

Dystrophie musculaire : approches ciblées d'un défaut d'épissage récurrent du gène *COL6A1*

Valérie Allamand

Résumé

L'application accrue en clinique des technologies de séquençage haut débit permet l'identification de nouveaux types de mutations pouvant être des cibles potentielles de thérapies de médecine de précision. Cette étude [1] présente un défaut d'épissage dû à une mutation intronique profonde dans le gène *COL6A1*, initialement découverte par séquençage d'ARN de muscle squelettique de patients de présentation clinique compatible avec une dystrophie liée au collagène VI (COL6-RD). Ce défaut introduit un pseudoexon en phase dans l'ARN *COL6A1*, codant ainsi une protéine $\alpha 1(VI)$ mutée qui exerce un effet dominant négatif sur l'assemblage du réseau de COLVI dans la matrice, et représente donc une opportunité unique de correction de l'épissage pour restaurer l'expression du gène « normal ». L'utilisation des oligomères anti-sens d'épissage a permis le saut du pseudoexon avec une bonne efficacité dans des fibroblastes en culture issus de patients, permettant la mise en place d'une matrice intacte. De façon similaire, les auteurs ont utilisé la technologie CRISPR/Cas9 pour éliminer de façon précise une séquence intronique contenant le pseudoexon, ce qui a aboli son inclusion tout en préservant l'épissage normal. Ce défaut d'épissage s'avérant comme une des mutations les plus fréquentes dans les COL6-RD, le développement de thérapies de correction d'épissage efficaces et spécifiques ouvre une voie prometteuse vers une application en clinique.

Commentaire

Cette étude est, à mon sens, un bel exemple de médecine personnalisée allant du diagnostic d'une nouvelle mutation au développement d'une approche thérapeutique spécifique. L'identification de cette mutation intronique profonde (en +189 de l'intron 11 du gène *COL6A1*) a été rapportée dans

une étude précédente [2] démontrant l'utilité de la transcriptomique (séquençage d'ARN ou RNA seq) pour améliorer l'efficacité du diagnostic des maladies neuromusculaires. En effet, grâce au séquençage des transcrits musculaires, ce travail a permis d'apporter un diagnostic moléculaire à 17 patients pour lesquels les analyses ADN (*whole exome* ou *whole genome sequencing*) n'avaient pas été concluantes. De plus, le RNA seq apporte aussi une information supplémentaire sur la conséquence des mutations lorsqu'elles affectent l'épissage. C'était le cas pour la mutation intronique du gène *COL6A1*, qui a conduit l'équipe de C Bönemann à lancer une collaboration internationale, menant à 35 le nombre de patients porteurs de cette mutation, apparue *de novo* dans les tous les cas où cela a pu être vérifié. Cette étude montre l'intérêt de travailler directement sur le(s) tissu(s) affecté(s) ; en effet la détection du défaut d'épissage était plus aisée dans le muscle que dans les fibroblastes en culture. Enfin, 2 approches différentes ont pu être utilisées pour corriger ce défaut : l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens de même chimie (PMO) que ceux déjà approuvés par la FDA pour la DMD et la SMA, et le système d'édition génique CRISPR/Cas9 basé sur un guide RNA. Cette étude ouvre donc des perspectives aussi bien pour le diagnostic des COL6-RD, et d'autres maladies neuromusculaires, grâce à l'utilisation du RNAseq, que pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées.

Muscular dystrophy: targeted therapies for a recurrent *COL6A1* splice defect

LIENS D'INTÉRÊT

V. Allamand est co-auteur du papier présenté. Son groupe a recherché et détecté la mutation décrite chez deux patients français pour lesquels aucun diagnostic n'avait pu être apporté auparavant.

RÉFÉRENCES

1. Bolduc V, Foley AR, Solomon-Degefa H, *et al.* A recurrent *COL6A1* pseudoexon insertion causes muscular dystrophy and is effectively targeted by splice-correction therapies. *JCI Insight* 2019 ; 4 : pii : 124403.
2. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, *et al.* Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : pii : eaal5209.

Valérie Allamand
Centre de Recherche en
Myologie, Sorbonne
Université,
Inserm UMRS 974,
Institut de Myologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France

Contact
valerie.allamand
@inserm.fr