

Sarcoglycane (Delta)

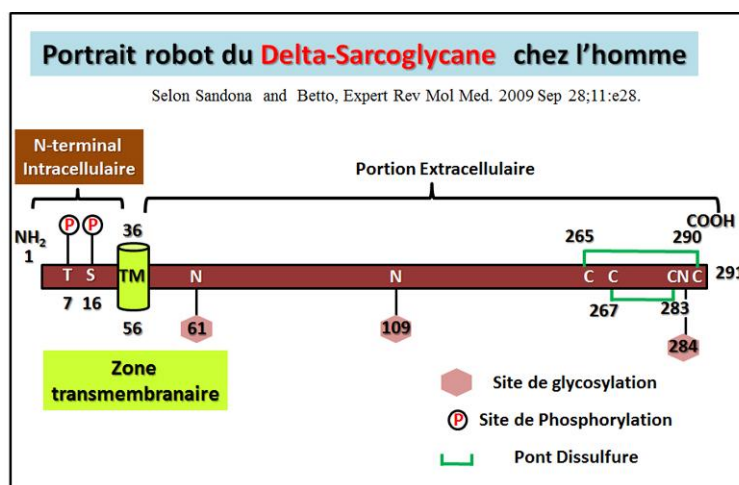
INTRODUCTION

Parmi les Sarcoglycane au nombre total de 6 actuellement qui sont toutes des glycoprotéines situées au sein du Sarcolemme, parmi les premières identifiées le fut en 1989 avec les [travaux pionniers](#) du groupe de Campbell, et classée selon son poids moléculaire mais pour un poids moléculaire d'environ 35 kDa une autre protéine que la protéine dite « 35DAG » (= A4) fut découverte mais portera également le sigle de 35 DAG .

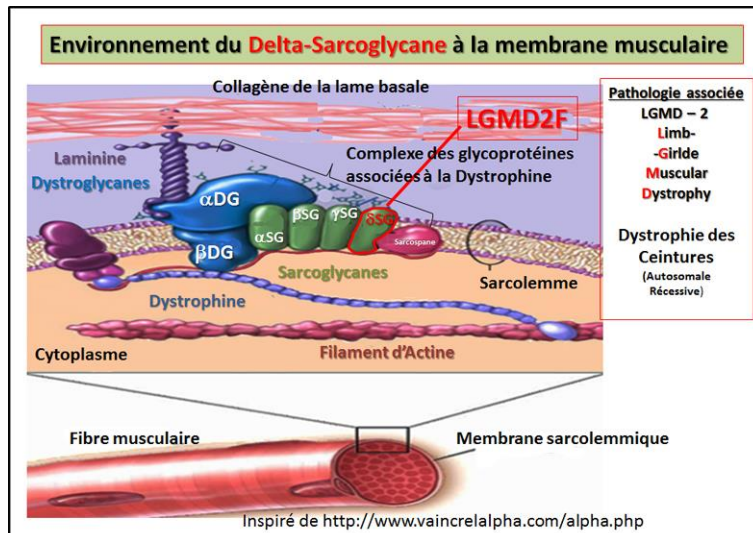
Découverte comme appartenant au groupe des protéines dites [DAGs](#) (Dystrophin Associated Glycoprotein) puis plus tard associée à un type particulier de dystrophie musculaire , la dystrophie des ceintures ([LGMD](#) =Limb Girdle Muscular Dystrophy) cette nouvelle protéine va finalement être baptisée le **Delta-Sarcoglycane**.

Le Delta-Sarcoglycane

Cette protéine est donc également une glycoprotéine transmembranaire qui possède au moins 1 site de glycosylation. Dans le tableau suivant on trouvera toutes les informations sur sa séquence primaire de ces diverses protéines mais de plus amples détails sont à consulter sur le lien SwissProt suivant : [Q92629](#).

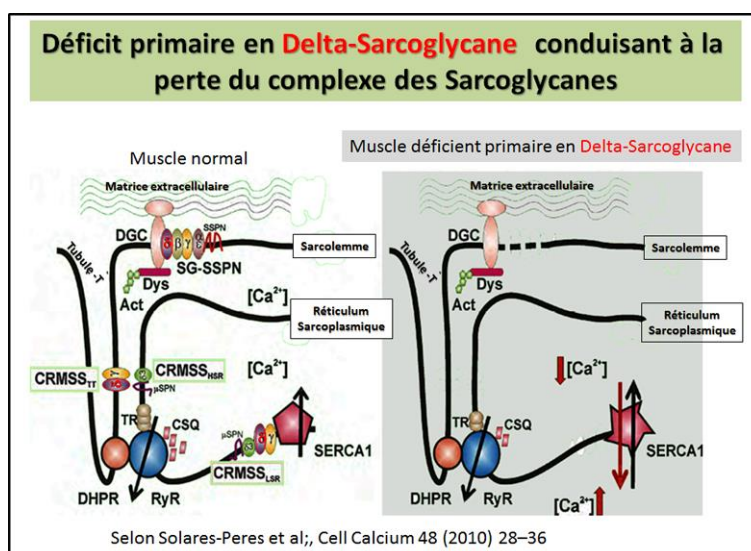


C'est une protéine de 35 kDa qui ressemble beaucoup à la forme Gamma déjà découverte (70% d'homologie) et le portrait-robot du Delta-Sarcoglycane indique une séquence transmembranaire avec la particularité de la présence de son extrémité C-terminale du côté de la matrice extracellulaire. Comme précédemment la zone transmembranaire est bien matérialisée par un cylindre avec au long de cette structure certains résidus glycosylés (Asn-60, -108, et -284) et/ou phosphorylés (Thr-7) et (Ser-16) ainsi que 2 ponts dissulfures (C263-C288) et (C265-C281) colorés en Vert comme cela est illustré ci-contre.



Comme dans le cas des autres Sarcoglycane, le Delta Sarcoglycane est ancré à la membrane cytoplasmique du muscle squelettique et va se trouver exposée dans la matrice extracellulaire avec pour environnement les autres Sarcoglycane mais aussi les Dystroglycane. Un schéma récapitulatif de l'ensemble Dystrophine et glycoprotéines associées est repris du site AFM dédié plus particulièrement à la présence du Sarcospane et se présente ci-contre, avec d'indiqué son ancrage membranaire et sapotentielle glycosylation dans la zone extracellulaire.

Le hamster cardiomyopathe fut alors découvert en tant que modèle animal d'une cardiomyopathie fut d'abord exclu comme étant déficient en alpha-Sarcoglycane, puis on suspecta en fait le bêta et le gamma Sarcoglycane pour en fait les exclure. **Finalement** la découverte du **Delta Sarcoglycane** permit de suspecter cette dernière comme responsable de cette cardiomyopathie. Il fut ainsi démontré comme déficient chez cet animal modèle : Chez cet animal la déficience en delta implique une augmentation de la perméabilité de la membrane des fibres cardiaque conduisant progressivement à une rapide dysfonction du cœur. Plus récemment une isoforme courte du Delta-Sarcoglycane à été localisée dans le réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique de souris. Cette version courte ne possède que 177 résidus à la place de la version longue du Delta-Sarcoglycane et les 10 derniers résidus sont spécifique et possèdent la séquence (GEGFLNMQLAG).



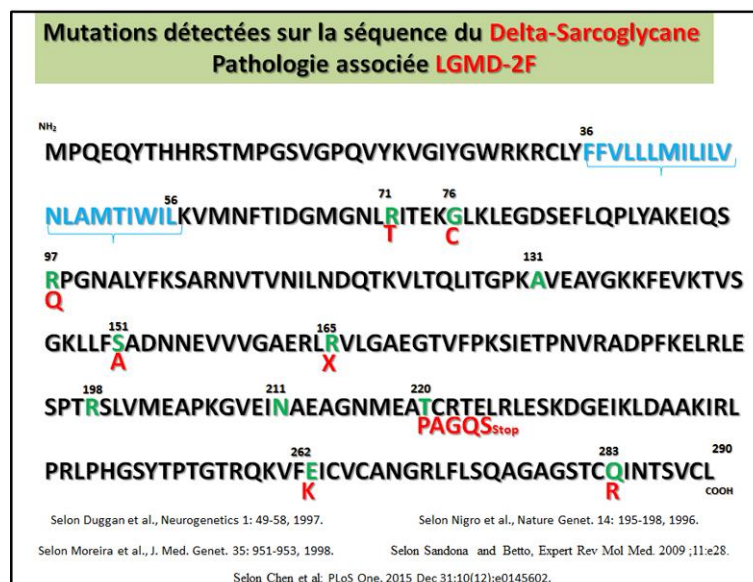
Le [déficit en Delta-Sarcoglycane](#) chez la souris se traduit par un déficit secondaire pour la Gamma Sarcoglycane et le Microspane avec une altération du bon fonctionnement de la pompe calcique. Une illustration présentée ci-contre (Voir détail dans l'article en référence) donne l'état des lieux dans un cœur déficient en Delta-Sarcoglycane.

Avancées depuis 2011

En 2012, au niveau du diaphragme une étude montre que l'absence de Delta-Sarcoglycane va altéré le complexe avec la Dystrophine et que la réparation musculaire va nécessiter la présence de cellules souches sauvage embryonnaire pour une bonne correction dans le muscle squelettique comme dans le coeur. Cette étude montre les [limites d'une telle approche thérapeutique](#).

En 2013, un [polymorphisme au niveau du gène codant pour le Delta-Sarcoglycane](#) représente un facteur de risque de cardiomyopathie hypertrophique, comme l'indique ce travail par l'analyse détaillée présenté dans le texte en référence. La [variation génétique au niveau du locus du gène](#) codant pour le Delta-Sarcoglycane (SGCD) présente une activité du nerf sympathique héréditaires chez des jumeaux comme cela est rapporté dans l'étude en référence.

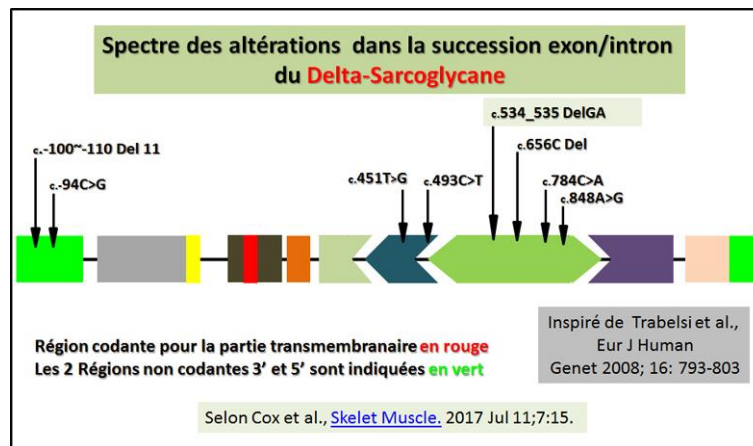
Des études complémentaires [aux travaux effectué en 2007](#) sur un population japonais démontrent que le polymorphisme au niveau du **génotype CC** du gène codant pour le **Delta Sarcoglycane** ([rs13170573](#) ; situé dans la région 5' non traduite) ; est associée à l'apnée obstructive du sommeil (Obstructive sleep apnea = OSA) chez [la population chinoise](#). La mutation [du résidu S151 au niveau de la forme Delta du Sarcoglycane](#) provoque un **phénotype peu sévère de cardiomyopathie** chez les souris comme le démontre cette étude sur ce type de mutation ponctuelle.



Ainsi la littérature autour des connaissances acquises sur le Delta Sarcoglycane permet de proposer sur la séquence primaire de cette protéine les principales mutations déjà connues avec compilation d'informations indiquées dans d'autres articles sur le sujet. La séquence primaire du Delta-Sarcoglycane est reprise dans ce schéma avec les informations sur les sites de mutations comme illustré ci-contre.

Puis en 2015 une nouvelle étude donne de meilleure connaissance sur la caractérisation détaillée du [complexe de la Dystrophine avec les glycoprotéines](#) dans le muscle lisse bronchique et indique précisément le rôle du Delta-Sarcoglycane dans la réactivité bronchique.

L'existence de [Deux nouveaux polymorphismes au niveau du gène codant pour le Delta-Sarcoglycane](#) montre une augmentation du risque de cardiomyopathie dilatée dans la population mongoloïde.



La séquence primaire est actuellement totalement connue et on trouve des données sur [l'arrangement du gène codant pour le Delta-Sarcoglycane](#) en consultant le lien suivant avec les données précises sur les 9 exons correspondant. Ainsi avec la progression rapide des informations sur le Delta-Sarcoglycane, et à côté des données cumulées avec les mutations bien identifiées précédemment et indiquées sur la séquence primaire du Delta-Sarcoglycane, il existe de plus larges informations sur le gène codant pour le Delta-Sarcoglycane avec les altérations de bases au long de la succession des introns et des exons qui conduisent à une déficience protéique. Cela est illustré par une compilation des données acquises en 2016 avec le schéma présenté ci-contre.

Perspectives de Thérapie

Dès 2011 les études sur la déficience en Delta-Sarcoglycane et [les perspectives thérapeutiques](#) sont évoquées dans l'article en référence. Consulter l'article et le schéma récapitulatif sur les cibles comme les mitochondries en rapport soit avec une faiblesse musculaire soit avec une cardiomyopathie de type hypertrophie et/ou dilatée.

En 2012, c'est chez le [BIO14.6 hamster](#) qui porte une mutation dans le gène codant pour la protéine nommée **Delta Sarcoglycane**, que l'on va tenter une première thérapie génique. Cette mutation provoque une dystrophie musculaire mais également plus spécifiquement une cardiomyopathie. En utilisant **vecteur chimérique** (type AVV) permettant de réintroduire la protéine Delta-Sarcoglycane, l'analyse des muscles traités apporte une option solide pour démontrer que les muscles malades ainsi ciblés sont considérablement restaurés et ceci avec un effet à long terme.

Cependant, une alternative pour améliorer [la réparation de la membrane musculaire](#), est d'utiliser le gène codant pour la protéine dite «MG53» ce qui va permettre d'améliorer la

dystrophie musculaire et l'insuffisance cardiaque chez les **hamsters cardiomyopathiques** qui sont déficients en Delta-Sarcoglycane.

Puis en 2014, la [Thérapie génique via le gène](#) codant pour la protéine « SERCA2a » permet d'améliorer l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les animaux déficients en Delta-Sarcoglycane.

Cette même année il est proposé pour [améliorer le stress oxydatif des muscles striés déficient en Delta-Sarcoglycane](#) d'améliorer le taux de protéines mitochondriales via , un type de phénol naturel qui est aussi un antioxydant l' **Épicatéchine** (voir analogue à la [Catéchine](#)).

En 2016, les mutations connues comme étant en relation avec la cardiomyopathie dilatée sont analysées en détail en générant au niveau du Delta Sarcoglycane les mutations (**R97Q et R71T**). Les résultats de ces analyses montrent que de [telles mutations agissent comme susceptible d'exercer un effet négatif dominant](#) sur la **stabilité mécanique des myocytes cardiaques**.

La dysfonction concomitante du myocarde est présente sans histopathologie dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire des ceintures 2F (LGMD2F =déficiência en Delta-Sarcoglycane). Ce travail démontre qu'une « virothérapie » permettant de stimuler la présence de [la Claudine-5](#) est ainsi capable de faire pratiquement totalement disparaître le déficit de force qu'entraînait l'absence de Delta-Sarcoglycane et cela représente au vue des résultats obtenus chez la souris [une piste thérapeutique à exploiter chez l'homme](#) .

En 2017, une analyse sur 6 patients, appartenant à une grande famille, qui avaient des antécédents familiaux positifs ou des décès soudains furent identifiés selon une méthode de séquençage originale comme possédant une [mutation au niveau de la Delta Sarcoglycane \(Arg 97 Gln\) en relation avec une cardiomyopathie dilatée](#).

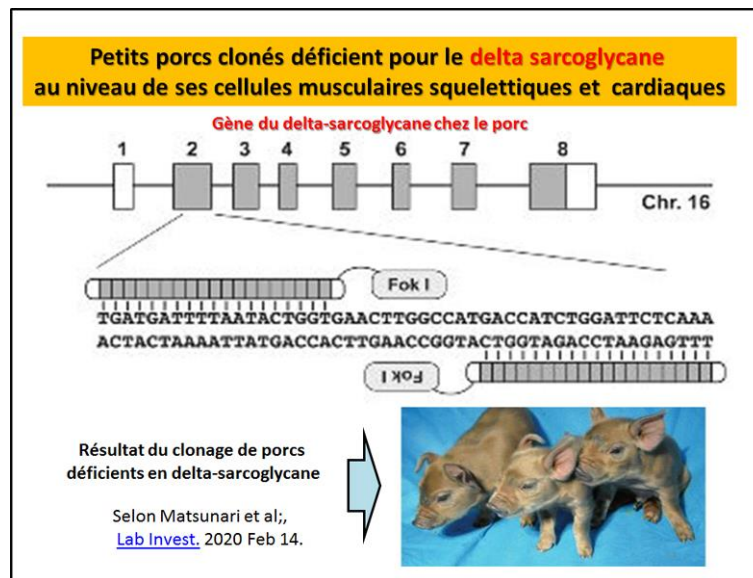
Une étude récente sur un séquençage de l'exome révèle des délétions nouvelles et indépendantes sur le Delta Sarcoglycane qui vont provoquer une **dystrophie musculaire des ceintures** [chez les terriers de Boston](#).

Comme on le développera dans le chapitre sur le Sarcospane il existe maintenant une autre entité le Nanospane, qui est une isoforme épissée en variante du Sarcospane, qui se localise dans le réticulum sarcoplasmique au niveau du muscle squelettique et qui est [absente dans la dystrophie musculaire de la ceinture des membres 2F](#).

En 2018 dans cette étude il est trouvé une [association significative entre la variante de la SGCD](#) (delta-sarcoglycane) et **la dégénérescence maculaire liée à l'âge**. (Consulter les détails dans l'article en référence en relation avec la Dp71 et sa distribution dans la rétine).

En 2019, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de perte de vision centrale et de cécité grave chez les personnes âgées. Récemment, une étude révéla une association entre divers polymorphismes du gène codant pour le **delta-sarcoglycane** (SGD) avec une DMLA. Cependant, la conséquence fonctionnelle des altérations de cette protéine SGD avec la dégénérescence rétinienne n'est pas encore connue. Ainsi, une approche avec deux méthodes complémentaires (IF et WB) constitue une première étape dans [l'évaluation complète du rôle du complexe entre delta-sarcoglycane et sarcospane au niveau de la rétine murine](#). Des études futures pourraient étudier de manière approfondie les fondements

moléculaires entourant la dégénérescence rétinienne chez la souris déficiente en delta sarcoglycane.



En 2020, dans cet article il est présenté l'existence de porcs qui présentent [une carence en \$\delta\$ -sarcoglycane et de ce fait se révèlent comme ayant des caractéristiques de cardiomyopathie génétique](#). Ainsi dans la présente étude, il a été éliminé la présence de la forme delta-Sarcoglycane (δ -SG) gène = SGCD) chez le porc domestique en utilisant une combinaison efficace pour une édition de ce gène de novo part transfert nucléaire de cellules somatiques. Il y a perte de l'expression de la δ -SG chez le porc KO ce qui va provoquer une réduction concomitante des niveaux d'expression des formes α -, β -, et γ -SG dans le sarcolemme cardiaque et squelettique, entraînant un dysfonctionnement systolique, une dégénérescence du tissu myocardique et unemort subite. Ces animaux présentaient des symptômes ressemblant à ceux observés chez l'homme ayant une cardiomyopathie génétique et sont donc prometteurs pour une utilisation dans les études précliniques des thérapies de prochaine génération. Une illustration présente le gène du delta sarcoglycane chez le porc qui possède 8 exons ainsi que la construction utilisée dans ce projet.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur le **Delta-Sarcoglycane** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Le **Delta-Sarcoglycane** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine :SARCOGLYCAN, DELTA; [SGCD](#)

Pathologies associées:CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1L; [CMD1L](#); MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2F; [LGMD2F](#)