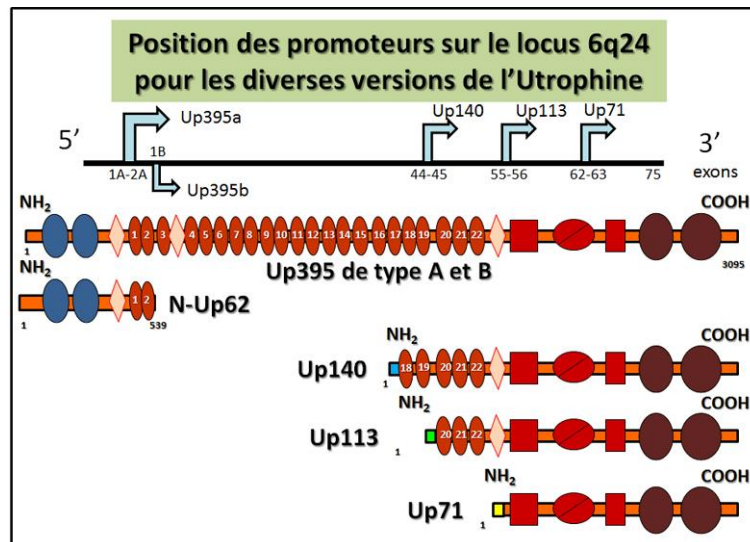


# Les Utrophines

## INTRODUCTION

Ce chapitre apporte un complément d'information sur ces protéines de la super famille des Dystrophine que sont finalement les **Utrophines**.



En effet chronologiquement après la découverte de la Dystrophine, gène DMD , il fut rapporté un nouveau gène dit DMDL (DMD like) ou UTRN car en effet cela ressemblait à une protéine [homologue à la dystrophine](#) mais avec une distribution Ubiquitaire ce qui donna l'Utrophine et situation était sur le chromosome 6 humain [locus 6q24](#) (chromosome 10 chez la souris). Avec ses 900 kb cette protéine représente chronologiquement le deuxième plus grand gène connu entièrement après celui de la Dystrophine.

Même si dans un premier on identifia cette protéine comme une DRP (=dystrophin related protein), et comme c'était la première ce fut DRP1. La systématique actuelle fait référence aux protéines de la famille des Utrophines comme des Ups (=Utrophin products) et une information sur le poids moléculaire permet de les différencier. Un schéma récapitulatif résume cette famille de protéine come cela est déjà signalé dans le chapitre (Dystrophine la Super-Famille)

## Existence de formes longues d' Utrophines

Pur autant de nouveaux détails sont indiqués ci-dessous pour la **structure et la fonction de ces dernières dans les divers chapitres suivants** :

- La forme dite « Up395 »

Globalement cette protéine est 73% identique avec la dystrophine avec une forte homologie de [80 à 86% pour la partie C-terminale](#). Les 3 sites de liaison avec l'actine sont respectés comme des **ABS 1-3** avec cependant une inhibition de l'interaction qui était modulée par le [système calmoduline-calcium](#).

L'Utrophine présente également des modifications dans la **partie centrale** tant au niveau des séquences répétitives et des régions charnières ; zones de flexibilité de la protéine (= Hinge; seulement 2 et non 4 comme dans la Dystrophine). Parmi les 22 séquences répétitives de type Spectrine (Spectrin-like) du [domaine central de l'Utrophine](#) il existe pour les segments répétitifs 8 et 9 une interaction avec la [kinase PAR-1b](#) qui se traduit par une phosphorylation de la Serine-1258. Cela pourrait stabiliser l'association entre l'Utrophine et le Beta-Dystroglycane.

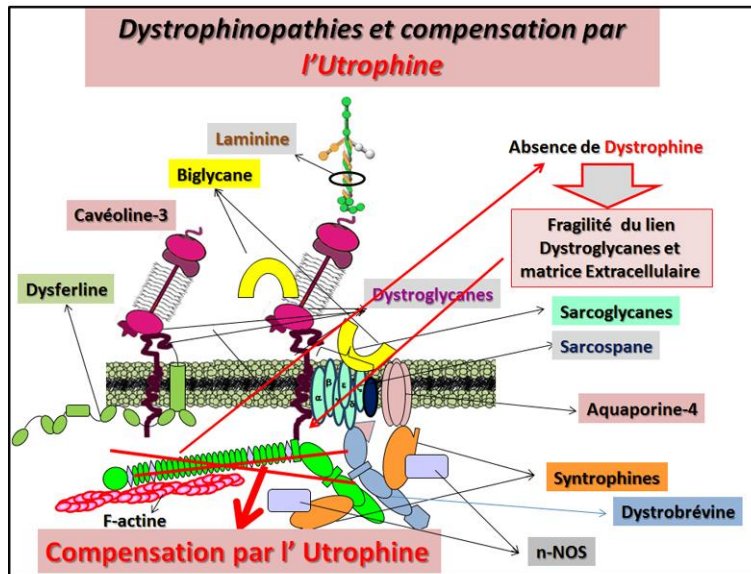
Au cours du [développement](#) il y aura tout d'abord de l' Utrophine puis progressivement elle laissera sa place à la dystrophine pour se limiter dans une expression au niveau des [jonctions neuromusculaires](#). Ce point fut mis en évidence en utilisant des anticorps dirigés contre la dystrophine et qui révélèrent des marquages spécifiques [des NMJ dans une biopsie de DMD](#) (patient déficient en dystrophine). On la retrouve également abondante dans les vaisseaux ([voir article correspondant](#)).

Les recherches sur cette protéine mirent en évidence l'existence de plusieurs transcrits que l'on identifia d'abord [de l'isoforme A](#), isoforme majoritaire dans le muscle squelettique, puis les [isoformes A et B](#). dernières [s'expriment de manière différentielle](#) dans le système nerveux central (SNC). Pour autant, l'évidence que l'isoforme A de l'Utrophine était spécifique du muscle squelettique et avait une interaction spécifique avec un facteur d'élongation dit « [eEF1A2](#) » est maintenant démontrée [dans le travail ici indiqué](#).

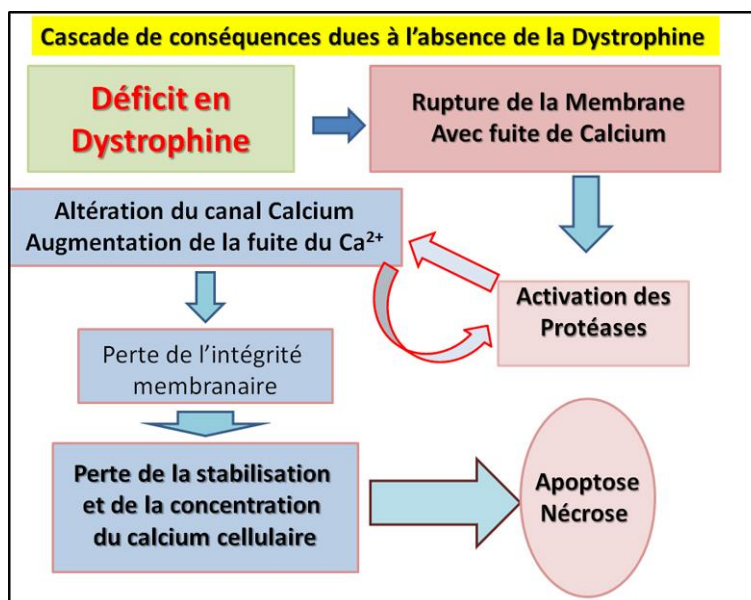
Les [glycoprotéines associées](#) à l'Up395 sont les mêmes que celles associées à la dystrophine. Il y a [persistance de l'Up395](#) en l'absence de la Dp427. Ceci est vrai chez la souris mdx, modèle animal déficient en dystrophine, mais seulement vérifié chez le Duchenne en phase tardive de la pathologie. Un axe de thérapie est donc exploité dans le but de [sur-exprimer l'Utrophine](#) dans les muscles déficients en dystrophine. Sa similarité de structure en a fait une protéine de choix pour [corriger l'absence de Dystrophine](#).

Pour autant il ne semble pas exister de déficience naturelle en Utrophine mais de [nombreuses mutations](#) ont été repérées dans les cas de cancer. La plupart de ces mutations sont des délétions impliquant 1 ou plusieurs exons ce qui se traduit par une protéine tronquée. Cependant il a été possible d'obtenir [une souris déficiente en Dystrophine et en Utrophine](#) ce qui aujourd'hui est considéré comme un meilleur modèle pour la maladie de Duchenne que la souris mdx (seulement déficiente en Dystrophine).

Cependant, dans la littérature on rapporte plusieurs cas qui concernent une altération particulière du chromosome 6. Il s'agit en fait d'une connaissance acquise depuis un certain temps que l'on répertorie sous la terminologie du [syndrome de « duplication en 6q »](#) qui correspond aux symptômes cliniques suivants : Un [Hypertélorisme](#), un cou court, une maladie mentale grave, un retard de croissance et des contractures articulaires. Une récente revue a fait le point sur les [cas modérés](#)

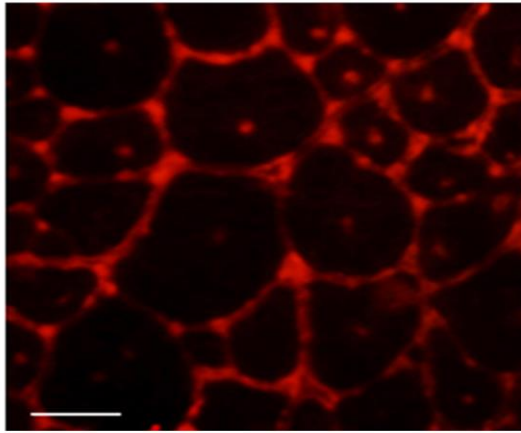


Un premier cas existe qui est relatifs à une duplication de [15Mb concernant la zone 6q24.1-q25.3](#). Récemment, des chercheurs documentent un nouveau cas d' [Arthrogryptose](#) chez une fillette âgée de 8 ans qui présente une duplication de 13Mb *de novo* de la zone [6q24.2q25.3 et qui concerne l'Utrophine](#). Dans un muscle déficient en dystrophine on observe comme dans l'illustration suivante, la perte de la dystrophine avec l'écroulement de l'assemblage des protéines associées. Il y a alors défaut de la capacité contractile du muscle avec perte de l'élasticité du sarcolemme et défauts dans la signalisation membranaire qui est susceptible d'être en partie compensée par la présence de l'Utrophine comme le pinte le schéma suivant.



Néanmoins ce muscle squelettique déficient en dystrophine va présenter la maintenance de l'expression de l'Utrophine mais également une surexpression de plusieurs protéines membranaires ce qui sera exposé dans les prochains chapitres. Pour autant cela va se traduire par un aspect évolutif de ce muscle qui va progressivement voir les fibres musculaires disparaître et la fibrose comme l'adipose s'installer comme l'indique le schéma suivant

### Muscle déficient en Dystrophine Détection immuno-fluorescente de **L'Utrophine**



Un coupe de muscle squelettique de souris mdx (déficiente en dystrophine) présentera des fibres musculaires de tailles variables avec de nombreux noyaux centraux (marquage à l'[iodure de propidium](#)) et une périphérie de la plupart des fibres en utilisant un anticorps spécifiquement dirigé contre l'Utrophine (voir illustration suivante).

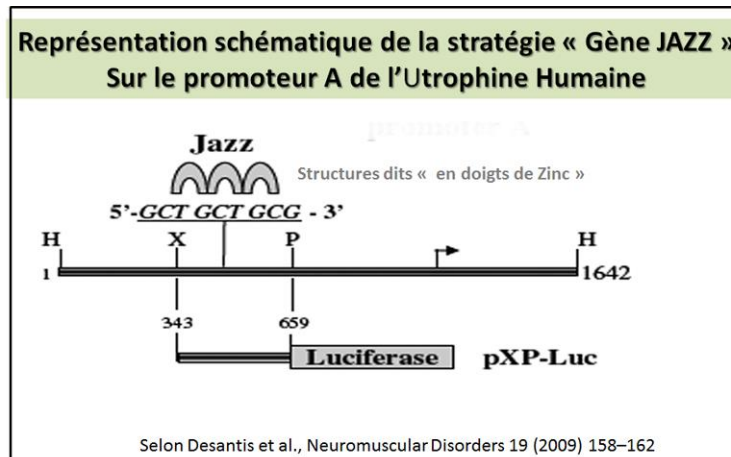
Ainsi l' Utrophine, qui est l'une des protéines de la famille la plus documentée, fut par ses propriétés très rapidement proposée comme [candidate à un remplacement](#) de la dystrophine déficiente.

Aussi la [zone promotrice du gène de l'Utrophine](#) fut-elle largement étudiée. Il en résulte **l'utilisation de la transgénèse avec une [forme tronquée de l'Utrophine](#)** ou comme avec la surexpression de la CT [GalNAc synthétique transférase](#) . Puis une recherche active pour [Sur-exprimer l'Utrophine](#) dans sa totalité.

Diverses stratégies furent mises en œuvre, par le biais de l' [Héréguline](#), ou de la [GTPase RhoA](#) . Dans ce dernier cas la [version RhoAV14 permet](#) de voir l'Utrophine qui augmente quant à son expression et sa bonne distribution à la membrane plasmique du muscle sans que cela dépende d'un effet sur le taux de transcription de la protéine. Plus récemment [une stimulation spécifique de l'expression de l'Utrophine A](#) restaure l'intégrité du sarcolemme de la fibre musculaire déficiente en Dystrophine, ceci par le biais de l'activation [pharmacologique de PPAR \(Bêta/delta\)](#).

D'autres méthodes furent également proposées pour activer le promoteur de l' Utrophine, [de manière intronique](#), en créant un gène codant pour un doigt de zinc artificiel « [Jazz](#) », en combinant et en favorisant [la coopérativité via GABP](#), en utilisant [l'interleukine-6](#), en stimulant des [facteurs de transcription](#) ou en créant [des facteurs de transcription artificiels](#) , en cherchant à [réguler la région promotrice de l' Utrophine](#).

La pharmacothérapie fut également mise en œuvre avec les [glycocorticoïdes](#) , l' [acide Okadaic](#) , la [L-arginine](#). Toutes ces méthodes figurent dans une [récente revue](#) sur le sujet. De plus tout récemment la double mutation conduisant à [un muscle sans Utrophine et sans Intégrine Alpha7 Bêta-1](#) conduit à une souris modèle qui présente des défauts au niveau de la jonction myo-tendineuses et une réduction de la transmission de la force musculaire.



**En résumé**, tout dernièrement c'est l'utilisation de facteurs de transcription avec des doigts de zinc artificiels type (ZF ATFs) pour obtenir un gène artificiel dit « jazz » qui permet de générer un taux suffisant de l'Utrophine pour obtenir un remplacement efficace de la dystrophine manquante chez le DMD ([Voir article en référence](#)). Ainsi la technologie du gène « Jazz » paraît-elle une approche prometteuse pour la thérapie des Dystrophinopathies via la surexpression de l'Utrophine. Cette stratégie applique les approches préliminaires décrites en détails dans des travaux relativement récents dont **le schéma ci-dessous** explique l'originalité ([Voir article indiqué pour plus de détails](#)).

**Cependant, même si dans un premier temps**, avec la découverte de l'Utrophine, la protéine homologue la plus proche de la Dystrophine, comme cela est mentionné plus haut, on pensait que cela était un bon candidat pour faire de la thérapie réparatrice. Plus on avance dans la connaissance de cette protéine, l'Utrophine, plus la différence se matérialise et dernièrement c'est l'absence [d'ancrage à la membrane de la cellule musculaire de la protéine nNOS par l'Utrophine](#) qui est mise en évidence. Ce résultat qui démontre que l'Utrophine prend bien la place de la Dystrophine manquante mais pour plus d'une propriété l'Utrophine est incapable de remplacer la Dystrophine.

Pour autant, [l'Utrophine jouerait un rôle central dans la régulation du canal sodium](#) chez la souris mdx. Dans ce cas particulier il s'agit de la sous-unité alpha du canal sodium (voltage dépendant dit Nav1.5 = [SCN5A](#)). Ces résultats fournissent un argument de choix pour les stratégies thérapeutiques visant à la surexpression de l'Utrophine, dans l'espoir de réduire la pathologie cardiaque chez les patients atteints de DMD.

### **Additionnelles informations sur les formes courtes**

Comme cela a déjà été indiqué dans le chapitre la Super-famille « des dystrophines », la structure et la fonction sont moins bien définies, comme cela est indiqué dans les divers items suivants. C'est souvent un anticorps particulier qui a permis leur dépistage et chronologiquement il a été trouvé comme Utrophine courte :

- **Up113**

Son premier exon est situé entre les exons 55 et 56 de l'Utrophine et la protéine fut appelée la [G – Utrophine](#). Elle possède les 2,5 dernières séquences répétées du domaine central et la totalité de la partie C-terminale de l'Utrophine longue. Son poids moléculaire est de 113 kDa



et elle est fortement apparentée à la Dp116 avec une expression spécifique dans le cerveau adulte. Une première détection d'une protéine identifiée comme Up116 fut rapportée dans le nerf périphérique de [Torpedo marmorata](#).

- **Ups (Up 120, Up 109, Up 102)**

Au moins [3 autres formes courtes](#) de l'Utrophine existent et présentent parfois des séquences **N-terminales uniques** qui se situent entre les exons 55 et 56. Ces diverses Ups possèdent une distribution spécifique dans le rein (Up 120) au niveau de la peau (Up109) ou au niveau des testicules (Up102). Il est donc vraisemblable qu'il existe chez l'homme d'autres isoformes courtes issues de promoteurs alternatifs comme les Dps pour la dystrophine. Ces éléments confortent l'existence d'un gène ancestral commun à la dystrophine et à l'Utrophine comme présenté dans la dernière figure du **chapitre La Superfamille « des Dystrophines »**.

- **Up 71 et Up140**

Ces deux isoformes courtes de l'Utrophine ont été rapportées [dans le même article](#). Ces deux Ups confirment la similarité entre dystrophine et Utrophine, en effet le premier exon spécifique de ces deux isoformes se situe respectivement dans l'intron 44 (Up140 et 62 (Up71). Ce sont donc des versions de l'Utrophine très similaires aux versions Dp140 et Dp71 de la dystrophine. La détection avec un anticorps monoclonal spécifique d'un produit de 71 kDa baptisé Up71 a été décrite dans le nerf [périphérique de Torpedo marmorata](#) tandis que le rôle potentiel d'une version Up71 a également été rapportée dans le [diaphragme de la souris mdx](#).

- **Up N-terminale**

Un transcrit court de l'Utrophine se caractérise par une version N-terminale de l'Utrophine avec un poids moléculaire de 62 kDa et un RNA m de 3,7 kb que les auteurs mentionnent sous l'appellation ([N-Utrophin](#)). Sa distribution spécifique se limite aux cellules C6 (C6 glioma cells). Une mise à jour de [la version courte N-terminale de l'Utrophine](#) (62 kDa) avec sa capacité de lier l'actine est récemment publiée (Début 2012).

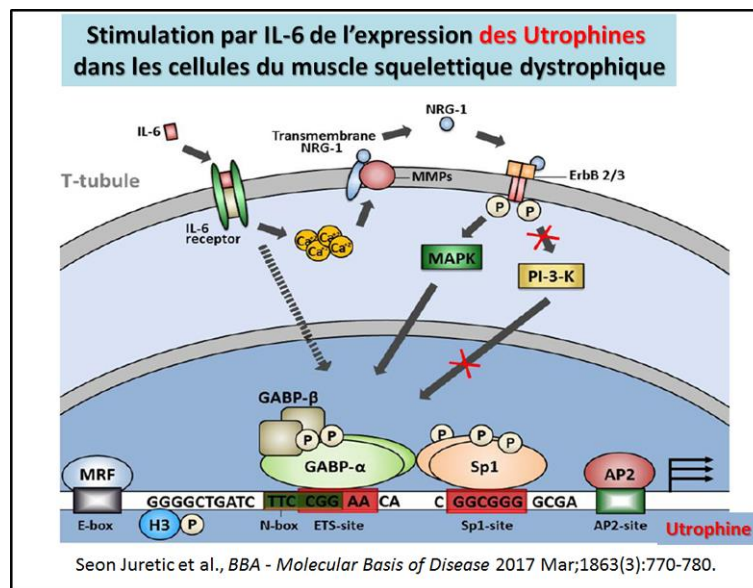
## **Nouvelles Avancées depuis 2013**

Pour [contrôler la synthèse de l'Utrophine](#), il vient d'être réalisé un promoteur artificiel baptisé UtroUp qui semble d'une bonne efficacité pour stimuler une présence abondante d'Utrophine au sein d'un muscle déficient en Dystrophine. Chez l'homme au niveau des zones dites « lipid raft » au sein de la paroi d'un muscle lisse artériel, il existe bien [un complexe spécifique impliquant l'Utrophine](#) et des protéines associées. Une nouvelle tu présente la possibilité pour une [comparative altération des glycoprotéines associées à la Dystrophine](#) dans un cœur déficient soit en Dystrophine soit pour Dystrophine et Utrophine. L'[exercice semble permettre d'augmenter le taux de l'Utrophine](#) dans un muscle déficient en Dystrophine **chez la souris mdx**.

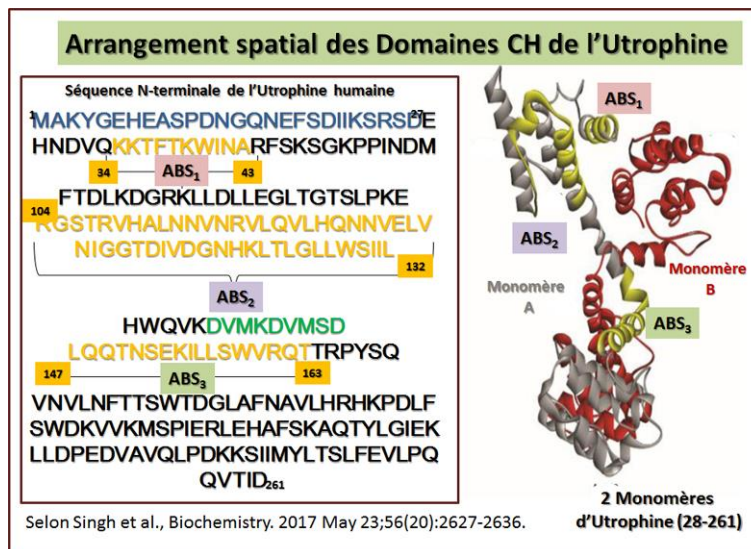
**En 2014** un nouveau vecteur adénovirus –associé [de type JAZZ](#) est testé pour contrecarrer la pathologie dystrophique chez la souris mdx (construction avec le gène de l'Utrophine, ([voir détail dans l'article indiqué](#))). Puis en réalisant une [induction post-natale de PGC-1 \$\alpha\$](#)  on va protéger un muscle dystrophique contre une grave dystrophie musculaire indépendamment du **taux d'expression de l'Utrophine**. Par ailleurs, la **Dystrophine et l'Utrophine** se

distinguent dans le type d'accrochage aux microtubules. Il apparaît que l'**Utrophine** possède la capacité à réguler l'ouverture des canaux ioniques mécano sensibles dans le muscle squelettique dystrophique. Une autre étude selon la structure des muscles commente les diverses possible version de l'expression de l'**Utrophine**.

Ce travail présente la connexion entre Dystrophine et/ou **Utrophine** et Aciculine : Une interaction entre les protéines Filamine C et Xin avec l' Aciculine se révèle comme essentielle pour un bon assemblage de la maintenance et de la régénération de la myofibrille. (voir les schémas en fin d'article en référence). Il y eu aussi la détection immunochimique de l'**Utrophine** dans le système cérébrovasculaire est en relation avec l'état de la lame basale. Puis c'est le cas de l'**Utrophine de type A** (**rôle essentiel et adaptation fonctionnelle** chez la souris déficiente en Dystrophine voir détail dans l'article indiqué).



**En 2016** une avancée, de nouveaux régulateurs sont découverts et mis en évidence pour la **régulation de l'expression de l'Utrophine** chez la souris mdx. Ce sont d'une part l'Interleukine-6 et la Neureguline-1 qui agissent via l'activation de la voie de signalisation NRG-1 / ErbB dans les cellules **déficientes en Dystrophine**. Un schéma général permet de résumer les différentes voies de signalisation qui aboutissent finalement à une **expression stimulée de l'Utrophine**.



**En 2017** c'est une nouvelle investigation sur la région N-terminale de l'[Utrophine qui module l'affinité de liaison à l'actine](#) qui est réalisée. Cette étude des 2 domaines d'homologie à la Calponine (CH) présents en tandem dans la structure N-terminale de l'Utrophine montre que leurs organisations spatiales est maintenant bien établie via une cristallisation de 2 monomères d' Utrophine (résidus 28-261). Cette structure se trouve en tant que monomère simple dans l'organisation cellulaire. Un schéma est présenté ci-contre et résume une telle organisation pour laquelle on dispose de plus larges détails dans l'article original en référence.

Une nouvelle étude apporte la [preuve que l'Utrophine compense l'absence de la Dystrophine](#) durant la spermatogénèse d'une souris déficiente en Dystrophine.

**En 2018**, dans cette analyse c'est [l'utilisation alternative d'un ARNm de l'utrophine](#) qui est démontré comme capable de contribuer à établir **un phénotypique différent chez les souris déficientes en dystrophine** et plus largement dans le cadre de la dystrophie musculaire de Duchenne.

**En 2020**, l'expression de la microutrophine chez [la souris dystrophique présente des différences dans les effets thérapeutiques](#) selon le type de myofibres. Des approches de thérapie génique pour la DMD utilisant des vecteurs viraux adéno-associés recombinants (rAAV) pour délivrer des gènes miniaturisés (ou micro) de dystrophine aux muscles striés ont montré des progrès significatifs. Cette étude porte sur la même stratégie en utilisant l'utrophine et rapporte ainsi les effets enregistrés selon le type de fibre musculaire concerné.

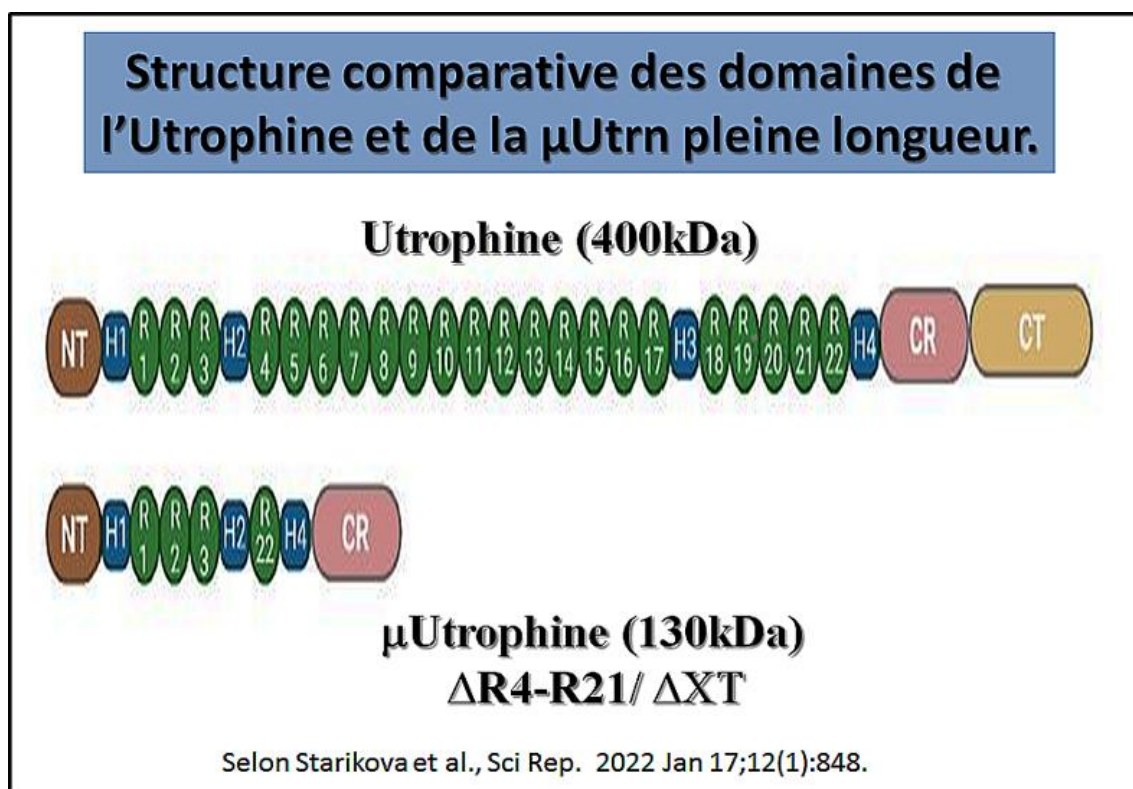
Il est récemment rapporté que la possibilité de [favoriser la régulation positive de l'utrophine](#) médiée par l'édition du génome dans les cellules souches de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ainsi la différenciation des DMD-hiPSCs édités par UTRN (UTRNdeltaIMTR) par la surexpression de MyoD a entraîné une augmentation de la coloration de l'alpha-sarcoglycane sarcolemmique compatible avec une restauration améliorée du complexe de la dystrophine glycoprotéine (DGC). Ces résultats démontrent que l'Utrophine basé sur la méthode CRISPR / Cas9 est susceptible d'améliorer le muscle déficient en dystrophine. Ainsi La répression UTRN peut être atténué à l'aide d'oligonucléotides de blocage de site miARN



let-7c (SBO) pour obtenir une régulation à la hausse de l'utrophine et amélioration chez les souris mdx. Les résultats présentés démontrent que l'édition du génome UTRN basée sur la méthode CRISPR / Cas9 offre une nouvelle stratégie **thérapeutique de régulation positive de l'utrophine applicable à tous les patients DMD**, quel que soit le statut de mutation de la dystrophine.

**En 2021**, ce nouveau travail porte sur une [rétention nucléaire de l'ARNm de l'utrophine-A dépendante de la protéine de liaison](#). C'est une aalyse détaillée du Poly C 2 dans les cellules C2C12. La présente étude a identifié la protéine de liaison Poly (C) 2 (PCBP2) comme un suppresseur post-transcriptionnel de l'expression de l'utrophine-A, l'isoforme de l'utrophine spécifique du muscle. Cette étude confirme la rétention nucléaire de l'ARNm de l'utrophine-A dans les cellules C2C12, qui est médiée par PCBP2. Une étude plus approfondie démontre que la rétention nucléaire de l'ARNm de la follistatine dépend également de PCBP2. Son implication dans la rétention nucléaire de l'ARNm met en lumière une nouvelle fonction de PCBP2 qui rend l'ARNm de l'utrophine-A moins disponible dans le cytosol. PCBP2 pourrait donc être **une cible pour dé-réprimer l'expression de l'utrophine-A dans la DMD.****En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Utrophines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :



Une récente étude propose un [nouveau potentiel thérapeutique avec la microutrophine optimisée s'avère hautement fonctionnelle au niveau du codon pour une expression spécifique au muscle](#). Cette étude de toxicité approfondie chez des rats de type sauvage n'a pas révélé de changements indésirables associés à l'administration de rAAV9 à haute dose et à la surexpression de  $\mu$ Utrn optimisée par codon humain. De plus, il a été vérifié que **les promoteurs spécifiques aux muscles MHCK7 et SPc5-12 entraînent un niveau suffisant**

**d'expression de rAAV9- $\mu$ Utrn pour améliorer le phénotype dystrophique chez les souris mdx.** Ces résultats permettent d'envisager le développement clinique de la  $\mu$ Utrn humaine optimisée au niveau du codon, combiné à des promoteurs spécifiques du muscle, comme thérapie génique sûre et efficace pour la DMD. Un schéma inclus ci-contre présente une conception de séquences codant pour  $\mu$ Utrn. Dans cette illustration figure la structure **comparative des domaines des protéines utrophine et  $\mu$ Utrn** pleine longueur. La configuration du domaine de  $\mu$ Utrn  $\Delta$ R4-R21/ $\Delta$ CT ressemble étroitement à celle de la microdystrophine R4-R23/ $\Delta$ CT et consiste en un domaine de liaison à l'actine N-terminal, seulement la charnière n°1, les répétitions de type spectrine 1-3, puis la seconde charnière N)2, une répétition de type spectrine 22, la charnière n°4, et le domaine riche en cystéine (CR).

Il est question dans cette étude [du transfert de gène de la protéine matricellaire CCN5 qui améliore la dysfonction cardiaque et squelettique chez les souris mdx/utrn \( \$\pm\$ \) haploinsuffisantes en réduisant la fibrose et en régulant à la hausse l'expression de l'Utrophine.](#) Malgré un déclin de la performance des muscles du diaphragme (diminution de l'activité EMG et faiblesse mécanique) au départ, la capacité ventilatoire est préservée chez les souris mdx. De plus, malgré une activation électrique maximale plus faible des muscles obligatoires de la respiration et un déficit fonctionnel des muscles du diaphragme, la pression inspiratoire maximale est préservée chez les souris mdx âgées de 4 mois, ce qui confirme nos résultats précédents chez les souris âgées de 2 mois. Il est alors fait le constat de l'existence d'une force préservée des muscles scalènes suggère qu'une compensation peut être assurée par des muscles accessoires pour soutenir les comportements ventilatoires et non ventilatoires au début de la maladie dystrophique. Des études en cours examinent l'activité EMG des muscles respiratoires accessoires (par exemple, scalène, sternomastoïde, cleidomastoïde et trapèze) dans la maladie dystrophique précoce et avancée chez les souris mdx. **La capacité à générer de la pression inspiratoire est préservée pendant les comportements ventilatoires et non ventilatoires chez les jeunes souris mdx dystrophiques malgré une faiblesse profonde du muscle du diaphragme.**

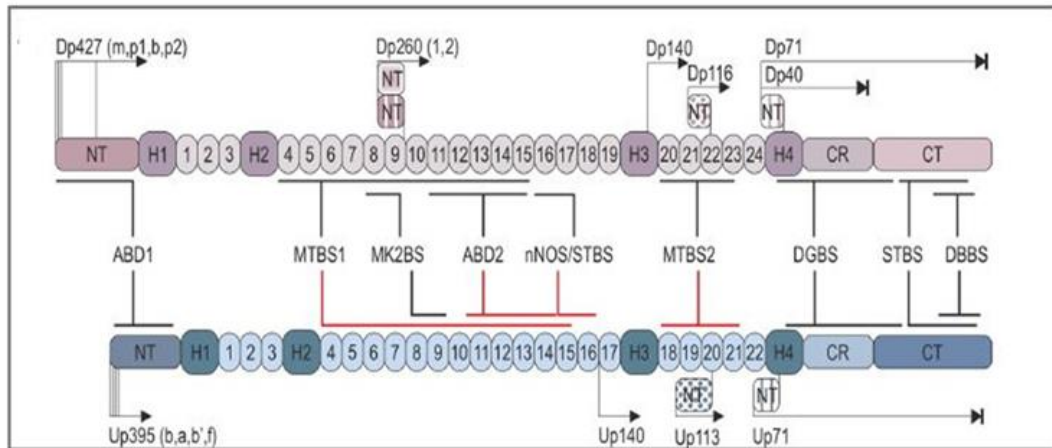
**En 2022,** cette étude concerne [l'identification des médicaments approuvés par la FDA qui régulent à la hausse l'Utrophine A comme stratégie thérapeutique pour la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'absence de dystrophine fragilise le sarcolemme et compromet son intégrité au cours des cycles de contraction musculaire, ce qui, progressivement, entraîne des réductions de la masse et de la fonction musculaires. La DMD est donc une maladie musculaire progressive qui entraîne une perte de mobilité, une cardiomyopathie, une déficience respiratoire et la mort. Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la DMD, des progrès récents ont conduit à de nombreux traitements prometteurs. L'une de ces approches consiste à augmenter l'expression d'une protéine homologue de la dystrophine, appelée utrophine A, qui est exprimée de manière endogène dans les fibres musculaires saines et celles de la DMD. La régulation à la hausse de l'utrophine A tout au long du sarcolemme des fibres musculaires DMD peut, en partie, compenser l'absence de dystrophine. Au fil des ans, notre laboratoire a concentré une part importante de ses efforts sur l'identification et la caractérisation de médicaments et de petites molécules pour leur capacité à cibler l'utrophine

A et à provoquer sa surexpression. Dans le cadre de ces efforts, il a récemment été mis au point un nouveau crible médicamenteux à haut débit basé sur le test ELISA, afin d'identifier les médicaments approuvés par la FDA qui augmentent l'expression de l'utrophine A dans les cellules musculaires en culture ainsi que chez les souris dystrophiques. On trouve ici la stratégie globale pour identifier et caractériser plusieurs médicaments approuvés par la FDA qui augmentent l'expression de l'utrophine A et il y est indiqué des détails sur toutes les approches expérimentales. **Cette stratégie a le potentiel de mener au développement rapide de nouvelles thérapies pour la DMD.**

**Cette analyse en 2023** concerne [la pathologie des muscles cardiaque et squelettique dans le modèle de souris D2/mdx et avertissements associés à la quantification de l'utrophine](#). Les travaux précliniques se sont concentrés sur le modèle de souris C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (BL10/mdx), qui ne présente pas de pathophénotype robuste. Plus récemment, la souris D2.B10-Dmdmdx/J (D2/mdx) a été utilisée, car elle présente une pathologie plus sévère et reproduit donc plus fidèlement le pathophénotype humain, notamment au niveau du cœur. Ici, il est souligné les considérations importantes lors de l'utilisation du modèle D2/mdx en mettant en évidence les différences entre ces modèles en plus de décrire les méthodes histologiques et immunohistochimiques utilisées par Kennedy et al. (Mol Ther Methods Clin Dev 11:92-105, 2018) pour les muscles cardiaques et squelettiques, qui peuvent quantifier ces différences. Ces considérations sont particulièrement importantes lors de l'étude des stratégies de traitement qui peuvent être affectées par la régénération ; c'est le cas de la régulation ascendante du paralogue de la dystrophine, l'utrophine.

Ce nouvel article porte [sur l'utrophine qui est en corrélation avec la sévérité de la maladie dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Ce mois-ci dans Med, la description d'**un patient DMD exceptionnellement sévère souffrant d'une large délétion du gène de la dystrophine confirme que l'absence d'utrophine aggrave la dystrophie et soutient le concept selon lequel la régulation de l'utrophine améliore la pathologie**. Cette étude pourrait guider le développement de thérapies géniques basées sur la dystrophine.

## Récent portrait-robot comparatif entre dystrophine et Utrophine



Selon Szewc et al., BioDrugs (2024) 38:95–119

Cet article en 2024 résume les [approches thérapeutiques basées sur la dystrophine et l'utrophine pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Une revue comparative.** La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie dévastatrice qui entraîne une perte musculaire progressive et une mort prématurée. Alors que la prise en charge médicale se concentre principalement sur le traitement symptomatique, des décennies de recherche ont permis de mettre au point les premières thérapies capables de restaurer le cadre de lecture affecté des transcrits de la dystrophine ou d'induire la synthèse d'une protéine de dystrophine tronquée à partir d'un vecteur, avec d'autres stratégies basées sur la thérapie génique et la signalisation cellulaire en cours de développement préclinique ou clinique. Néanmoins, des rapports récents montrent que des dystrophines potentiellement thérapeutiques peuvent être immunogènes chez les patients. Cela soulève la question de savoir si un paralogue de la dystrophine, l'utrophine, pourrait être une protéine thérapeutique plus appropriée. **Il est comparé ici les séquences d'acides aminés et les structures de la dystrophine et de l'utrophine, en combinant les données publiées avec nos analyses in silico étendues.** Il est discuté ensuite de ces résultats dans le contexte des approches thérapeutiques de la dystrophie musculaire de Duchenne. Plus précisément, cette revue se concentre sur les stratégies basées sur la livraison des gènes de la micro-dystrophine et de la micro-utrophine à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés recombinants, le saut d'exon des pré-ARNm de la dystrophine mutée, la lecture des codons de terminaison à l'aide de petites molécules qui masquent les codons d'arrêt prématurés, la réparation du gène de la dystrophine par génie génétique à l'aide de CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) et de CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9), et l'augmentation des niveaux d'utrophine. Ces analyses soulignent l'importance des différents domaines de la dystrophine et de l'utrophine dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, ce qui permet d'envisager la conception de nouveaux composés

thérapeutiques plus efficaces et moins immunoréactifs. Bien que les sites de liaison nécessaires à l'actine et au  $\beta$ -dystroglycane soient présents dans les deux protéines, d'importantes distinctions fonctionnelles peuvent être identifiées dans ces domaines et d'autres parties des dystrophines tronquées pourraient nécessiter une nouvelle conception en raison de leurs qualités potentiellement immunogènes. Par ailleurs, les thérapies basées sur les utrophines pourraient constituer une approche plus sûre et plus efficace. Un portrait-robot comparatif résume la structure connue actuelle de ces 2 protéines Dystrophine et Utrophine

**En 2025** il est présenté [L'adaptation transcriptionnelle qui régule à la hausse l'utrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'utrophine (UTRN), le paralogue génétique et fonctionnel de la DMD, est régulée à la hausse chez certains patients atteints de DMD3-5. Pour étudier plus avant cette régulation de l'UTRN, il est d'abord mis au point un système de dégradation inductible de l'ARN messager (ARNm) pour la DMD en introduisant un codon de terminaison prématurée (PTC) dans l'un de ses exons épissés de manière alternative. L'inclusion de l'exon contenant le PTC déclenche la décroissance de l'ARNm du mutant DMD et la régulation à la hausse de l'UTRN. **Notamment, le blocage de la décroissance de l'ARNm médiée par le non-sens entraîne l'inversion de la régulation à la hausse de l'UTRN, alors que la surexpression de la DMD ne le fait pas.** En outre, la surexpression des minigènes DMDPTC dans des cellules de type sauvage entraîne une régulation de l'UTRN, tout comme un minigène DMD de type sauvage contenant un ribozyme auto-cleaving. Pour placer ces résultats dans un contexte thérapeutique, il a été utilisé des oligonucléotides antisens (OSA) de commutation d'épissage pour induire le saut d'exons hors cadre de la DMD, dans le but d'introduire des PTC. Il est alors constaté que ces OSA entraînaient une régulation positive de l'UTRN. L'augmentation de l'UTRN a été réduite. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent qu'un mécanisme basé sur la décroissance de l'ARNm, appelé adaptation transcriptionnelle<sup>6-8</sup>, joue un rôle clé dans la régulation de l'UTRN chez les patients atteints de DMDPTC, et ils mettent en évidence une application thérapeutique inexplorée des OLS, ainsi que des ribozymes, dans l'induction d'une compensation génétique via l'adaptation transcriptionnelle.

**En 2025**, cette analyse porte sur [la thérapie génique AAV-microutrophine confère une cardioprotection à long terme contre les lésions pharmacologiques et induites par l'exercice dans le cas d'une déficience en dystrophine.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la maladie dégénérative musculaire la plus répandue chez l'enfant, causée par une déficience génétique en dystrophine, entraînant une mort prématurée due à une insuffisance cardio-respiratoire. Les essais cliniques de thérapie génique utilisant le virus adéno-associé (AAV) pour délivrer par voie systémique de la dystrophine miniaturisée ont donné des résultats mitigés, avec des préoccupations persistantes concernant la sécurité, l'efficacité à long terme et l'absence d'informations sur la protection cardiaque. L'AAV-microutrophine (AAV- $\mu$ Utro) représente une alternative attrayante, ayant déjà montré dans des modèles précliniques qu'elle pouvait sauver la maladie du muscle squelettique sans stimuler une réponse immunitaire au produit du transgène. **Il reste non testé si AAV- $\mu$ Utro est protecteur dans le cœur dystrophique, en partie en raison des limitations dans les modèles de cardiomyopathie DMD.** Il est ainsi présenté ici des modèles reproductibles de lésions cardiaques induites par la pharmacologie et l'exercice chez la souris mdx et des tests rigoureux de l'AAV- $\mu$ Utro pour l'efficacité et la durabilité. L'AAV- $\mu$ Utro s'est avéré



hautement protecteur contre les lésions cardiaques dans ces modèles distincts, comme en témoigne la réduction des taux de troponine I cardiaque et de l'absorption du colorant bleu Evans par rapport aux souris mdx non traitées. L'AAV-μUtro a amélioré les performances de course à la suite d'un facteur de stress cardiaque et a empêché le remodelage cardiaque mal-adaptif en réponse à la course quotidienne 10 mois après le traitement. Ces résultats démontrent la cardioprotection durable de l'AAV-μUtro lors d'un stress cardiaque et d'une activité physique quotidienne, et sont prometteurs en ce qui concerne l'amélioration significative de la maladie cardiaque chez les enfants atteints de DMD.

Selon cette étude il existe [des variants bialléliques du gène UTRN provoquent une nouvelle forme d'arthrogrypose congénitale multiple](#). L'arthrogrypose congénitale multiple (AMC) est un vaste groupe de maladies congénitales caractérisées par des contractures articulaires touchant deux ou plusieurs parties du corps. Une partie des cas d'AMC est causée par des variants pathogènes hétérozygotes dans les gènes codant pour les composants sarcomériques des fibres musculaires squelettiques. Il est ainsi rapporté ici le cas d'un garçon de 7 ans présentant un phénotype comprenant une AMC avec des traits faciaux dysmorphiques, une petite taille, des malformations congénitales du cerveau, du côlon et du canal lacrymal. Le séquençage du génome entier du trio a permis d'identifier une hétérozygotie composée dans le gène UTRN, consistant en une variante d'épissage dans l'intron 57 (c.8434 + 1G>A) et une grande délétion hétérozygote couvrant les exons 3 à 51 (NM\_007124.3). On sait que l'utrophine, le produit du gène UTRN, est un homologue autosomique et une forme fœtale d'une protéine des muscles squelettiques, la dystrophine. **La présence de multiples malformations dans le phénotype du patient correspond à l'expression ubiquitaire de l'utrophine pendant la période embryonnaire.** L'analyse par séquençage d'ARN a révélé que la variante d'épissage introduit un codon de terminaison prématurée, qui devrait entraîner une protéine tronquée plus courte de 615 acides aminés (p.Val2786Argfs\*34), et que la délétion conduit à la transcription d'une isoforme d'ARN raccourcie. Il est alors suggéré que ces variants sont hypomorphiques et conservent partiellement la fonction protéique, ce qui explique le tableau clinique du patient. Dans l'ensemble, ces résultats fournissent la preuve que des variants bialléliques récessifs rares dans l'UTRN provoquent une nouvelle arthrogrypose congénitale multiple autosomique récessive.

Dans ce travail on trouve des informations [sur l'administration systémique de MyoAAV-saRNA ce qui active l'utrophine endogène et corrige la pathologie dystrophique chez les souris mdx](#). Après administration intraveineuse de MyoAAV 2A-saRNA-257 chez des modèles murins mdx, une régulation à la hausse significative de l'ARNm de l'utrophine a été observée. Cette activation a entraîné des améliorations fonctionnelles, notamment une restauration partielle du sarcolemme, une amélioration histopathologique (réduction de la centronucléation, de l'inflammation et de la fibrose) et une augmentation de la force musculaire. **Conclusion :** Collectivement, ces résultats précliniques établissent le MyoAAV-saRNA comme une plateforme prometteuse et transposable pour l'induction de l'utrophine, soulignant son potentiel thérapeutique pour la DMD.

## En conclusion

- A) Chaque isoforme **de l'Utrophine** 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 :** UTROPHIN; [UTRN](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2016). Pour autant voir un travail concernant [une souris mutante pour l'Utrophine](#) (et pour la Dystrophine) et son **bilan sur le plan musculaire**.