

Dystrophie musculaire de Becker due à un saut d'exon induit par des mutations du gène *DMD* décalant le cadre de lecture

Valérie Allamand

Résumé

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est causée par des mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture du gène *DMD*, tandis que la forme moins sévère, la dystrophie de Becker (BMD) est habituellement due à des délétions/duplications en phase ou des mutations faux-sens. Certains patients portant une mutation non-sens présentent toutefois un phénotype BMD, le plus souvent attribué au saut de l'exon muté, ce qui entraîne une délétion en phase. La présente étude avait pour objectif d'identifier des cas BMD porteurs de mutations non-sens/décalant le cadre de lecture dans le gène *DMD* et d'étudier le taux de saut de l'exon muté. Les auteurs se sont appuyés sur le registre japonais des dystrophies musculaires [1]. Pour chaque mutation identifiée, ils ont utilisé une approche de mini-gène basée sur un plasmide contenant l'exon d'intérêt avec ou sans mutation, ainsi que ses séquences introniques flanquantes. En introduisant ces plasmides dans des cellules HeLa, ils ont quantifié le taux de saut de l'exon du mini-gène par RT-qPCR. 363 cas portant les mutations recherchées ont ainsi été identifiés parmi les 1 497 cas du registre. Parmi ceux-ci, 14 présentaient un phénotype BMD. Les taux de saut d'exon corrélaient avec la présence ou l'absence d'expression de la dystrophine, suggérant qu'un taux de 5 % de saut d'exon serait critique pour la présence de la dystrophine au sarcolemme, le tout conduisant à un phénotype moins sévère [1]. La quantification précise du taux de saut d'exon est importante pour mieux comprendre les fonctions exactes des mutations non-sens/décalant le cadre de lecture dans *DMD* et pour l'interprétation de l'expression clinique des patients.

Commentaire

Les mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture conduisent généralement à une terminaison

prématurée de la traduction. Cela se traduit soit par la synthèse d'une protéine tronquée pouvant exercer un effet délétère, soit par l'absence de synthèse protéique si l'ARN messager muté est dégradé par le « nonsense-mediated decay » (NMD) [2]. Ce mécanisme de dégradation spécifique des messagers porteurs de codons stop prématurés conduit généralement à une déficience de la protéine d'intérêt. Dans le cas de la dystrophine, ceci se traduit donc par une forme sévère de DMD. La nature fait cependant parfois bien les choses en contrecarrant l'effet délétère de certaines mutations. Ceci est illustré dans l'article rapporté ici puisque l'exon muté est épissé, permettant ainsi un taux résiduel de synthèse protéique et donc un déficit partiel en dystrophine.

Une requête rapide dans la Base de données Française DMD (<http://www.umd.be/DMD>) a permis de dénombrier 25 cas BMD porteurs de mutations non-sens parmi les 254 mutations de ce type répertoriées dans la base. Quinze mutations donnant lieu à un décalage du cadre de lecture sont aussi listées. Il serait donc intéressant de voir si une expression de la dystrophine a pu être détectée dans les biopsies musculaires de ces patients, et de rechercher et quantifier le saut de l'exon concerné.

Par ailleurs, les travaux présentés apportent des connaissances fondamentales importantes sur la régulation de l'expression de la dystrophine dans un contexte pathologique. De plus, les corrélations entre niveau de saut d'exon et expression de la protéine sont d'un intérêt évident pour les approches thérapeutiques visant à stimuler le saut d'exon.

Becker muscular dystrophy due to exon skipping induced by mutations in the *DMD* gene delaying the reading frame

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Nakamura H, Komaki H, Matsuo M, Nishino I. Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in *DMD* gene results in Becker muscular dystrophy. *Hum Genet* 2020 ; 139 : 247-55. doi : 10.1007/s00439-019-02107-4.
2. Kurosaki T, Maquat LE. Nonsense-mediated mRNA decay in humans at a glance. *J Cell Sci* 2016 ; 129 : 461-7. doi : 10.1242/jcs.181008.

Valérie Allamand
Sorbonne Université,
Inserm-UMR5974,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France

Contact
valerie.allamand@
inserm.fr