

# Sarcoglycane (Delta)

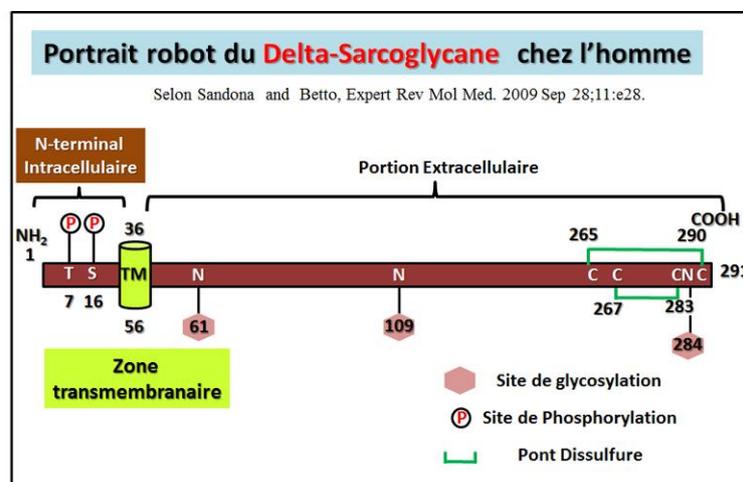
## INTRODUCTION

Parmi les Sarcoglycane au nombre total de 6 actuellement qui sont toutes des glycoprotéines situées au sein du Sarcolemme, parmi les premières identifiées le fut en 1989 avec les [travaux pionniers](#) du groupe de Campbell, et classée selon son poids moléculaire mais pour un poids moléculaire d'environ 35 kDa une autre protéine que la protéine dite « 35DAG » (= A4) fut découverte mais portera également le sigle de 35 DAG .

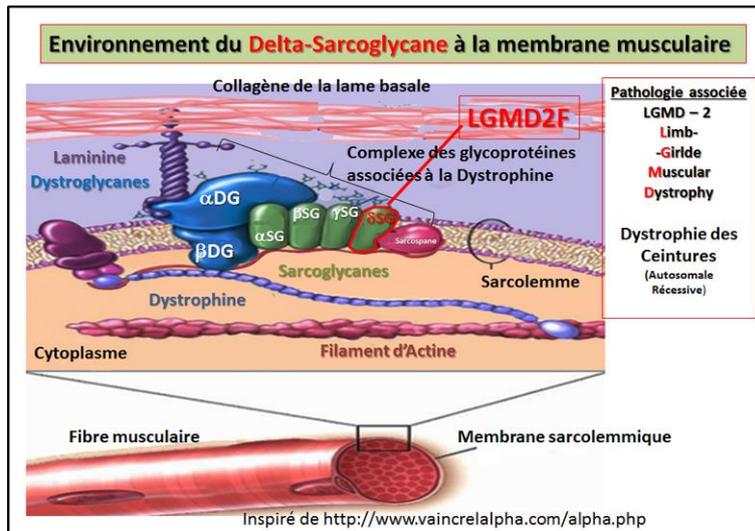
Découverte comme appartenant au groupe des protéines dites [DAGs](#) (Dystrophin Associated Glycoprotein) puis plus tard associée à un type particulier de dystrophie musculaire , la dystrophie des ceintures ([LGMD](#) =Limb Girdle Muscular Dystrophy) cette nouvelle protéine va finalement être baptisée le **Delta-Sarcoglycane**.

## Le Delta-Sarcoglycane

Cette protéine est donc également une glycoprotéine transmembranaire qui possède au moins 1 site de glycosylation. Dans le tableau suivant on trouvera toutes les informations sur sa séquence primaire de ces diverses protéines mais de plus amples détails sont à consulter sur le lien SwissProt suivant : [Q92629](#).

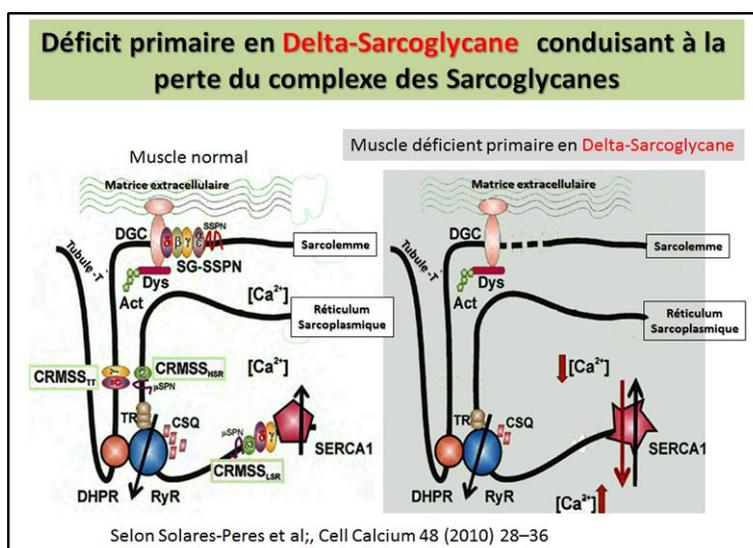


C'est une protéine de 35 kDa qui ressemble beaucoup à la forme Gamma déjà découverte (70% d'homologie) et le portrait-robot du Delta-Sarcoglycane indique une séquence transmembranaire avec la particularité de la présence de son extrémité C-terminale du côté de la matrice extracellulaire. Comme précédemment la zone transmembranaire est bien matérialisée par un cylindre avec au long de cette structure certains résidus glycosylés (Asn-60, -108, et -284) et/ou phosphorylés (Thr-7) et (Ser-16) ainsi que 2 ponts dissulfures (C263-C288) et (C265-C281) colorés en Vert comme cela est illustré ci-contre.



Comme dans le cas des autres Sarcoglycane, le Delta 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 sapotentielle glycosylation dans la zone extracellulaire.

Le hamster cardiomyopathe fut alors découvert en tant que modèle animal d'une cardiomyopathie fut d'abord exclu comme étant déficient en alpha-Sarcoglycane, puis on suspecta en fait le bêta et le gamma Sarcoglycane pour en fait les exclure. **Finalement** la découverte du **Delta Sarcoglycane** permit de suspecter cette dernière comme responsable de cette cardiomyopathie. Il fut ainsi démontré comme déficient chez cet animal modèle : Chez cet animal la déficience en delta implique une augmentation de la perméabilité de la membrane des fibres cardiaque conduisant progressivement à une rapide dysfonction du cœur. Plus récemment une isoforme courte du Delta-Sarcoglycane à été localisée dans le réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique de souris. Cette version courte ne possède que 177 résidus à la place de la version longue du Delta-Sarcoglycane et les 10 derniers résidus sont spécifique et possèdent la séquence (GEGFLNMQLAG).



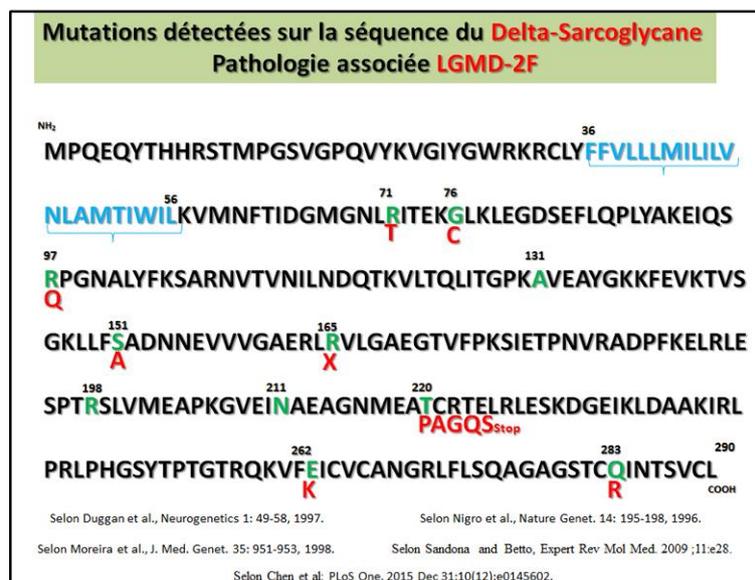
Le [déficit en Delta-Sarcoglycane](#) chez la souris se traduit par un déficit secondaire pour la Gamma Sarcoglycane et le Microspane avec une altération du bon fonctionnement de la pompe calcique. Une illustration présentée ci-contre (Voir détail dans l'article en référence) donne l'état des lieux dans un cœur déficient en Delta-Sarcoglycane.

## Avancées depuis 2011

**En 2012**, au niveau du diaphragme une étude montre que l'absence de Delta-Sarcoglycane va altéré le complexe avec la Dystrophine et que la réparation musculaire va nécessiter la présence de cellules souches sauvage embryonnaire pour une bonne correction dans le muscle squelettique comme dans le coeur. Cette étude montre les [limites d'une telle approche thérapeutique](#).

**En 2013**, un [polymorphisme au niveau du gène codant pour le Delta-Sarcoglycane](#) représente un facteur de risque de cardiomyopathie hypertrophique, comme l'indique ce travail par l'analyse détaillée présenté dans le texte en référence. La [variation génétique au niveau du locus du gène](#) codant pour le Delta-Sarcoglycane (SGCD) présente une activité du nerf sympathique héréditaires chez des jumeaux comme cela est rapporté dans l'étude en référence.

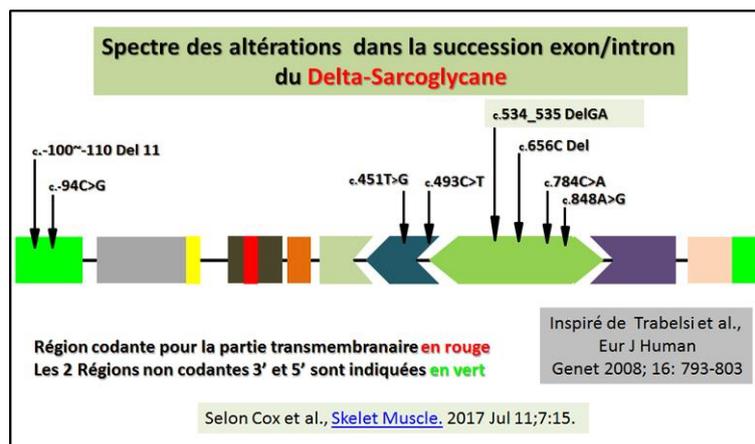
Des études complémentaires [aux travaux effectué en 2007](#) sur un population japonais démontrent que le polymorphisme au niveau du **génotype CC** du gène codant pour le **Delta Sarcoglycane** ([rs13170573](#) ; situé dans la région 5' non traduite) ; est associée à l'apnée obstructive du sommeil (Obstructive sleep apnea = OSA) chez [la population chinoise](#). La mutation [du résidu S151 au niveau de la forme Delta du Sarcoglycane](#) provoque un **phénotype peu sévère de cardiomyopathie** chez les souris comme le démontre cette étude sur ce type de mutation ponctuelle.



Ainsi la littérature autour des connaissances acquises sur le Delta Sarcoglycane permet de proposer sur la séquence primaire de cette protéine les principales mutations déjà connues avec compilation d'informations indiquées dans d'autres articles sur le sujet. La séquence primaire du Delta-Sarcoglycane est reprise dans ce schéma avec les informations sur les sites de mutations comme illustré ci-contre.

Puis en 2015 une nouvelle étude donne de meilleure connaissance sur la caractérisation détaillée du [complexe de la Dystrophine avec les glycoprotéines](#) dans le muscle lisse bronchique et indique précisément le rôle du Delta-Sarcoglycane dans la réactivité bronchique.

L'existence de [Deux nouveaux polymorphismes au niveau du gène codant pour le Delta-Sarcoglycane](#) montre une augmentation du risque de cardiomyopathie dilatée dans la population mongoloïde.



La séquence primaire est actuellement totalement connue et on trouve des données sur [l'arrangement du gène codant pour le Delta-Sarcoglycane](#) en consultant le lien suivant avec les données précises sur les 9 exons correspondant. Ainsi avec la progression rapide des informations sur le Delta-Sarcoglycane, et à côté des données cumulées avec les mutations bien identifiées précédemment et indiquées sur la séquence primaire du Delta-Sarcoglycane, il existe de plus larges informations sur le gène codant pour le Delta-Sarcoglycane avec les altérations de bases au long de la succession des introns et des exons qui conduisent à une déficience protéique. Cela est illustré par une compilation des données acquises en 2016 avec le schéma présenté ci-contre.

## Perspectives de Thérapie

Dès 2011 les études sur la déficience en Delta-Sarcoglycane et [les perspectives thérapeutiques](#) sont évoquées dans l'article en référence. Consulter l'article et le schéma récapitulatif sur les cibles comme les mitochondries en rapport soit avec une faiblesse musculaire soit avec une cardiomyopathie de type hypertrophie et/ou dilatée.

En 2012, c'est chez le [BIO14.6 hamster](#) qui porte une mutation dans le gène codant pour la protéine nommée **Delta Sarcoglycane**, que l'on va tenter une première thérapie génique. Cette mutation provoque une dystrophie musculaire mais également plus spécifiquement une cardiomyopathie. En utilisant **vecteur chimérique** (type AVV) permettant de réintroduire la protéine Delta-Sarcoglycane, l'analyse des muscles traités apporte une option solide pour démontrer que les muscles malades ainsi ciblés sont considérablement restaurés et ceci avec un effet à long terme.

Cependant, une alternative pour améliorer [la réparation de la membrane musculaire](#), est d'utiliser le gène codant pour la protéine dite «MG53» ce qui va permettre d'améliorer la

dystrophie musculaire et l'insuffisance cardiaque chez les **hamsters cardiomyopathiques** qui sont déficients en Delta-Sarcoglycane.

**Puis en 2014**, la [Thérapie génique via le gène](#) codant pour la protéine « SERCA2a » permet d'améliorer l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les animaux déficients en Delta-Sarcoglycane.

Cette même année il est proposé pour [améliorer le stress oxydatif des muscles striés déficient en Delta-Sarcoglycane](#) d'améliorer le taux de protéines mitochondriales via , un type de phénol naturel qui est aussi un antioxydant l' **Épicatéchine** (voir analogue à la [Catéchine](#)).

**En 2016**, les mutations connues comme étant en relation avec la cardiomyopathie dilatée sont analysées en détail en générant au niveau du Delta Sarcoglycane les mutations (**R97Q et R71T**). Les résultats de ces analyses montrent que de [telles mutations agissent comme susceptible d'exercer un effet négatif dominant](#) sur la **stabilité mécanique des myocytes cardiaques**.

La dysfonction concomitante du myocarde est présente sans histopathologie dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire des ceintures 2F (LGMD2F =déficiency en Delta-Sarcoglycane). Ce travail démontre qu'une « virothérapie » permettant de stimuler la présence de [la Claudine-5](#) est ainsi capable de faire pratiquement totalement disparaître le déficit de force qu'entraînait l'absence de Delta-Sarcoglycane et cela représente au vue des résultats obtenus chez la souris [une piste thérapeutique à exploiter chez l'homme](#) .

**En 2017**, une analyse sur 6 patients, appartenant à une grande famille, qui avaient des antécédents familiaux positifs ou des décès soudains furent identifiés selon une méthode de séquençage originale comme possédant une [mutation au niveau de la Delta Sarcoglycane \(Arg 97 Gln\) en relation avec une cardiomyopathie dilatée](#).

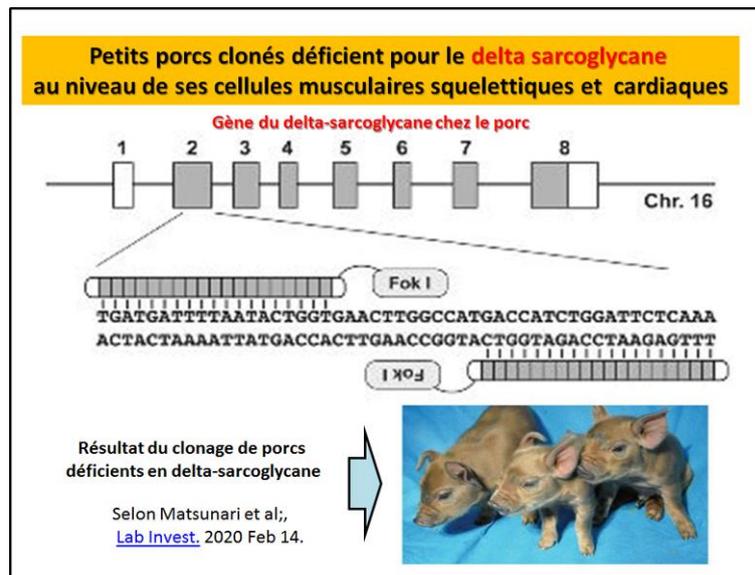
Une étude récente sur un séquençage de l'exome révèle des délétions nouvelles et indépendantes sur le Delta Sarcoglycane qui vont provoquer une **dystrophie musculaire des ceintures** [chez les terriers de Boston](#).

Comme on le développera dans le chapitre sur le Sarcospane il existe maintenant une autre entité le Nanospane, qui est une isoforme épissée en variante du Sarcospane, qui se localise dans le réticulum sarcoplasmique au niveau du muscle squelettique et qui est [absente dans la dystrophie musculaire de la ceinture des membres 2F](#).

**En 2018** dans cette étude il est trouvé une [association significative entre la variante de la SGCD](#) (delta-sarcoglycane) et **la dégénérescence maculaire liée à l'âge**. (Consulter les détails dans l'article en référence en relation avec la Dp71 et sa distribution dans la rétine).

**En 2019**, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de perte de vision centrale et de cécité grave chez les personnes âgées. Récemment, une étude révéla une association entre divers polymorphismes du gène codant pour le **delta-sarcoglycane** (SGD) avec une DMLA. Cependant, la conséquence fonctionnelle des altérations de cette protéine SGD avec la dégénérescence rétinienne n'est pas encore connue. Ainsi, une approche avec deux méthodes complémentaires (IF et WB) constitue une première étape dans [l'évaluation complète du rôle du complexe entre delta-sarcoglycane et sarcospane au niveau de la rétine murine](#). Des études futures pourraient étudier de manière approfondie les fondements

moléculaires entourant la dégénérescence rétinienne chez la souris déficiente en delta sarcoglycane.



**En 2020**, dans cet article il est présenté l'existence de porcs qui présentent [une carence en  \$\delta\$ -sarcoglycane et de ce fait se révèlent comme ayant des caractéristiques de cardiomyopathie génétique](#). Ainsi dans la présente étude, il a été éliminé la présence de la forme delta-Sarcoglycane ( $\delta$ -SG) gène = SGCD) chez le porc domestique en utilisant une combinaison efficace pour une édition de ce gène de novo part transfert nucléaire de cellules somatiques. Il y a perte de l'expression de la  $\delta$ -SG chez le porc KO ce qui va provoquer une réduction concomitante des niveaux d'expression des formes  $\alpha$ -, $\beta$ -, et  $\gamma$ -SG dans le sarcolemme cardiaque et squelettique, entraînant un dysfonctionnement systolique, une dégénérescence du tissu myocardique et une mort subite. Ces animaux présentaient des symptômes ressemblant à ceux observés chez l'homme ayant une cardiomyopathie génétique et sont donc prometteurs pour une utilisation dans les études précliniques des thérapies de prochaine génération. Une illustration présente le gène du delta sarcoglycane chez le porc qui possède 8 exons ainsi que la construction utilisée dans ce projet.

**En 2022**, cette étude porte sur [la délétion spécifique aux cardiomyocytes du sarcoglycane- \$\delta\$  entraîne une cardiomyopathie dilatée, un dysfonctionnement autonome et une réactivité cardiovasculaire exagérée induite par le stress](#). L'objectif de ce travail est de déterminer si le remodelage cardiaque dans les mutations Sgcd est un processus intrinsèque des cardiomyocytes. Il y est également observé que les souris globales déficientes en Sgcd atteintes de DCM présentent des comportements de type anxieux. L'AngII via les récepteurs de type 1 (AT1 R) est bien connu pour médier les comportements liés à l'anxiété, tandis que l'Ang-(1-7) via les récepteurs Mas est anxiolytique. Ainsi, il est émise l'hypothèse suivante que Sgcd dans les myocytes ventriculaires est essentiel pour la progression de la CMD, et pour provoquer des réponses de stress émotionnel. **La conclusion est alors** - (i) La suppression de Sgcd exclusivement dans les myocytes cardiaques crée une nouvelle souche de souris transgénique qui développe la CMD à l'âge de ~35 semaines. (ii) Les changements profonds provoqués par le stress dans le SNC et l'hémodynamique systémique se produisent directement ou indirectement, et ne peuvent être attribués à la perte de Sgcd dans le muscle lisse vasculaire, l'endothélium, les neurones ou les astrocytes. (iii) Les apports du système rénine-angiotensine sont essentiels dans la physiopathologie des déficiences en Sgcd.

**Par ailleurs ce travail** révèle [l'identification de FERMT1 et SGCD comme marqueurs clés dans la dissection aortique aiguë du point de vue de la médecine prédictive, préventive et personnalisée.](#) En utilisant le modèle de régression LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) et l'algorithme RF (random forest), FERMT1 (AUC = 0,886) et SGCD (AUC = 0,876) ont été identifiés comme des marqueurs clés de l'AAD. Un nouveau modèle de prédiction du risque d'AAD (=Acute aortic dissection) a été construit à l'aide d'un réseau neuronal artificiel (ANN), et dans l'ensemble de validation, l'AUC = 0,920. L'analyse de l'infiltration immunitaire a indiqué une expression génique différentielle dans les cellules T régulatrices, les monocytes, les cellules T  $\gamma\delta$ , les cellules NK quiescentes et les mastocytes chez les patients atteints d'AAD et les témoins sains. Les analyses de corrélation et de ssGSEA ont montré que l'expression de deux marqueurs clés chez les patients atteints d'AAD était corrélée à de nombreux médiateurs et voies inflammatoires. En outre, le réseau d'interaction médicament-gène a identifié le motesanib et la pyrazoloacridine comme des agents thérapeutiques potentiels pour les deux marqueurs clés, ce qui pourrait fournir des services médicaux personnalisés aux patients atteints d'AAD. **Ces résultats mettent en évidence FERMT1 et SGCD en tant que cibles biologiques clés de l'AAD et révèlent le mécanisme moléculaire potentiel de l'AAD lié à l'inflammation, ce qui est utile pour la prédiction précoce du risque et la prévention ciblée de l'AAD.** En conclusion, notre étude offre une nouvelle perspective pour le développement d'une méthode PPM pour la prise en charge des patients atteints de Dissection aortique aiguë (=AAD).

**En 2023,** cette étude révèle [l'existence d'un Variant faux SGCD chez un chien Lagotto Romagnolo atteint d'une dystrophie musculaire des ceintures à transmission autosomique récessive.](#) Un chien Lagotto Romagnolo femelle de 8 mois a été présenté pour une histoire d'un mois de réticence initiale sévère à se déplacer, évoluant rapidement vers une démarche raide marquée et une faiblesse musculaire progressive évoluant vers la tétraparésie, ce qui a persuadé le propriétaire de demander l'euthanasie. L'autopsie et les résultats histopathologiques ont confirmé l'existence d'une pathologie musculaire primaire. Macroscopiquement, les muscles étaient modérément atrophiés, à l'exception du diaphragme et des muscles du cou, qui étaient nettement épaissis. Histologiquement, tous les muscles squelettiques examinés présentaient une atrophie, une hypertrophie, une nécrose avec calcification des fibres, ainsi qu'une fibrose et une inflammation légères. L'immunohistochimie a révélé l'absence des trois domaines de la dystrophine et des protéines de la sarcoglycane. L'analyse par Western blot n'a révélé aucune bande pour la delta sarcoglycane. Nous avons séquencé le génome du chien atteint et comparé les données à plus de 900 génomes de contrôle de différentes races de chiens. L'analyse génétique a révélé une variante homozygote privée de changement de protéine dans le gène SGCD codant pour la delta-sarcoglycane chez le chien atteint. **Il a été prédit que le variant induisait un changement SGCD:p.(Leu242Pro) dans la protéine. Des outils in silico ont prédit que la modification était délétère.** D'autres 770 chiens Lagotto Romagnolo ont été génotypés pour la variante et tous se sont révélés être homozygotes de type sauvage. Sur la base des connaissances actuelles de la fonction des gènes chez d'autres espèces de mammifères, y compris l'homme, le hamster et le chien, nous proposons le variant faux-sens SGCD comme variant causal de la forme observée de dystrophie musculaire chez le cas index. L'absence de l'allèle variant dans la population d'élevage du Lagotto Romagnolo indique qu'il s'agit d'un allèle rare apparu récemment.

Cette étude présente [un Variant faux SGCD chez un chien de Lagotto Romagnolo atteint d'une dystrophie musculaire des ceintures à transmission autosomique récessive.](#) Une chienne Lagotto Romagnolo âgée de 8 mois a été présentée pour une histoire d'un mois de réticence initiale sévère à

se déplacer, évoluant rapidement vers une démarche raide marquée et une faiblesse musculaire progressive évoluant vers la tétraparésie, ce qui a persuadé le propriétaire de demander l'euthanasie. L'autopsie et les résultats histopathologiques ont confirmé l'existence d'une pathologie musculaire primaire. Macroscopiquement, les muscles étaient modérément atrophiés, à l'exception du diaphragme et des muscles du cou, qui étaient nettement épaissis. Histologiquement, tous les muscles squelettiques examinés présentaient une atrophie, une hypertrophie, une nécrose avec calcification des fibres, ainsi qu'une fibrose et une inflammation légères. L'immunohistochimie a révélé l'absence des trois domaines de la dystrophine et des protéines de la sarcoglycane. L'analyse par Western blot n'a révélé aucune bande pour la delta sarcoglycane. **Le génome du chien atteint est séquencé et comparé les données à plus de 900 génomes de contrôle de différentes races de chiens.** L'analyse génétique a révélé une variante homozygote privée de changement de protéine dans le gène SGCD codant pour la delta-sarcoglycane chez le chien atteint. Il a été prédit que la variante induisait un changement SGCD:p.(Leu242Pro) dans la protéine. Des outils in silico ont prédit que ce changement était délétère. D'autres 770 chiens Lagotto Romagnolo ont été génotypés pour la variante et tous se sont révélés être homozygotes de type sauvage. Sur la base des connaissances actuelles de la fonction des gènes chez d'autres espèces de mammifères, y compris l'homme, le hamster et le chien, il est proposé le variant faux-sens SGCD comme variant causal de la forme observée de dystrophie musculaire chez le cas index. L'absence de l'allèle variant dans la population d'élevage du Lagotto Romagnolo indique qu'il s'agit d'un allèle rare apparu récemment.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur le **Delta-Sarcoglycane** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Le **Delta-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, DELTA; [SGCD](#)

**Pathologies associées**:CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1L; [CMD1L](#); MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2F; [LGMD2F](#)