

SMCHD1, un régulateur chromatinien aux multiples facettes...

Les travaux publiés par Frédérique Magdinier, son équipe et leurs collaborateurs dans *Nucleic Acids Journal* portent sur le rôle du régulateur chromatinien SMCHD1 dans deux maladies génétiques rares, de phénotype distinct : la Dystrophie Facio Scapulo Humérale (FSHD) et le Syndrome de Microphthalmie et d'Arhinie de Bosma (BAMS).

Grâce à l'étude de cellules souches pluripotentes induites issues de patients atteints par l'une ou l'autre de ces deux maladies, les auteurs ont montré que SMCHD1 régulait la méthylation *de novo* de l'élément répété D4Z4. Cet élément code pour le facteur de transcription DUX4 responsable de l'activation des gènes zygotiques dans les stades précoces de l'embryogenèse.

L'élément D4Z4 dont la baisse du niveau de méthylation est une caractéristique de la FSHD est également hypométhylé chez les patients atteints du syndrome de Bosma avec cependant des conséquences phénotypiques très différentes.

SMCHD1 est un régulateur chromatinien aux multiples facettes initialement décrit pour son rôle dans le contrôle du chromosome X inactif. L'équipe a montré que la méthylation de D4Z4 augmentait progressivement au cours de la reprogrammation cellulaire sauf chez les patients porteurs d'une mutation du gène *SMCHD1* indiquant un rôle pour cette protéine dans les processus de méthylation *de novo*. La pathogenèse de la FSHD a été associée à l'activation ectopique de *DUX4* dans les cellules musculaires. Ce travail montre que le transcrit *DUX4* pathogène est cependant détectable dans les deux pathologies.

SMCHD1 n'a donc pas encore livré tous ses secrets et ces résultats soulèvent de nombreuses questions sur son implication dans la régulation de la méthylation de l'élément D4Z4 et son rôle pleiotropique dans deux pathologies rares dont le phénotype est très différent. F. Magdinier et son équipe continuent donc à décortiquer les fonctions de ce régulateur chromatinien grâce aux outils développés dans l'équipe, leurs collaborations internationales mais aussi grâce à l'importante cohorte de patients disponible et l'articulation entre services cliniques spécialisés, laboratoire de diagnostic et laboratoire de recherche. Ces travaux revisitent un certain nombre de concepts sur la FSHD, la régulation de la méthylation de l'élément D4Z4 et la régulation de l'expression de DUX4.

Ce travail a été soutenu par l'AFM Téléthon, l'Agence Nationale pour la Recherche et la FSH Society.

Lien vers l'article :

<https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gkz005/5304324?guestAccessKey=21f8eb1b-1d92-4b47-9911-dc90a13fe173>

Dr . Frédérique Magdinier
Laboratoire Marseille Medical Genetics, MMG U1251
Faculté des Sciences médicales et paramédicales de la Timone
27, Bd Jean Moulin
13005 Marseille
Frederique.magdinier@univ-amu.fr



Marseille
Medical
Genetics