

La dystrophie musculaire de Duchenne : une maladie du développement ?

Virginie Mournetas, Emmanuelle Massouridès, Étienne Kornobis, Hélène Polvèche, Christian Pinset

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie monogénique récessive liée à l'X causée par des mutations dans le gène de la dystrophine et touchant un garçon sur 3 300 naissances. L'absence de dystrophine fragilise progressivement mais gravement les muscles. À ce jour, le diagnostic se fait en moyenne vers quatre ans, ce qui est tardif si l'on considère les dommages déjà subis par les muscles à cet âge. De plus, aucun traitement n'existe pour enrayer la maladie. Les patients décèdent prématurément suite à une défaillance cardiaque et/ou respiratoire. Tout ceci soulève le besoin de mieux définir les premières étapes du développement de la maladie chez l'Homme afin de 1) trouver des marqueurs plus spécifiques et précoces pour augmenter la sensibilité du diagnostic, et donc, améliorer la prise en charge des patients et 2) découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et augmenter les chances de développer des thérapies efficaces. À ISTEM, nous avons identifié une isoforme embryonnaire de la dystrophine [1] et modélisé *in vitro* la DMD à l'aide de cellules souches pluripotentes humaines capables de se différencier en cellules musculaires squelettiques, nous donnant ainsi accès aux premières étapes du développement humain (Figure 1). La comparaison entre trois lignées cellulaires humaines saines et trois lignées DMD au cours de la spécialisation vers le muscle

squelettique (7 points, de la cellule souche pluripotente à la cellule squelettique différenciée) par séquençage à haut débit (ARNm et microARN) nous permet d'ores et déjà de formuler de nouvelles hypothèses de recherche difficilement identifiables par des méthodes moins exhaustives. Cette grande quantité de données met en lumière un phénotype DMD dès trois jours de différenciation, ce qui nous pousse à repenser les fonctions de la dystrophine au cours du développement. Des approches fonctionnelles sont en cours afin de sélectionner les gènes et/ou les voies de signalisation les plus prometteur(se)s pouvant servir de marqueurs et/ou de cibles thérapeutiques.

Duchenne muscular dystrophy: a developmental disease?

Mots clés : dystrophine, DMD, cellules souches pluripotentes humaines, myogenèse, séquençage haut-débit.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Massouridès E, Polentes J, Mangeot PE, *et al.* Dp412e: a novel human embryonic dystrophin isoform induced by BMP4 in early differentiated cells. *Skelet Muscle* 2015 ; 5 : 40.

Virginie Mournetas
Emmanuelle Massouridès
Hélène Polvèche
Christian Pinset
I-STEM, CECS/Inserm
UMR861, 28, rue Henri
Desbruères, 91100
Corbeil-Essonnes, France
Étienne Kornobis
Institut Pasteur,
Bioinformatics and
Biostatistics Hub, C3BI,
USR 3756 IP CNRS,
75015 Paris, France
Contact
vmournetas@istem.fr

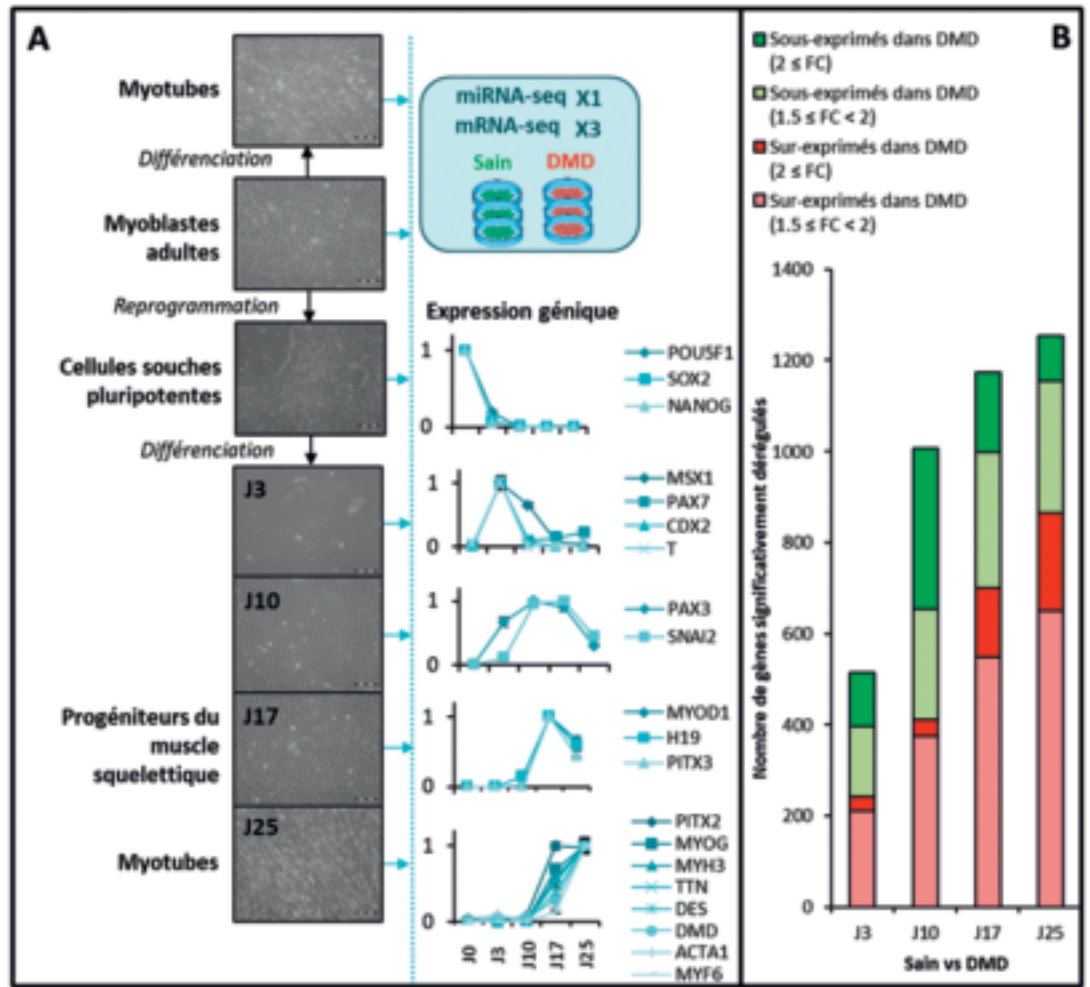


Figure 1
 A. Modèles cellulaires, expériences de séquençage haut-débit et expressions géniques lors de la différenciation myogénique.
 B. Dérégulation de l'expression génique dans les cellules DMD.