

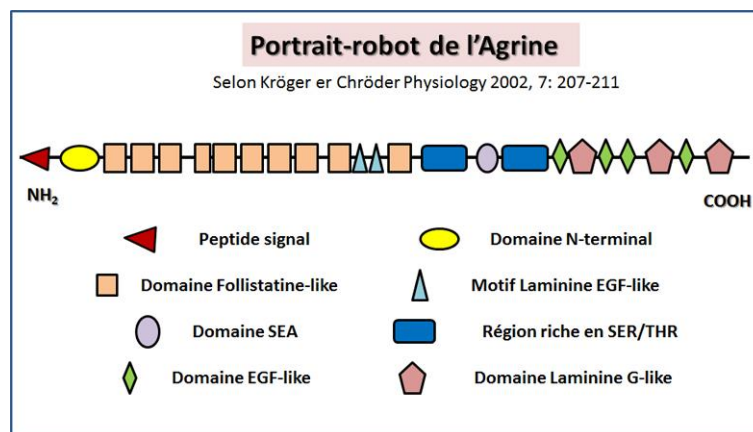
Agrine

Introduction

L'Agrine est une protéoglycane à sulfate d'héparane. En fait les protéoglycanes (**PG**) sont des protéines associées à un glycosaminoglycane ([Voir synthèse](#) et définition plus détaillées [des sulfates d'héparane : \(HS\)](#)). On parle ainsi des protéoglycanes à sulfate d'Héparane (HSPG=(du grec tardif *prôteios*, signifiant « qui occupe le premier rang » et du grec *glukus* ; relatif à un glucide ; avec la terminaison « ane » qui, en chimie, indique un degré d'insaturation)). Rapidement une fois la séquence de l'**Agrine** connue différents domaines ont été répertoriés et un [portrait robot a été établi selon les données indiquées dans l'article suivant](#).

Un schéma récapitulatif de différents domaines de l'**Agrine** est donné ci-dessous. Sur ce portrait-robot de l'**Agrine** il est indiqué la présence de domaines de similitudes avec leurs nombres On trouve ainsi:

- – 4 Domaines EG
- – 9 Domaines follistatine-like (FS)
- – 2 Motifs Laminine EGF-like
- – 3 Domaines Laminine G-like
- – 1 Domaine N-terminal de l'Agrine (NtA)
- – 1 Domaine SEA : Urchin Sperm Protein ; Enterokinase, Agrine.

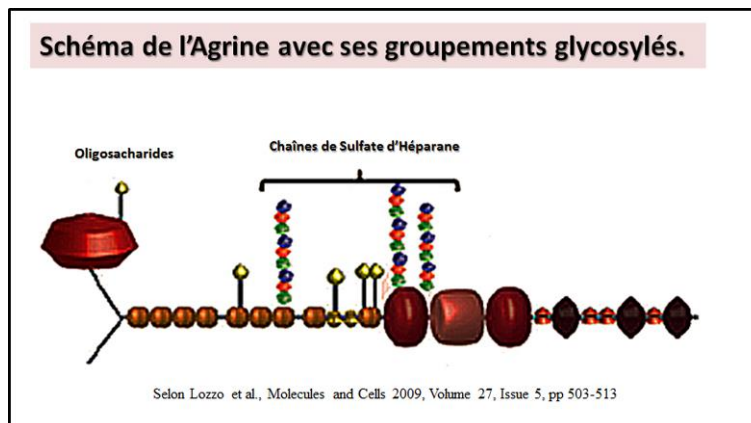


Les données de séquences sont réunies dans le tableau suivant:

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' Agrine				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Agrine	214 kDa	7,1 kb ou+	1p36	NMJ

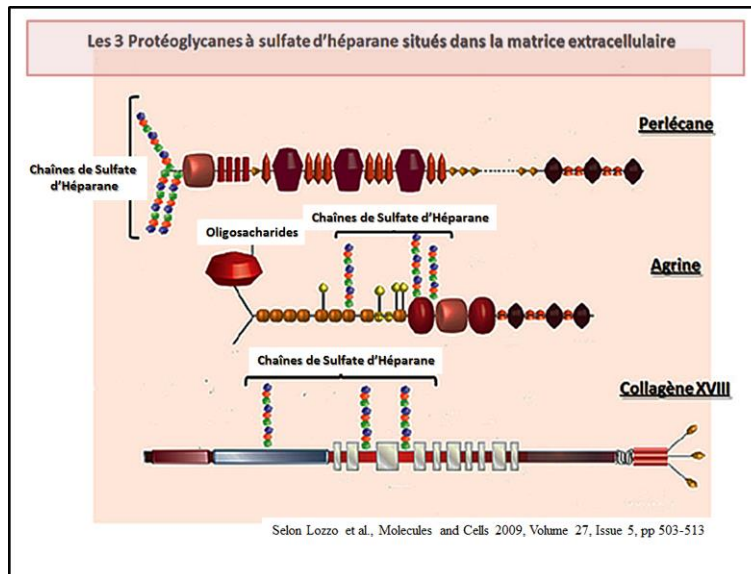
Pour plus d'information, dans la banque de séquences suivante indiquer le nom de la protéine et/ou recopier le numéro d'identification spécifique de la protéine humaine sur le lien suivant : [Swiss Prot](#) (Avec pour l' **Agrine** : [O00466](#))

Comme la partie centrale en bâtonnet de L' **Agrine** possède des sites d'attachement pour la longue chaîne de la glycosaminoglycane le poids moléculaire de l' Agrine native se trouve augmenté et on détecte cette dernière avec [un PM de plus de 500 kDa](#) .



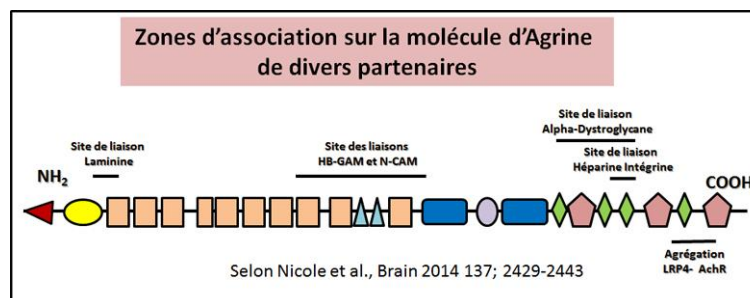
En fait il existe 5 grandes classes de sulfate d'héparane dont 3 sont situées dans la matrice extracellulaire (- l' **Agrine** – le **Perlécane**- , (protéines pour chacune desquelles un chapitre spécial sera consacré) et la **collagène de type XVIII**) et 2 d'entre eux sont situées à la surface des cellules ([voir détails dans ce chapitre de livre](#)).

Ainsi ces 3 protéoglycanes de la matrice extracellulaire : l' **Agrine**, le **Perlécane** (voir chapitres correspondants), et la **Collagène de type XVIII** présentent des similarités de structures et de rôles en tant que modulateurs membranaires. Le schéma ci-dessous inspiré de l'étude sur le rôle [potentiel des protéoglycane](#)s dans le développement des cancers et des [vaisseaux](#) donne une illustration de ces similarités.



Les Partenaires de l'Agrine

De nombreuses études fournissent leurs moissons en ce qui concerne les zones spécifiques d'interaction avec de nombreux partenaires au sein de la jonction neuromusculaire et parmi ceux-ci on a progressivement bien identifié sur la molécule d'**Agrine** les zones d'association comme cela est répertorié en détail dans l'article en référence et dont l'illustration ci-dessous résume les données les plus récentes

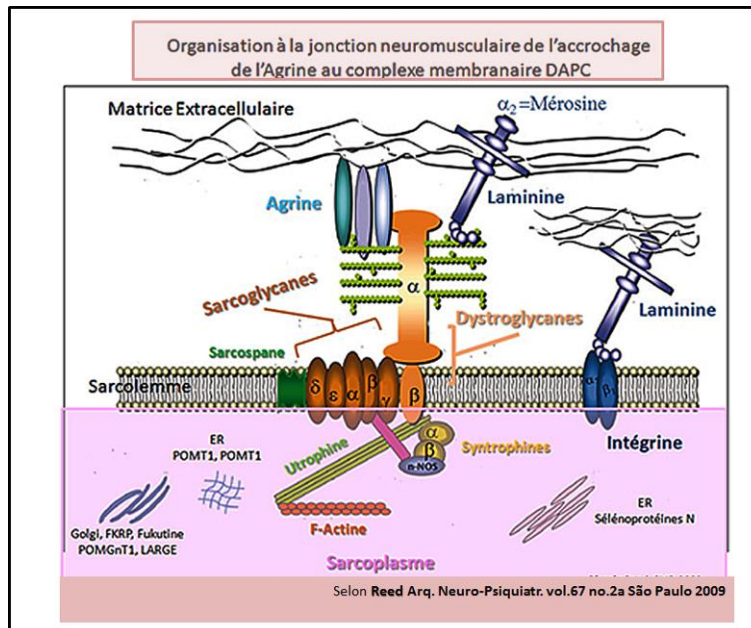


Rôle de l'Agrine et partenaires d'association

Au niveau de la jonction neuromusculaire (NMJ), identifiée comme le lieu de la synapse chimique entre une terminaison nerveuse d'un neurone et une cellule musculaire squelettique, il existe une présence abondante d'une part de l'Agrine et d'autre part d'isoformes spéciales de collagène IV (Voir chapitre spécial).

Ainsi la différenciation de la jonction neuromusculaire est principalement dirigée par la présence de l'Agrine, mais il existe des fonctions annexes de cette protéine qui se font jour dans la croissance axonale des neurones.

De plus et comme cela est le cas pour l'Aquaporine-4, l'Agrine est importante dans la formation de la barrière hémato-méningée (blood-brain barrier)



Au niveau de la NMJ (jonction neuromusculaire) on trouvera des partenaires préférentiels tels la Laminine et l'Alpha-Dystroglycannes (voir chapitres correspondants). Un schéma récapitulatif indique ces associations comme indiqué ci-dessous. Ce schéma se trouve également en version originale dans une [récente publication](#) et dans la [revue 2009 sur les Dystrophies musculaires Congénitales](#) (CMD, part II).

Il est ainsi rapidement apparu que l'Agrine jouait un rôle important dans la [régénération de la synapse](#). Ceci impliqua *de facto* une [relation privilégiée avec l'Utrophine](#) au niveau de la jonction neuromusculaire (NMJ).

Ainsi on observe que l'Agrine de type neural [contrôlait la maturation et le mécanisme du couplage excitation-contraction](#) dans les myotubes humains en développement (in vivo). Il est de plus observé des [changements dans les propriétés électriques de l'Agrine neurale](#) durant le développement de la cellule musculaire humaine.

Pathologies et Agrine

Dans le cas de la pathologie d'Alzheimer on observe des [accumulations d'Agrine](#) et une distribution anormale de la [micro vascularisation du cerveau](#); ce qui entraîne **des micro-vaisseaux endommagés**.

Dans le cas de néphropathie diabétique il existe par contre [une déficience en Agrine](#) sans apparente perte de l'expression de la protéine.

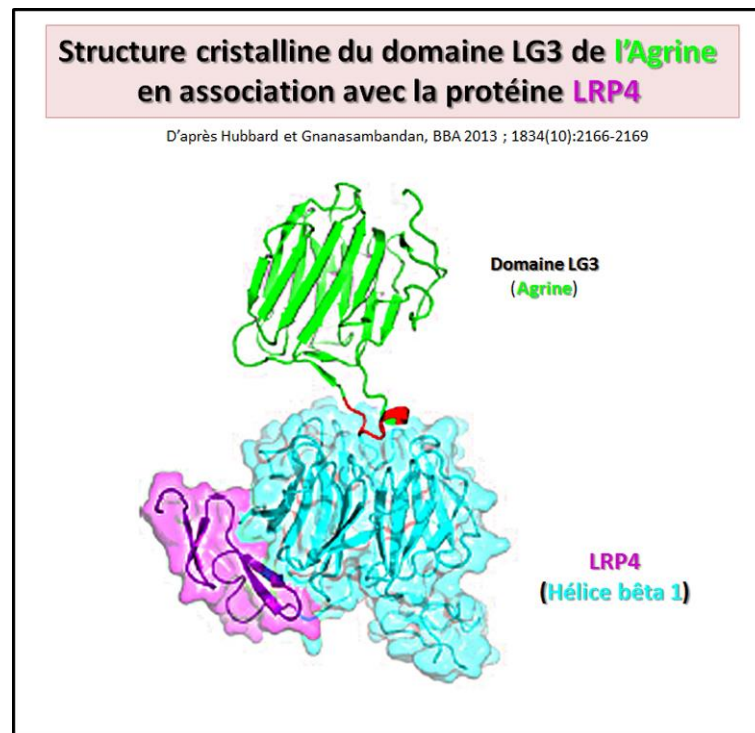
Tout dernièrement il a été mis en évidence qu'[une mutation de l'Agrine affectait plus particulièrement](#) la fonction synaptique.

- Il existe par ailleurs des effets indirects liés aux défauts de glycosylation au niveau des Dystroglycannes, (voir chapitre des Dystroglycannes et schéma de l'organisation de l'Agrine au sein de la matrice extracellulaire ci dessus), [qui perturbent l'organisation de l'Agrine et sa fonction](#) au niveau de la matrice extracellulaire du muscle.

En 2013, la métalloprotéinase dite « MMP3 » (=matrix metalloproteinase 3) est connue comme susceptible de dégrader préférentiellement la **protéine Agrine**. Une [nouvelle étude montre](#) cependant qu'en l'absence de cette dégradation (cas de souris n'exprimant plus MMP3), l'Agrine et la protéine dite MuSK sont bien préservées et de plus que cela provoque une meilleure ré-innervation des nerfs lésés.

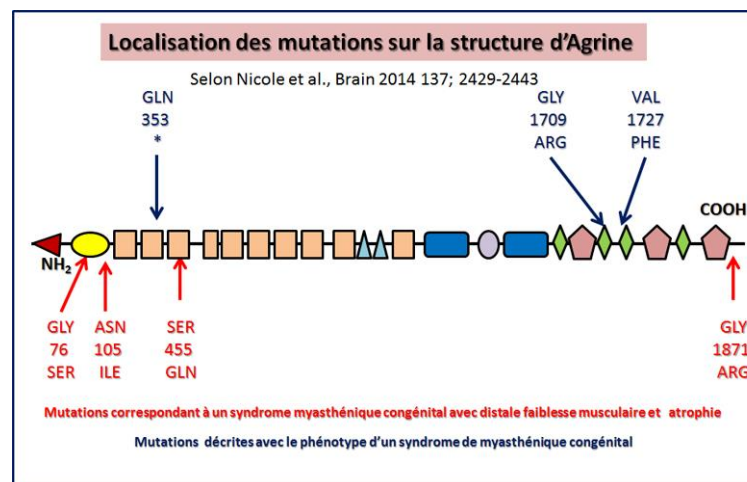
La maintenance de la jonction neuromusculaire (NMJ) demande l'intégrité du couple de protéine Agrine/MuSK. Chez [un iranien présentant un syndrome de Myasthénie Congénitale](#) (Congenital myasthenic syndromes =CMS) on a observé une substitution au niveau du résidu Met (835) en Val au sein de sa protéine MuSK ce qui provoque une altération de sa relation avec l'Agrine et son rôle dans l'agrégation des récepteurs à l'Acétyle Choline (AchR).

- Grâce à l'utilisation d'un muscle artificiel réalisé en tant que culture 3D d'un muscle que l'on a baptisé BAM (3D bio-artificial muscle), il est possible de mieux suivre le processus d'innervation en particulier dans les phases initiale d'agrégation et de maturation impliquant **Agrine**, les récepteurs à l'Acétyle Choline (AchR) et les laminines.



-
- Ce [travail confirme la validité d'un tel modèle de muscle](#) en culture.
- La protéine **Agrine** est associée avec le partenaire référencé comme LRP4 au niveau de son domaine LG3 pour former un complexe protéine spécifique. En effet comme décrit dans l'article en référence, le ligand pour la protéine **MuSK** est une lipoprotéine baptisée **LRP4** (=low-density lipoprotein receptor-related protein-4) qui est une protéine transmembranaire dans le muscle dont l'association avec la protéine MuSK est favorisée par l'Agrine (Voir détails [dans l'article indiqué](#)). Une illustration montre cette dernière association entre Agrine (domaine LG3) et une partie spécifique de la protéine LRP5.

- Comme conséquence on va découvrir que des mutations spécifiques sur la protéine LRP4 seront responsables d'une nouvelle forme de Myasthénie Congénitale en affectant plus particulièrement la [voie de signalisation impliquant Agrine et MuSK](#). Dans la recherche sur de potentiels biomarqueurs de l'activité musculaire la [partie C-terminale de l'Agrine](#) est un bon indicateur de la résistance à l'entraînement musculaire chez l'individu âgé. Cette même portion C-terminale de l'Agrine se révèle également être un [indicateur précoce de la fonction rénale](#) suite à un transplant d' un rein.
- En 2014 de nouvelles données confirment dans le [cas du développement de la NMJ](#) la **mise en jeu de voies de signalisation** passant par **Agrine** et la protéine **Wnt**. Il apparait alors avec [l'âge et dans les cas de Dystrophie musculaire](#) que l'on observe bien une **relation impliquant l'Agrine** avec la dégénération de la NMJ.
- Des **évidences fortes existent maintenant pour un rôle majeur joué par l'Agrine** dans la [stabilisation des jonctions dites adhérentes](#) au niveau des cellules endothéliales
- Mais plus récemment on va également attribuer un **nouveau rôle à l' Agrine** dans des [compartiments cellulaires non-synaptiques](#). Les données sur des pathologies liées à des **altérations au niveau de l'Agrine** démontrent que dans le cas dit de « Myasthenia Gravis » , il y a présence du développement [d' autoanticorps dirigés contre l' Agrine](#). De manière spécifique des cas de Sarcopénie sont associés avec des **taux élevés d'un fragment C-terminal de l' Agrine dit (CAF)** dans le sérum de patient âgés Il apparait de plus que le taux de fragment d' Agrine est inversement proportionnel à la [fatigue neuromusculaire](#) observée chez la personne âgée.



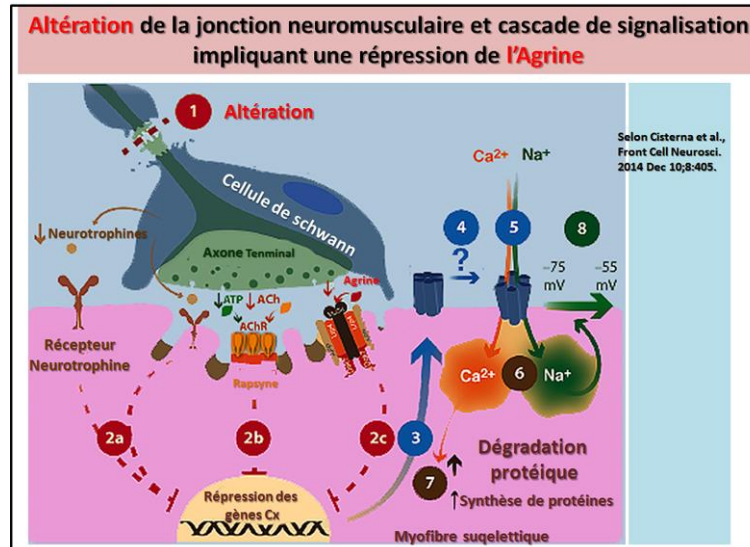
- Toujours en 2014 un récent travail permet [d'obtenir sur le portrait-robot de l'Agrine](#) la distribution des principales mutations observées en relation avec les divers domaines présents dans sa structure. Une image présentée ci-dessous permet d'illustrer (détails dans l'article en référence).

Approches thérapeutiques relatives à des altérations de l'Agrine.

Comme tentative de thérapie une amélioration de l'altération d'un muscle suite à une désorganisation des structures formant la jonction neuromusculaire (NMJ) il est actuellement

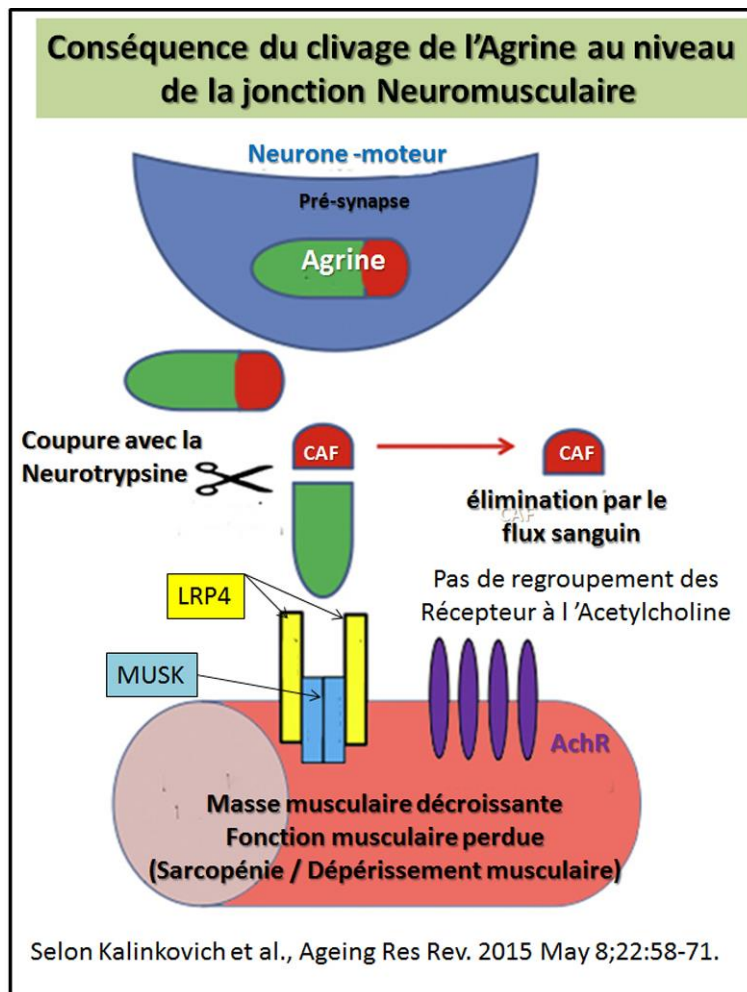
possible d'obtenir des résultats encourageant en injectant un [fragment soluble de l' Agrine le fragment dit \(NT-1654](#), qui correspond à la partie C-terminal de l' Agrine avec un PM de 44kDa).

- **Autres Avancées depuis 2015**

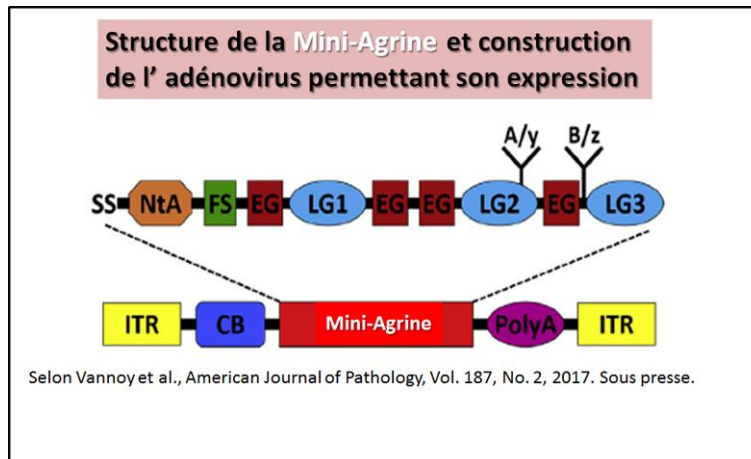


Suite à un travail de synthèse un schéma récapitulatif permet de mieux illustrer **l'implication de l'Agrine** au sein de la **jonction neuromusculaire** et sa potentielle implication neuronale dans le [processus de l'Atrophie musculaire](#). L'ensemble des chiffres indiqués sur cette illustration permet de suivre les différentes conséquences d'une altération au niveau de la jonction Neuromusculaire (NMJ). La conséquence en regard de l'Agrine est une disparition de sa présence, tandis que l'on observe un processus de stimulation de la dégradation protéique et plus modestement de la synthèse des protéines. Une illustration présentée ci-contre résume la situation (Voir détails dans l'article cité plus haut en référence).

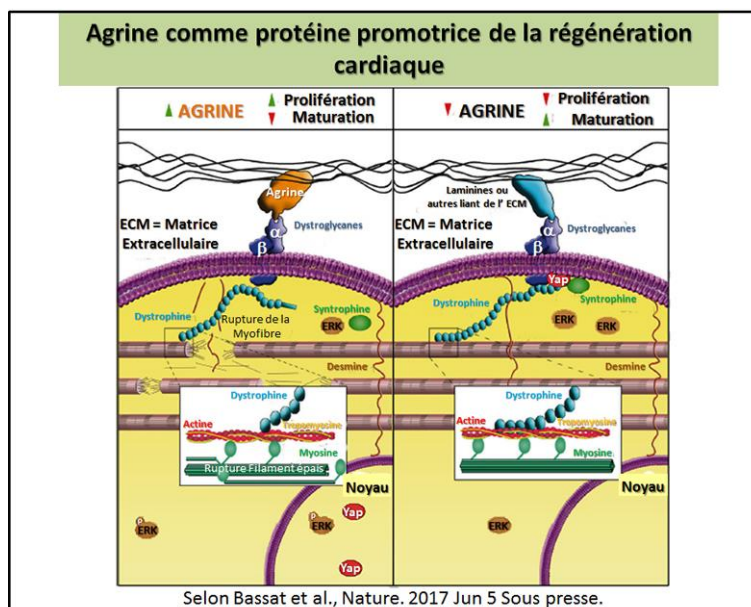
Les différents domaines de la protéine LRP4 (Receptor Related Protein 4) qui se lie avec l'Agrine, [régulent de manière différente](#) le développement du cerveau et la plasticité synaptique. On attribue désormais [un rôle oncogénique à l' Agrine](#) au cours de la régulation de l'intégrité d'adhésion focale dans le cas du carcinome hépatocellulaire.



Une revue [des techniques permettant de diagnostiquer](#) une éventuelle corrélation entre la présence d'une Agrine altérée et une maladie Neuromusculaire auto-immune (MG = Myasthenia Gravis). Dans le cas d'une [pathologie et/ou au cours du vieillissement](#), on observe un clivage enzymatique par la Neurotrypsin de la protéine **Agrine**. Il y a alors libération d'un fragment soluble de l'Agrine connu sous le terme de fragment CAF qui correspond à sa partie C-terminale (C-terminal Agrin Fragment), qui sera par la suite éliminé de la zone synaptique par la circulation sanguine. La protéine Agrine clivée est alors incapable de regrouper et d'activer les récepteurs ACHRS. En conséquence, la structure générale de la zone devient moins stable, conduisant à une hétérogénéité accrue du diamètre des fibres, une fréquence plus élevée de noyaux centralisés, et le type de fibre musculaire change le type I pour devenir de type II . En conséquence la jonction neuromusculaire (NMJ) est devenu non-fonctionnelle, avec une croissance musculaire réduite et une fonction contractile moins performante (Cas de Sarcopénie / Cachexie). Une illustration présentée ci(contre et directement issue de l'article cité plus haut est présentée pour résumer schématiquement la situation.



En 2017, une nouvelle stratégie de thérapie visant exprimer une [Mini-Agrine via une construction virale dite « adéno-associée »](#) est présentée comme incapable de sauver la [souris modèle](#) de la [ceinture de la Dystrophie musculaire des ceintures de type 2I \(LGMD2I\)](#). Un schéma simplifié des domaines contenus dans la construction d'une Mini-Agrine ainsi que la version de l'adénovirus qui va permettre d'exprimer une telle protéine figure ci-contre avec plus de détails consultables dans l'article original cité plus haut.



La **protéine de la matrice extracellulaire baptisée l'Agrine est maintenant à considérer** comme [un partenaire essentiel qui favorise la régénération cardiaque](#) chez la souris. En sa présence il y a des informations qui favorisent la maturation des cardiomyocytes et la régénéscence cardiaque après un infarctus du myocarde. Un schéma récapitulatif illustre comparativement l'état d'un muscle cardiaque en présence et en l'absence d'Agrine.

Toujours en 2017, la pathologie connue sous le nom de [la sclérose latérale amyotrophique \(SLA\)](#) est un syndrome caractérisé par une dégénéscence progressive des motoneurones. Les causes de cette SLA sporadique peuvent être multifactorielles, elles sont similaires à celles de la SLA familiale, mais associées à des anomalies génétiques multiples. Cependant, les caractéristiques cliniques et les biomarqueurs font défaut pour ces différentes formes de SLA, ce qui limite la capacité générale à développer des stratégies thérapeutiques.

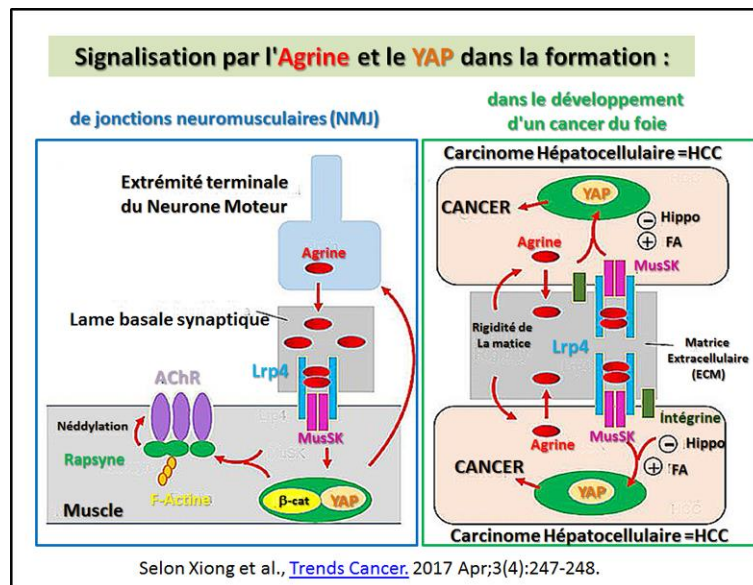
L'agrine est libérée par le neurone moteur et se lie à **la membrane musculaire LRP4** (protéine de récepteur liée aux lipoprotéines de basse densité 4). Il a été récemment identifié des anticorps dirigés contre l'Agrine et la protéine LRP4 dans la myasthénie grave (MG) et cela permet de montrer que les anticorps LRP4 étaient à l'origine de la MG. Des récents travaux ont rapporté des anticorps LRP4 étaient présents chez 23,1% des patients SLA. Le but de cette étude était de déterminer si les patients SLA avaient des anticorps à la fois contre LRP4 et contre l'Agrine. Le travail présenté en relation avec cette référence porte sur la détection des anticorps anti-protéine 4 des récepteurs 4 (LRP4) liés à la lipoprotéine et à l'agrine chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique

Puis cette autre étude porte sur l'[effet de l'électro-acupuncture dans le processus d'expression des sous-types de récepteurs de l'agrine](#) et de l'acétylcholine chez les rats atteints d'une atrophie musculaire antérieure du tibial provoquée par une lésion suite à une injection dans le nerf sciatique. Cette étude examine les effets de l'électro-acupuncture (EA) sur l'expression de l'ARNm et des protéines comme l'agrine, et les récepteurs de l'acétylcholine AChR-ε et de l'AChR-γ dans un modèle de rat avec une atrophie musculaire antérieure du tibialis. Il s'agit alors d'examiner le mécanisme d'action sous-jacent concernant les protéines indiquées ci-dessus. En conclusion, l'EA pourrait soulager l'atrophie des muscles antérieurs du tibial par une régulation positive de l'agrine et de l'AChR-ε et une régulation négative de l'AChR-γ.

Une nouvelle mutation de type « Missense » dans le [gène codant pour l'agrine \(AGRN\) et relation avec le Syndrome Myasthénique Congénital \(CMS en anglais\)](#) présentant un phénotype dit de « chute de la tête ». Dans ce travail, il y a, après séquençage complet de l'exome correspondant, la détection d'un **variant faux-sens homozygote dans le gène AGRN (c.5023G> A, p.Gly1675Ser) au niveau du domaine LG2 de la protéine**, ce qui serait vraisemblablement la cause de cette maladie comme le démontre les outils de détection in silico. L'Agrine est connue pour jouer un rôle critique dans le développement et le maintien de la jonction neuromusculaire. Le CMS lié à l'Agrine est l'un des sous-types les plus rares. Il est à noter que ce patient est le premier patient décrit avec un CMS associé à l'agrine avec un phénotype de « chute de la tête ».

Les effecteurs de la [voie Hippo, YAP et TAZ, agissent en tant que capteurs nucléaires de signaux mécaniques](#) en réponse à des informations provenant de la matrice extracellulaire (MEC). Ici, dans cette étude, c'est l'Agrine qui initie la promotion de l'oncogenèse par la transcription dépendante de YAP ce qui est cliniquement pertinent pour **provoquer un cancer du foie humain**. Il est ainsi proposé suite à cette étude que l'agrine agisse comme un signal de mécanotransduction au niveau de l'ECM.

Cette plus récente étude donne des résultats allant dans le sens de la conclusion selon [laquelle l'Agrine serait une cible potentielle et importante de la protéine SMN](#) et cela permettrait d'atténuer les défauts liés au NMJ ce qui pourrait constituer une stratégie de traitement de l'atrophie musculaire dorsale humaine. Ainsi la réplétion neuronale motrice de l'organisateur de la NMJ, qu'est l'Agrine, **permettrait de moduler la gravité du phénotype de la maladie de l'atrophie musculaire spinale** chez des souris modèles.



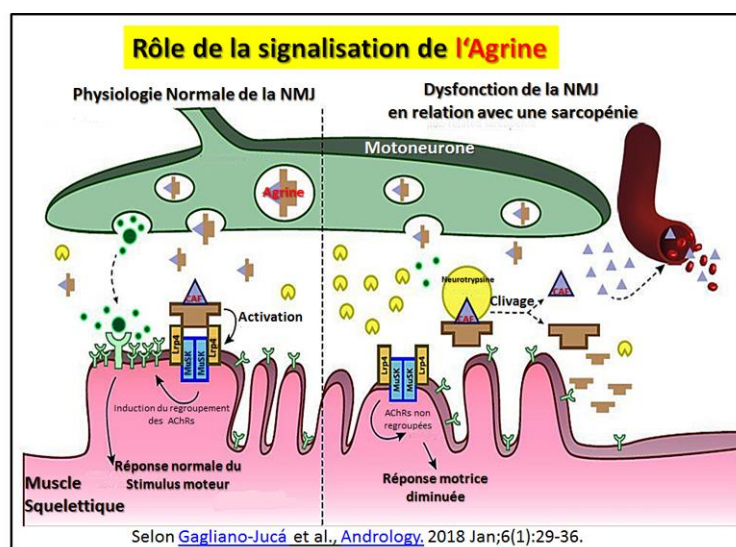
En accord avec les résultats précédents, il est aujourd'hui évident qu'il existe une [corrélation entre l'agrine et la YAP dans les cancers et au niveau des jonctions neuromusculaires](#). Une illustration directement issue de l'article en référence apporte la preuve que la signalisation par l'Agrine et le YAP dans la formation de jonctions neuromusculaires (NMJ) et dans le développement d'un cancer du foie. A, Une fois que l'Agrine est libéré des terminaisons nerveuses motrices pour induire des grappes de «AChR, (ACetylcholine Receptor)» et pour **organiser la formation de NMJ**. La YAP et la β-caténine dans les muscles régulent la différenciation post-synaptique et pré-synaptique de la NMJ. B, L'Agrine sert un signal de mécanotransduction pour **activer la YAP en supprimant la voie de l'hippocampe et en stimulant l'adhérence focale (FA)** de l'intégrine, favorisant ainsi un développement dans l'évolution du cancer du foie. Le schéma récapitulatif est présenté ci-contre.

Cette élégante analyse rapporte l'existence d'une nouvelle voie de signalisation [Egr-1-Agrine avec ses implications potentielles pour la régulation de la physiologie synaptique et de l'homéostasie à la jonction neuromusculaire](#). La voie Egr-1-agrine peut aider à la compréhension des mécanismes homéostatiques synaptiques au niveau des NMJs, qui se produisent pendant le processus de normalité du vieillissement, ainsi que dans la condition liée à l'âge appelée la sarcopénie. La réduction de l'expression de Egr-1 entraîne une augmentation de l'expression et du clivage de l'agrine aussi bien dans les anomalies du cerveau que des jonctions neuro musculaires dont beaucoup sont compatibles avec le vieillissement et la sarcopénie et en reflètent les effets. Ainsi, **la dérégulation de la voie Egr-1-agrine peut fournir un nouveau système** modèle pour étudier l'homéostasie synaptique au NMJ, et les souris déficientes en Egr-1 peuvent servir de modèle approprié pour élucider les mécanismes associés à la physiologie sous-jacente du vieillissement.

Dans ce travail on trouve de nouvelles informations sur [la cascade Agrin-LRP4-MuSK en tant que voie de signalisation](#) à considérer comme une potentielle cible thérapeutique de la myasthénie grave et d'autres troubles neuromusculaires. C'est en fait une revue qui permet d'identifier **la voie de signalisation agrine-LRP4-MuSK**, comme susceptible de réguler le groupement des récepteurs de l'acétylcholine (AChR) et assurer une transduction de signal efficace au niveau de la NMJ. En particulier les données présentées s'appliquent également aux maladies causées par des autoanticorps dirigés contre les molécules de la NMJ mais aussi

provoquées par des mutations germinales concernant les gènes codant pour des protéines constitutives de la NMJ.

Cette autre analyse révèle l'existence de [nouvelles mutations au niveau des domaines SEA et LG2 de l'Agrine](#) qui sont susceptibles de provoquer le syndrome myasthénique congénital. Obtenu par séquençage ciblé de l'exome ciblé, cet article présente deux nouvelles **variantes faux-sens homozygotes, p.L1176P et p.R1698C identifiées respectivement**, et situées les domaines SEA et LG2 de l'agrine. Une analyse fonctionnelle plus poussée a révélé une instabilité de la protéine et une altération de la classification du récepteur de l'acétylcholine (AChR) suite à la présence de ces deux mutations. Les conclusions ainsi présentées indiquent que ces mutations identifiées dans la structure de l'Agrine peuvent provoquer un syndrome myasthénique congénital en endommageant la stabilité des protéines et en interférant avec le regroupement des AChRs. Ces résultats élargissent les connaissances sur le phénotype, le génotype et la pathogenèse de cette maladie rare.



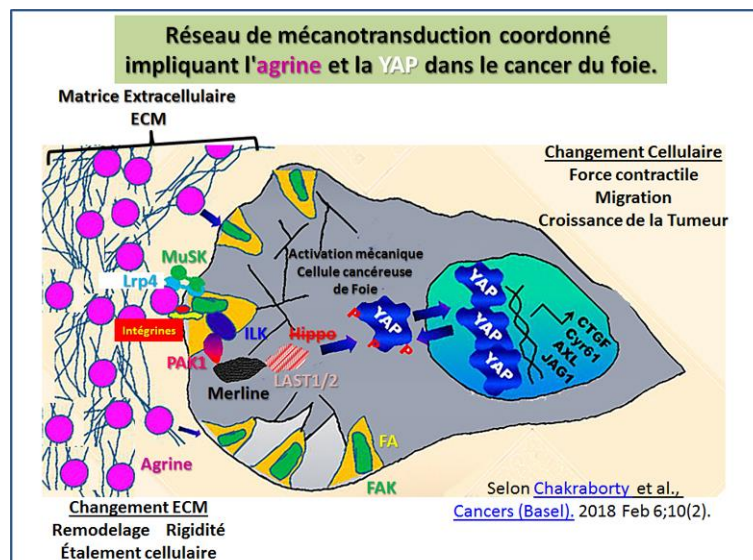
En 2018, il est maintenant démontré que [la testostérone n'affecte pas le clivage de l'agrine chez les hommes âgés](#) à mobilité réduite malgré l'amélioration de la fonction physique. Une représentation schématique du rôle de la signalisation de l'agrine dans la sarcopénie liée à un de la jonction neuromusculaire (côté gauche) et à l'état physiologique normal (côté droit). Cette figure originale résume les données de publications précédentes dans ce domaine. L'agrine est sécrétée par les motoneurones dans la synapse motrice où elle interagit avec la protéine 4 (Lrp4) liée au récepteur des lipoprotéines et active la kinase spécifique du muscle (MuSK). L'activation de la MuSK induit la formation de récepteurs de l'acétylcholine (AChR), ce qui est essentiel pour la propagation d'un stimulus moteur normal vers le muscle squelettique. Dans la sarcopénie liée à la dysfonction de la NMJ, il existe une expression et / ou une activité accrue de la neurotrypsine, qui inactive l'agrine par clivage, libérant le fragment d'agrine c-terminal (CAF), mesuré dans la circulation. Le clivage accru de l'agrine par la neurotrypsine entraîne une réduction du regroupement des AChR, ce qui diminue la réponse du muscle squelettique au stimulus moteur, ce qui entraîne une atrophie musculaire.

[L'agrine modifiée atténue la gravité de la myasthénie grave auto-immune expérimentale.](#) En effet cette analyse présente l'Agrine comme essentielle pour la formation et le maintien des jonctions neuromusculaires (NMJs). La forme NT-1654 est le fragment C-terminal de l'agrine neurale de souris. Dans cette étude, les effets du NT-1654 ont été précisément déterminés sur

la sévérité de la myasthénie auto-immune expérimentale (EAMG). Des données expérimentales ont montré que le NT-1654 atténuait la sévérité clinique, favorisait efficacement le regroupement des AChRs (récepteurs de l'acétylcholine) dans les NMJ et atténuait les facultés affaiblies de transmission au niveau de la NMJ. De plus il y a réduction de la kinase spécifique du muscle (MuSK) chez le rat modèle de la EAMG. En conclusion cette analyse présente le NT-1654 comme un agent prometteur **susceptible d'améliorer la transmission de NMJ dans l'EAMG**. Des investigations futures sont nécessaires pour tester le potentiel de ce produit de clivage NT-1654 dans le traitement de la myasthénie humaine.

Cette étude présente le JQ1 (Le « JQ1 », nommé en l'honneur du chimiste Jun Qi, est un composé pharmaceutique expérimental du James Bradner Laboratory, qui pourrait être utilisé comme contraceptif oral masculin. nommé aussi BET inhibiteur), comme une option thérapeutique potentielle pour les patients atteints de BPCO et ayant une surexpression de l'agrine. Ainsi l'expression de l'agrine est associée au développement du poumon, à la progression de la BPCO, aux dommages des muscles ventilateurs et au tabagisme. Il est également fait état que le traitement par la JQ1 peut restaurer l'expression de l'agrine, ce qui indique son potentiel dans le traitement des maladies humaines liées à l'agrine. L'association entre l'agrine et les **voies de signalisation telles que la réponse immunitaire et les voies associées aux pro-fibroses** est démontrée par la GSEA (Gene Set Enrichment Analysis). Ces résultats pourraient expliquer les mécanismes moléculaires sous-jacents de la progression de la BPCO favorisée par l'agrine

Dans cette étude il est définitivement démontré que des anticorps dirigés aussi bien contre l'agrine que contre la protéine Lrp4 sont à considérer comme de **nouveaux biomarqueurs permettant de diagnostiquer** une pathologie de type « Myasthenia Gravis » (Myasthénie acquise).



Le fait de **relier l'Agrine** avec la Matrice Extracellulaire semble être la voie Hippo qui va conduire dans le foie à un cancer (ce qui peut être similaire dans d'autres cas de cancer). Ainsi dans ce travail, un schéma récapitulatif donne des informations sur le réseau de mécanotransduction coordonné impliquant l'agrine et le YAP dans le cancer du foie. Des taux d'agrine élevés améliorent la rigidité de la matrice extracellulaire (MEC en anglais ECM) et le remodelage du foie en activant YAP. L'agrine soluble se lie à Lrp4 / MuSK et aux

intégrines des cellules cancéreuses du foie et stabilise les adhérences focales en activant l'axe Focal adhérence kinase-intégrine-kinase-p21 activée (FAK-ILK-PAK1). Cette voie de mécano signalisation activée inhibe des composants de base comme Hippo, la Merline et le LATS1 / 2 kinases. En outre, le mécano signalisation à médiation par l'agrine améliore la contractilité cellulaire et confère la rigidité de la matrice par une transcription «mécano activatrice» à médiation par YAP. Ensemble, l'agrine et le YAP induisent des modifications du microenvironnement cellulaire qui améliorent de manière cumulative la prolifération, la migration et la tumorigenèse du foie. Un schéma issu de l'article en référence est inclus dans ce résumé comme présenté ci-contre

L'augmentation de la fonction antagonistique de [l'agrine dans le cadre de l'atrophie musculaire et la déficience motrice](#) dans **l'atrophie musculaire rachidienne** est finement analysée dans le travail suivant. En conclusion, l'augmentation de la fonction de l'agrine dans la SMA a des effets bénéfiques sur les fibres musculaires et les NMJ, car la forme tronquée dite « NT-1654 » biologiquement active de l'agrine permet de rétablir la diaphonie entre le muscle et les MN, retardant l'atrophie musculaire, et améliorant les performances motrices tout en prolongeant la survie des muscles concernés.

Le déficit au niveau des [neurones moteurs de la protéine dont le sigle est MYO9A](#) se trouve, selon cet article, associé à une réduction de la sécrétion d'agrine neuromusculaire. Cela fut déduit des **analyses des sécrétions des cellules NSC-34 appauvries en MYO9A par rapport à des cellules témoins**. Un diagramme cellulaire schématique souligne dans quels compartiments cellulaires les protéines dérégulées sont impliquées et figure dans l'article original en référence.

Dans ce manuscrit il est découvert que [le collagène 18 et l'agrine sont sécrétés](#) par les **cellules de la crête neurale pour remodeler leur microenvironnement** et réguler leur migration lors du développement du système nerveux entérique.

Ici c'est la confirmation que [l'Agrine joue un rôle pathologique dans la progression du cancer de la bouche](#). Un schéma didactique présente un modèle hypothétique suggérant le rôle de l'agrine dans le cancer buccal avec la surexpression de l'agrine sécrétée ou clivée ce qui déclenche **une liaison élevée à ses récepteurs et en conséquence favorise l'activation de la FAK** et une activation pro-tumorigène de l'agrine pourrait potentialiser cette voie

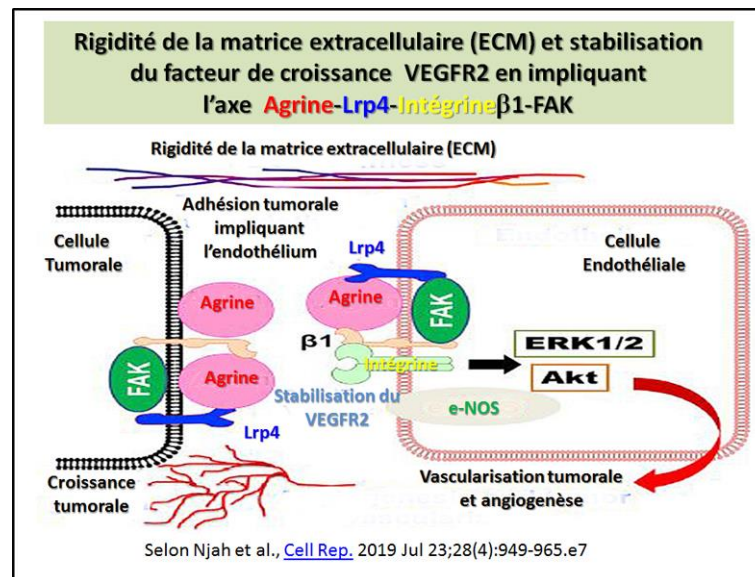
En 2019, cet article porte sur le rôle de l'agrine, la Lrp4 et la protéine MuSK au cours de l'arborisation dendritique et de la synaptogenèse [dans des neurones du SNC embryonnaire en culture](#). En résumé il est démontré que Lrp4 interagit avec et active les récepteurs de type tyrosine kinase orphelin 2 (Ror2) et que la mutation Ror2 entrave la prolifération des NSPC. Ensemble, ces observations identifient un rôle de la voie de signalisation Agrin-Lrp4-Ror2 dans la neurogénèse adulte, découvrant ainsi des fonctions auparavant inattendues pour l'Agrine et la Lrp4 dans le cerveau.

En complément de l'étude citée au-dessus il existe bien selon cette nouvelle étude une [voie de signalisation Agrine-lrp4-Ror2 qui est impliquée dans la régulation de la neurogénèse](#) au niveau de l'hippocampe chez la souris adulte.

Ce document indique quels sont les [effets pathogènes de la mutation sur la séquence de l'agrine en position V1727F](#). Cette mutation est spécifique de l'agrine et diminue son expression et son affinité pour les partenaires que sont HSPG et LRP4. On rapporte en

particulier avec ces découvertes l'identification de plusieurs effets pathogènes de la mutation V1727F qui réduisent l'expression et **la capacité de l'agrine à se lier au protéoglycane sulfate d'héparane et aux corécepteurs LRP4** impliqués dans la voie de signalisation de la kinase spécifique du muscle. Ces défauts affectent principalement la fonction neurale y + z + agrine et se combinent pour provoquer un phénotype grave du SMC, alors que la fonction y-z-agrine semble préservée dans les autres tissus.

Cette étude présente le [fragment d'agrine C-terminal plasmatique responsable de la diminution rapide](#) de la **fonction rénale chez les patients atteints de maladie rénale chronique**.



Cette autre étude porte sur le [rôle de l'agrine dans le maintien de la stabilité du facteur de croissance vasculaire endothéliale](#) pendant l'angiogenèse tumorale. Il y est démontré que la protéine de matrice extracellulaire que représente l'agrine recrute dans les tumeurs des vaisseaux sanguins. **L'agrine favorise l'adhérence entre des cellules endothéliales (CE) et des cellules tumorales et améliore l'angiogenèse tumorale.** Mécaniquement, la rigidité de la matrice extracellulaire et **l'agrine stabilisent le facteur de croissance VEGFR2** tout en améliorant les interactions avec Lrp4-Intégrin-β1-FAK. Ainsi il apparaît que cibler l'agrine peut inhiber l'angiogenèse tumorale en réduisant les niveaux d'expression du facteur VEGFR2. Un schéma récapitulatif résume la situation comme cela est présenté ci-contre

Ce nouvel article porte sur un mécanisme de [signalisation de l'agrine révélé par la prévalence d'une mutation de la Rapsyne](#) dans le syndrome myasthénique congénital. Le Rapsyne (Rapsn) est une protéine adaptatrice qui relie les récepteurs AChR au cytosquelette et possède une activité de ligase E3. En examinant comment la mutation N88K de l'agrine altère la NMJ, il a été démontré dans ce travail, l'existence d'une nouvelle voie de signalisation par laquelle la cascade de signalisation Agrine-LRP4-MuSK induit la phosphorylation de la tyrosine de la Rapsyne, ce qui est nécessaire à son auto-association et à son activité E3 ligase. Ces résultats fournissent également un aperçu des mécanismes pathologiques de la CMS.

Ce travail présente une étude sur un [cas d'épissage alternatif qui concerne le domaine intracellulaire associé à la capacité du complexe TM-Agrine](#) à régler différenciellement la densité de spécialisations excitatoires et inhibitrices de la zone synapse-like au cours du développement des neurones du SNC. Les résultats présentés fournissent des preuves

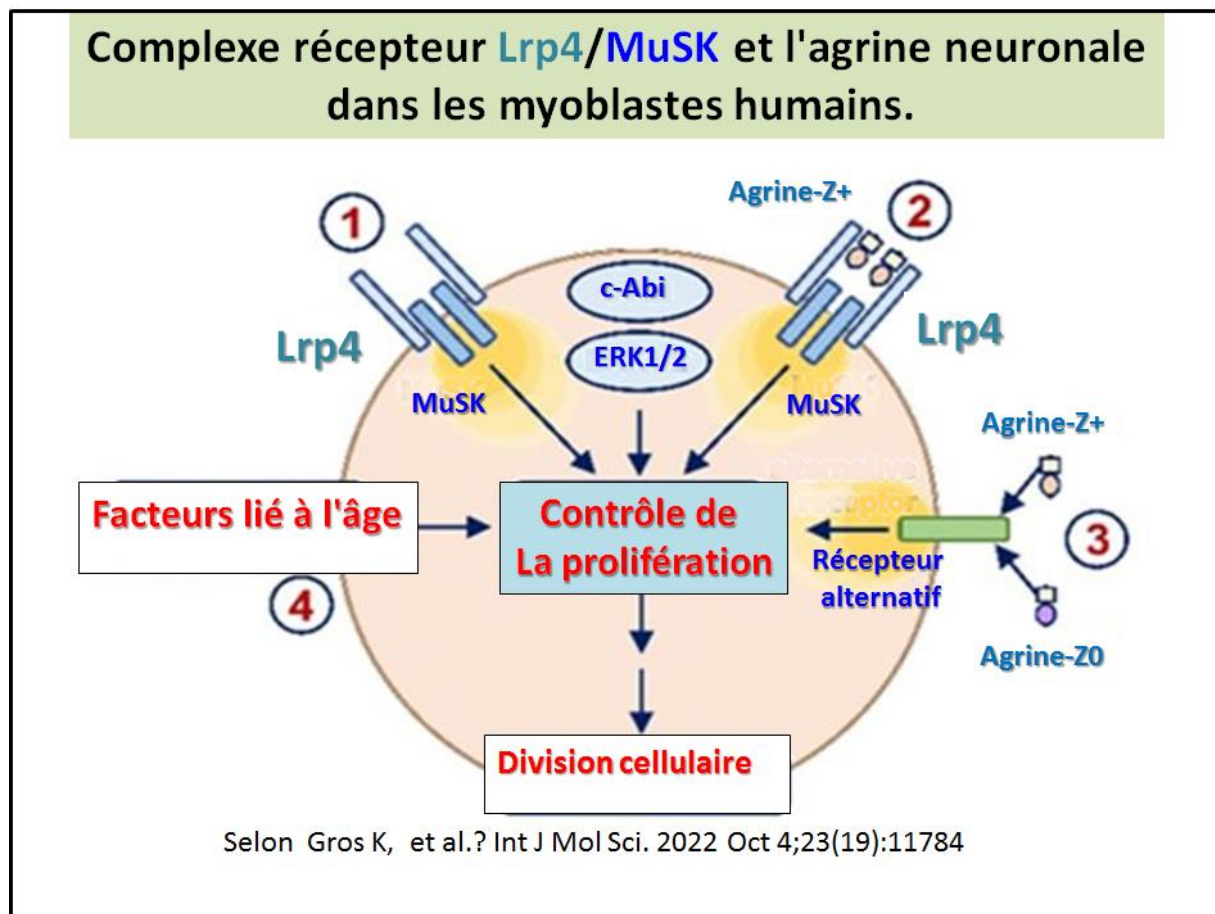
supplémentaires de la **fonction du tandem TM-agrine au cours de la synaptogenèse du SNC** et démontrent que différents domaines et différents épissages du complexe TM-agrine affectent de manière différentielle la formation de synapses excitatrice et inhibitrice dans les neurones du SNC embryonnaires en culture.

En 2020, il est observé dans cet article que [la régénération cardiaque implique l'intervention de l' Agrine ce qui ouvre sur](#) : quelques questions Lors de la maturation des CM, ce protéoglycane agirait comme un inducteur d'une voie moléculaire spécifique impliquant des récepteurs ECM au sein du complexe transmembranaire dystrophine-glycoprotéine (DGC) ainsi que du Yap intracellulaire, un effecteur de la voie Hippo. (Pour plus de détail consulter l'article en référence).

En 2021, cette analyse [indique comment le signal Agrine/Lrp4 limite le développement des synapses neuromusculaires dépendant de MuSK dans le muscle appendiculaire](#). En utilisant la nageoire pectorale du poisson zèbre, équivalente aux membres antérieurs des tétrapodes, nous montrons ici que, comme pour les muscles axiaux, les muscles appendiculaires en développement forment des groupes de récepteurs d'acétylcholine (AChR) avant l'innervation. Avec l'arrivée des axones moteurs, des groupes d'AChR neuraux se forment, conduisant finalement à des synapses fonctionnelles d'une manière dépendante de MuSK. Il est ainsi découvert que la perte de la fonction d'Agrine ou de Lrp4, qui abolit les groupes synaptiques d'AChR dans le muscle axial, entraîne l'élargissement des régions nerveuses présynaptiques et l'expansion progressive des groupes d'AChR appendiculaires, reproduisant les conséquences de l'ablation des motoneurons. De plus, la déplétion de musc chez les mutants Lrp4 restaure partiellement la configuration des AChR synaptiques. **L'ensemble de ces résultats fournit des preuves irréfutables qu'en plus de la voie canonique par laquelle Agrine/Lrp4 stimule l'activité de MuSK, la signalisation Agrine/Lrp4 dans le muscle appendiculaire contraint l'organisation des synapses neuromusculaires dépendant de MuSK.** Ainsi, il est démontré un rôle précédemment non apprécié de la signalisation Agrine/Lrp4, mettant ainsi en évidence des différences distinctes entre le développement des synapses axiales et appendiculaires.

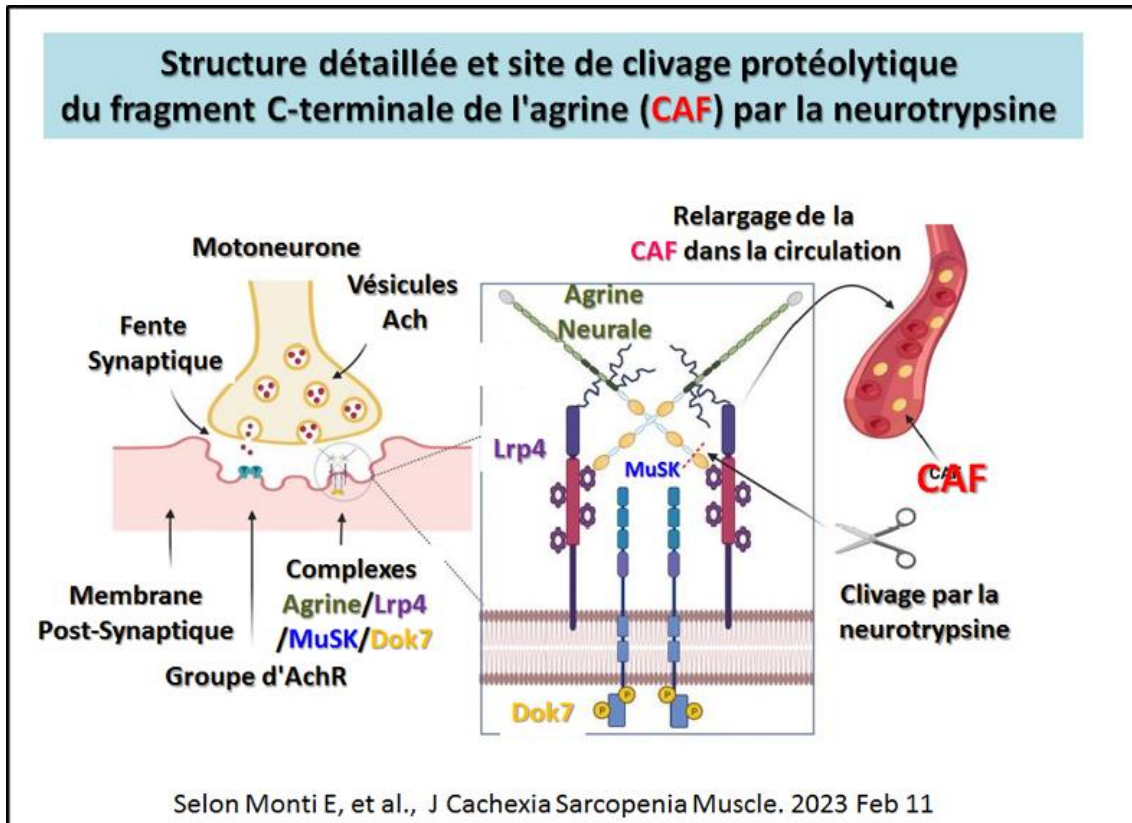
En 2022, ce travail rapporte l'existence d'un [lien entre la signalisation de l'agrine et Cav3.2 à la jonction neuromusculaire dans l'amyotrophie spinale](#). La formation de la NMJ dépend du regroupement des récepteurs de l'acétylcholine (AChR) déclenché par l'agrine et ses corécepteurs « lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) » et la voie de signalisation transmembranaire muscle-specific kinase (MuSK). Nous avons déjà montré que la flunarizine améliore les NMJ chez les souris modèles de la SMA, mais les mécanismes restent insaisissables. Il est montré ici que la flunarizine favorise le regroupement des AChR de manière autonome, dépendante de la dose et de l'agrine dans les myotubes C2C12. Ce phénomène est associé à une augmentation des niveaux de protéines de LRP4, d'intégrine-bêta-1 et d'alpha-dystroglycane, trois corécepteurs de l'agrine. En outre, la flunarizine renforce l'interaction de MuSK avec l'intégrine-bêta-1 et les phosphotyrosines. En outre, le médicament agit sur l'expression et l'épissage des gènes Agrn et Cacna1h d'une manière spécifique au muscle. Il est ainsi révélé que la protéine Cav3.2 codée par Cacna1h **s'associe étroitement in vitro avec le corécepteur de l'agrine LRP4. In vivo, elle est enrichie à proximité des NMJ pendant le développement néonatal et le médicament augmente cet immunomarquage dans les muscles SMA.** Ainsi, la flunarizine module les acteurs clés de la NMJ et identifie Cav3.2 comme une nouvelle protéine impliquée dans la biologie d'une maladie des motoneurons, l'atrophie musculaire spinale (SMA). Ainsi, la flunarizine module

des acteurs clés de la NMJ et identifie Cav3.2 comme une nouvelle protéine impliquée dans la biologie de la NMJ.



Cette analyse porte plus précisément [sur l'agrine neuronale favorise la prolifération des myoblastes humains primaires en fonction de l'âge](#). L'agrine neuronale favorise également la myogenèse en améliorant la différenciation et la maturation des myotubes, mais son effet sur les myoblastes humains en prolifération, qui sont souvent considérés comme ne répondant pas à l'agrine, n'est pas clair. En utilisant des myoblastes humains primaires, il est déterminé que l'agrine neuronale induisait une déphosphorylation transitoire de ERK1/2, alors que c-Abl, STAT3 et la kinase d'adhésion focale n'y répondaient pas. Le silençage génétique de Lrp4 et MuSK a considérablement réduit l'incorporation de BrdU, suggérant l'importance fonctionnelle du complexe Lrp4/MuSK pour la prolifération des myoblastes. Des traitements aigus et chroniques avec de l'agrine neuronale ont augmenté la prolifération des myoblastes humains chez les vieux donneurs, mais n'ont pas affecté la prolifération des myoblastes chez les jeunes donneurs. **Le fragment C-terminal de l'agrine, qui ne possède pas le site de liaison à Lrp4 et ne peut pas activer MuSK,** a eu un effet similaire en fonction de l'âge, ce qui indique que les voies de signalisation activées par l'agrine neuronale en fonction de l'âge impliquent le complexe récepteur Lrp4/MuSK ainsi qu'une voie indépendante de Lrp4/MuSK qui reste inconnue. Collectivement, ces résultats mettent en évidence un rôle dépendant de l'âge pour l'agrine neuronale dans la promotion de la prolifération des myoblastes humains. Un modèle de travail pour le **complexe récepteur Lrp4/MuSK et l'agrine neuronale dans les myoblastes humains**. L'activité endogène du complexe récepteur de l'agrine Lrp4/MuSK est nécessaire à la prolifération des myoblastes humains primaires (1). L'agrine neuronale (agrine-Z+), qui peut se lier à Lrp4 et activer MuSK, induit une déphosphorylation transitoire

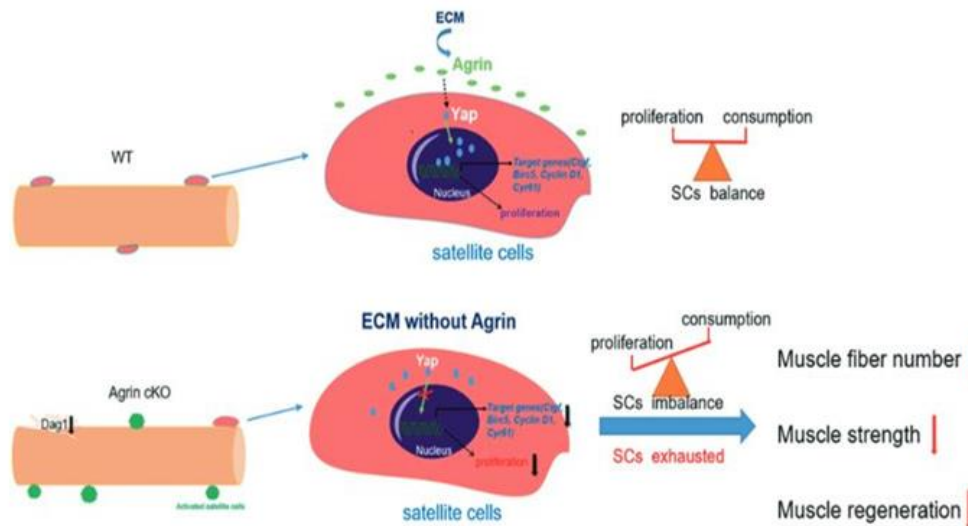
de ERK1/2 et augmente la prolifération des myoblastes humains primaires en fonction de l'âge (2). L'agrine neuronale peut également affecter la prolifération par l'intermédiaire d'un récepteur alternatif de l'agrine (3). L'agrine-Z0 exerce ses effets dépendants de l'âge sur la prolifération des myoblastes par l'intermédiaire du même récepteur alternatif de l'agrine. Les défauts intrinsèques des myoblastes gériatriques (4) contribuent probablement à l'effet de l'agrine neuronale sur la prolifération des myoblastes en fonction de l'âge.



En 2023, il est indiqué ici comment [le fragment C-terminal de l'agrine comme biomarqueur de la perte de masse musculaire et de la faiblesse](#) : Une revue narrative. Le fragment C-terminal de l'agrine (CAF) a été largement étudié en tant que biomarqueur de dysfonctionnement musculaire lié à la jonction neuromusculaire (NMJ). Cette revue narrative résume et discute de manière critique, pour la première fois, les études mesurant la concentration de CAF chez des individus jeunes et âgés, sains et malades, de manière transversale et en réponse à l'inactivité et à l'exercice physique, en fournissant des explications possibles derrière les divergences observées dans la littérature. Une illustration présente **le Complexe de l'agrine avec la structure détaillée et site de clivage protéolytique du fragment C-terminal de l'agrine (CAF) par la neurotrypsine** qui est libéré dans la circulation sanguine

Ce travail présente [les gènes codant pour l'agrine \(AGRN\) et la neurotrypsine \(PRSS12\) qui sont associés à la masse musculaire](#), à la force et à la concentration du fragment C-terminal de l'agrine dans le plasma. Ces résultats apportent de nouvelles preuves de la pertinence d'AGRN et de PRSS12 pour les phénotypes de sarcopénie et soutiennent les données physiologiques **existantes illustrant l'importance de la NMJ dans le maintien de la santé musculaire au cours du vieillissement.**

Modèle pour La déficience en Agrine



Selon Chen J, et al. Cell Death Dis. 2024 Mar 9;15(3):201

En 2024, le travail suivant présente [la déficience en Agrine du muscle squelettique contribue à la pathogenèse de la sarcopénie liée à l'âge chez la souris](#). La sarcopénie, une maladie neuromusculaire progressive et répandue, se caractérise par une fonte et un affaiblissement des muscles liés à l'âge. Bien que cette maladie soit très répandue, ses fondements moléculaires restent mal compris. Nous rapportons ici que les niveaux d'Agrine, une protéine de la matrice extracellulaire (ECM) essentielle à la formation neuromusculaire, diminuent avec l'âge dans les muscles squelettiques des souris. La perte conditionnelle d'Agrine dans les progéniteurs myogéniques et les cellules satellites (Pax7 Cre: : « Agrin flox/flox ») entraîne un vieillissement prématuré des muscles, manifestant un phénotype sarcopénique distinct chez les souris. À l'inverse, l'augmentation d'une forme miniaturisée d'Agrine dans le muscle squelettique par transfert de gène à l'aide d'un adénovirus induit une capacité musculaire accrue chez les souris âgées. **Les études mécanistiques suggèrent que l'amélioration de la fonction musculaire médiée par l'Agrine se produit par la stimulation de la signalisation Yap et l'augmentation simultanée de l'expression de la dystroglycane.** Collectivement, nos résultats soulignent le rôle central de l'Agrine dans le processus de vieillissement des muscles squelettiques et proposent l'Agrine comme cible thérapeutique potentielle pour traiter la sarcopénie. Un modèle est présenté ci-contre: La déficience en Agrine réduit l'activité de Yap et l'expression de la dystroglycane, ce qui entraîne une consommation excessive des CS et leur épuisement avec l'âge, provoquant finalement une faiblesse musculaire et un vieillissement prématuré. avec l'âge, provoquant finalement une faiblesse musculaire et un vieillissement prématuré des muscles.

En conclusion

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

1.) L' **Agrine** avec son lot de références historiques.
 2.) la principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
- **Protéine** : AGRIN ; [AGRN](#)
 - **Pathologies associées** : [MYASTHENIA, LIMB-GIRDLE, FAMILIAL](#)