient à l'origine de la maladie.** Contrairement aux autres mutations détectées, p.Met449Val n'affecte que l'isoforme 3 (NP_001092870 codée par NM_001099400) parmi les différentes isoformes connues de la SGCE. Cette isoforme est spécifique du cerveau et est principalement exprimée dans le cervelet, ce qui corrobore des études récentes montrant que le dysfonctionnement cérébelleux est un élément clé dans la physiopathologie de la myoclonie-dystonie SGCE.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la forme **Epsilon** du **Sarcoglycane** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **Epsilon-Sarcoglycane** 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 : SARCOGLYCAN, EPSILON; [SGCE](#)

Pathologies associées: MYOCLONIC [DYSTONIA](#)