

Investigation des mécanismes de sélectivité d'atteinte dans les dystrophies musculaires

Encadrants

Anthony BRUREAU, chargé de recherche, Généthon
Marco MENDOZA, chef d'équipe et chercheur, Genoscope

Mots clés

Pathophysiologie, myopathies, réponses différentielles aux défauts génétiques

Contexte

Les dystrophies musculaires (DM) présentent des atteintes musculaires sélectives, bien que tous les muscles partagent le même patrimoine génétique. Ce constat suggère l'existence de différences intrinsèques dans la sensibilité des muscles aux défauts génétiques, dont les mécanismes moléculaires restent mal compris. Ce projet se concentre sur la dystrophie musculaire des ceintures de type R5 (LGMDR5), causée par des mutations du gène SGCG, afin d'identifier les mécanismes transcriptionnels et épigénétiques responsables de cette vulnérabilité différentielle.

Objectifs

À partir d'un modèle murin knock-in reproduisant le gradient proximodistal d'atteinte musculaire observé chez les patients, nous réaliserons des analyses de transcriptomique et d'accessibilité chromatinienne à l'échelle du noyau unique. Ces données seront intégrées via des outils de biologie des systèmes développés par le consortium pour reconstruire les réseaux de régulation génique et prédire les facteurs de transcription maîtres impliqués. A partir de ces informations, des études de modulation de l'expression des facteurs identifiés seront menées sur le modèle animal. L'objectif final est de transformer les régions musculaires sensibles en régions résistantes, ouvrant la voie à une stratégie thérapeutique innovante.

Ce projet associe génomique de pointe, bioinformatique et thérapie génique, et devrait fournir des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie musculaire et des mécanismes de régulation. Les résultats pourraient s'étendre au-delà de la LGMDR5, contribuant à une meilleure compréhension des atteintes musculaires sélectives dans les DM.