

Sarcoglycane (Alpha)

INTRODUCTION

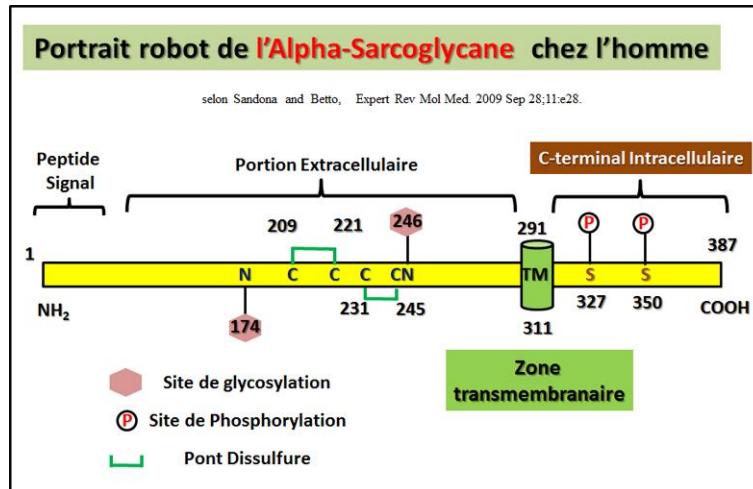
Parmi les Sarcoglycanes au nombre total de 6 actuellement qui sont toutes des glycoprotéines situées au sein du Sarcolemme, l'une des premières identifiées le fut en 1989 avec les travaux pionniers du groupe de Campbell, et classée selon son poids moléculaire comme la protéine dite « 50DAG » (= A2) mais à l'origine répertoriée par le groupe du Professeur Ozawa en 1990 comme une protéine d'environ 52 kDa, que l'on va séparer du complexe des protéines associées à la Dystrophine avec le dérivé sucré « n-octyl beta-D-glucoside ». Rapidement donc cette protéine fut identifiée comme appartenant au complexe des Sarcoglycanes

Appartenant au groupes des protéines dites DAGs (Dystrophin Associated Glycoprotein) puis plus tard associé à un type particulier de dystrophie musculaire , la dystrophie des ceintures (LGMD =Limb Girdle Muscular Dystrophy), on parle actuellement de cette protéine en tant que **l'Alpha-Sarcoglycane**.

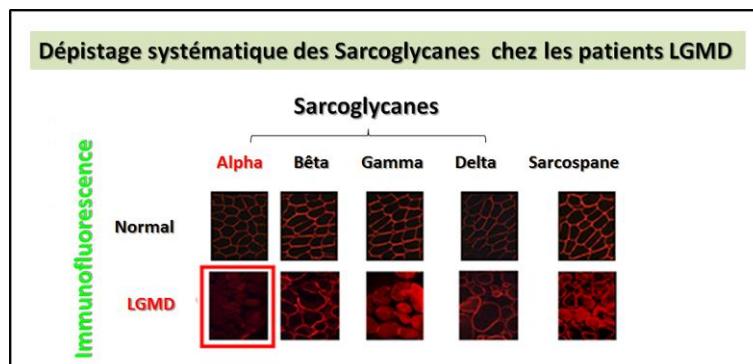
L'Alpha-Sarcoglycane

Tableau récapitulatif des séquences de la forme Alpha-Sarcoglycane				
Protéine	PM	mRNA	Locus	Site d'Expression
50DAG	50 kDa	1,4 kb	17q21	Muscle squelettique et cardiaque

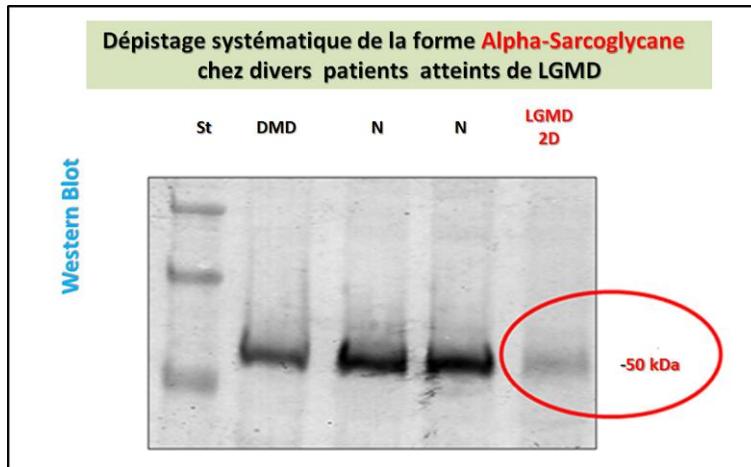
Cette protéine 50-DAG fut identifiée chez une fratrie tunisienne dont un enfant était atteint d'une pathologie dite « severe congenital autosomal recessive muscular dystrophy (SCARMD) » et cette protéine fut baptisée du fait de cette origine Adhaline (voir article correspondant, ce nom dérivant du terme arabe « Adhal » signifiant muscle). Cette glycoprotéine trans membranaire figure dans le tableau suivant et on trouvera par ailleurs de plus amples détails sur le lien SwissProt suivants : [Q16586](#) .



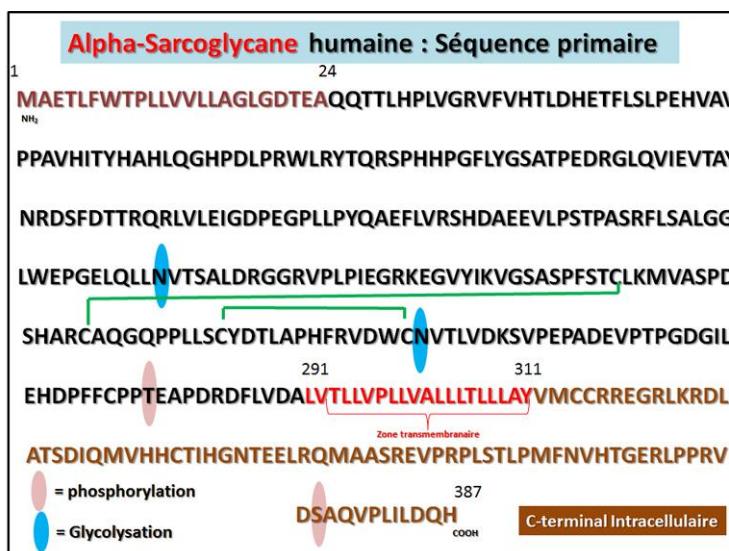
Sa structure primaire est d'abord établie chez le lapin et donne une protéine d'environ 50 kDa, qui se trouve plus particulièrement dans le muscle squelettique. Puis des mutations vont être dépistées et associées avec les patients cliniquement atteints d'une dystrophie musculaire de type **LGMD 2 D**. Ainsi on peut schématiquement représenter le portrait-robot de l'alpha Sarcoglycane avec son peptide signal d'une vingtaine de résidu puis une large partie extracellulaire (290 aa), sa séquence transmembranaire d'une vingtaine de résidus suivi par une séquence intracellulaire donc cytoplasmique indiquée brun de plus de 70 résidus. Il est également mentionné sur cette séquence 2 sites de glycosylation Asn-174 et Asn-246, des ponts dissulfures entre les résidus C209—C221 et C231—C245 coloré en vert ainsi que de potentielles phosphorylation sur les résidus Ser-327 et Ser-350.



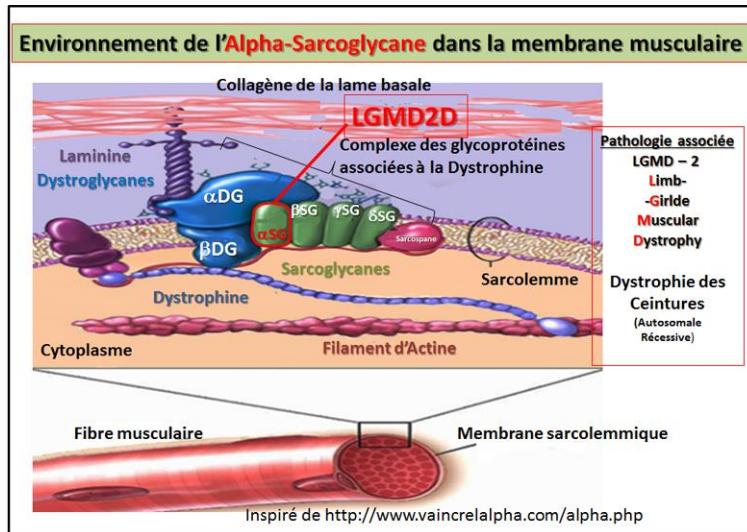
En utilisant un anticorps spécifiquement dirigé contre l' Alpha-Sarcoglycane une aide systématique au diagnostic peut être développée après biopsie musculaire du patient suspecté atteint de LGMD 2D. La première technique consiste à chercher dans une coupe transversale musculaire si l' Alpha-Sarcoglycane est présent ou absent du sarcolemme comme cela est présenté dans l'illustration suivante suite à une détection en immunofluorescence. On constate que la distribution de la Dystrophine ne semble pas particulièrement altérée tout au long de sa structure (voir chapitre les Dystrophines), par contre cet exemple montre que l'absence du marquage membranaire de l' Alpha-Sarcoglycane est total et s'accompagne parfois de l'absence de l'une ou l'autre des autres Sarcoglycanes au niveau du sarcolemme de la fibre musculaire.



Pour affiner l'information on peut également appliquer la technique du Western blot qui permet, à partir d'extraits protéiques totaux provenant d'un muscle sain ou pathologique , de vérifier la présence et dévaluer la quantité par rapport à un standard sain d'une protéine de 50 kDa, taille attendue pour l' Alpha-Sarcoglycane. On constate sur cette illustration que déjà comme attendu l' Alpha-Sarcoglycane est bien diminuée dans le cas d'un patient DMD et encore plus faiblement présente chez un patient LGMD 2D.

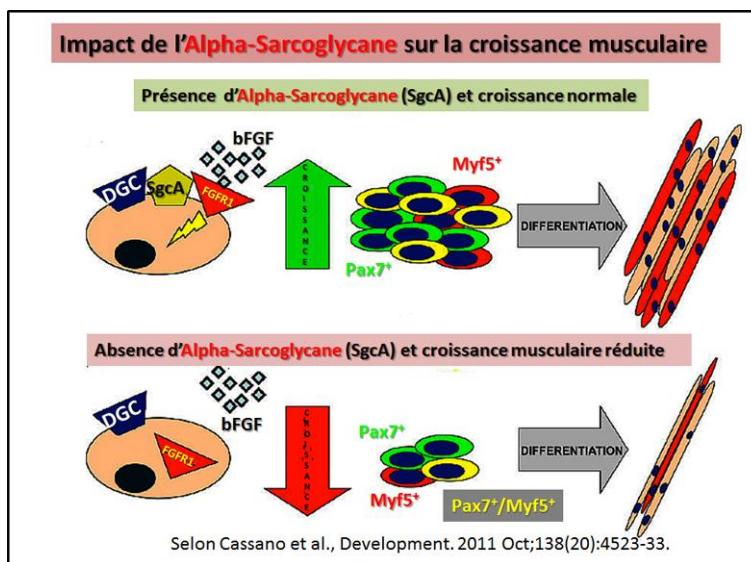


Selon les informations génétiques déduites de l'étude chez divers patients, on peut également répertorier les fréquences de certaines mutations et une compilation des données acquises de nos jours est présentée sur la séquence primaire de l'Alpha-Sarcoglycane humaine dans le schéma ci-contre avec les résidus normaux en vert et ceux résultants de la mutation en rouge.

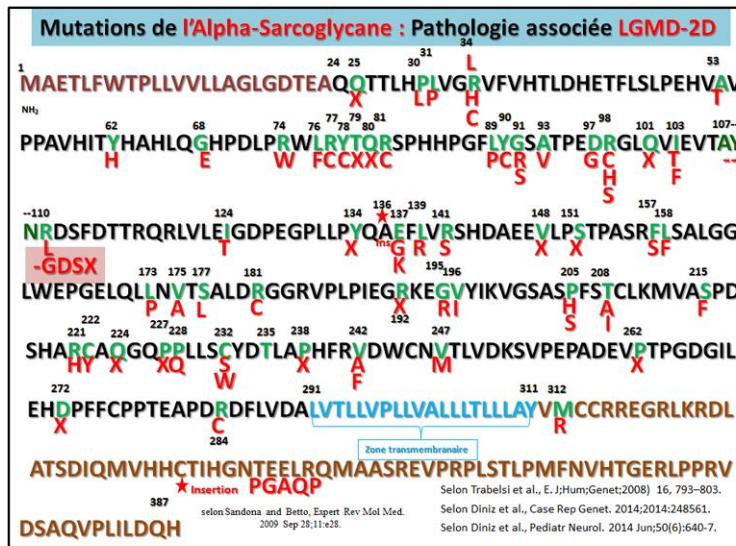


Ainsi une telle systématique pourra être envisagée à partir du moment où un anticorps spécifique du Sarcoglycane étudié sera disponible. Pour autant biochimiquement il a été établi que la liaison de l'Alpha-Sarcoglycane avec la Dystrophine impliquait plus particulièrement le domaine III riche en cystéines, mais apparemment sans la participation du motif WW, le site concernait seulement la zone 3074-3265, avec cependant une liaison moins forte pour la région C-terminale de la Dystrophine ([voir article correspondant](#)). Un schéma récapitulatif de l'ensemble Dystrophine et glycoprotéines associées est repris du site AFM sur le sujet et se présente ci-contre, avec d'indiqué l'environnement de l'Alpha-Sarcoglycane au sein du muscle squelettique, et son insertion cytoplasmique plus profondément dans le cytoplasme que les autres Sarcoglycans.

Par ailleurs, [une liaison de l'ATP](#) fut associée à l'Alpha-Sarcoglycane de manière magnésium dépendante avec ou non présence de calcium, cette propriété a fait de l'Alpha-Sarcoglycane une protéine devant avoir une activité dite ecto-ATPasique permettant de tamponner la concentration extracellulaire en molécule d'ATP.



Un travail récent (Sept. 2011) démontre l'importance de l' Alpha-Sarcoglycane pour la **bonne prolifération des cellules musculaire progénitrices** via le facteur de croissance FGF. Ce travail est analysé en détail et la prolifération des cellules myogéniques se trouve particulièrement ralentie si on note une absence de la forme Alpha-Sarcoglycane, et en consultant les détails relatifs à cette analyse le schéma ici reproduit permet d'illustrer très didactiquement le ralentissement de la prolifération et de la régénération musculaire.



En fait, afin de modéliser la mutation la plus répandue observée chez les patients au niveau de l' Alpha-Sarcoglycane (R77C), une souris knock-in portant la mutation H77C dans son gène codant pour l' Alpha-Sarcoglycane a été générée ([SgcaH77C](#)), et de nombreux résultats découlent de son étude.

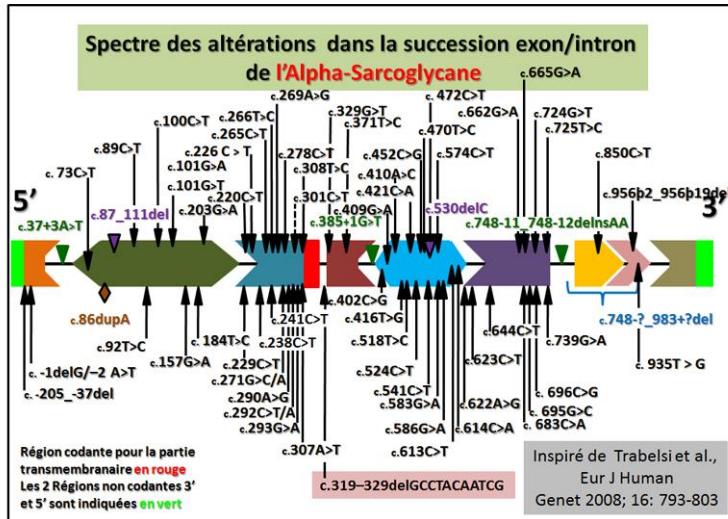
Avancées plus récentes sur l' Alpha-Sarcoglycane

Dès 2011, une mutation **du résidu R77C de l'alpha- Sarcoglycane**, déjà observé dans de nombreuses populations, notamment en France et en Espagne (Basques) est une **mutation fondatrice récessive que l'on va détecter dans les îles de la Madeleine**, un archipel réglé au XIXe siècle, comme essentiellement distribuée chez des patients immigrants acadiens. Une association déficiente entre **Alpha Sarcoglycane et Epsilon Sarcoglycane** va **affecter particulièrement le muscle cardiaque** dans l'intégrité de son **complexe autour de la Dystrophine**. Puis c'est alors la découverte d'une **nouvelle mutation homozygote (574C>T) chez des patients albanaise qui a été identifiée et entraîne une Sarcoglycanopathie**

En 2013, une **carence en acide N-glycolylneuraminique agrave la physiopathologie musculaire** chez les souris au niveau cardiaque et squelettiques suite à une déficience en Alpha-Sarcoglycane déficient. (Voir formule acide N-glycolylneuraminique = [Acide sialique](#)). Une nouvelle **mutation faux-sens dans le gène de l'Alpha-Sarcoglycane** a été découverte chez une famille espagnole avec une dystrophie musculaire de type dystrophie des muscles des ceintures.

En 2014 , la conséquence d'une nouvelle mutation sur l'alpha-Sarcoglycane résulte en une déficience de la forme Alpha et de la forme Gamma. ([Cas particulier d'origine turc](#)). Par ailleurs une absence concomitante des produits Alpha et Gamma correspondants aux diverses versions de Sarcoglycane (nouvelle [zone de délétion sur le gène de l'alpha](#)

Sarcoglycane). C'est dans ce travail une [analyse précise de la fonction ventriculaire gauche](#) dans le cas précis d'une **Alpha-Sarcoglycanopathie** et/ou d'une **Gamma-Sarcoglycanopathie**.



Une autre étude révèle la voie de [dégradation de la mutation V247M](#) qui concerne l' **Alpha-Sarcoglycane** et ses conséquences dans le muscle. La séquence primaire est actuellement totalement connue et on trouve des données sur [l'arrangement du gène codant pour l'Alpha-Sarcoglycane](#) en consultant le lien suivant avec les données précises sur les 10 exons correspondant. Ainsi à côté des données cumulées avec les mutations bien identifiées précédemment et indiquées sur la séquence primaire de l' Alpha-Sarcoglycane existent de plus larges informations sur le gène codant pour l' Alpha-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.

Les différents profils d'expression des [ARNm de l'Alpha Sarcoglycane de type A et B](#) au cours du **développement embryonnaire chez la souris** sont analysés en détails quant à la régulation de leur expression par des facteurs de transcription **myogéniques** et **cardiogénique**.

En 2015, le muscle est capable de [larguer dans la circulation sanguine des vésicules extracellulaires](#) contenant les **MiRNAs codant pour l' Alpha-Sarcoglycane**. De telles vésicules extracellulaires (extracellular vesicles (EVs)) seraient susceptibles d'être un nouveau moyen de communication musculaire potentiellement impliquées dans le remodelage du muscle et de son homéostasie. Une nouvelle analyse d'un cas d' Alpha-Sarcoglycanopathie chez [deux adultes montre une relative intolérance à l'exercice](#) et ce travail présente une tendance de leurs muscles à un processus de rhabdomyolyse.

Perspectives de Thérapie

Il est à signaler dès 2009, une perspective de [thérapie génique pour le remplacement de l' Alpha-Sarcoglycane](#) défective mais on devra cependant, sur une longue période de contrôle, vérifier qu'une telle approche est bien applicable sans association avec une immunothérapie complémentaire.

En 2012, un nouvel espoir existe pour les patients atteints de Sarcoglycanopathies. Non seulement pour des mutations affectants l' Alpha-Sarcoglycane mais aussi pour l'ensemble des autres Sarcoglycans, [de récentes études démontrent](#) que le traitement avec la [Kifunensine](#), un inhibiteur de mannosidase I, va permettre une rétention au sein du sarcoleme.

En 2014, c'est la technique de la [Myoglobinurie](#) qui serait une procédure pour établir un premier signe clinique permettant de dépister [une Alpha-Sarcoglycanopathie primaire](#).

En 2016, la déficience en Alpha Sarcoglycane qui semble relativement fréquente dans la population de Taiwan donne lieu à une découverte. En effet ce travail présente une [nouvelle mutation homozygote \(c.101G>T \(p.Arg34Leu\)\)](#) qui concerne un point de mutation déjà trouvé sur ce résidu Arg-34 mais alors converti en (His et/ou Cys) et de plus là, il serait à l'origine de cette pathologie au niveau de la population de Taiwan, en particulier dans la population autochtone indépendamment des diverses tribus.

Une [nouvelle mutation qui va éliminer 3 résidus en position 107-110](#) soit Alanine-Tyrosine-Asparagine puis remplacer le résidu arginine par une glycine en position 110 et voir la **position 113** se transformer en **un codon stop prématué** résulte donc d'une étude menée chez un **patient Iranien atteint d'une LGMD2D**. De plus ample détails sont disponibles dans l'article original tandis que les schémas sur les mutations comme sur les altérations dans le gène ont été actualisées avec ce résultat (voir mutations sur fond rose).

Ce travail valide l'idée que **les mutations faux-sens concernant des sarcoglycans** (R77C de l'alpha SG et T151R du bêta SG) chez l'homme et la souris (H77C et T151R respectivement) même si elle concerne la même position dans la séquence, conduisent à [des conséquences bien établies comme différentes](#). Par conséquent, l'une des conclusions apportées par ce travail est qu'il est possible mais non exclusif, que le système de contrôle de la qualité d'une protéine chez la souris pourrait être moins strict que chez l'homme. L'impossibilité de reproduire un phénotype humain chez la souris et de traduire l'efficacité thérapeutique, à partir des données précliniques obtenues chez la souris, aux paramètres cliniques n'est, bien sûr, pas sans précédent. Le constat sous-jacent est l'existence d'une différence évolutive de la biologie humaine et de celle de la souris. L'absence de phénotype peut parfois être observée chez les animaux KO (c'est-à-dire pour un certain nombre de maladies métaboliques), indiquant la redondance ou la fonction accessoire de la protéine correspondante dans l'espèce étudiée.

Dans cette analyse il est proposé de réparer [certaines mutants défectueux au niveau de l'alpha-sarcoglycane](#) en utilisant comme agent correcteur la protéine connue sous le terme de « the cystic fibrosis transmembrane regulator (= [CFTR](#)) ». Cela représente une **nouvelle thérapie potentielle pour la dystrophie musculaire des ceintures de type 2D**.

En 2019, il s'agit dans cette étude **d'identifier le thiostrepton** en tant qu'[approche pharmacologique pour sauver de la dégradation des protéines les alpha-sarcoglycans mutantes](#) et de ce fait mal repliées. Il a été réalisé une recherche dans une bibliothèque de 2560 médicaments et agents bioactifs approuvés par la FDA ([Food and Drug Administration](#)). Cette sélection aboutit à prendre le Thiostrepton, un antibiotique cyclique, en tant que **médicament potentiel capable d'apporter un traitement efficace de la LGMD2D**. La caractérisation de l'effet thiostrepton démontre un impact positif sur la mutation R77C de l'alpha-sarcoglycane et de plus ce produit agit sur les protéines mutantes faux-sens dont la

localisation est (R34H, I124T, V247M) qui sont exprimées dans fibroblastes qui présentent une surexpression de ces protéines (alpha-sarcoglycanes). Enfin, des investigations complémentaires sur les mécanismes d'action moléculaires du composé ont révélé une inhibition de l'activité du protéasome semblable à l'action de la chymotrypsine 24 h après l'administration d'un **traitement avec le thiostrepton** et un effet synergique avec le bortezomib, un autre inhibiteur du protéasome approuvé par la FDA. Cette étude rapporte donc un premier modèle *in vitro* pour la LGMD2D compatible avec le criblage à haut débit et propose cette nouvelle option thérapeutique pour traiter les types de LGMD2Ds causées par des mutations faux-sens au niveau de l'alpha-sarcoglycane.

En 2020, C'est une étude sur un cas particulier qui indique un nouveau type de la pathologie dénommée Alpha-sarcoglycanopathie. Elle se présente comme une myalgie et une hyperckémie chez deux adultes avec un suivi à long terme. Ces deux patients atteints d'une hyperckémie paucisymptomatique ont subi une biopsie du muscle squelettique et un panel génique massif pour étudier les mutations associées aux troubles musculaires héréditaires. Dans le gène SGCA, les analyses de séquence ont révélé **un homozygote c.850C> T / p.Arg284Cys chez le patient 1 et deux variants hétérozygotes (c.739G> A / p. Val247Met et c.850C> T / p.Arg284Cys) chez le patient 2** La combinaison d'études histologiques et d'immunofluorescence a montré des changements minimes pour les protéines musculaires, y compris l'α-sarcoglycane. Ces deux cas mettent en évidence les avantages du séquençage de nouvelle génération dans le diagnostic différentiel des affections myopathiques légères avant d'envisager la biopsie musculaire plus invasive dans les sarcoglycanopathies.

En 2022, il est question ici d'une étude sur le potentiel thérapeutique du récepteur soluble de l'activine de type IIB dans un modèle de souris atteint de dystrophie musculaire des ceintures de type 2D. Le récepteur de l'activine de type IIB est impliqué dans la voie activine/myostatine, la myostatine étant un régulateur négatif de la croissance musculaire. Dans cette étude, il a été étudié les effets de la séquestration de la myostatine par un récepteur soluble de l'activine de type IIB (sActRIIB) sur la croissance musculaire **chez des souris Sgca-null (déficiente en alpha-sarcoglycane)**, modélisant la LGMD2D. Le traitement a été initié à l'âge de 3 semaines, avant l'apparition de la maladie, ou à l'âge de 9 semaines lorsque la maladie était déjà à un stade avancé. Il a été constaté qu'un traitement précoce par sActRIIB entraînait une augmentation de la taille des muscles. Cependant, cela a entraîné un déclin plus rapide de la fonction musculaire que chez les souris Sgca-null traitées par une solution saline. En outre, aucune amélioration histopathologique n'a été observée après le traitement par sActRIIB. Lorsqu'il a été initié à l'âge de 9 semaines, le traitement par sActRIIB a également entraîné une augmentation de la masse musculaire, mais dans une moindre mesure. Aucun effet du traitement n'a été observé sur la fonction musculaire ou l'histopathologie. **Ces données montrent que le traitement par sActRIIB en tant que thérapie autonome n'améliore pas la fonction musculaire ou l'histopathologie chez les souris Sgca-null.**

Par ailleurs, cet article relate le cas d'un double blocage de la dégradation de l'alpha-sarcoglycane mal repliée par l'association du bortezomib et du givinostat. La dystrophie musculaire des ceintures de type R3 (LGMD R3) est une maladie génétique rare caractérisée par une faiblesse musculaire proximale progressive et causée par des mutations dans le gène SGCA codant pour l'alpha-sarcoglycane (α -SG). Il est rapporté ici les résultats d'un criblage mécaniste visant à déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans la dégradation de la protéine R77C- α -SG mal repliée la plus répandue. Il fut réalisé une étude combinatoire pour identifier des médicaments potentialisant l'effet d'une faible dose de l'inhibiteur du protéasome bortezomib sur l'inhibition de la dégradation de la protéine R77C- α -SG. L'analyse

du criblage associée à une caractérisation ADMET prédictive basée sur l'intelligence artificielle a permis d'identifier l'inhibiteur d'HDAC givinostat comme candidat thérapeutique potentiel. **La caractérisation fonctionnelle a révélé que l'effet du givinostat était lié à l'inhibition de la voie autophagique, dévoilant de nouvelles théories concernant les voies de dégradation des protéines SG mal repliées.** Au-delà de l'identification d'une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de LGMD R3, ces résultats mettent en lumière le potentiel du givinostat pour le traitement d'autres maladies génétiques partageant des défauts similaires de dégradation des protéines, telles que la LGMD R5 et la mucoviscidose.

En 2023, ce travail montre [comment une isodisomie uniparentale paternelle du chromosome 17 conduit à la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive R3.](#) L'isodisomie uniparentale est une condition dans laquelle les deux chromosomes d'une paire sont hérités d'un homologue parental. Si une variante délétère est présente sur le chromosome dupliqué, son homozygotie peut révéler une maladie autosomique récessive dans la descendance d'un porteur hétérozygote. La dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) R3 est une maladie héréditaire autosomique récessive associée à des variantes du gène de l'alpha-sarcoglycane (SGCA). Il est rapporté ici le premier cas publié de LGMDDR3 dû à un variant homozygote du SGCA démasqué par une isodisomie uniparentale. **Le patient est un enfant de 8 ans qui présentait un retard moteur mais un développement cognitif normal. Il a présenté des douleurs musculaires et une élévation de la créatine kinase plasmatique.** Le séquençage du gène SGCA a révélé une variante pathogène homozygote. Les parents n'étaient pas apparentés et seul le père était hétérozygote pour la variante pathogène. Une biopuce chromosomique a révélé une perte d'hétérozygotie neutre en nombre de copies sur le chromosome 17 englobant le SGCA, indiquant une isodisomie uniparentale paternelle.

Il est rapport avec ce travail [la Synthèse et évaluation de dérivés du bithiazole en tant que correcteurs potentiels de l'alpha-sarcoglycane.](#) Les 4'-méthyl-4,5'-bithiazoles ont été précédemment identifiés comme correcteurs du régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR), pouvant ainsi corriger les mutants défectueux de pliage du canal régulant le transport du chlorure à travers la membrane. En outre, le dérivé bithiazole C17 a été signalé comme récupérant l'α-sarcoglycane in vitro et in vivo. **Il est rapporté ici la synthèse de deux nouveaux dérivés du C17, dans lesquels les deux côtés de l'échafaudage bithiazole ont été modifiés.** Les composés synthétisés et les précurseurs correspondants ont été testés dans des cellules myogéniques pour évaluer l'expression de l'α-sarcoglycane. Les résultats ont montré que les deux substitutions de l'échafaudage bithiazole sont importantes pour obtenir une récupération maximale de l'α-sarcoglycane mutant. Néanmoins, une préservation partielle de l'activité a été observée. Par conséquent, cela ouvre la voie à d'autres dérivatisations/optimisations et à des études de pêche ciblée, qui ont été réalisées de manière préliminaire dans cette étude en tant que preuve de concept, permettant d'étudier les mécanismes moléculaires conduisant à la correction de l'α-sarcoglycane.

Dans cette étude il [est question de la réparation du repliement défectueux de l'alpha-sarcoglycane est nécessaire pour promouvoir la prise de greffe de cellules myogéniques dans les modèles 3D de muscle artificiel de LGMDR3](#) La plupart des mutations de l'alpha-sarcoglycane (SGCA) sont erronées, conduisant à un alpha-sarcoglycane déficient en repliement qui est dégradé par le système ubiquitine-protéasome, déstabilisant le sarcoleme et provoquant une faiblesse musculaire progressive. Notamment, la restauration pharmacologique de la fonction de l'alpha-sarcoglycane à l'aide de correcteurs CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), tels que C17, peut sauver le complexe SG, améliorant la force musculaire dans un modèle murin LGMDR3. **Ici l'objectif initial était de générer des modèles 3D en forme de diaphragme de LGMDR3 en ensemençant des myoblastes dérivés de patients sur un échafaudage de diaphragme décellularisé, imitant ainsi l'environnement de la maladie et permettant le dépistage de médicaments au-delà des limites des**

cultures 2D. Bien que les modèles ne se soient pas comportés comme prévu, le résultat inattendu nous a amenés à découvrir un rôle précédemment sous-estimé de l'alpha-sarcoglycane. Plus précisément, il fut ainsi constaté que l'alpha-sarcoglycane exprimé par des myoblastes immatures est crucial pour l'adhésion et la migration des cellules, des processus clés pour le développement musculaire, la régénération et la prise de greffe réussie dans une matrice extracellulaire décellularisée. Ces processus, compromis dans les cellules LGMDR3, peuvent être sauvés grâce aux correcteurs CFTR, ce qui renforce leur application thérapeutique potentielle dans LGMDR3.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la forme **Alpha du Sarcoglycane** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) L'**Alpha-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, ALPHA; [SGCA](#)

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