



Compte rendu du 2^e congrès Europrogeria

24 au 25 septembre 2004, Marseille.

Compte Rendu rédigé par Martine Devillers M.D.
AFM, Direction du développement des Thérapeutiques

Le 2^e Congrès Europrogeria, organisé par l'équipe du Pr Nicolas LEVY à l'Espace Ethique Méditerranéen, a porté sur les aspects cliniques et moléculaires caractérisant la Progeria et les syndromes progéroïdes segmentaires apparentés.

Tous les aspects concernant les lamines et les laminopathies génétiques et acquises ont été abordés : structure, fonction, anomalies moléculaires et leur conséquences, aspects cliniques.

Les laminopathies constituent un groupe de maladies en rapport avec une mutation du gène LMNA codant pour les lamines A/C recouvrant au moins dix tableaux cliniques très hétérogènes tant cliniquement que génétiquement et dans leur mode de transmission.

Les lamines A/C sont exprimées de façon ubiquitaire et jouent un rôle clé dans la fonction et la structure nucléaire. Différents organes peuvent être touchés mais les anomalies se retrouvent dans les tissus dérivés du mésenchyme. Des signes cliniques communs peuvent se retrouver dans la plupart des maladies associés à des mutations du gène LMNA et, du point de vue phénotypique, les laminopathies constituent plutôt un continuum que des entités distinctes.

Les 1^{res} mutations ont été identifiées dans des maladies affectant le muscle strié, chez des patients présentant des signes neuromusculaires et/ ou cardiaques (Emery Dreyfus, LGMD, CMT, cardiomyopathies hypertrophiques). Ceci a permis l'identification de plus de 100 mutations dans LMNA, la plupart faux sens, mais aucune corrélation n'a été retrouvée entre la localisation de la mutation et le phénotype. Ensuite une mutation commune a été mise en évidence dans les lipodystrophies . Plus récemment des laminopathies dues à une seule mutation de LMNA ont été décrites et concernent des syndromes de vieillissement prématuré. La Progéria représente le plus sévère de ces syndromes.

Tous les aspects concernant la lamine ont été présentés :

- structure ;
- fonction ;
- conséquences des mutations ;
- modèles expérimentaux.

Les lamines sont des protéines du filament intermédiaire et constitue la lamina nucléaire, réseau filamenteux qui recouvre la face interne de la membrane interne du noyau des cellules. Chez les mammifères le gène LMNA code pour 7 protéines différentes A et C, résultats de l'épissage alternatif. De nombreuses études suggèrent que les lamines A et C sont impliquées dans la réplication de l'ADN, l'organisation de la chromatine, l'organisation spatiale des pores nucléaires et sont nécessaires à l'ancrage des protéines à la membrane nucléaire interne.

Afin d'étudier les mécanismes physiopathologiques des laminopathies, les conséquences des mutations de LMNA ont été étudiées dans différents tissus provenant de patients (biopsies musculaires, fibroblastes).

La mutation la plus fréquemment responsable de la Progeria (Hutchinson Gilford Premature Syndrom HGPS) identifiée en 2003 par N. Lévy est une mutation ponctuelle localisée sur l'exon 11 du gène LMNA qui conduit à l'activation d'un site d'épissage responsable d'une délétion de 150 pb à l'extrémité 3' de l'exon 11. Au Western Blot on trouve soit une diminution de la quantité de lamine A soit une version tronquée de la protéine, la progerine. Dans les fibroblastes les méthodes de coloration des lamines montrent d'importantes anomalies de la structure nucléaire avec des hernies et des interruptions de l'enveloppe nucléaire. La lamine A/C manque souvent à un pôle des noyaux et se retrouve dans le nucléoplasme soit sous forme de foci, soit répartie d'une manière homogène. On retrouve également ces anomalies chez certains patients présentant une Progeria typique sans mutation du gène LMNA. Ceci suggère que la maladie est hétérogène génétiquement et qu'au moins un autre gène impliqué dans le métabolisme ou la maturation de LMNA est dérégulé. Ceci est confirmé par l'étude des modèles animaux KO pour des gènes intervenant dans la maturation de la prélamine en lamine.

Pour comprendre les mécanismes impliqués dans les laminopathies, des modèles animaux ont été développés :

- souris LMNA^{-/-}
- souris FACE^{-/-} : l'homologue de ces mutations chez l'homme est responsable de syndromes de vieillissement prématuré (HGPS, syndrome de Werner atypique) Chez la souris, on note une activation du programme de sénescence dans les cellules mésenchymateuses.

Par ailleurs, l'étude de données recueillies chez les malades présentant une lipodystrophie induite par les trithérapies utilisées dans le sida ont permis d'améliorer la compréhension des mécanismes. En effet, ce syndrome constitue une véritable laminopathie acquise.

De nombreuses études ont montré l'influence délétère des inhibiteurs de protéases sur la maturation de la prélamine en lamine in vitro responsable d'un défaut de stabilité de la membrane nucléaire. On retrouve, chez ces patients, les mêmes anomalies nucléaires que dans les syndromes de vieillissement prématuré.

La lamine A/C exerce un rôle important dans le maintien de l'intégrité structurale de la membrane nucléaire et l'organisation de l'hétérochromatine à l'intérieur du

noyau. L'architecture nucléaire et l'organisation de la chromatine joue un rôle majeur dans le contrôle de l'expression des gènes.

Les gènes présents dans la chromatine localisée en périphérie du noyau sont généralement silencieux pendant que ceux de la zone centrale sont exprimés.

Les fibroblastes mutés pour LMNA ont un temps de multiplication en culture augmenté et atteignent plus rapidement l'état de sénescence cellulaire. Les cellules porteuses de mutation de LMNA montrent une hyperprolifération précoce, une augmentation du nombre de noyaux anormaux (en rapport avec les modifications de la membrane nucléaire), une augmentation de l'apoptose et de la sénescence des cellules, dont la conséquence est une perte prématurée de cellules normales avec conservation de cellules sénescents.

Une présentation très intéressante a été faite par Jamal Tazi (Montpellier) sur la réparation des anomalies l'épissage et les possibilités thérapeutiques:

Une voie thérapeutique potentielle dans la Progéria se base sur l'anomalie d'épissage induite par la mutation. Le spliceosome, ensemble de la machinerie impliquée dans l'épissage (chaque gènes est à l'origine de plusieurs protéines) contient au moins 145 protéines e t5 snRNA.

Les mutations à l'origine des maladies chez l'homme peuvent affecter aussi bien des sites que des éléments régulateurs d'épissage dont la conséquence est la production des protéines défectueuses.(des éléments régulateurs situés sur les exons , enhancer et silencer, interviennent dans l'activité d'épissage.)

Du point de vue thérapeutique, on peut envisager 2 types de cibles :

- des séquences régulatrices agissant en cis ;
- des facteurs d'épissage agissant en trans.

Des drogues qui ciblent les SR protéines (serine-arginine rich protéines, facteurs nucléaires impliqués dans l'épissage) peuvent être utilisées pour corriger les anomalies d'épissage. Certaines de ces drogues ont déjà été utilisées dans des essais dans SMA pour modifier l'expression de gènes.