

AVANCÉES dans la dystrophie myotonique de type 2

>dystrophie myotonique de type 2, DM2 >myopathie myotonique proximale > PROMM (proximal myotonic myopathy) La dystrophie myotonique de type 2 ou PROMM (pour proximal myotonic myopathy) est une maladie rare, d'origine génétique. Elle affecte les muscles, qui s'affaiblissent (dystrophie) et ont du mal à se relâcher après contraction (myotonie), mais peut toucher aussi d'autres organes (cœur, œil...). Elle se manifeste à l'âge adulte et évolue lentement. Cette maladie a de nombreux points communs avec une autre maladie neuromusculaire beaucoup plus fréquente, la maladie de Steinert, ou dystrophie myotonique de type 1.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2022, présente les actualités de l'année écoulée dans la recherche sur la dystrophie myotonique de type 2 : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans la dystrophie myotonique de type 2 :

WEB www.afm-telethon.fr





Sommaire

Rédaction

Myoinfo,

Département d'information sur les maladies neuromusculaires de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

- Guillaume Bassez
 Centre de Recherche en
 Myologie, Institut de Myologie,
 Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- Denis Furling
 Centre de Recherche en
 Myologie, Institut de Myologie,
 Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- Alain Geille pour le Groupe d'Intérêt Steinert DM1 DM2 AFM-Téléthon
- Nathalie Loux
 Direction scientifique de l'AFM-Téléthon, Evry.

Qu'est-ce que la dystrophie myotonique de type 2?	2
Est-elle fréquente ?	
Des outils cliniques pour les futurs essais	
Des bases de données	
L'Observatoire DM-Scope	
Le projet I-DM-Scope	
D'autres registres dans le monde	
En quête d'outils de mesures fiables et sensibles	
Des avancées cliniques	
L'atteinte musculaire	
La mexilétine pour traiter la myotonie	
L'atteinte du système nerveux central et l'atteinte cognitive	
L'atteinte cardiaque	
L'atteinte cutanée	
Explorer des pistes de traitement	
Agir sur l'ARN <i>ZNF</i> 9	
Du mécanisme pathologique à un candidat médicament	
Agir sur la protéine ZNF9 (aussi appelée CNBP)	
Agir sur l'activine	
Comprendre l'anomalie génétique	
De nombreux rendez-vous à venir	

* *

Les **maladies** (d'origine) **génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-àdire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique.

Qu'est-ce que la dystrophie myotonique de type 2?

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2 ou PROMM pour *proximal myotonic myopathy*) est une maladie neuromusculaire rare d'origine génétique.

Elle est due à une répétition anormale d'une petite séquence d'ADN (quadruplet de nucléotides *CCTG*) au niveau du gène *ZNF9* (aussi appelé *CNBP*), sur le chromosome 3.

Habituellement, jusqu'à 75 répétitions *CCTG* sont présentes sur le gène *ZNF9*. Dans la DM2, le nombre de répétitions *CCTG* est anormalement augmenté, allant de 75 à plus de 10 000.

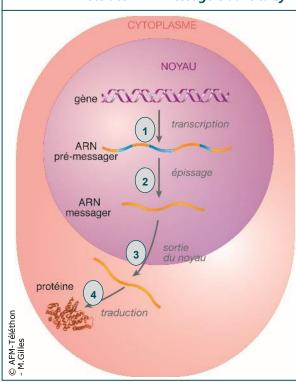
Des ARN messagers anormaux perturbent le fonctionnement de la cellule musculaire.

Pour produire la protéine ZNF9, il faut disposer de son plan de montage. C'est le rôle des ARN messagers *ZNF9*.

Ils sont produits dans le noyau par copie (transcription) du gène *ZNF9*. Après maturation (épissage), les ARN messagers *ZNF9* sortent du noyau pour servir de guide à la fabrication de la protéine ZNF9.



Rôle des ARN messagers dans la synthèse des protéines

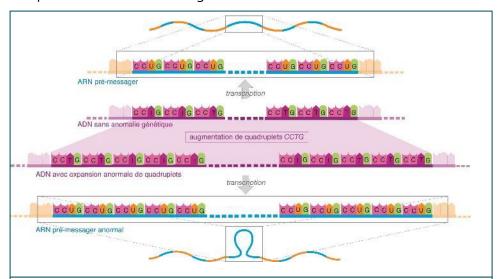


Un ARN messager est une copie d'un gène. Il comporte l'information nécessaire pour fabriquer une protéine.

- 1. L'ARN pré-messager est produit dans le noyau à partir de la séquence d'ADN (transcription).
- **2.** Il subit un processus de maturation (épissage) pour donner un ARN messager utilisable pour la synthèse d'une protéine.
- **3.** L'ARN messager sort du noyau vers le cytoplasme où a lieu la synthèse des protéines.
- **4.** Il est utilisé comme "patron" par la machinerie cellulaire pour fabriquer une protéine (traduction).

Chacune de ces étapes est contrôlée par des protéines dites "régulatrices".

 Dans la DM2, les répétitions anormales de quadruplets CCTG sont aussi recopiées dans les ARN messagers ZNF9.



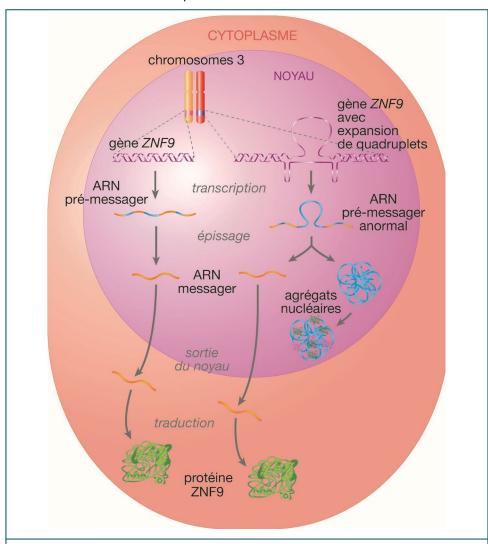
Expansion des quadruplets CCTG dans la DM2

La DM2 est due à l'augmentation importante du nombre de répétition d'une petite séquence d'ADN, composée de 4 nucléotides (quadruplets) sur le gène ZNF9. Lors de la fabrication de l'ARN messager ZNF9, cette séquence répétée est recopiée. L'ARN messager ZNF9 comporte une longue chaîne CCUG qui a tendance à se replier sur elle-même et former des boucles avec les autres ARN messagers ZNF9.

Les ARN *ZNF9* contenant les expansions *CCUG* forment des boucles anormales qui s'accumulent dans le noyau où ils forment des agrégats nucléaires, lesquels entrainent notamment la séquestration des protéines régulatrices de la famille MBNL (*Muscleblind-like*) comme MBNL1, MBNL2 et MBNL3.



• Ces protéines régulatrices séquestrées sont elles-mêmes impliquées dans la maturation de nombreux ARN messagers (autres que l'ARN messager *ZNF9*). La séquestration des protéines régulatrices MBNL entraine, par ricochet, de nombreuses perturbations dans les cellules.



Formation d'agrégats dans le noyau

L'expansion CCTG est transcrite en CCUG dans l'ARN messager ZNF9 formant un ARN messager anormal.

Les séquences CCUG des ARN messagers ZNF9 anormaux ont tendance à se lier entre elles ainsi qu'à des protéines régulatrices du noyau. Elles forment des agrégats qui empêchent ces protéines régulatrices de jouer leur rôle dans la maturation (l'épissage) des ARN messagers de nombreux gènes. Cela perturbe le fonctionnement de la cellule.

L'épissage est une étape de la fabrication des protéines.

Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène).

Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé": certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse

Est-elle fréquente ?

• D'après le registre DM-scope, il y a au moins 240 personnes atteintes de DM2 en France.

La prévalence de la maladie n'est pas connue avec précision. D'après les quelques études publiées sur le sujet, on considère que la DM2 touche entre une personne pour 100 000 habitants et une personne pour 600 000. Cela correspondrait en théorie jusqu'à 650 personnes concernées en France.

• Une revue de la littérature publiée en mai 2022 fait la synthèse des différentes publications sur le sujet. En combinant les données des 17

de la protéine.



études réalisées jusqu'à présent, la prévalence de la DM2 serait de 2,29 cas pour 100.000 personnes.

Liao Q et al. Neuroepidemiology. 2022 Apr.

- Toutefois, on considère que de nombreuses personnes atteintes de DM2 n'ont pas encore de diagnostic génétique. Les manifestations de la DM2 ne sont pas toujours reconnues comme telles : les personnes peuvent être diagnostiquées à tort comme atteintes de fibromyalgie ou de sarcopénie par exemple, sans recherche d'une cause génétique.
- Ainsi, une publication allemande souligne que le diagnostic de sarcopénie cache parfois une authentique maladie neuromusculaire, dont la DM2.
 La sarcopénie se définit comme une perte lentement progressive de masse et de force musculaires diffuse liée à l'âge.

La dystrophie myotonique de type 2 semble être une pathologie neuromusculaire particulièrement fréquente chez les personnes de plus de 65 ans présentant des signes d'une atteinte musculaire (faiblesse musculaire ou élévation des enzymes CPK dans le sang). Elle est probablement sous diagnostiquée chez ces personnes.

Hofmeister F et al. BMC Neurol. 2021 Jun.



Des outils cliniques pour les futurs essais

Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registre) des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

L'Observatoire DM-Scope

La base de données DM-Scope, soutenue par l'AFM-Téléthon, a été mise en place en 2008 en France dans le but de collecter les données des personnes atteintes de dystrophie myotonique et de favoriser la recherche clinique dans ces maladies. Elle est devenue la plus grande base de données mondiale sur les dystrophies myotoniques.

- DM-Scope recueille à ce jour les données démographiques, cliniques et biologiques de 3 640 personnes atteintes de dystrophie myotonique : 3 322 personnes atteintes de DM1 (365 enfants et 2 957 adultes) et 240 personnes atteintes de DM2 (1 enfant et 239 adultes).
- Grâce à une étroite concertation avec 55 Centres de référence ou de compétences neuromusculaires, elle est à l'origine de 12 études cliniques (étude observationnelle, recherche fondamentale, recrutement de patients pour des essais cliniques...).

WEB www.dmscope.fr

Ce que les médecins appellent l'histoire naturelle d'une **maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

Les Centres de référence des maladies neuromusculaires

sont des consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires labellisées par le ministère de la santé. Outre le suivi médical des personnes atteintes de maladies neuromusculaires, les consultations centres de références peuvent être sollicitées pour leur expertise dans le domaine du diagnostic ou de la prise en charge, par rapport à des situations médicales complexes. Elles contribuent à la réalisation d'essais cliniques et à l'amélioration des pratiques professionnelles.

Observatoire français des dystrophies myotoniques DM-Scope





Créée en janvier 2008



Recrutement en cours



240 personnes atteintes de

Le projet I-DM-Scope

Un consortium franco-québécois appelé I-DM-Scope a pour objectif de créer une plateforme internationale pour les dystrophies myotoniques afin de faciliter la mise en place d'études multicentriques, réaliser des études d'histoire naturelle, identifier des marqueurs biologiques, développer des traitements potentiels...

Mis en place en juillet 2016, il regroupe l'Observatoire DM-Scope et la base de données guébécoise incluant la région de Québec et du Saguenay.

Registre québécois sur la dystrophie myotonique de type 1 Q-DMR





Créée en 2002

Recrutement en cours



1410 patients (DM1 et DM2)



D'autres registres dans le monde

- Au Japon, le recensement des malades s'effectue au travers du registre neuromusculaire national Remudy :
- le sous-registre consacré aux dystrophies myotoniques répond aux normes internationales telles qu'édictées par l'alliance Treat-NMD et l'ENMC,
- il comprend 976 patients (en mars 2020) dont un seul est atteint de dystrophie myotonique de type 2,

Ce registre s'avère utile pour édicter des standards de soins et étudier l'histoire naturelle de la maladie.

Sugimoto M et al J Neurol Sci. 2022 Jan.

La base de données en ligne MDFR (pour *Myotonic Dystrophy Family Registry*) a été lancée en 2013 par l'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* pour collecter des informations médicales et démographiques sur les personnes atteintes de dystrophies myotoniques (DM) afin d'aider les chercheurs à développer de nouveaux traitements efficaces et à identifier des participants à d'éventuelles études de recherche. Près de 2400 personnes atteintes de dystrophie myotonique (DM1 et DM2) ont été inclus.

Base de données de familles Dystrophies myotoniques (MDFR)



Aux États-Unis



Créée en février 2013



Recrutement en cours



3 000 (objectif)

WEB https://myotonicregistry.patientcrossroads.org

En quête d'outils de mesures fiables et sensibles

La DM2 est une maladie rare et qui évolue lentement. Plusieurs études observationnelles sont en cours pour identifier quels sont les meilleurs critères d'évaluation à utiliser lors d'un essai clinique : ils doivent être suffisamment efficaces pour mettre en évidence une amélioration ou une stabilisation de la maladie, sur une durée courte (un an) et sur un petit nombre de malades.

Le saviez

Observer, un grand moteur de progrès

- Les études observationnelles sont importantes pour mieux connaître une maladie et anticiper les différentes atteintes possibles. Elles permettent aussi d'identifier de meilleurs outils diagnostiques ou de suivi et sont indispensables pour envisager des essais cliniques.
- Mieux la maladie est décrite, plus il sera facile de conclure de manière sûre à l'issue d'un essai d'un candidat-médicament si celui-ci est efficace ou non. Cela demande aussi de disposer d'outils performants pour suivre cette évolution.



L'étude COMEDY-2

En Allemagne, l'étude observationnelle COMEDY-2 a suivi 66 patients atteints de DM2 pendant un an. Tous ont été recrutés grâce à un registre germano-suisse des dystrophies myotoniques, qui comprenait alors 280 personnes atteintes de DM2.

- Elle a donné lieu à plusieurs publications pour aider à mettre au point de futurs protocoles d'essais cliniques. Les auteurs recommandent le recours à des questionnaires évaluant les douleurs musculaires (myalgies), au test de marche de 6 minutes (mesurant la distance parcourue en marchant 6 minutes) pour évaluer l'endurance et au QMFT (pour *Quick Motor Function Test*) pour évaluer la fonction motrice dans son ensemble (les mouvements que la personne peut réaliser).
- Le questionnaire DM1-Activ-c, développé spécifiquement pour la DM1, peut aussi être utilisé pour évaluer le retentissement au fil du temps de la DM2 sur le bien-être, même si les auteurs insistent malgré tout sur l'importance de développer un questionnaire spécifique à la DM2, tenant compte de ses particularités.

<u>Montagnese F et al. Front Neurol. 2020 Apr.</u> <u>Montagnese F et al. Neuromuscul Disord. 2020 Aug.</u>

L'association américaine *Myotonic dystrophy foundation* recense sur son site internet les essais en cours dans les dystrophies myotoniques. Quatre études sont citées aux États-Unis dans la DM2 :

- L'étude STOPP-DM2 (*Study of Pathogenesis and Progression in DM2*), conduite à l'Université de Rochester, qui coordonne aussi la base de données américaine des dystrophies myotoniques, devrait inclure 50 patients atteints de DM2 (recrutement en cours).
- Une étude d'histoire naturelle est en cours au Centre pour les maladies musculaires génétiques de l'Institut Kennedy Krieger, à Baltimore.
- Une étude pour rechercher des biomarqueurs dans les maladies neuromusculaires, dont la DM2, est en cours de recrutement, au centre hospitalier de Boston (USA).
- Dans le même hôpital, une étude est en cours de recrutement pour rechercher des ARN extracellulaires (pouvant être dosés dans le sang ou les urines) qui pourraient servir de biomarqueurs dans les dystrophies myotoniques.

WEB https://www.myotonic.org/current-studies-and-trials

Un marqueur biologique, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).



Des avancées cliniques

La dystrophie myotonique de type 2 (DM2) affecte les muscles et peut atteindre d'autres organes : les yeux (cataracte), le cœur, l'appareil digestif, le système nerveux, le système hormonal (endocrinien) et, plus rarement, l'appareil respiratoire. Elle est dite « multisystémique ».

Tel signe ou symptôme apparaîtra chez une personne à un moment de l'évolution de la maladie alors qu'il apparaîtra plus tard, plus tôt ou même pas du tout chez une autre personne.

N'hésitez pas à parler de tout

Lors du suivi annuel, il est important d'aborder toutes les difficultés ou gênes ressenties, même si celles-ci ne vous semblent pas liées à la maladie. Cela permet aux médecins d'orienter au mieux la prise en charge.

L'atteinte musculaire

• Une étude a comparé l'atteinte des muscles des jambes, observée à l'IRM chez 10 personnes atteintes de DM1, 13 personnes atteintes de DM2 et 28 personnes non malades.

Le saviezvous ?

L'IRM musculaire

L'IRM permet de quantifier le degré d'infiltration graisseuse dans les muscles (lorsque les cellules musculaires sont détruites, elles sont remplacées par des cellules graisseuses) au niveau des jambes.

L'IRM permet de distinguer l'atteinte musculaire caractéristique de la DM2 de celle de la DM1. Elle pourrait être utilisée pour suivre l'évolution de la maladie lors d'essais cliniques, mais cela demande d'avoir des données d'imagerie sur un plus grand nombre de personnes.

Rehmann R et al. J Neuromuscul Dis. 2021 Jun.

La mexilétine pour traiter la myotonie

La mexilétine (Namuscla®) agit contre la myotonie (caractérisée par une raideur musculaire et des difficultés à décontracter les muscles). Son utilisation dans la DM2 est limitée car les médecins manquent de données à long terme sur sa sécurité d'utilisation (notamment au niveau cardiaque) et sur son efficacité.

• Des médecins anglais ont étudié les dossiers médicaux de 20 patients atteints de maladie de Steinert et 5 patients atteints de dystrophie myotonique de type 2, traités avec de la mexilétine. La durée du traitement allait d'un mois à 18 ans (2,5 ans en moyenne).

Vingt-et-une personnes ont jugé le traitement efficace (« myotonie moins sévère », « épisodes moins longs et/ou moins fréquents »), tandis que trois autres l'ont jugé partiellement efficace et seulement une, inefficace.

• Comme pour des études précédentes (un essai américain et un essai italien, chacun sur une vingtaine de personnes), le traitement a été bien toléré sur le plan cardiaque. S'il peut exister des effets secondaires au niveau gastro-intestinal, ils sont améliorés par des médicaments à visée digestive.

L'imagerie par résonance magnétique ou IRM est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

La **myotonie** est un défaut de relâchement de la fibre musculaire: après une contraction, le muscle ne revient pas rapidement à son état de repos initial. Ce phénomène donne une sensation de raideur due à une lenteur du relâchement du muscle après sa contraction. Il a tendance à s'améliorer avec la répétition du mouvement.

La myotonie n'est en général pas douloureuse (à la différence d'une crampe par exemple), mais peut être gênante pour certains gestes de la vie courante (ouvrir un pot de confiture, visser ou dévisser une ampoule, manipuler certains objets...). Lors d'un examen clinique le médecin peut la provoquer par une percussion de la partie charnue du muscle avec un marteau à réflexe.



Le saviezvous ?

Namuscla®

La mexilétine commercialisée par le laboratoire Lupin sous le nom de Namuscla® est fabriquée en Allemagne. Elle est disponible en France depuis février 2019, d'abord dans le cadre d'une autorisation d'importation puis, depuis début juin 2021, d'une recommandation temporaire d'utilisation (bientôt appelée cadre de prescription compassionnelle) pour traiter la myotonie dans les dystrophies myotoniques chez l'adulte. Le médicament, prescrit par un médecin hospitalier, est par ailleurs maintenant disponible en officine de ville.

• Le laboratoire Lupin mène un essai de phase III auprès d'adolescents et d'enfants atteints de troubles myotoniques (dystrophies myotoniques de type 1 et de type 2 ainsi que myotonies non dystrophiques). L'essai se déroule en 2 temps, d'abord auprès d'adolescents âgés de 12 à 17 ans (en cours) puis, si les résultats le permettent, auprès d'enfants âgés de 6 à 12ans.



Le système nerveux central

comprend l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et son prolongement, la moelle épinière. Il est protégé par une structure osseuse (la boîte crânienne pour l'encéphale et la colonne vertébrale pour la moelle épinière). Il analyse les informations sensorielles, programme le mouvement et transmet les ordres de contraction au muscle.

Les troubles cognitifs

regroupent les difficultés dans le traitement d'informations (raisonnement, mémoire, attention, langage, écriture, orientation, capacités visuospatiales, planification..) et l'acquisition de connaissances. Ils peuvent être présents dès la naissance entrainant des retards de développement psychomoteur. Lorsqu'ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'âge adulte, ils entrainent des difficultés scolaires et/ou professionnelles.

L'atteinte du système nerveux central et l'atteinte cognitive

 Deux revues de la littérature sur l'atteinte cognitive dans la DM2 ont été publiées récemment.

Les études montrent qu'il peut exister des difficultés d'organisation et de planification, des troubles de la mémoire et de l'attention ainsi que des capacités dites « visuo-constructives » (percevoir ou reproduire les relations spatiales entre des objets afin de structurer un dessin, assembler les pièces d'un puzzle ou lire une carte et choisir le meilleur itinéraire...).

L'atteinte du système nerveux central pourrait aussi participer à la fatigue et à la douleur.

Les auteurs soulignent l'importance d'un bilan neurocognitif chez les personnes atteintes de DM2 pour les aider à s'organiser au mieux dans la vie quotidienne en fonction de leurs points forts et de leurs points faibles. *Theodosiou T et al. Coan Behav Neurol. 2021 Mar*

Theodosiod Tet al. Cogn behav Nedrol. 2021 Ma

Peric S et al. Neuromuscular Disorders 2021 Jun,

Des difficultés pour parler

Les personnes atteintes de DM2 peuvent éprouver des difficultés pour parler, liées à la fois à l'atteinte cognitive (difficultés pour trouver ses mots), à une atteinte de l'audition et à l'atteinte des muscles du visage et du cou (parler lent, difficultés pour articuler).

Ces difficultés pourraient être utilisées comme biomarqueurs dans les essais cliniques.

Hanoun S. et al. J Clin Neurosci. 2021 Nov.

• Parmi les essais recensés par l'association américaine *Myotonic dystrophy* foundation sur son site internet, figure une étude des anomalies des



structures cérébrales par un examen IRM et un magnétoencéphalogramme (un examen qui enregistre les champs magnétiques produits par l'activité des neurones du cerveau) et évalue leur retentissement possible sur le raisonnement, la mémoire, la motivation, les émotions et le sommeil chez des personnes atteintes de DM2.

WEB https://www.myotonic.org/current-studies-and-trials

L'atteinte cardiaque

La Heart Rhythm Society, une association internationale réunissant des cardiologues experts, a publié en avril 2022 des recommandations pour le suivi et la prise en charge des troubles du rythme cardiaque dans les maladies neuromusculaires. Un chapitre est dédié aux dystrophies myotoniques.

Dans la DM2, les complications cardiaques surviennent en général après l'âge de 60 ans et ne concernent que 20% des malades. Groh WJ et al Heart Rhythm, 2022 Apr,

Un suivi cardiologique régulier indispensable

Il est parfois difficile d'accepter de voir un cardiologue et de faire un électrocardiogramme tous les ans alors qu'on ne se plaint souvent de rien ou presque. Pourtant, dans la DM2, la gravité potentielle de l'atteinte cardiaque n'est pas proportionnelle à l'importance de l'atteinte des muscles des membres. Un suivi régulier permet de démarrer le traitement adapté dès les premières anomalies cardiaques mises en évidence par les examens médicaux.

L'atteinte cutanée

• Un article publié en février 2022 passe en revue les principaux signes d'atteinte cutanée dans les dystrophies myotoniques.

Les personnes atteintes de DM2 présentent plus souvent que la population générale des anomalies au niveau des grains de beauté et ont un risque légèrement accru de développer des tumeurs cancéreuses de la peau nécessitant une surveillance dermatologique régulière.

L'article passe en revue les mécanismes possibles de cette atteinte. Kong HE et al. JAAD Int. 2022 Feb.

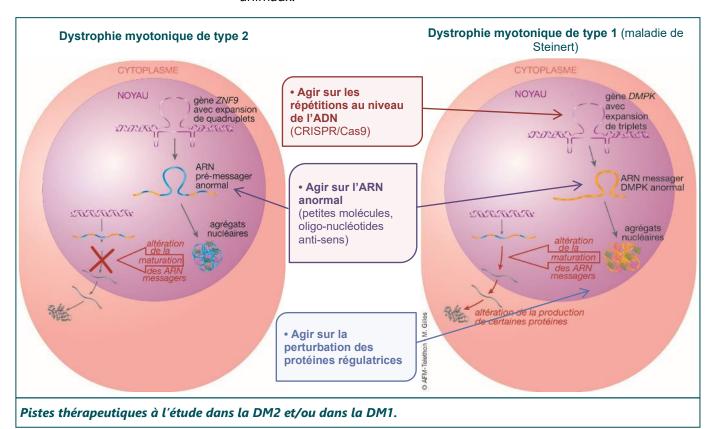


Explorer des pistes de traitement

Les approches à l'étude dans la DM2 reposent pour la plupart sur des mécanismes communs à la DM1 et la DM2 : il s'agit de cibler les répétitions anormales dans l'ARN messager pour libérer les protéines régulatrices MBNL piégées dans les agrégats nucléaires.

La recherche dans la DM2 profitera, de fait, des progrès réalisés dans la DM1.

• Ces pistes, avant d'être validées chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques, doivent d'abord être testées sur des modèles cellulaires et animaux.



Agir sur l'ARN ZNF9

Aux États-Unis, l'équipe de Matthew Disney recherche un composé capable de dégrader spécifiquement l'ARN messager *ZNF9* anormal. Elle a mis au point et testé plusieurs molécules candidates sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM2.

- Après avoir étudié des oligonucléotides anti-sens, l'équipe s'est tournée vers des petites molécules capables de se lier à la structure formée par les répétitions *CCUG*.
- Ses travaux, publiés en juin 2021, montrent que de telles molécules sont capables d'améliorer les perturbations observées sur des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM2 : dégradation de la portion de l'ARN messager *ZNF9* contenant les répétitions (l'intron 1) et diminution des altérations de la maturation des ARN messagers (défaut d'épissage). *Wagner-Griffin S et al. Journal of Medicinal Chemistry 2021 June*
- Une autre équipe américaine a testé des petites molécules qui corrigent les anomalies de l'épissage dans des modèles de DM1, les diamidines, sur

Un oligonucléotide anti-sens

est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui peut se lier spécifiquement à un ARN messager naturel : sa séquence nucléotidique (sa formule chimique) est complémentaire de celle de l'ARN messager qu'il cible. Il peut ainsi modifier l'ARN messager ou entrainer sa dégradation.



des cellules prélevées chez des personnes atteintes de DM2. Ils ont obtenu une correction partielle des anomalies de l'épissage propres à la DM2. Jenguin JR et al iScience. 2022 Apr.

Une protéine-leurre qui cible les agrégats toxiques

Des chercheurs de l'Institut de Myologie, en partenariat avec une équipe de Lille, soutenus par l'AFM-Téléthon et l'Agence nationale de la recherche (ANR), ont mis au point une protéine capable de se lier avec une haute affinité aux expansions CUG de l'ARN DMPK pathologique. Dans des cellules de malades atteints de maladie de Steinert (DM1), cette protéine fonctionne comme un leurre : elle prend la place de MBNL1, permettant la libération des protéines MBNL1 et de manière inattendue, une réduction de l'ARN DMPK muté.

Les auteurs de l'étude évoquent la possibilité de tester cette approche dans d'autres maladies au mécanisme similaire, en particulier la dystrophie myotonique de type 2 (DM2). Si les deux maladies sont dues à des anomalies génétiques différentes, la protéine MBNL1 participe aussi, au moins en partie, aux atteintes développées dans la DM2.

Du mécanisme pathologique à un candidat médicament

En analysant plus finement les mécanismes impliqués dans la DM2, il est possible d'identifier une étape critique dans l'apparition des symptômes sur laquelle il serait possible d'agir.

Agir sur la protéine ZNF9 (aussi appelée CNBP)

 Des chercheurs italiens ont montré que la protéine ZNF9 participerait à l'apparition des symptômes musculaires.

L'inactivation de ZNF9 chez des mouches entraine une atteinte locomotrice augmentant avec l'âge et qui semble corrélée avec une diminution des polyamines.

Que sont les polyamines?

Les polyamines sont des petites molécules, présentes dans chaque cellule qui interviennent dans la synthèse de l'ADN et des protéines. Elles seraient capables de réguler la croissance des cellules

Les chercheurs ont montré que ZNF9 interagit avec l'ARN messager ODC qui code une protéine qui intervient dans la fabrication des polyamines, l'ornithine décarboxylase. Cela pourrait expliquer la diminution du niveau des polyamines dans les muscles des personnes atteintes de DM2. Une supplémentation en polyamines ou la surexpression génétique de l'ornithine décarboxylase restaure les capacités motrices des mouches. Si ces résultats sont confirmés sur d'autres espèces animales, cela représenterait une piste thérapeutique intéressante pour la DM2. Coni S et al. Elife. 2021 Sep.

• Une revue de la littérature a également fait le point sur les fonctions connues de la protéine ZNF9. Elle régule à la fois la synthèse des ARN messagers (transcription) et des protéines (traduction) et joue un rôle dans le contrôle de la prolifération des cellules.

En plus de la DM2, ZNF9 serait impliquée dans des maladies neurodégénératives et inflammatoires.

<u>Armas P et al Biochim Biophys Acta Gen Subj . 2021 Nov.</u>

SAVOIR & COMPRENDRE



Le **criblage** est une technique permettant la recherche, le tri et l'identification de molécules spécifiques parmi un grand nombre de molécules. Le criblage pharmacologique a pour but la découverte d'un médicament. Il consiste à faire réagir, de façon robotisée, un grand nombre de composés pharmacologiques (médicaments candidats) avec un système biologique qui reproduit certaines caractéristiques d'un organisme vivant, bien portant ou présentant une maladie.

Les voies de signalisation
cellulaire permettent de
transmettre un message à
l'intérieur d'une cellule pour
moduler son activité (croissance,
division, différenciation, mort...).
Le message peut provenir
d'autres cellules de l'organisme
ou de l'environnement extérieur.
Son arrivée au niveau d'un
récepteur de la cellule déclenche
une cascade de réactions qui va
modifier le comportement de la
cellule.

Agir sur l'activine

Des chercheurs chinois ont criblé 3140 petites molécules pour chercher lesquelles sont bénéfiques à la survie et aux capacités motrices des mouches atteintes de DM2.

Parmi les 10 molécules retenues, 4 agissent sur la voie de signalisation de l'activine.

D'autres molécules inactivant l'activine ont été évalué avec succès, les mouches retrouvaient une meilleure capacité de mouvement. Deng J et al. J Pers Med. 2022 Mar.

Comprendre l'anomalie génétique

L'anomalie génétique en cause dans la DM2 est la présence d'une répétition de longueur anormale d'une petite séquence d'ADN (quadruplet de nucléotides *CCTG*) au niveau du gène *ZNF9* (aussi appelé *CNBP*).

Habituellement, jusqu'à 75 répétitions *CCTG* sont présentes sur le gène *ZNF9*. Dans la DM2, le nombre de répétitions *CCTG* va de 75 à plus de 10 000.

• Deux publications récentes décrivent les anomalies génétiques observées au niveau du gène *ZNF9*.

Ils décrivent plusieurs cas de prémutations, entre 35 et 55 répétitions, qui sont susceptibles d'évoluer vers une vraie mutation (plus de 75 répétitions) en quelques générations, mais les données sur ce point sont encore insuffisantes. Certaines personnes peuvent présenter quelques symptômes liés à la DM2, laissant penser que d'autres facteurs que le nombre de répétitions *CCTG* pourraient intervenir.

Le motif *CCTG* peut être est interrompue par d'autres motifs : *TG*, *TCTG*... ce qui semble stabiliser la séquence répétée.

Radvanszky J J Clin Med. 2021 Aug. Botta A et al Front Genet. 2021 Jun.



De nombreux rendez-vous à venir

La recherche sur les dystrophies myotoniques rassemble une importante communauté de chercheurs issus aussi bien du monde médical que de la recherche fondamentale, mais aussi des associations de malades, très impliquées pour combattre la maladie.

De nombreux congrès et des ateliers de travail (en plus petit comité) leur permettent d'échanger sur l'avancement de leurs projets de recherche et de mettre en place de nouvelles collaborations : le consortium international consacré aux dystrophies myotoniques (IDMC) qui se réunit tous les deux ans, le congrès *Myology* organisée par l'AFM-Téléthon et dont la prochaine édition aura lieu en septembre 2022, le congrès annuel de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation...*



Une dynamique associative internationale

Créée en 2019, Euro-DyMA (*European Dystrophy Myotonic Association*) fédère dix associations de patients européennes

impliquées dans la lutte contre les dystrophies myotoniques de type 1 et 2. L'AFM-Téléthon est représentée dans cette nouvelle association, notamment par le Groupe d'Intérêt Steinert DM1 et DM2.

Son conseil scientifique réunit 8 neurologues, généticiens et scientifiques à la pointe de la recherche dans ces maladies.

https://euro-dyma.eu/scientific-advisory-board

Depuis 2021, Euro-DyMA organise chaque année un « pharmas'day » réunissant des compagnies pharmaceutiques impliquées dans les dystrophies myotoniques pour qu'elles présentent à la communauté médicale et scientifique et aux familles concernées leurs candidats-médicaments en développement.

Les interventions sont disponibles sur la chaine YouTube d'Euro-DyMA.

• Sous l'impulsion d'Euro-DyMA et de l'association américaine *Myotonic Dystrophy Foundation*, plus de 20 associations se sont alliées pour faire du 15 septembre de chaque année une journée internationale dédiée aux dystrophies myotoniques. L'objectif est de sensibiliser le monde médical, les responsables politiques et le grand public à ces maladies pour améliorer le diagnostic, la prise en charge et l'accompagnement dans la vie quotidienne des malades, ainsi que d'accélérer le développement des candidats-médicaments. La première édition a eu lieu le 15 septembre 2021.

Myotonic Dystrophy
Foundation (MDF) est une
organisation à but non lucratif
américaine dédiée aux
dystrophies myotoniques. Elle
s'est fixée pour mission de
contribuer à l'amélioration de la
qualité de vie des personnes
atteintes de dystrophies
myotoniques et de soutenir la
recherche d'un traitement pour
ces maladies.

WEB www.myotonic.org

Les rendez-vous à venir

Pour voir le programme et s'inscrire : https://steinert.afm-telethon.fr/

La journée internationale



- 15 septembre 2022
- Plus de 20 associations impliquées dans le monde

Le Pharma's Day



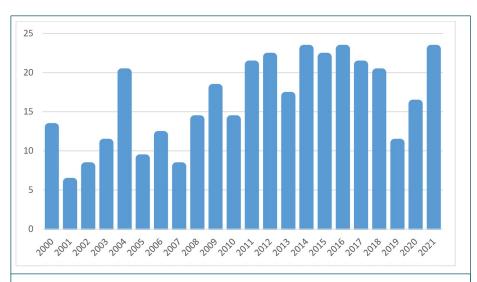
- 29 juin 2022
- À l'initiative d'Euro-DyMA
- 4 laboratoires pharmaceutiques

Des réunions d'information



- Organisées tout au long de l'année par le Groupe d'Intérêt AFM-Téléthon Steinert DM1 DM2
- En visio ou en présentiel





Nombre de publications médico-scientifiques sur la DM2 chaque année depuis 2000.

Entre juin 2021 et juin 2022, 22 articles sur la dystrophie myotonique de type 2 ont été enregistrés dans Pubmed, la base bibliographique de référence dans le domaine de la médecine et de la biologie.

* *

• Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

WEB www.afm-telethon.fr > Voir toutes les actus > Maladies

• Le blog du Groupe d'intérêt AFM-Téléthon Steinert, DM1, DM2 vous tient informé sur les actualités dans les dystrophies myotoniques et les activités du groupe.

WEB https://steinert.afm-telethon.fr/