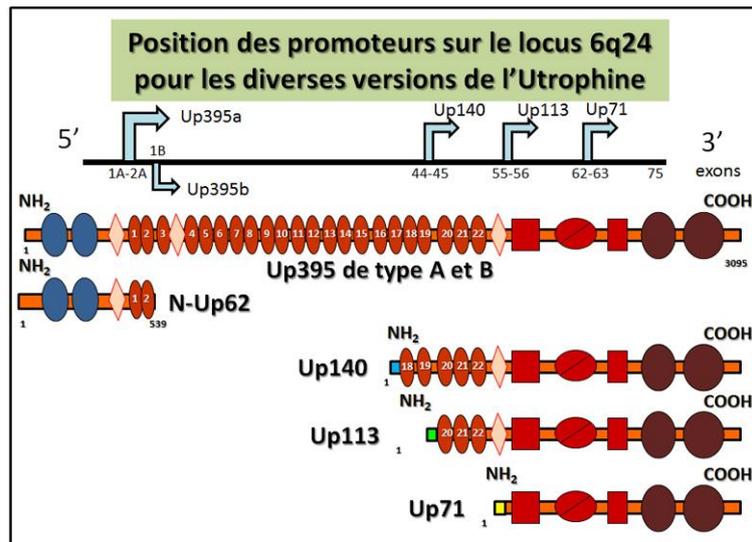


# Les Utrophines

## INTRODUCTION

Ce chapitre apporte un complément d'information sur ces protéines de la super famille des Dystrophine que sont finalement les **Utrophines**.



En effet chronologiquement après la découverte de la Dystrophine, gène DMD , il fut rapporté un nouveau gène dit DMDL (DMD like) ou UTRN car en effet cela ressemblait à une protéine homologue à la dystrophine mais avec une distribution Ubiquitaire ce qui donna l'Utrophine et situation était sur le chromosome 6 humain locus 6q24 (chromosome 10 chez la souris). Avec ses 900 kb cette protéine représente chronologiquement le deuxième plus grand gène connu entièrement après celui de la Dystrophine.

Même si dans un premier on identifia cette protéine comme une DRP (=dystrophin related protein), et comme c'était la première ce fut DRP1. La systématique actuelle fait référence aux protéines de la famille des Utrophines comme des Ups (=Utrophin products) et une information sur le poids moléculaire permet de les différencier. Un schéma récapitulatif résume cette famille de protéine come cela est déjà signalé dans le chapitre (Dystrophine la Super-Famille)

## Existence de formes longues d' Utrophines

Pur autant de nouveaux détails sont indiqués ci-dessous pour la **structure et la fonction de ces dernières dans les divers chapitres suivants** :

- **La forme dite « Up395 »**

Globalement cette protéine est 73% identique avec la dystrophine avec une forte homologie de [80 à 86% pour la partie C-terminale](#). Les 3 sites de liaison avec l'actine sont respectés comme des **ABS 1-3** avec cependant une inhibition de l'interaction qui était modulée par le [système calmoduline-calcium](#).

L'Utrophine présente également des modifications dans la **partie centrale** tant au niveau des séquences répétitives et des régions charnières ; zones de flexibilité de la protéine (= Hinge; seulement 2 et non 4 comme dans la Dystrophine). Parmi les 22 séquences répétitives de type Spectrine (Spectrin-like) du [domaine central de l'Utrophine](#) il existe pour les segments répétitifs 8 et 9 une interaction avec la [kinase PAR-1b](#) qui se traduit par une phosphorylation de la Serine-1258. Cela pourrait stabiliser l'association entre l'Utrophine et le Beta-Dystroglycane.

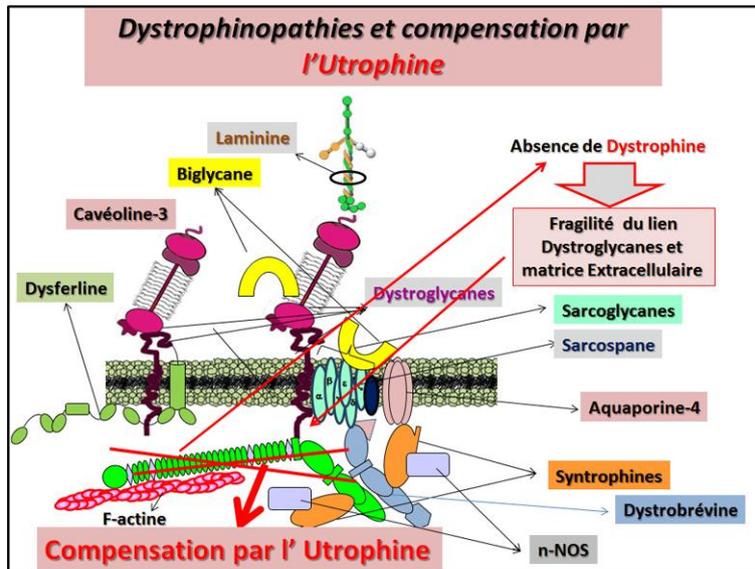
Au cours du [développement](#) il y aura tout d'abord de l' **Utrophine** puis progressivement elle laissera sa place à la dystrophine pour se limiter dans une expression au niveau des [jonctions neuromusculaires](#). Ce point fut mis en évidence en utilisant des anticorps dirigés contre la dystrophine et qui révélèrent des marquages spécifiques [des NMJ dans une biopsie de DMD](#) (patient déficient en dystrophine). On la retrouve également abondante dans les vaisseaux ([voir article correspondant](#)).

Les recherches sur cette protéine mirent en évidence l'existence de plusieurs transcrits que l'on identifia d'abord [de l'isoforme A](#), isoforme majoritaire dans le muscle squelettique, puis les [isoformes A et B](#). dernières [s'expriment de manière différentielle](#) dans le système nerveux central (SNC). Pour autant, l'évidence que l'isoforme A de l'Utrophine était spécifique du muscle squelettique et avait une interaction spécifique avec un facteur d'élongation dit « [eEF1A2](#) » est maintenant démontrée [dans le travail ici indiqué](#).

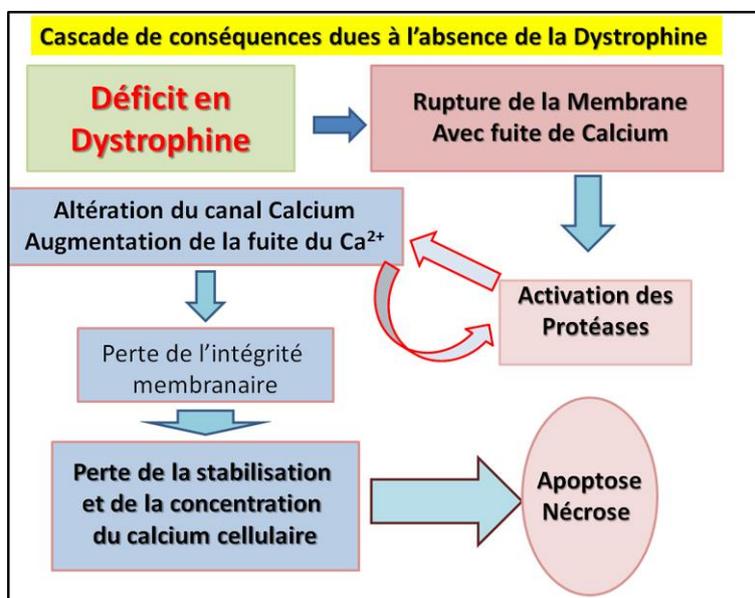
Les [glycoprotéines associées](#) à l'Up395 sont les mêmes que celles associées à la dystrophine. Il y a [persistance de l'Up395](#) en l'absence de la Dp427. Ceci est vrai chez la souris mdx, modèle animal déficient en dystrophine, mais seulement vérifié chez le Duchenne en phase tardive de la pathologie. Un axe de thérapie est donc exploité dans le but de [sur-exprimer l'Utrophine](#) dans les muscles déficients en dystrophine. Sa similarité de structure en a fait une protéine de choix pour [corriger l'absence de Dystrophine](#).

Pour autant il ne semble pas exister de déficience naturelle en Utrophine mais de [nombreuses mutations](#) ont été repérées dans les cas de cancer. La plupart de ces mutations sont des délétions impliquant 1 ou plusieurs exons ce qui se traduit par une protéine tronquée. Cependant il a été possible d'obtenir [une souris déficiente en Dystrophine et en Utrophine](#) ce qui aujourd'hui est considéré comme un meilleur modèle pour la maladie de Duchenne que la souris mdx (seulement déficiente en Dystrophine).

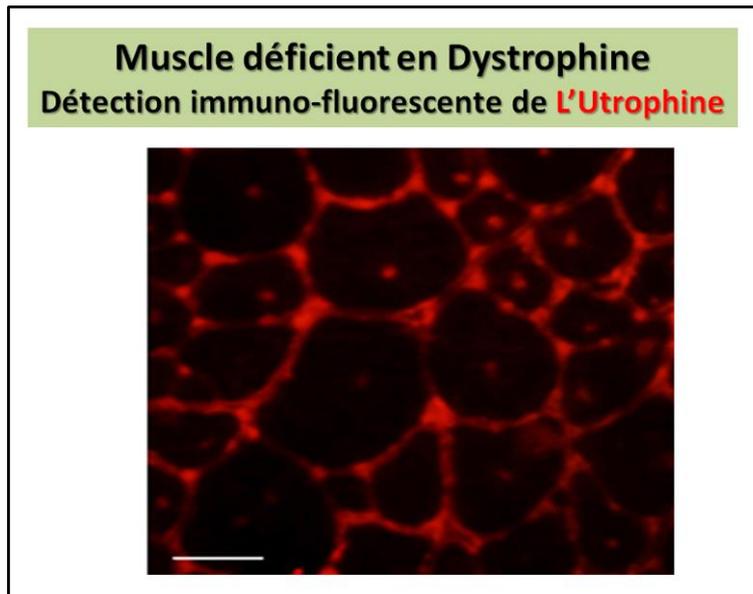
Cependant, dans la littérature on rapporte plusieurs cas qui concernent une altération particulière du chromosome 6. Il s'agit en fait d'une connaissance acquise depuis un certain temps que l'on répertorie sous la terminologie du [syndrome de « duplication en 6q »](#) qui correspond aux symptômes cliniques suivants : Un [Hypertélorisme](#), un cou court, une maladie mentale grave, un retard de croissance et des contractures articulaires. Une récente revue a fait le point sur les [cas modérés](#)



Un premier cas existe qui est relatif à une duplication de [15Mb concernant la zone 6q24.1-q25.3](#). Récemment, des chercheurs documentent un nouveau cas d' [Arthrogryptose](#) chez une fillette âgée de 8 ans qui présente une duplication de 13Mb *de novo* de la zone [6q24.2q25.3 et qui concerne l'Utrophine](#). Dans un muscle déficient en dystrophine on observe comme dans l'illustration suivante, la perte de la dystrophine avec l'écroulement de l'assemblage des protéines associées. Il y a alors défaut de la capacité contractile du muscle avec perte de l'élasticité du sarcolemme et défauts dans la signalisation membranaire qui est susceptible d'être en partie compensée par la présence de l'Utrophine comme le montre le schéma suivant.



Néanmoins ce muscle squelettique déficient en dystrophine va présenter la maintenance de l'expression de l'Utrophine mais également une surexpression de plusieurs protéines membranaires ce qui sera exposé dans les prochains chapitres. Pour autant cela va se traduire par un aspect évolutif de ce muscle qui va progressivement voir les fibres musculaires disparaître et la fibrose comme l'adipose s'installer comme l'indique le schéma suivant



Un coupe de muscle squelettique de souris mdx (déficiente en dystrophine) présentera des fibres musculaires de tailles variables avec de nombreux noyaux centraux (marquage à l'[iodure de propidium](#)) et une périphérie de la plupart des fibres en utilisant un anticorps spécifiquement dirigé contre l'Utrophine (voir illustration suivante).

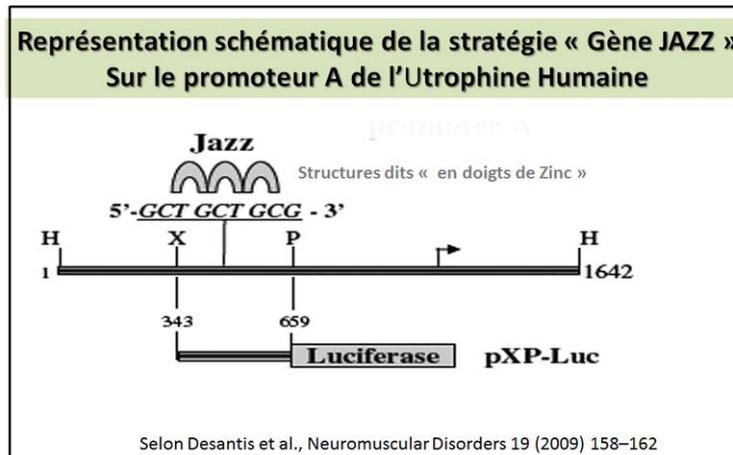
Ainsi l' Utrophine, qui est l'une des protéines de la famille la plus documentée, fut par ses propriétés très rapidement proposée comme [candidate à un remplacement](#) de la dystrophine déficiente.

Aussi la [zone promotrice du gène de l'Utrophine](#) fut-elle largement étudiée. Il en résulte [l'utilisation de la transgénèse avec une forme tronquée de l'Utrophine](#) ou comme avec la surexpression de la CT [GalNAc synaptique transférase](#) . Puis une recherche active pour [Sur-exprimer l'Utrophine](#) dans sa totalité.

Diverses stratégies furent mises en œuvre, par le biais de l'[Héréguline](#), ou de la [GTPase RhoA](#) . Dans ce dernier cas la [version RhoAV14 permet](#) de voir l'Utrophine qui augmente quant à son expression et sa bonne distribution à la membrane plasmique du muscle sans que cela dépende d'un effet sur le taux de transcription de la protéine. Plus récemment [une stimulation spécifique de l'expression de l'Utrophine A](#) restaure l'intégrité du sarcolemme de la fibre musculaire déficiente en Dystrophine, ceci par le biais de l'activation [pharmacologique de PPAR \(Bêta/delta\)](#).

D'autres méthodes furent également proposées pour activer le promoteur de l' Utrophine, [de manière intronique](#), en créant un gène codant pour un doigt de zinc artificiel « [Jazz](#) », en combinant et en favorisant [la coopérativité via GABP](#), en utilisant [l'interleukine-6](#), en stimulant des [facteurs de transcription](#) ou en créant [des facteurs de transcription artificiels](#) , en cherchant à [réguler la région promotrice de l' Utrophine](#).

La pharmacothérapie fut également mise en œuvre avec les [glycocorticoïdes](#) , l' [acide Okadaic](#) , la [L-arginine](#). Toutes ces méthodes figurent dans une [récente revue](#) sur le sujet. De plus tout récemment la double mutation conduisant à [un muscle sans Utrophine et sans Intégrine Alpha7 Bêta-1](#) conduit à une souris modèle qui présente des défauts au niveau de la jonction myo-tendineuses et une réduction de la transmission de la force musculaire.



**En résumé**, tout dernièrement c'est l'utilisation de facteurs de transcription avec des doigts de zinc artificiels type (ZF ATFs) pour obtenir un gène artificiel dit « jazz » qui permet de générer un taux suffisant de l'Utrophine pour obtenir un remplacement efficace de la dystrophine manquante chez le DMD ([Voir article en référence](#)). Ainsi la technologie du gène « Jazz » paraît-elle une approche prometteuse pour la thérapie des Dystrophinopathies via la surexpression de l'Utrophine. Cette stratégie applique les approches préliminaires décrites en détails dans des travaux relativement récents dont **le schéma ci-dessous** explique l'originalité ([Voir article indiqué pour plus de détails](#)).

**Cependant, même si dans un premier temps**, avec la découverte de l'Utrophine, la protéine homologue la plus proche de la Dystrophine, comme cela est mentionné plus haut, on pensait que cela était un bon candidat pour faire de la thérapie réparatrice. Plus on avance dans la connaissance de cette protéine, l'Utrophine, plus la différence se matérialise et dernièrement c'est l'absence [d'ancrage à la membrane de la cellule musculaire de la protéine nNOS par l'Utrophine](#) qui est mise en évidence. Ce résultat qui démontre que l'Utrophine prend bien la place de la Dystrophine manquante mais pour plus d'une propriété l'Utrophine est incapable de remplacer la Dystrophine.

Pour autant, [l'Utrophine jouerait un rôle central dans la régulation du canal sodium](#) chez la souris mdx. Dans ce cas particulier il s'agit de la sous-unité alpha du canal sodium (voltage dépendant dit Nav1.5 = [SCN5A](#)). Ces résultats fournissent un argument de choix pour les stratégies thérapeutiques visant à la surexpression de l'Utrophine, dans l'espoir de réduire la pathologie cardiaque chez les patients atteints de DMD.

### **Additionnelles informations sur les formes courtes**

Comme cela a déjà été indiqué dans le chapitre la Super-famille « des dystrophines », la structure et la fonction sont moins bien définies, comme cela est indiqué dans les divers items suivants. C'est souvent un anticorps particulier qui a permis leur dépistage et chronologiquement il a été trouvé comme Utrophine courte :

- **Up113**

Son premier exon est situé entre les exons 55 et 56 de l'Utrophine et la protéine fut appelée la [G – Utrophine](#). Elle possède les 2,5 dernières séquences répétées du domaine central et la totalité de la partie C-terminale de l'Utrophine longue. Son poids moléculaire est de 113 kDa

et elle est fortement apparentée à la Dp116 avec une expression spécifique dans le cerveau adulte. Une première détection d'une protéine identifiée comme Up116 fut rapportée dans le nerf périphérique de [Torpedo marmorata](#).

- **Ups (Up 120, Up 109, Up 102)**

Au moins **3 autres formes courtes** de l'Utrophine existent et présentent parfois des séquences **N-terminales uniques** qui se situent entre les exons 55 et 56. Ces diverses Ups possèdent une distribution spécifique dans le rein (Up 120) au niveau de la peau (Up109) ou au niveau des testicules (Up102). Il est donc vraisemblable qu'il existe chez l'homme d'autres isoformes courtes issues de promoteurs alternatifs comme les Dps pour la dystrophine. Ces éléments confortent l'existence d'un gène ancestral commun à la dystrophine et à l' Utrophine comme présenté dans la dernière figure du **chapitre La Superfamille « des Dystrophines »**.

- **Up 71 et Up140**

Ces deux isoformes courtes de l'Utrophine ont été rapportées [dans le même article](#). Ces deux Ups confirment la similarité entre dystrophine et Utrophine, en effet le premier exon spécifique de ces deux isoformes se situe respectivement dans l'intron 44 (Up140 et 62 (Up71). Ce sont donc des versions de l'Utrophine très similaires aux versions Dp140 et Dp71 de la dystrophine. La détection avec un anticorps monoclonal spécifique d'un produit de 71 kDa baptisé Up71 a été décrite dans le nerf [périphérique de Torpedo marmorata](#) tandis que le rôle potentiel d'une version Up71 a également été rapportée dans le [diaphragme de la souris mdx](#).

- **Up N-terminale**

Un transcrit court de l'Utrophine se caractérise par une version N-terminale de l'Utrophine avec un poids moléculaire e 62 kDa et un RNA m de 3,7 kb que les auteurs mentionnent sous l'appellation ([N-Utrophin](#) ). Sa distribution spécifique se limite aux cellules C6 (C6 glioma cells). Une mise à jour de [la version courte N-terminale de l'Utrophine](#) (62 kDa) avec sa capacité de lier l'actine est récemment publiée (Début 2012).

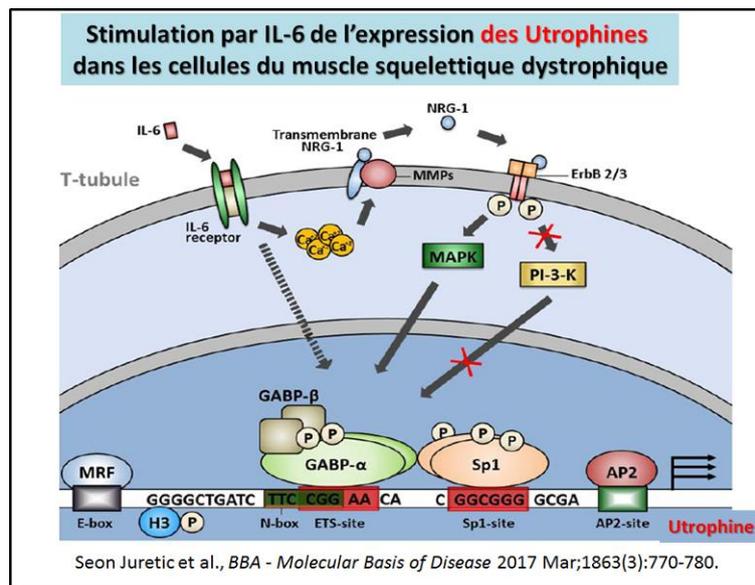
## **Nouvelles Avancées depuis 2013**

Pour [contrôler la synthèse de l'Utrophine](#), il vient d'être réalisé un promoteur artificiel baptisé UtroUp qui semble d'une bonne efficacité pour stimuler une présence abondante d' Utrophine au sein d'un muscle déficient en Dystrophine. Chez l'homme au niveau des zones dites « lipid raft » au sein de la paroi d'un muscle lisse artériel, il existe bien [un complexe spécifique impliquant l'Utrophine](#) et des protéines associées. Une nouvelle tu présente la possibilité pour une [comparative altération des glycoprotéines associées à la Dystrophine](#) dans un cœur déficient soit en Dystrophine soit pour Dystrophine et Utrophine. L'[exercice semble permettre d'augmenter le taux de l'Utrophine](#) dans un muscle déficient en Dystrophine **chez la souris mdx**.

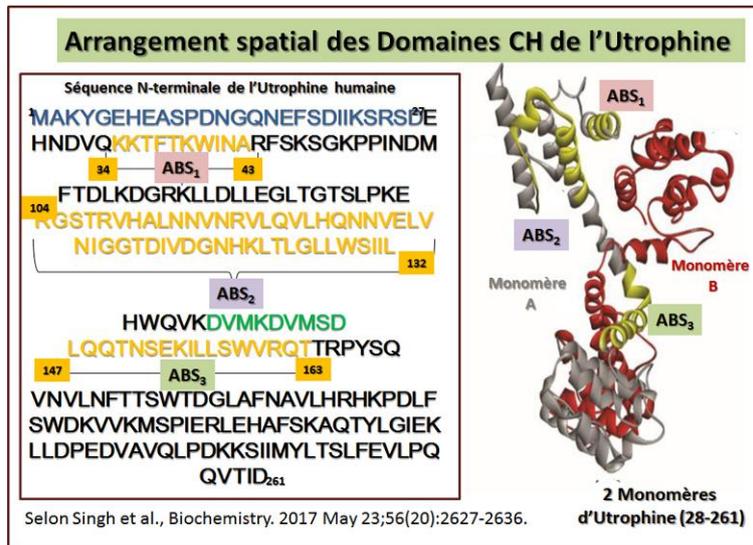
**En 2014** un nouveau vecteur adénovirus –associé [de type JAZZ](#) est testé pour contrecarrer la pathologie dystrophique chez la souris mdx (construction avec le gène de l'Utrophine, [\(voir détail dans l'article indiqué\)](#)). Puis en réalisant une [induction post-natale de PGC-1 \$\alpha\$](#)  on va protéger un muscle dystrophique contre une grave dystrophie musculaire indépendamment du **taux d'expression de l'Utrophine**. Par ailleurs, la **Dystrophine et l'Utrophine** se

distinguent dans le type d'accrochage aux microtubules. Il apparaît que l'**Utrophine** possède la capacité à réguler l'ouverture des canaux ioniques mécano sensibles dans le muscle squelettique dystrophique. Une autre étude selon la structure des muscles commente les diverses possible version de l'expression de l'**Utrophine**.

Ce travail présente la connexion entre Dystrophine et/ou **Utrophine** et Aciculine : Une interaction entre les protéines Filamine C et Xin avec l' Aciculine se révèle comme essentielle pour un bon assemblage de la maintenance et de la régénération de la myofibrille. (voir les schémas en fin d'article en référence). Il y eu aussi la détection immunochimique de l'**Utrophine** dans le système cérébrovasculaire est en relation avec l'état de la lame basale. Puis c'est le cas de l'**Utrophine de type A (rôle essentiel et adaptation fonctionnelle)** chez la souris déficiente en Dystrophine voir détail dans l'article indiqué.



**En 2016** une avancée, de nouveaux régulateurs sont découverts et mis en évidence pour la **régulation de l'expression de l'Utrophine** chez la souris mdx. Ce sont d'une part l'Interleukine-6 et la Neureguline-1 qui agissent via l'activation de la voie de signalisation NRG-1 / ErbB dans les cellules **déficientes en Dystrophine**. Un schéma général permet de résumer les différentes voies de signalisation qui aboutissent finalement à une **expression stimulée de l'Utrophine**.



**En 2017** c'est une nouvelle investigation sur la région N-terminale de [l'Utrophine qui module l'affinité de liaison à l'actine](#) qui est réalisée. Cette étude des 2 domaines d'homologie à la Calponine (CH) présents en tandem dans la structure N-terminale de l'Utrophine montre que leurs organisations spatiales est maintenant bien établie via une cristallisation de 2 monomères d' Utrophine (résidus 28-261). Cette structure se trouve en tant que monomère simple dans l'organisation cellulaire. Un schéma est présenté ci-contre et résume une telle organisation pour laquelle on dispose de plus larges détails dans l'article original en référence.

Une nouvelle étude apporte la [preuve que l'Utrophine compense l'absence de la Dystrophine](#) durant la spermatogénèse d'une souris déficiente en Dystrophine.

**En 2018**, dans cette analyse c'est [l'utilisation alternative d'un ARNm de l'utrophine](#) qui est démontré comme capable de contribuer à établir **un phénotypique différent chez les souris déficientes en dystrophine** et plus largement dans le cadre de la dystrophie musculaire de Duchenne.

**En 2020**, l'expression de la microutrophine chez [la souris dystrophique présente des différences dans les effets thérapeutiques](#) selon le type de myofibres. Des approches de thérapie génique pour la DMD utilisant des vecteurs viraux adéno-associés recombinants (rAAV) pour délivrer des gènes miniaturisés (ou micro) de dystrophine aux muscles striés ont montré des progrès significatifs. Cette étude porte sur la même stratégie en utilisant l'utrophine et rapporte ainsi les effets enregistrés selon le type de fibre musculaire concerné.

Il est récemment rapporté que la possibilité de [favoriser la régulation positive de l'utrophine](#) médiée par l'édition du génome dans les cellules souches de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ainsi la différenciation des DMD-hiPSCs édités par UTRN (UTRNdeltaIMTR) par la surexpression de MyoD a entraîné une augmentation de la coloration de l'alpha-sarcoglycane sarcolemmique compatible avec une restauration améliorée du complexe de la dystrophine glycoprotéine (DGC). Ces résultats démontrent que l'Utrophine basé sur la méthode CRISPR / Cas9 est susceptible d'améliorer le muscle déficient en dystrophine. Ainsi La répression UTRN peut être atténué à l'aide d'oligonucléotides de blocage de site miARN

let-7c (SBO) pour obtenir une régulation à la hausse de l'utrophine et amélioration chez les souris mdx. Les résultats présentés démontrent que l'édition du génome UTRN basée sur la méthode CRISPR / Cas9 offre une nouvelle stratégie **thérapeutique de régulation positive de l'utrophine applicable à tous les patients DMD**, quel que soit le statut de mutation de la dystrophine.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Utrophines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme **de l'Utrophine** 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 :** UTROPHIN; [UTRN](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2016).

Pour autant voir un travail concernant [une souris mutante pour l'Utrophine](#) (et pour la Dystrophine) et son **bilan sur le plan musculaire**.