

Sarcoglycanes (famille)

INTRODUCTION

Les Sarcoglycanes sont des glycoprotéines qui comme le nom l'indique se trouvent situées au sein du Sarcolemme. Ces protéines actuellement identifiées au nombre de 6 protéines de la même famille mais codées par des gènes différents font partie intégrante du complexe des protéines associées à la Dystrophine.

Les quelques lignes qui suivent retrace un rapide historique sur la Découverte consécutive à celle de la Dystrophine et qui va constituer ce que l'on appelle maintenant le complexe des protéines associées à la Dystrophine et qui résident principalement dans la membrane musculaire

Suite aux [travaux pionniers](#) du groupe de Campbell. Il fut identifié des protéines d'abord classées de [A0 à A5](#), codification selon le poids moléculaire apparent des protéines isolées dans un ordre de taille décroissant la plus lourde était A0. Rapidement le groupe des protéines associées à la Dystrophine est apparu [hétérogène](#) et les interactions qui les lient entre elles, aux Dystroglycanes et à la Dystrophine sont encore à explorer. Un traitement par le [n-octyl-beta-D-glucoside](#) permet une séparation des glycoprotéines associées.

Ainsi si dans un premier temps seul les poids moléculaires apparents permettait de distingues ces protéines , mis à part le fait de leurs associations dans un **complexe macromoléculaire** avec la **Dystrophine** et le fait de leurs identités en tant que **glycoprotéines**, la découverte de leur localisation au sein du **sarcolemme** a fait que leur identité dérivait de ces 2 dernières propriétés et ce fut le **nom de Sarcoglycanes** qui est choisi désormais pour les identifier.

Tout d'abord parmi les Sarcoglycanes, on identifia **3** puis **4** protéines distinctes par leur poids moléculaire et on avait alors l'image des trois mousquetaires pour raconter leur histoire. Mais progressivement la famille s'est élargie et en 2009 on en [compte 6](#) qui furent baptisées en les codifiant par les premières lettres de l'alphabet grec respectivement, (l'alphabet français ayant déjà été utilisé comme on va le voir ci-dessous). Mais ce ne fut pas le cas au début.

En effet on parla dans un premier temps de protéines glycosylées qui étaient associées à la Dystrophine. Ces dernières furent codifiées [DAGs](#) (Dystrophin Associated Glycoprotein) en les différenciant avec une indication de leurs poids moléculaire respectifs, puis en les distinguant du fait de leurs localisation membranaire.

Par ailleurs, pour ce qui va concerner les Sarcoglycanes on va associer la classification des dystrophies musculaires cliniquement bien référencées sous le terme de dystrophies des ceintures ([LGMD](#) =Limb Girdle Muscular Dystrophy), une terminologie spécifique fut appliquée avec un classement en type 1 = dominante et en type 2 = récessive. Puis progressivement au fur et à mesure des découvertes cette classification se compléta par une codification progressive avec les lettres de l'alphabet français, A, B, C, Alors progressivement les Sarcoglycanes vont très rapidement se trouver clairement associées avec divers types de dystrophies LGMDs mais bien sûr sans correspondance entre l'information A, B, C, ... et l'identité protéique relative à une déficience en Sarcoglycane alpha, bêta, gamma..... du fait de l'indépendance de ces deux codifications.

Un tableau récapitulatif résume les principales dystrophies musculaires des ceintures (LGMDs) de type 2 = autosomales récessives parmi lesquelles sont celles qui concernent les Sarcoglycanes. (Consulter la fiche : Les LGMD2s : Fiche récapitulative).

Ainsi dans la suite de cette présentation nous allons décrire chacune des **6 Sarcoglycanes** selon leur codification admise et nous conclurons par des informations sur le type de complexe qu'elles réalisent selon le tissu d'origine. Pour cela une fiche spécifique pour chaque forme de Sarcoglycane sera créée avec les informations spécifiques mise à jour au fur et à mesure des récentes découvertes

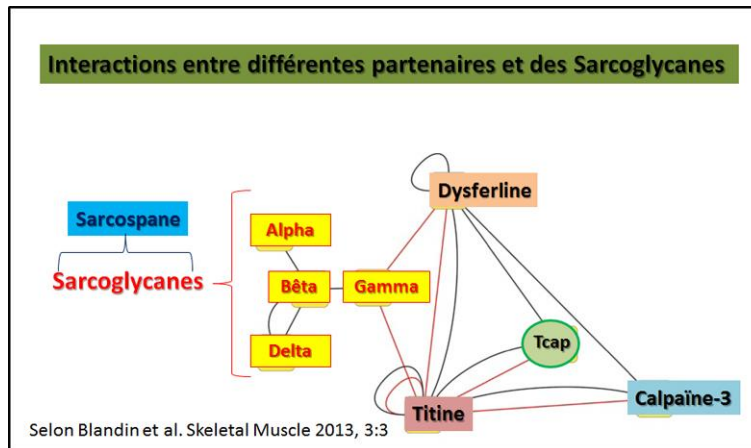
Tableau récapitulatif des séquences des Sarcoglycanes				
Sarcoglycane	PM	mRNA	Locus	Site d'Expression
Alpha	50 kDa	1,4 kb	17q21	Muscle squelettique et cardiaque
Bêta	43 kDa	1,3 kb	4q12	Muscle-SNC- Ubiquitaire
Gamma	35 kDa	1,6 kb	13q12	Muscles squelettiques et Cardiaque
Delta	35 kDa	1,4 kb	5q33	Muscles squelettiques et lisses
Epsilon	47 kDa	1,5 kb	7q21	Ubiquitaire
Zêta	37 kDa	1,6 kb	8p22	Cerveau

Ces Sarcoglycanes sont toutes des glycoprotéines transmembranaires qui possèdent au moins 1 site de glycosylation. Dans le tableau suivant on trouvera également toutes les informations sur la séquence primaire de ces diverses protéines. On trouvera par ailleurs de plus amples détails sur chacune de ces Sarcoglycanes en consultant les liens SwissProt suivants : [Q16586](#) ; [Q5U0N0](#) ; [Q13326](#) ; [Q92629](#) ; [O43556](#) ; [Q96LD1](#).

Ainsi dans le détail on va décrire en détail ces six Sarcoglycanes dans une fiche spécifique en suivant l'ordre alphabétique, cependant vont rester sur cette fiche les notions d'ordre général qui concernent l'ensemble de ces protéines qui forment un complexe cohérent à la membrane du muscle squelettique , lisse et cardiaque mais également dans d'autres tissus comme on va le voir dans la suite de cette présentation. Pour autant les aspects d'ordre général sur les Sarcoglycanes vont être répertoriés dans les quelques paragraphes suivants.

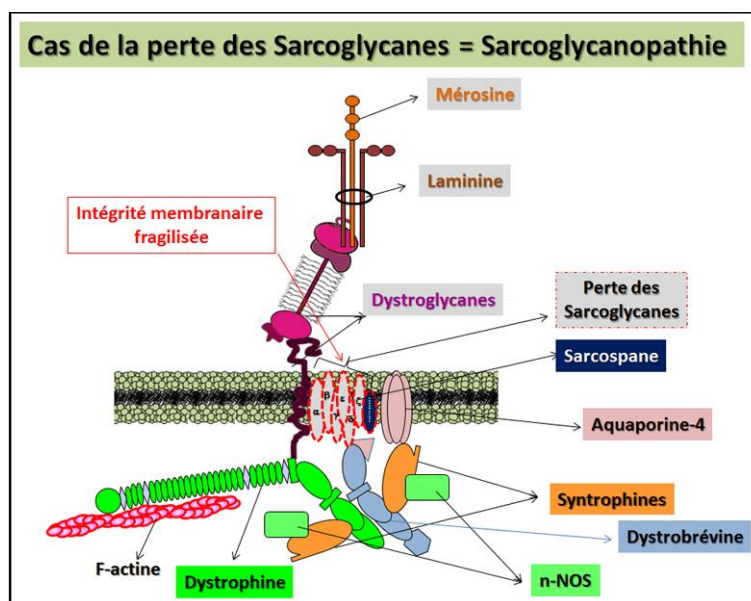
Plusieurs liens entre les Sarcoglycanes existent

D'une manière générale dans les muscles squelettique et cardiaque, le complexe majoritaire formant le complexe des Sarcoglycanes, est composé des formes : alpha-, bêta-, delta- et gamma-Sarcoglycanes. Dans le muscle lisse on va plutôt trouver le complexe composé des formes : epsilon, bêta, delta et zêta. Une association du complexe avec [la Filamine -2](#) a été démontrée comme un partenaire essentiel. Puis ce résultat fut affiné en impliquant plus particulièrement les entités [gamma- et delta-Sarcoglycanes](#) tandis que la Calpaïne-3 clive la Filamine-2.



Au sein du sarcolemme en dehors de l'association avec la Dystrophine, il a été mis en évidence une relation avec le système d'adhésion des Intégrines (**voir article relatif**) et le complexe entre les Sarcoglycanes et l'Intégrine se co-localisent dans le même compartiment membranaire de la fibre musculaire. Progressivement les Sarcoglycanes seront détectés dans bien des tissus autres que les muscles. **Par ailleurs, d'une part**, une petite protéine de 25 kDa, baptisée **Sarcospane** a été découverte comme un nouveau partenaire associé aux Sarcoglycanes (voir chapitre le **Sarcospane**), puis **d'autre part** plus récemment une protéine de 16 kDa, la sous-unité c16 de la H⁺-ATPase vacuolaire fut mise en évidence comme associée au Delta Sarcoglycane.

Pathologies associées



Finalement aujourd'hui on va parler plus généralement des pathologies associées comme la maladie de patients atteints **de Sarcoglycanopathie** ce qui va concerner le cas des déficiences concernant les entités Alpha, Bêta, Gamma et Delta. Ainsi des systématiques de dépistage peuvent être envisagées dès 2006 en appliquant la technique de la détection multiplexe (voir article correspondant). Le rôle précis de ce complexe est encore à définir dans les détails mais des associations au sein de la membrane de la fibre musculaire sont actuellement établies. On peut donc résumer la situation rencontrée chez des patients atteints de **Sarcoglycanopathies** en une illustration unique comme présentée ci-dessous.

De plus récents résultats de recherche obtenus en 2009, sur les influences pathogéniques rencontrées dans les dystrophies musculaires démontrent une fonction originale et nouvelle pour le complexe des Sarcoglycanes. Ils seraient impliqués dans [le métabolisme de muscle squelettique en relation avec le glucose](#).

En 2011, deux revues indiquent que les Sarcoglycanes d'une part sont impliqués dans [les Sarcoglycanopathies](#) Cas des formes Alpha, Bêta, Gamma et Delta) tandis que d'autre part qu'il existe une relation entre les mutations trouvées sur l'Epsilon-Sarcoglycane et le syndrome connu en anglais [sous le sigle de « Myoclonus-dystonia »](#), comme cela sera présenté en détail dans le chapitre consacré à cette protéine epsilon Sarcoglycane.

Des revues parues en 2011 donne une [analyse des sarcoglycanopathies](#) tant du point de vue histo-morphologique que du point de vue clinique, et des détails supplémentaire en consultant l'article intitulé simplement [Sarcoglycanopathies](#). IL est alors indiqué que des [mécanismes physiopathologiques distincts existent pour les cardiomyopathies](#) dans les cœurs **dépourvus de Dystrophine** et/ou du **complexe des Sarcoglycane**.

On pourra également consulter sur les **différents liens associées** un **récapitulatif** sur les informations concernant chaque forme de **Sarcoglycane**, mais également consulter quelques données cumulées sur les **pathologies spécifiquement associées**.

Protéine : SARCOGLYCAN, ALPHA; [SGCA](#)

Pathologies associées: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2D; [LGMD2D](#)

Protéine : SARCOGLYCAN, BETA; [SGCB](#)

Pathologies associées: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2E; [LGMD2E](#)

Protéine : SARCOGLYCAN, GAMMA; [SGCG](#)

Pathologies associées: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2C; [LGMD2C](#)

Protéine : SARCOGLYCAN, DELTA; [SGCD](#)

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

Protéine : SARCOGLYCAN, EPSILON; [SGCE](#)

Pathologies associées: MYOCLONIC [DYSTONIA](#)

Protéine : SARCOGLYCAN, ZETA; [SGCZ](#)

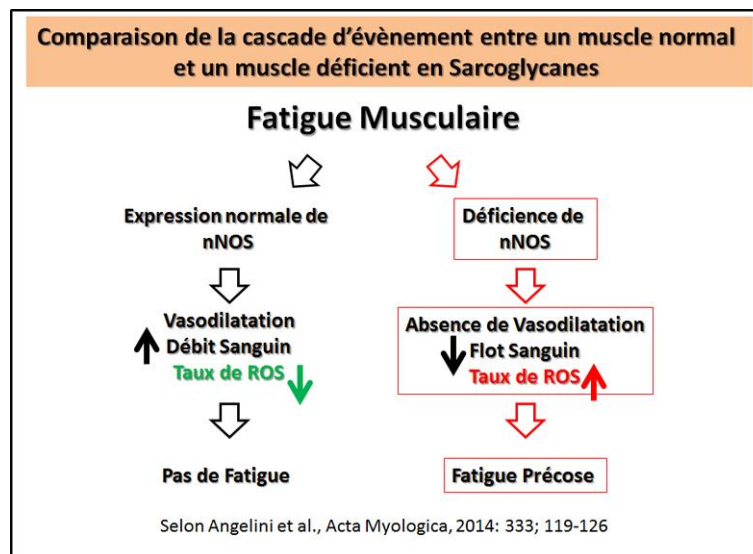
Pathologies associées: Pas de mutation décrite à ce jour (2015 ?).

Avancées depuis 2012

Le bilan de cette époque (Fin juin 2012) permet d'établir clairement le [niveau d'expression des divers Sarcoglycanes au sein du Cortex Cérébral Humain](#). L'approche réalisée dans cette

étude étant aussi bien immun histologique que Moléculaire. Par ailleurs une **autre étude préliminaire inventorie** le [sous-complexe des Sarcoglycanes dans le cortex cérébral et deans les tissus cérébelleux](#) chez le rat

La distribution des [Sarcoglycanes présents dans le tissu mammaire normal](#) est analysée **versus un tissu pathologique chez l'homme** et l'approche est aussi bien une étude immunohistochimique que moléculaire. **Puis en 2013**, Il est rapporté que les **taux d'acide sialique** sont nettement réduits (60-80%) dans [les muscles déficient en Dystrophine chez la souris](#). Ainsi dans ce travail la teneur en acide sialique a été soigneusement évaluée comme pouvant être un indicateur sensible d'une lésion musculaire. En particulier **ce dosage à la surface de la fibre musculaire** (relation avec les glycoprotéines transmembranaires) fut trouvé diminué en corrélation avec une absence de Sarcoglycanes.



Ce [rapport indique une altération](#) de la différenciation fonctionnelle des mésoangioblastes en particulier si l'on analyse des muscles de **patients atteints de Sarcoglycanopathies**. Une [autre étude donne actuellement un bilan](#) sous forme d'un rapport nommé « **Interactome** » dans un muscle squelettique humain et présente centrée plus particulièrement sur les protéines impliquées dans les dystrophies musculaires dites des ceintures (LGMD), l'identification du niveau d'expression des protéines musculaires : Le groupe des pathologies dites LGMD, est un groupe de plus de 20 troubles neuromusculaires différents qui affectent principalement les muscles de la ceinture pelvienne et de l'épaule . Ainsi ce travail contient de nombreuses nouvelles informations relatives aux Sarcoglycanopathies. En particulier il est mis en évidence que des interactions entre différents Sarcoglycanes et plusieurs partenaires qui peuvent être associées avec des lignes noires et en rapport avec les données présentées dans ce travail avec des lignes en rouge associant des pathologies de type LGMD avec d'autres déficiences protéiques.

Les zones du Sarcospaane en interaction avec **divers Sarcoglycanes** sont [rapportées en détail dans la référence indiquée](#) ici, et une illustration de la molécule de Sarcospaane indique en couleur les régions concernées (voir fiche Sarcospaane).

Puis en 2014, il existe une Base génétique pour les dystrophies des ceintures (= [les LGMDs](#).) avec des données supplémentaire sur l'ensemble de ces pathologies musculaires dites » [The](#)

[limb-girdle muscular dystrophies.](#) » De plus, le complexe des [Sarcoglycanes dans le tissu prostatique](#) normal et pathologique humain: une étude immunohistochimique et RT-PCR.

En 2015, un exemple de [dystrophie musculaire due à une carence en Sarcoglycanes](#) a été rapporté chez une chienne Doberman. Puis le [complexe des Sarcoglycanes](#) est relativement bien étudié au niveau du muscle masséter et des muscles sternocléidomastoïdiens chez les babouins, c'est principalement une étude immunohistochimique. Ce [complexe des Sarcoglycanes](#) est décrit comme exprimé dans le système vasculaire cérébral et est spécifiquement régulé par des canaux Cx30 aux niveaux des cellules astrogliales. La **fatigue musculaire**, l'expression de la protéine **nNOS** et un processus d'**atrophie musculaire des fibres musculaires** sont abordés en [détail dans le cas de la myopathie des ceintures](#).

Perspectives de Thérapie

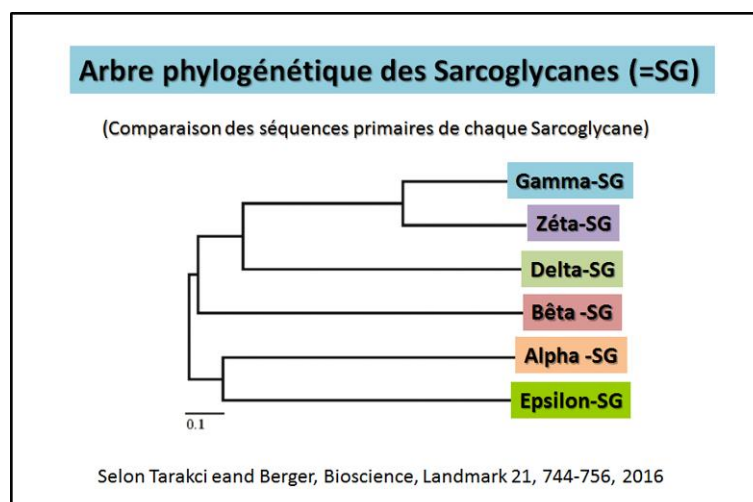
Durant l'année 2009 une revue sur les [Sarcoglycanopathies et les perspectives de thérapie](#) résume la situation. Un nouvel espoir existe alors en 2012 pour les patients atteints de Sarcoglycanopathies. Non seulement pour des mutations affectant l'alpha-Sarcoglycane mais aussi pour l'ensemble des autres Sarcoglycanes, [de récentes études démontrent](#) que le traitement avec la [Kifunensine](#), un inhibiteur de mannosidase I, permettrait semble-t-il une rétention au sein du sarcolemme des Sarcoglycanes.

Il est ensuite envisagé en 2012 **un sauvetage des mutations endoplasmique** concernant les [Sarcoglycanes semble possible par inhibition de contrôle](#) de la qualité du réticulum qui est associée à des modifications structurelles minimales.

En 2014, de nouvelles données sont mises à jour sur **la Dystrophie de Duchenne** et en particulier les [nouvelles perspectives de thérapies](#) avec ce qui concerne les constructions variées disponibles (Voir larges illustrations) et efficaces, et un résumé pour la **distribution plus précise selon le compartiment cellulaire pour les Sarcoglycanes**.

Avancées récentes

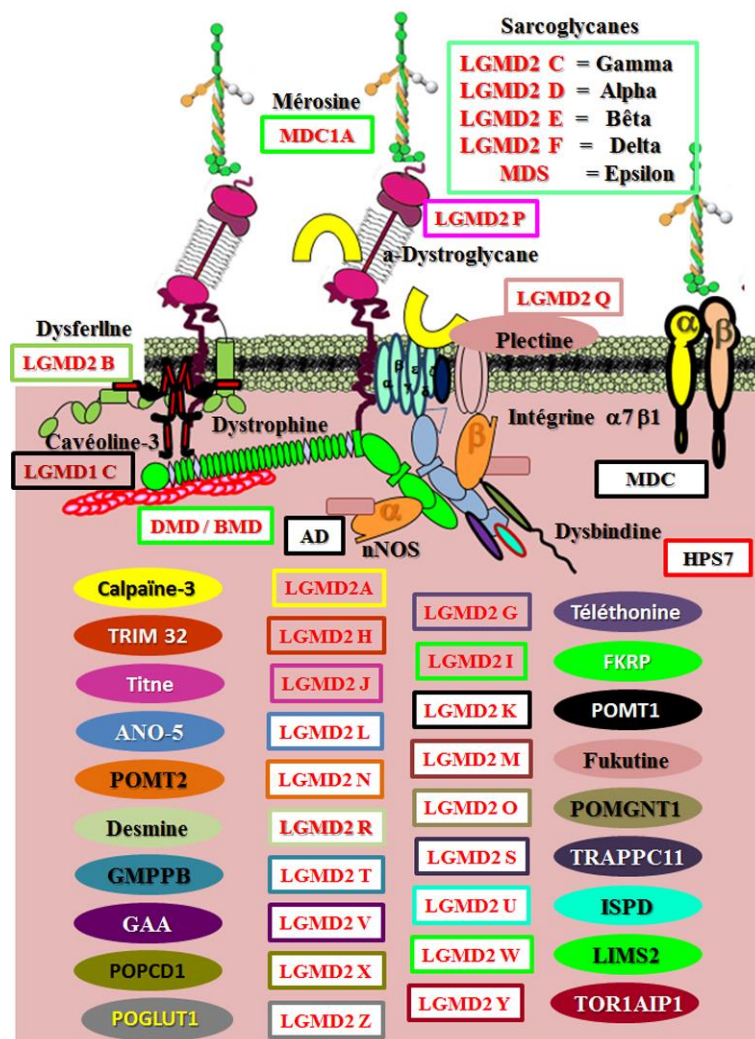
Les avancées spécifiques sur chaque forme de Sarcoglycane en particulier se trouve dans la fiche relative à l'entité en question tandis que ce chapitre répertorie les données plus générales concernant l'ensemble des Sarcoglycanes.



En 2016, c'est une [revue mise à jour qui concerne spécifiquement le complexe des Sarcoglycanes](#) qui permet de mieux appréhender l'importance de ces protéines au sein de la membrane musculaire. En comparant la séquence primaire de chaque Sarcoglycane on a pu établir un arbre phylogénétique de ces diverses protéines et ainsi comme cela est relaté en détail dans l'article en référence, donner une illustration établissant plus clairement la relation évolutive entre ces diverses protéines comme cela est présenté ci-contre.

Séquences des Sarcoglycanes/ Sarcospane et pathologies associées					
Sarcoglycane	PM	mRNA	Locus	Site d'Expression	Pathologies
Alpha	50 kDa	1,4 kb	17q21	Muscles	LGMD 2D
Bêta	43 kDa	1,3 kb	4q12	Muscle-SNC- Ubiquitaire	LGMD 2E
Gamma	35 kDa	1,6 kb	13q12	Muscles	LGMD 2C
Delta	35 kDa	1,4 kb	5q33	Muscles	LGMD 2F
Epsilon	47 kDa	1,5 kb	7q21	Ubiquitaire	MDS
Zéta	37 kDa	1,6 kb	8p22	Cerveau	inconnue
Sarcospane	37 kDa	1,6 kb	8p22	Ubiquitaire	inconnue

En 2017, une imagerie en utilisant la [technique de résonance magnétique \(MRI\) permet d'étudier une large population souffrant de Sarcoglycanopathies](#). Les scans de 69 patients ont été examinés (38 LGMD2D, 18 LGMD2C, 12 LGMD2E et 1 LGMD2F) de manière comparative. Un schéma commun a été trouvé dans tous les balayages analysés indépendamment du gène muté. Ainsi l'atteinte musculaire selon la technique de l'IRM est constante chez les patients atteints de pathologies de type LGMD2C-F ? Cela apparaît comme utile si on doit distinguer les sarcoglycanopathies des autres LGMD ou par rapport à des dystrophies comme les dystrophinopathies. Cela donne en effet une approche fiable pour dresser un diagnostic différentiel entre ces diverses dystrophies musculaires.



En 2018, une [nouvelle analyse des sarcoglycanes est proposée](#) dans ce travail en vue d'en utiliser le taux d'expression en tant que marqueurs de la **cardiomyopathie septique en relation avec la mort liée à la septicémie**.

Cette nouvelle revue fait la mise à jour sur **la prévalence**, les **mécanismes pathologiques** et [les bases génétiques des dystrophies musculaires des ceintures dominantes LGMD1et récessive LGMD2](#). Une illustration incorpore **les données sur les divers sarcoglycanes** en relation avec les pathologies de type LGMD2 correspondantes et grâce à une récente **étude faite en 2018** incorpore la totalité des pathologies LGMD2 actuellement connues.

En 2020 une revue présente une [mise à jour des dystrophies des ceintures \(LGMDs\)](#). Cela comprend 3 définitions relatives à l'Identification, la description et la classification. Pour être considéré dans ce groupe, au moins deux familles non apparentées doivent être identifiées. Un examen est fait de la première caractérisation génétique d'un certain nombre de LGMD à la fin du XXe siècle et un résumé historique est donné sur la façon dont ces conditions étaient cliniques répertoriées. Cette indique les progrès réalisés depuis l'identification des loci génétiques jusqu'aux découvertes de protéines et de gènes sont signalé. De plus en raison des nouvelles techniques de diagnostic telles que le séquençage de l'exome et du génome, il est

probable que de nombreux autres sous-types de LGMD pourraient être identifiés à l'avenir, mais la leçon des découvertes passées peut être utile pour les scientifiques et les cliniciens.

Toujours en 2020, cette revue indique en français [les avancées sur la connaissance des sarcoglycanopathies](#) ainsi que les nouvelles perspectives thérapeutiques qui peuvent être envisagées. En conclusion, les résultats obtenus dans ces essais cliniques sont très encourageants et montrent l'intérêt de poursuivre dans cette voie de thérapie génique. De prochains essais devraient voir le jour prochainement puisque Sarepta Therapeutics a un programme incluant les sarcoglycanes bêta, alpha et gamma. Le groupe du Généthon, pour sa part, prépare un essai en administration systémique pour le sarcoglycane gamma dans un futur très proche, puis un deuxième ciblant le sarcoglycane alpha.

En 2023, cette approche concerne [le purinocepteur P2X7 dans la pathogenèse et le traitement des dystrophino- et sarcoglycanopathies](#). La restauration de la dystrophine ou des sarcoglycanes manquants par des approches génétiques est compliquée par les inconvénients des médicaments personnalisés et des réponses immunitaires contre les protéines réexprimées. Ainsi, le ciblage des mécanismes pathologiques en aval de la protéine mutante présente un fort potentiel de traduction. Les lésions musculaires aiguës provoquent la libération de grandes quantités d'ATP, qui activent les purinocepteurs P2X7, entraînant une inflammation qui élimine les tissus morts et déclenche la régénération. Cependant, dans les muscles dystrophiques, la perte de l'activité ecto-ATPase de l' α -sarcoglycane augmente encore les niveaux d'ATP extracellulaire (eATP), exacerbant la pathologie. De plus, la régulation positive apparemment compensatoire de P2X7 dans les cellules musculaires dystrophiques, combinée à un niveau élevé d'eATP, entraîne des dommages supplémentaires. **En conséquence, le blocage de P2X7 a atténué les lésions dystrophiques dans des modèles murins de dystrophinopathie et de sarcoglycanopathie.** Les bloqueurs P2X7 existants pourraient être réutilisés pour le traitement de ces maladies très débilitantes.

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 analyse porte [sur l'expérience monocentrique de la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive](#) : **série de cas et revue de la littérature**. La dystrophie musculaire des ceintures (DMC) est un groupe de myopathies qui entraînent une faiblesse musculaire progressive, touchant principalement les ceintures scapulaire et pelvienne. Son étiologie génétique est hétérogène et la prévalence des sous-types varie en fonction de l'origine ethnique et géographique des populations. L'objectif de la présente étude était d'analyser une série de patients atteints de LGMD autosomique récessive (LGMD-R) afin de contribuer à une meilleure caractérisation de la maladie et de déterminer la proportion relative des différents sous-types dans une cohorte du sud du Brésil. La population de l'échantillon était composée de 36 patients atteints de LGMD-R. Un panel de séquençage de nouvelle génération ciblé sur 9 gènes a révélé des variantes chez 23 patients atteints de LGMD (64 %), et a identifié une calpaïnopathie (LGMD-R1) chez 26 %, une dysferlinopathie (LGMD-R2) **chez 26 %, des sarcoglycanopathies (LGMD-R3-R5)** chez 13 %, une téléthoninopathie (LGMD-R7) chez 18 %, une dystroglycanopathie (LGMD-R9) chez 13 %, et une anoctaminopathie (LGMD-R12) chez 4 % des patients. Chez ces 23 patients atteints de LGMD, il y avait 27 variantes différentes liées à la maladie dans les gènes ANO5, CAPN3, DYSF, FKR, SGCA, SGCB, SGCG et TCAP. Il y avait différents variants causaux dans différents exons de ces gènes, à l'exception du gène TCAP, pour lequel tous les patients portaient le variant p.Gln53*, et du gène FKR, qui présentait une récurrence du variant p.Leu276Ile. Il est ainsi analysé les caractéristiques phénotypiques, génotypiques et immunohistochimiques musculaires de cette cohorte du sud du Brésil.

En 2025, la présente étude porte sur [Les sarcoglycanes qui sont enrichis à la jonction neuromusculaire de manière dépendante du nerf](#). Les sarcoglycanopathies sont des maladies proximo-distales hétérogènes présentant de graves altérations musculaires. Bien qu'il existe 6 isoformes de sarcoglycane différentes, les sarcoglycanopathies sont causées exclusivement par des mutations dans les gènes codant pour l'une des quatre protéines transmembranaires de la sarcoglycane (alpha, bêta, gamma et delta) formant le complexe de la sarcoglycane (SGC) dans les muscles squelettiques et cardiaques. **On sait peu de choses sur les différents rôles du SGC au-delà du rôle structurel du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC).** Il est montré ici que les protéines du SGC sont enrichies dans la membrane post-synaptique des jonctions neuromusculaires (NMJ). En utilisant un modèle de souris dépourvu de la sous-unité bêta-sarcoglycane, Une description présente pour la première fois que la perte du SGC dans la zone de la JNM entraîne des altérations de la membrane pré- et postsynaptique, ainsi qu'une réduction significative du potentiel membranaire. De plus, en utilisant différents modèles de souris de type sauvage dénervées, La démonstration est faite pour une présence de nerfs précède l'enrichissement en sarcoglycane de la NMJ, ce qui suggère une expression de sarcoglycane dépendante des nerfs. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que le déclin pathologique ne devrait plus être compris uniquement en termes de dommages au sarcolemme, mais aussi en termes de participation des sarcoglycanes à la NMJ. Notre travail ouvre donc la voie à l'identification de nouveaux mécanismes impliquant les sarcoglycanes et à de nouvelles approches pour le traitement des sarcoglycanopathies.

Dans ce travail on trouve [l'utilisation nouvelle du correcteur CFTR C17 dans la dystrophie musculaire : profil pharmacologique et efficacité in vivo.](#) Les sarcoglycanopathies sont des formes rares de dystrophies musculaires sévères pour lesquelles il n'existe actuellement aucune thérapie. Les mutations des gènes de la sarcoglycane (SG) entraînent la réduction ou l'absence du complexe SG, un tétramère situé dans le sarcolemme qui joue un rôle protecteur lors de la contraction musculaire. Les mutations missense du gène SGCA, à l'origine de l' α -sarcoglycanopathie, également connue sous le nom de LGMD2D/R3, conduisent à des formes d' α -SG défectueuses sur le plan du repliement, qui sont éliminées par le contrôle de la qualité de la cellule. Récemment, il fut démontré qu'une petite molécule appelée C17, initialement identifiée comme un correcteur de CFTR, peut être réutilisée pour améliorer le phénotype dystrophique d'un modèle murin d' α -sarcoglycanopathie. **Ici, il est examiné le profil pharmacologique du C17 en réalisant des études ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination).** Ces données montrent que le C17 est bien distribué dans les organes pertinents comme le cœur et le muscle squelettique, et qu'il est probablement métabolisé dans l'intestin grêle en dérivés hydrophiles et hydrophobes. L'élimination se fait par les fèces (C17 non modifié et modifié) et par l'urine (formes modifiées). Il est intéressant de noter que nous avons détecté une quantité quantifiable de C17 dans les muscles traités 48 heures après une administration parentérale aiguë. Cela a conduit à la conception d'un régime de traitement chronique avec une fréquence de dosage réduite. Le résultat a été la récupération de la force musculaire, grâce au sauvetage du complexe SG, malgré la présence d'une sous-unité mutée, au niveau du sarcolemme. Cela donne comme conclusion que le correcteur CFTR C17 a un profil pharmacologique raisonnable et un grand potentiel pour devenir une option thérapeutique précieuse pour la LGMD2D/R3 et d'autres formes de dystrophie musculaire causées par des protéines défectueuses au niveau du repliement mais potentiellement fonctionnelles.

Cette nouvelle analyse concerne [plus particulièrement un allèle fondateur dans le gène SGCG combinant une variante faux-sens et une duplication multi-exons chez des patients turcs atteints de sarcoglycanopathie.](#) Les sarcoglycanopathies sont des dystrophies musculaires autosomiques récessives caractérisées par une faiblesse musculaire progressive et représentent un sous-groupe important des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD). Elles résultent de variants pathogènes dans les gènes sarcoglycanes (SGCA, SGCB, SGCD et SGCG), qui codent pour les sous-unités d'un complexe transmembranaire tétramérique qui stabilise le complexe glycoprotéique associé à la dystrophine. **Parmi ceux-ci, le gène SGCG est fréquemment affecté et associé à la LGMD2C/R5. Plusieurs variants fondateurs dans le gène SGCG ont été rapportés dans différentes populations.** Il est ainsi décrit ici un nouvel allèle fondateur dans la population turque, comprenant une variante faux-sens (c.392A>G, p.Lys131Arg) et un gain de nombre de copies (duplication des exons 1 à 4) qui se produit en cis. Grâce à une stratégie de dépistage inductif, nous avons identifié ces variants liés chez 11 individus : cinq patients atteints issus de quatre familles et six porteurs fortuits non apparentés. L'analyse haplotype a confirmé un contexte génomique commun, corroborant l'effet fondateur. Les individus atteints étaient porteurs de l'allèle dans un état homozygote ou hétérozygote composé avec d'autres variants pathogènes du gène SGCG.