

Intégrine Alpha7-Bêta1

Introduction

Les [Intégrines](#) (dont le nom a été proposé la première fois dans cet article en 1986) forment une large famille de glycoprotéines situées à la surface de la membrane cellulaire. Ce sont des protéines qui sont impliquées dans les interactions cellules-cellules et relation avec la matrice extracellulaire (ECM).

Depuis 1991 il est bien établi qu'elles participent à [l'adhésion cellulaire](#). Elles sont transmembranaires associées en hétérodimères, et réalisent un pont entre les [laminines](#), protéines de la matrice extracellulaire, et le réseau d'Actine sous-membranaire.

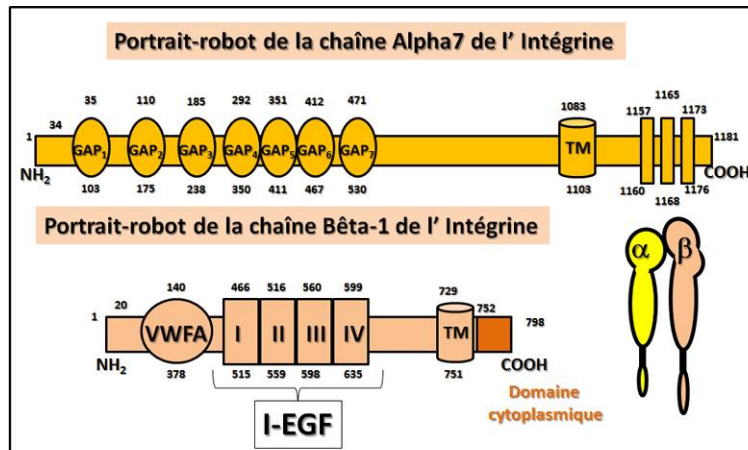
Chez les mammifères, parmi les nombreuses [Intégrines](#) on compte au moins 16 différents types de chaînes Alpha et 8 de types Bêta ; qui s'associent pour former [24 formes d'hétérodimères Alpha-Bêta](#), comme l'indique le bilan de 2002. Des renseignements complémentaires sont également disponibles dès 1987 dans [cette revue](#), mais également avec de nouvelles informations dont la plus récente figure dans un résumé sur les intégrines dans le cas [particulier du muscle cardiaque](#).

Chronologiquement on découvrira qu'il existe durant la myogénèse de nombreuses [sous-unités d'Intégrines qui vont être exprimées](#). Dans le muscle on trouve plus spécifiquement la forme [Alpha-7-Bêta-1 qui reste exprimée](#) jusqu'aux derniers stades embryonnaires puis devient le récepteur majoritaire dans les fibres squelettiques adultes.

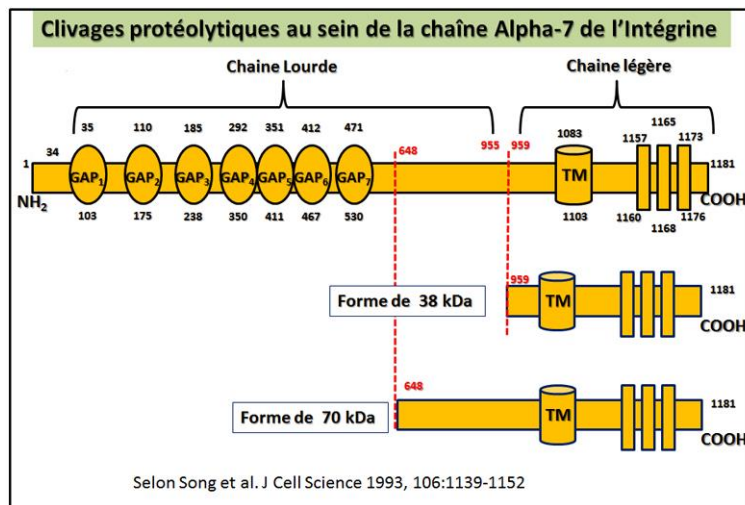
La forme Alpha-7-Bêta-1 Intégrine

Tableau récapitulatif des séquences de l'Intégrine Alpha-7 Bêta-1				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Alpha-7 Intégrine	121 kDa	4,1 kb	12q13	Muscle
Bêta-1 Intégrine	100 kDa	3,7 kb	10p11	Ubiquitaire

Dans le muscle squelettique l'Intégrine se présente sous la forme d'un assemblage de 2 chaînes peptidiques dites Alpha7 d'une part et Bêta1 d'autre part. Les données de séquences sont réunies dans un tableau récapitulatif avec les liens SwissProt spécifique pour ces 2 chaînes peptidique respectivement : [Q13683](#) et [P05556](#). Seule la chaîne Alpha7 est spécifique du muscle tandis que la chaîne Bêta1 est ubiquitaire et l'on va la retrouver dans de nombreux autres complexes formant ainsi des intégrines spécifiques mais distribuées dans d'autres tissus.



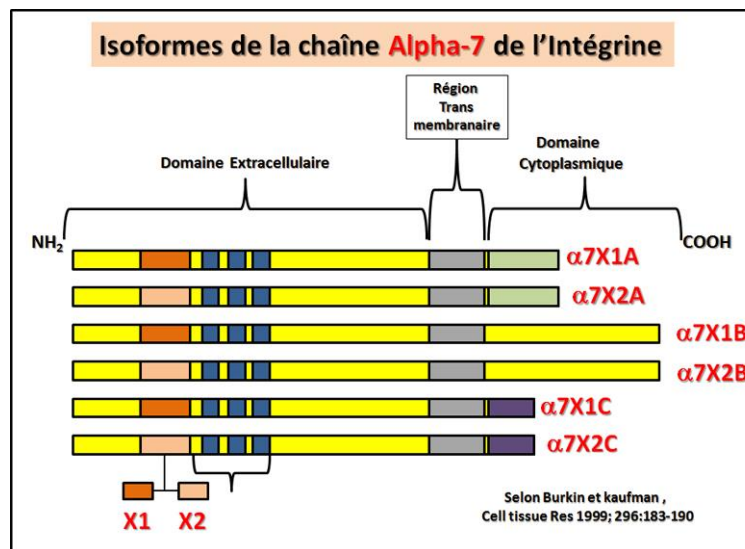
Au sein de la chaîne Alpha-7 **native on va** définir Il existe une partie N-terminale réduite, un domaine alpha-hélicoïdale comprenant 7 segments d'environ 70 résidus puis un domaine transmembranaire et juste auprès de la portion C-terminale 3 petites séquence répétitives de 4 résidus qui seront numéroté 1, 2, et 3. Pour la chaîne Bêta-1 de l'Intégrine qui est un peu plus courte on identifie une courte zone N-terminale suivi par un domaine d'environ 350 résidus puis il y aura 4 zones répertoriée I à IV qui correspondent à des séquences riches en résidus Cystéines. L'ensemble de ces données figure sur le schéma du portrait robot de ces 2 chaîne alpha et Bêta de l'Intégrine.



Pour ce qui concerne l'arrangement final du portrait robot de la chaîne Alpha-7 de l'Intégrine les informations suivantes établies dès 1993 montrent comme indiqué dans le schéma ci-contre, qu'il existe deux zones de clivages enzymatiques post-traductionnels qui génèrent des fragments de 70 kDa et 38 kDa comme indiqué sur le schéma. Ainsi l'Intégrine Alpha-7 dont le sigle est **ITGA7** va se composer d'une **chaîne lourde** et d'une **chaîne légère**. Les formes générées par la protéolyse vont donner des fragments qui seront par la suite identifié comme la forme 70K et la forme 38K de l'Intégrine Alpha-7. Les sites de clivages et les résidus N-terminaux générés sont indiqué en rouge sur le schéma. La sous-unité Alpha-7 intacte correspond bien à une chaîne lourde de 121 kDa, et un anticorps spécifique de l'extrémité C-terminale permet de facilement détecter le fragment le plus court de 38 kDa qui cependant demeure en interaction avec le reste de la protéine grâce à divers ponts dissulfures.

Rôle de l'Alpha-7 – Bêta-1 Intégrine et ses partenaires

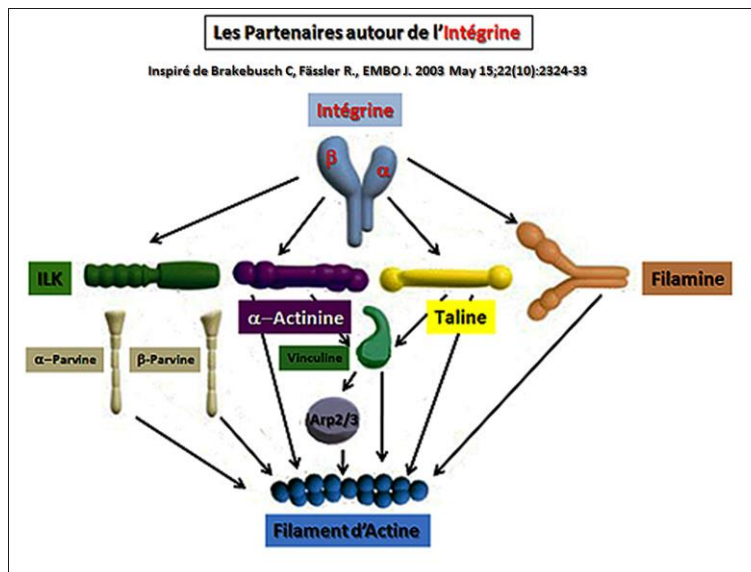
Il existe au niveau de la chaîne Alpha-7 de l'Intégrine un domaine ayant une activité phosphotransférase avec une séquence particulière AVKIL et un domaine qui possède un site de liaison de l'ATP (ATP-binding motif) ainsi qu'une séquence hydrophobique et un site putatif d'association avec l'Actine de séquence QQFKEEK, (pour plus de détails [voir l'article en référence](#)). Dans le tissu musculaire, Dès 1996 on a connaissance de l'existence de deux types de sous-unité Alpha-7, les versions [Alpha-7A et Alpha-7B](#) dont l'expression est spécifique du muscle squelettique, ou dont la distribution est plus largement trouvée dans les muscles striés, dans les muscles lisses et dans le système nerveux central respectivement.



C'est durant l'année 2000 que l'Intégrine Alpha-7-Bêta-1 comme les Dystroglycanes (voir chapitre correspondant) est un [récepteur des Laminines](#) dans les muscles squelettiques et cardiaques adultes, mais [deux formes épissées X1 et X2 du domaine extracellulaire Alpha-7 déterminent l'affinité](#) pour les Laminines. Cette interaction permet de **lier la matrice extracellulaire au cytosquelette d'Actine**.

En fait il fut démontré depuis les années 1990 et suivantes que l'Intégrine Alpha-7Bêta1 intervenait dans la transduction du signal de l'extérieur vers l'intérieur de la fibre et inversement. C'est donc une **transmission des signaux** résultants des cycles de contraction-relaxation à travers le sarcolemme, ce qui [régule l'adhérence, la migration, la croissance](#) et [la prolifération](#) cellulaire.

L'augmentation de l'expression de l'Intégrine Alpha 7-Bêta-1 facilite l'immobilisation des myoblastes, [la fusion et la différenciation](#). Ceci conduit à une adhérence stable et donc une [bonne cohésion des fibres musculaires dans le tissu](#), on va donc lister les nombreux partenaires qui ont été trouvés associés avec les Intégrines dans « le Muscle » :



A) **ILK** (= integrin linked kinase) protein kinase qui est un **régulateur de la myogénèse**. Cette dernière se **lie à la Paxiline** et joue un rôle dans la **stabilisation des jonctions myotendineuses**. La dissection de ces interactions est décrite dans un récent travail ([voir article indiqué](#)).

B) **La Filamine** entre en contact avec l'Intégrine avec une liaison forte sur la **sous-unité Bêta-1** et participe à la **protection membranaire** durant la contraction musculaire

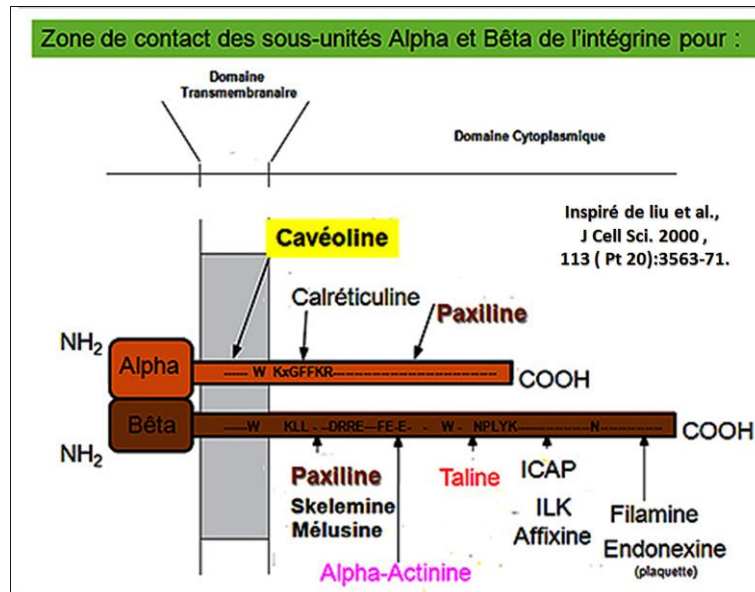
C) **La Taline** qui renforce le lien entre les protéines du cytosquelette et l'Intégrine avec cependant une certaine **compétition entre liaison Filamine et Taline** pour l'Intégrine. Une **revue récente** en 2009 fait le point sur cette protéine essentielle du complexe macromoléculaire autour de l'Intégrine.

D) L'association **Alpha-Actinine** et Intégrine demande la participation de la sous-unité Bêta-1

E) **La Vinculine** est également un partenaire du complexe membranaire autour de l'Intégrine.

Une illustration didactique résume l'essentiel des relations que l'on a pu établir autour de l'Intégrine en référence à l'article cité dans l'image présentée ci-dessus.

Sans oublier la mise en évidence en 2004, du **système Vinculine-Taline-Intégrine et la relation entre les Sarcoglycanes Alpha et Gamma** ce qui indique une interdépendance des deux complexes macromoléculaires à la membrane de la cellule musculaire qui implique également la **Filamine**. Cependant il existe une **distribution bien distincte** entre le complexe Dystrophine et les zones riches en Vinculine. **La Myotiline**, protéine de la ligne Z du sarcomère, participe également à la connexion entre la membrane via la Filamine et les composants des myofilaments (centre de génération du phénomène de contraction).



Ainsi la littérature donne également des notions de contacts proches pour les protéines suivantes pour les intégrines en général:

F) La Cavéoline est également en contact avec les Intégrines. Un rôle particulier a été décrit pour une telle association impliquant une relation entre le réseau d'Actine et le complexe autour de la Dystrophine.

G) Une interaction entre l'Intégrine Alpha et la Calréticuline implique de façon prédominante la région N-terminale de cette dernière.

H) Le complexe Intégrine- Skelémine (sous-unité Bêta-1 de l' Intégrine) est essentiel pour les stades initiaux du remodelage membranaire et participe au remodelage dynamique des protéines du cytosquelette. .

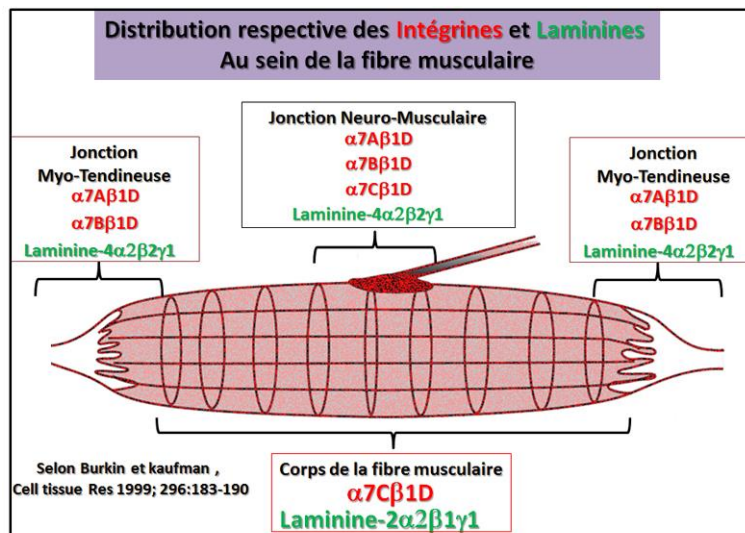
I) La Mélusine est un nouveau partenaire de la sous-unité Bêta-1 de L'Intégrine dont l'association concerne la partie C-terminale de la Mélusine de façon calcium dépendante.

J) La Grb2 s'associe avec l' Intégrine plus particulièrement dans les cas d'hypertrophie cardiaque.

K) La protéine dite ICAP, une protéine dont le sigle dérive du terme anglais ((Integrin Cytoplasmic domain-Associated Protein-1) s'associe avec la sous-unité Bêta-1 de l' Intégrine et favorise la migration des myoblastes.

L) Enfin plus récemment l' Affixine est décrite comme un nouveau partenaire de l' Intégrine qui est révélé important pour établir une bonne adhésion cellulaire.

Une revue générale résume les partenaires de l'adhésion cellulaire et un schéma qui figure ci-contre, récapitule ces diverses associations en définissant les sites d'associations sur chaque sous-unité de l' Intégrine (voir schéma ci-dessous inspiré de l'article en référence).



À partir de 1998, on observe des différences dans l'expression de [divers types d'Intégrines Alpha7 durant le développement](#) du Coeur et du Muscle. En 1999 un travail décrit dans un muscle la situation qui est plus spécifiquement en relation avec [diverses isoformes de la chaîne Alpha-7](#) dont les principales formes sont indiquées ci-dessous. Un schéma récapitulatif permet de résumer l'ensemble des isoformes de l' Alpha-7 Intégrine que l'on va rencontrer dans un Muscle.

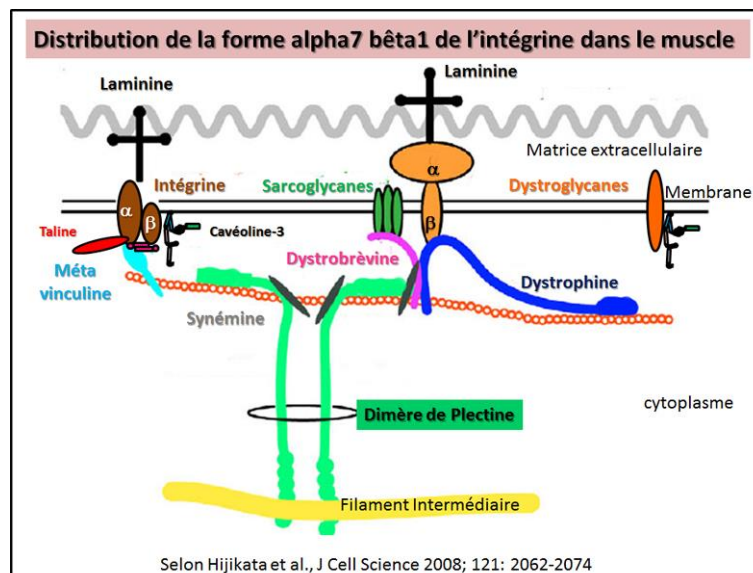
On va alors bien identifier de telles associations en particulier avec [des isoformes associées de laminines](#) qui diffèrent selon la zone et la spécificité de l'intégrine en association comme le résume le schéma suivant. Au niveau de la matrice extracellulaire, en particulier au niveau de la jonction neuromusculaire et dans divers compartiments bien spécifiques il y a seulement 1 type de Filamine et cela en relation avec certains types de la forme Alpha-7 de l'Intégrine. Le schéma suivant résume la situation.

Puis dès l'année 2000 un travail découvre que le [regroupement des récepteurs à l'acétylcholine](#) sont sous la double dépendance des laminines et des intégrines Alpha7 Bêta1. Il est ensuite observé que l'[expression de l'alpha 7 beta 1 intégrine si elle est stimulée](#) , réduit la dystrophie musculaire et restaure la viabilité musculaire chez la souris dystrophique. Une investigation poussée permet d'établir que l'expression et la [fonction de l'intégrine alpha 7 est importante au stade de l'embryon](#) chez la souris. C'est au niveau de la [partie cytoplasmique de la chaîne Alpha-7](#) de l'intégrine qu'il y a régulation de la migration cellulaire, ce qui favorise la mise en place de la formation des lamellipodes. **Puis dès l'année 2000** un travail découvre que le [regroupement des récepteurs à l'acétylcholine](#) sont sous la double dépendance des laminines et des intégrines Alpha7 Bêta1. Il est ensuite observé que l'[expression de l'alpha 7 beta 1 intégrine si elle est stimulée](#) , réduit la dystrophie musculaire et restaure la viabilité musculaire chez la souris dystrophique. Une investigation poussée permet d'établir que l'expression et la [fonction de l'intégrine alpha 7 est importante au stade de l'embryon](#) chez la souris. C'est au niveau de la [partie cytoplasmique de la chaîne Alpha-7](#) de l'intégrine qu'il y a régulation de la migration cellulaire, ce qui favorise la mise en place de la formation des lamellipodes. La [régulation au sein du muscle cardiaque](#) de l'intégrine est décrite depuis 2001, dans l' article indiqué.

Ensuite, en 2002, une étude sur la [localisation respective des chaînes Alpha-7 des intégrines et lde a Dystrophine](#) suggère un potentiel pour la transmission latérale et longitudinale de la

tension dans les muscles grands mammifères. **En 2003** La protéine de liaison à l'[intégrine spécifique du muscle \(MIBP\)](#) est associée avec la forme Alpha-7-Bêta-1 i des Intégrines et régule l'adhérence cellulaire au niveau de la matrice extracellulaire par la liaison avec la Laminine. **En 2005**, il est démontré que l'expression transgénique de la forme {alpha} {beta} 7 1 de l'intégrine maintient l'intégrité des muscles, augmente la capacité de régénération, favorise l'hypertrophie, et réduit la cardiomyopathie chez la souris dystrophique. L'Alpha-7 Bêta-1 Intégrine réalise au sein de la membrane du muscle un lien entre la matrice extracellulaire et les protéines constitutives du myofilament dans le muscle en général. La [distribution membranaire de l'Intégrine](#) est alors démontrée.

En 2006, un [rôle essentiel est établi pour la forme Alpha7beta1 de l'Intégrine](#) comme protéine régulatrice de la mécanotransduction et à ce titre capable de gérer les blessures du muscle squelettique. Ce travail démontre le rôle des Intégrines Alpha 7 Bêta 1 comme capable de [jouer la fonction de freins sur une prolifération](#) des cellules musculaires au sein du muscle lisse. On va ainsi impliquer la présence de l'intégrine et de [ses partenaires dans le muscle lisse](#) .



En 2008 une confirmation sur l'importance des Intégrines Alpha-1 Bêta 7 au niveau du muscle [comme favorisant la prolifération cellulaire](#), l'adhérence et la résistance à l'apoptose, sans modifier l'expression génique. L'Alpha-7 Bêta-1 Intégrine est alors confirmée comme une protéine essentielle [responsable de l'adhésion focale](#). **Toujours 2008**, un [schéma récapitulatif](#) présenté ci-dessous, s'inspire de l'illustration de ce récent travail. On y indique que [les Plectines](#) jouent un rôle pour associer le réseau d'Actine sous-membranaire et l'ensemble des relations de voisinage des complexes réalisés autour de la Dystrophine et l'Intégrine situées dans la zone costamérique de la membrane de la fibre musculaire.

En 2010, on découvre qu'une [association entre](#) les **Intégrines Alpha (7) Bêta (1)** et la protéine dont le sigle est « **COMP** », (= cartilage oligomeric matrix protein), maintient le phénotype contractile des cellules musculaires lisses vasculaires **En 2011**, un autre travail indique que l'[activation de la signalisation AKT favorise la croissance cellulaire](#) et conduit à une meilleure survie musculaire grâce à à médiation réalisée par l'Intégrine $\alpha 7 \beta 1$. Cela se traduit par une relative réduction de la dystrophie musculaire. Une stimulation de l'expression de la forme $\alpha 7 \beta 1$ des Intégrines musculaires [accélère hypertrophie des fibres](#) et

stimule la myogénèse après une seule période d'exercice excentrique. Cette étude semble indiquer une potentielle voie de thérapie à suivre.

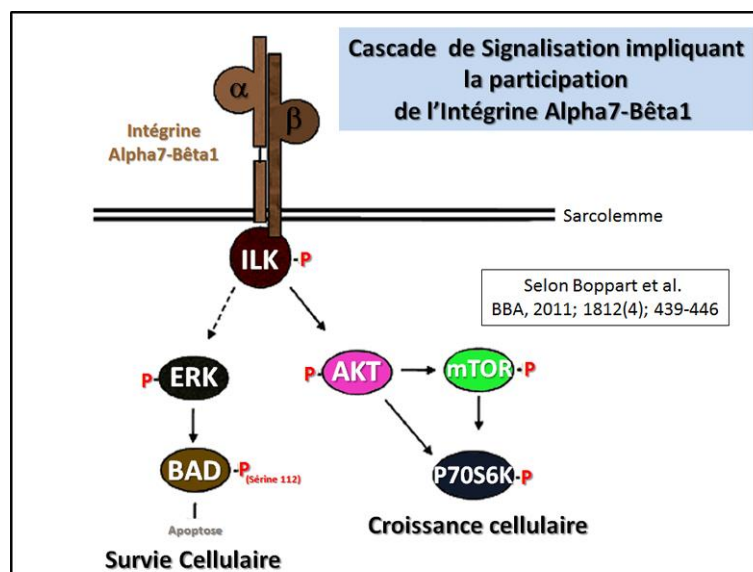
En 2013, la transmission de force de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire des Alpha-Actinine met [en jeu une participation Intégrine-dépendante](#) ce qui va participer au déclenchement de la maturation du processus adhérence cellulaire

Pathologies reliées à une déficience en Intégrine Alpha-7

Dès 1997, une nouvelle forme de dystrophie musculaire a été identifiée avec une [absence d'Intégrine Alpha7](#). Rapidement en 1998, [des mutations de cette sous-unité](#) entraîne une dystrophie classée comme une dystrophie congénitale ce qui conduit bien souvent à une [déficience en sous-unité Alpha7 de l'Intégrine](#). Puis on va également observer en 1999 qu'une [réduction de l'Intégrine Alpha-7 dans les cas de Mérosinopathie](#) (voir chapitre Mérosine).

En 2003, une souris modèle, [déficiente en Intégrine Alpha-7](#), représente un bon modèle de cette pathologie avec des défauts au niveau de la matrice extracellulaire et dans les jonctions myotendineuses. En 2005, un traitement avec injection de [L-arginine chez la souris déficiente en Dystrophine](#) se traduit par une augmentation du taux d'Alpha-7 Intégrine. Cette même année il est établi pour la protéine Intégrine au niveau du muscle a un rôle important dans le [développement et l'intégrité du muscle vasculaire](#) C'est en 2006 que l'on observe que l'absence de l'Intégrine Alpha7 [combinée à une déficience en Dystrophine](#) se traduit chez la souris par une [sévère dystrophie musculaire](#). En 2007 c'est suite à la [suppression de la kinase liée aux intégrines](#) des muscles squelettiques chez la souris que l'on observe une pathologie qui ressemble à la dystrophie musculaire due à une carence en Intégrine Alpha-7.

Puis c'est une étude sur la double mutation conduisant à [un muscle sans Utrophine et sans Intégrine Alpha7 Bêta-1](#) qui conduit en 2009 à une nouvelle souris modèle qui présente des défauts au niveau de la jonction myotendineuse et une réduction de la transmission de la force musculaire.

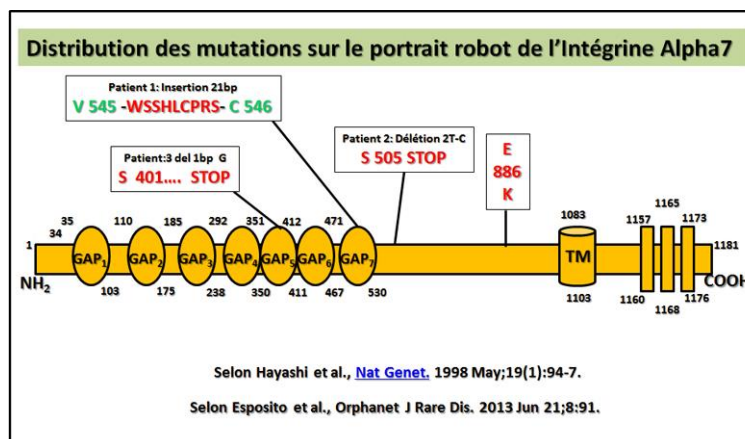


De plus, pour diminuer les effets dévastateurs d'une Dystrophie musculaire, la stratégie qui consiste à agir sur les voies de signalisations impliquant la participation de la forme **Alpha7-Bêta1 Intégrine** est démontrée dans [l'article en référence](#). Cette stratégie consiste à stimuler l'activation de la phosphorylation de diverses kinases participant à des voies de signalisation en cascade impliquant [PI3K](#), [ILK](#), [AKT](#), [mTOR](#), [p70S6K](#), [BAD](#), [ERK](#), et [p38](#). (voir [illustration Fig 6 de l'article indiqué](#)). Le schéma est repris en indiquant la cascade indiquée plus haut et figure ci-contre.

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](#).

En 2013, un récent travail fait le point sur la mise en place [du processus des métastases et les intégrines](#). Mieux comprendre les [mécanismes fondamentaux impliqués dans l'adhérence cellulaire](#) et les voies de signalisation est mis en vigueur, donne un aperçu des techniques à utiliser pour intervenir dans la manipulation de la migration cellulaire et pour aider à contrôler les migrations liées à des maladies humaines. Dans ce **contexte le rôle des Intégrines** est abordé. 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](#)). Un autre travail pointe sur le fait de l'importance de l'intégrine alpha7 pour protéger la fonction d'un muscle particulier de la souris déficiente en Dystrophine. Il existe une protection évidente plus [particulièrement du muscle nommé « extensor digitorum longus »](#).

Une nouvelle confirmation est publiée en 2013 pour démontrer que l'expression [stimulée via un vecteur AAV de l'Intégrine Alpha7](#) peut significativement favoriser une meilleure fonction et organisation histologique du muscle chez la souris Dystrophique.

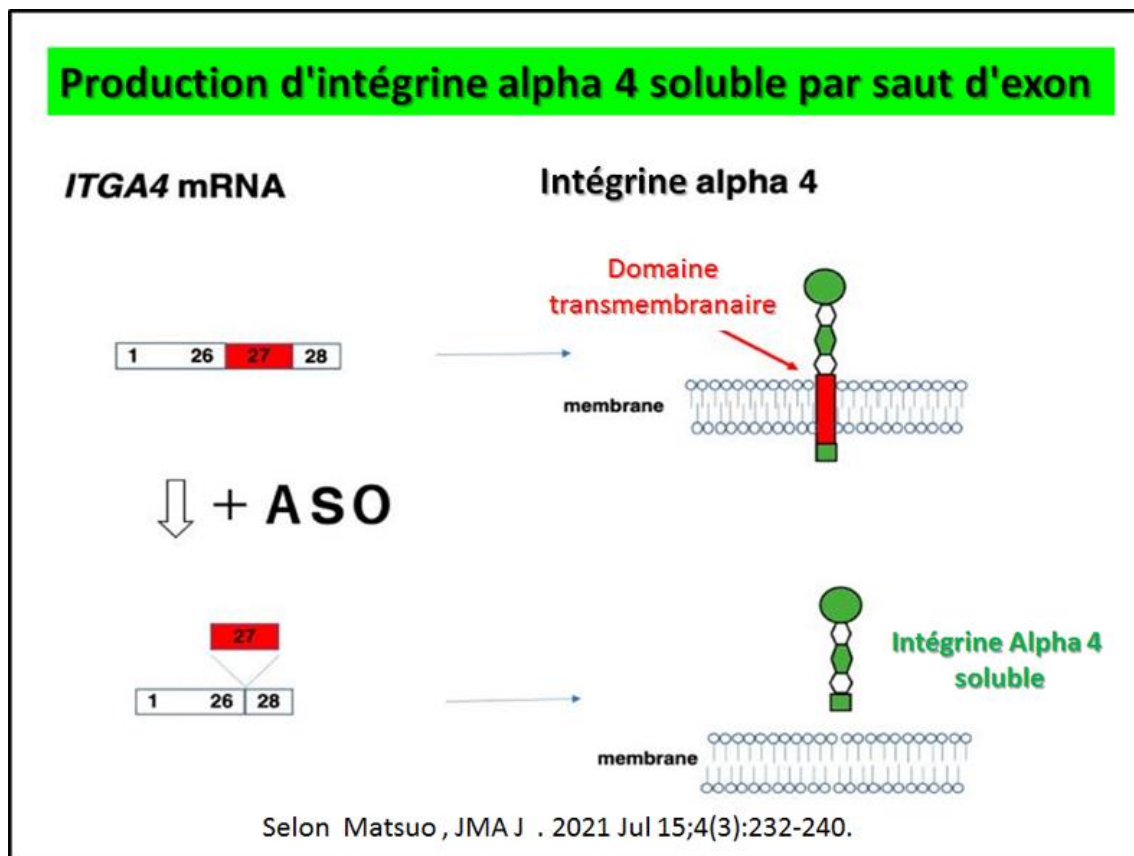


En 2013 il est constaté l'existence d'une [myopathie congénitale avec cardiomyopathie ventriculaire](#) gauche non-compact lorsque l'on a conjointement une mutation sur l'Intégrine Alpha-7 (E882K) et sur la chaîne lourde de la Myosine 7B (R890C). Pour être complet sur les mutations actuellement connues un schéma récapitule l'état des lieux en référence aux travaux déjà publiés sur les [mutations découvertes sur l'Intégrine Alpha7](#) et les différents cas de cancers analysés qui figurent dans le travail en référence.

En 2015, un nouveau travail [confirme la potentialité de l'Intégrine Alpha-7](#) (ITGA7) pour sa capacité à améliorer l'état d'un muscle déficient en Dystrophine et en Utrophine chez la souris. Chez la souris déficiente en Laminine Alpha-2 une [absence d'Intégrine Alpha7](#) n'aggrave pas l'état du muscle malade.

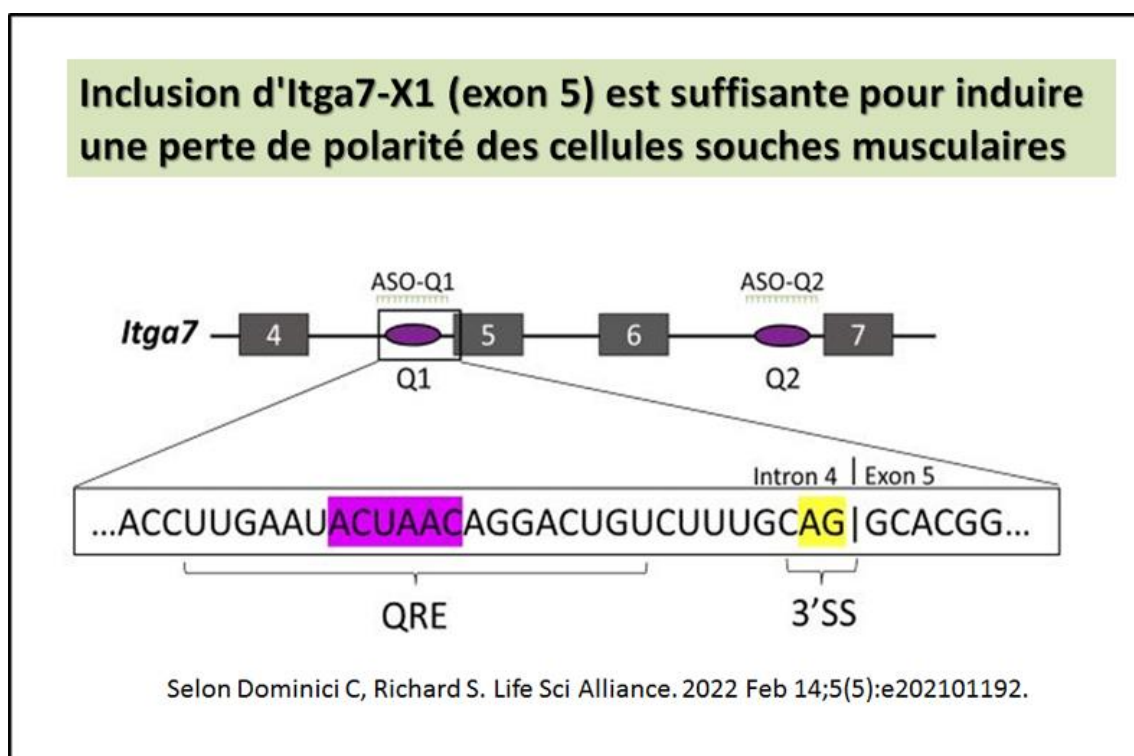
En 2020, cette analyse porte [sur l'intégrine et les voies autocrines de l'IGF2](#) contrôlent la sécrétion d'insuline à jeun dans les cellules β . Diverses études ont établi une diaphonie entre la signalisation de l'intégrine et l'activité de l'insuline, mais il est nécessaire de disposer de plus de détails sur la manière dont la signalisation dépendante de l'intégrine affecte la physiopathologie du diabète. Cette analyse tente de faire le point sur ce sujet

Il s'agit ici d'une revue critique sur [la manière de ne pas découvrir un médicament](#). Le sujet principal porte sur les intégrines. Dans cette revue, l'auteur discute des raisons de l'échec de cette classe prometteuse de médicaments et de l'avenir de cette classe de médicaments. Le domaine de reconnaissance des intégrines avec la séquence :Arg-Gly-Asp (RGD) a servi de base à la découverte d'inhibiteurs de petites molécules d'intégrines. La revue tente d'approfondir cette notion .



En 2021, cette revue porte sur les approches de [thérapies antisens par saut d'exon à médiation oligonucléotidique : médecine de précision se propageant à partir de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Récemment, cette stratégie de médecine de précision a été radicalement transformée pour le traitement émergent d'un seul patient avec un seul ASO, ce qui représente un aspect futur de la thérapie par saut d'exon médiée par ASO pour les maladies extrêmement rares. Ici, l'invention de

la thérapie par saut d'exon à médiation ASO pour la DMD et les applications actuelles des thérapies à saut d'exon à médiation par ASO sont passées en revue, et les perspectives futures de cette stratégie thérapeutique sont discutées. Cette vue d'ensemble encouragera les études sur la thérapie par saut d'exon médiée par l'ASO et contribuera en particulier au développement de traitements pour les maladies non curables. Dans ce travail on trouve une illustration de cette méthode qui permet d'obtenir la production d'intégrine alpha 4 soluble par saut d'exon. L'intégrine alpha 4 est codée par le gène ITGA4, qui produit un ARNm composé de 28 exons (en haut à gauche). L'intégrine alpha 4 est localisée à la membrane (en haut à droite) via un domaine transmembranaire codé dans l'exon 27 (en haut à gauche). L'ASO induit un saut de l'exon 27 et donne un ARNm avec de supprimé l'exon 27 (en bas à gauche) ce qui produit une protéine intégrine alpha 4 avec une suppression du domaine transmembranaire et donc sous une forme soluble une nouvelle protéine apparentée à l'intégrine alpha 4 (en bas à droite).



En 2022, dans ce travail [il est question de la polarité des cellules souches musculaires qui nécessite un épissage alternatif de l'intégrine Alpha-7 \(Itga7\) médié par QKI](#). Les mécanismes qui régulent les protéines impliquées dans l'établissement de la polarité des CSM, telles que Dmd et Itga7, ne sont pas encore bien compris. Il est défini ici la protéine de liaison à l'ARN Quaking (QKI) comme un régulateur majeur de l'épissage alternatif des principaux facteurs de polarité des MuSC, notamment Dmd, Itga7, Mark2 et Numb. Il est généré une souris knock-out conditionnelle pour QKI et, pour la première fois, il est démontré in vivo que la déficience de QKI dans les MuSC entraîne une réduction des divisions cellulaires asymétriques, ce qui conduit à une perte de la population de cellules progénitrices myogéniques et à des défauts frappants de régénération musculaire. L'analyse transcriptomique des MuSCs déficientes en QKI identifie QKI comme un régulateur des événements d'épissage qui donnent naissance aux isoformes Itga7-X1 et -X2 mutuellement exclusives. Il est observé une expression accrue de X1 dans les MuSC déficientes en QKI et nous récapitulons cet événement d'épissage en utilisant un oligonucléotide antisens dirigé

contre un site de liaison quaking au sein de l'ARNm Itga7. **Il est intéressant de noter que la recréation de cet événement d'épissage unique est préjudiciable à la polarisation des protéines Itga7 et Dmd, et conduit à une réduction drastique de la population de progéniteurs myogéniques, soulignant l'importance de l'épissage alternatif d'Itga7 médié par QKI dans le maintien de la polarité des MuSC.** Dans l'ensemble, ces résultats définissent un nouveau rôle pour QKI en tant que régulateur post-transcriptionnel de la polarité des CSM. Ce schéma, issu de l'article en référence indique que l'inclusion d'Itga7-X1 (exon 5) est suffisante pour induire une perte de polarité des cellules souches musculaires (CSM) et une réduction des progéniteurs myogéniques. (A) Le schéma du transcrit Itga7 de l'exon 4 à l'exon 7 est représenté. Les éléments de réponse QKI sont représentés par des ovales violets ; Q1 étant le plus en amont et Q2 étant le plus en aval. L'encadré agrandi montre la séquence Q1 avec le site de l'élément de réponse QKI central (ACUAAC) surligné en violet, tandis que le site d'épissage 39 (39-SS) est surligné en jaune. L'emplacement des séquences d'oligonucléotides antisens (ASO) contre Q1 et Q2 (ASO-Q1 et ASO-Q2, respectivement) est indiqué en vert.

Par ailleurs cet article présente [les mutations de l'intégrine \$\alpha 7\$ qui sont associées à un dysfonctionnement cardiaque à l'âge adulte chez l'homme et la souris.](#) L'intégrine $\alpha 7\beta 1$ est également fortement exprimée dans le cœur, mais son rôle précis dans la fonction cardiaque est inconnu. Des mutations du gène de l'intégrine $\alpha 7$ (ITGA7) ont été rapportées chez des enfants atteints de myopathie congénitale. Méthodes et résultats Dans cette étude, il est décrit la pathologie du muscle squelettique et cardiaque chez les souris Itga7^{-/-} et chez 5 patients issus de 2 familles non apparentées présentant des mutations de l'ITGA7. Le proband de la famille 1 présentait un variant homozygote c.806_818del [p.S269fs], et le proband de la famille 2 a été identifié avec 2 variants d'intron dans le gène ITGA7. L'absence totale de la protéine d'intégrine $\alpha 7$ dans le muscle confirme que les mutations ITGA7 sont pathogènes. **Il a été effectué des électrocardiographies, des échocardiographies ou des imageries par résonance magnétique cardiaque, ainsi que des analyses de biopsies histologiques chez des patients présentant une déficience en ITGA7 et chez des souris Itga7^{-/-}. Les patients présentaient une dysrythmie et un dysfonctionnement cardiaque dès la troisième décennie de leur vie, ainsi qu'une insuffisance respiratoire tardive, mais avec une atteinte relativement légère des muscles des membres.** Les souris présentaient des anomalies correspondantes de la conduction et de la contraction cardiaques, ainsi qu'une fibrose du muscle du diaphragme. Conclusions Nos données suggèrent que la perte de l'intégrine $\alpha 7$ provoque une nouvelle forme de dysfonctionnement cardiaque à l'âge adulte, indiquant un rôle critique pour l'intégrine $\alpha 7\beta 1$ dans la fonction cardiaque normale et soulignant la nécessité d'une surveillance cardiaque à long terme chez les patients atteints de myopathie congénitale liée à l'ITGA7.

En 2023, cette analyse porte sur [la sous-unité alpha7 de l'intégrine dans les astrocytes ce qui favorise l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique endothéliale.](#) La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une limite entre les cellules endothéliales vasculaires qui sépare la circulation du système nerveux central afin de favoriser la santé normale du cerveau. Il est fourni une compréhension limitée de la façon dont la BHE se forme au cours du développement et se maintient à l'âge adulte. Il est utilisé le profilage transcriptionnel quantitatif pour déterminer si des molécules d'adhésion spécifiques sont impliquées dans les fonctions de la BHE, en mettant l'accent sur la compréhension des interactions entre les astrocytes et les cellules endothéliales. **Ces résultats révèlent un enrichissement frappant de plusieurs gènes codant pour des sous-unités de la laminine ainsi que du gène Itga7, récepteur de la laminine, qui code pour la sous-unité alpha7 de l'intégrine, dans les**

astrocytes. L'ablation génétique d'Itga7 chez la souris a entraîné une perméabilité aberrante de la BHE et des pathologies neurologiques progressives. Les souris Itga7^{-/-} présentent également une réduction de l'expression de la protéine laminine dans les membranes basales parenchymateuses. Les vaisseaux sanguins du cerveau Itga7^{-/-} se séparent des astrocytes environnants et présentent une expression réduite des protéines de jonction serrée claudine 5 et ZO-1. Il est proposé que la sous-unité alpha7 de l'intégrine dans les astrocytes, via l'adhésion aux laminines, favorise l'intégrité de la jonction des cellules endothéliales, ce qui est nécessaire à la formation et au maintien d'une BHE fonctionnelle.

En 2024, cet article indique [que la RhoGAP RRC-1 est nécessaire à l'assemblage ou à la stabilité des complexes d'adhésion des intégrines et est un membre de la voie PIX dans les muscles.](#) Les GTPases passent d'une forme active liée au GTP à une forme inactive liée au GDP. L'échange de GDP contre GTP est catalysé par des facteurs d'échange de nucléotides de guanine (GEF). Les protéines activatrices de la GTPase (GAP) accélèrent l'hydrolyse du GTP pour favoriser la forme liée au GDP. Il a été rapporté que le RacGEF, PIX-1, est nécessaire à **l'assemblage des complexes d'adhésion à l'intégrine (IAC)** dans le muscle strié de *Caenorhabditis elegans*. Chez *C. elegans*, **les complexes d'intégration avec les intégrines (IAC =Integrin adhesion complexes) se trouvent aux limites des cellules musculaires (MCB), à la base des lignes sarcomériques M et des corps denses (Z-disks).** Le criblage des mutants de *C. elegans* dans les protéines contenant des domaines RhoGAP a révélé que la perte de fonction de *rrc-1* entraîne la perte des composants IAC aux MCB, la désorganisation des lignes M et des corps denses, et la réduction de la locomotion de l'animal entier. RRC-1 se localise dans les MCB, comme PIX-1. La localisation de RRC-1 aux MCBs nécessite PIX-1, et la localisation de PIX-1 nécessite RRC-1. La perte de fonction de *CED-10* (Rac) montre l'absence de PIX-1 et de RRC-1 dans les MCB. RRC-1 existe dans un complexe avec PIX-1. Le sauvetage transgénique de RRC-1 a été obtenu avec RRC-1 de type sauvage mais pas avec RRC-1 présentant une mutation faux-sens dans un résidu hautement conservé du domaine RhoGAP. Nos résultats sont cohérents avec le fait que RRC-1 est une RhoGAP pour la voie PIX dans le muscle.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **L' Intégrine alpha7** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **L' Intégrine alpha7**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 : INTEGRIN, ALPHA-7; [ITGA7](#)

Pathologies associées: MUSCULAR DYSTROPHY, CONGENITAL, DUE TO [INTEGRIN ALPHA-7 DEFICIENCY](#)