

# Gènes impliqués dans les alpha-dystroglycanopathies

## Le point en 2016

Céline Bouchet-Séraphin<sup>1,2</sup>, Malika Chelbi-Viallon<sup>2</sup>,  
S. Vuillaumier-Barrot<sup>1-3</sup>, N. Seta<sup>1,4</sup>

Les alpha-dystroglycanopathies ( $\alpha$ -DGpathies) forment un groupe hétérogène de maladies génétiques à transmission autosomique récessive dont les manifestations cérébrales et musculaires sont variées et parfois associées à des troubles oculaires [1]. Les formes les plus sévères se déclarent dès le développement fœtal. La mise en évidence d'une lissencéphalie de type II (LISII), lors de l'examen neuro-fœtopathologique, signe le diagnostic chez les fœtus. Les syndromes de Walker Warburg (WWS), de *Muscle Eye Brain Disease* (MEBD) ou de Fukuyama (FCMD) sont les manifestations post-natales de ces formes fœtales [2]. Les  $\alpha$ -DGpathies sans LISII, avec ou sans atteinte cérébrale, sont découvertes au cours des premiers mois de vie pour les patients atteints de dystrophies musculaires congénitales (*Congenital Muscular Dystrophy* - CMD) ou beaucoup plus tardivement dans le cas des dystrophies musculaires des ceintures (*Limb-Girdle Muscular Dystrophy* - LGMD).

Le point commun à l'ensemble des  $\alpha$ -DGpathies est un défaut de glycosylation d'une glycoprotéine, l'alpha-dystroglycane ( $\alpha$ -DG). La glycosylation est une étape post-traductionnelle complexe qui nécessite l'intervention de nombreux éléments au niveau du réticulum endoplasmique ou de l'appareil de Golgi : glycosyltransférases, enzymes impliqués dans la synthèse des sucres activés et dans leur transport membranaire, etc. En effet, la synthèse des chaînes glycanes répond à une machinerie très précise où chaque protéine a un rôle défini avec une grande spécificité d'action, de localisation et d'ordre d'intervention. Parmi les différents types de glycosylation, la O-mannosylation est limitée à quelques glycoprotéines chez les mammifères [3].

L' $\alpha$ -DG est porteuse de nombreuses chaînes glycanes dont des chaînes O-mannosylées. Celles-ci jouent un

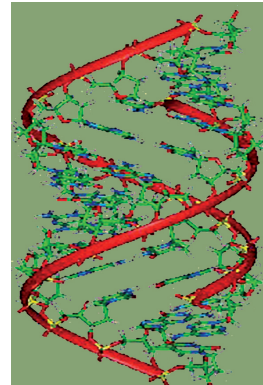
rôle essentiel au niveau du complexe dystrophine-glycoprotéines, en reliant les filaments d'actine du cytosquelette à la matrice extracellulaire [4]. Elles servent de récepteurs pour les protéines de la matrice extracellulaire possédant des domaines « G-laminine », comme, par exemple, la laminine dans le sarcolemme, la neurexine au niveau du cerveau ou l'agrine au niveau de la jonction neuromusculaire [5]. Michele *et al.* ont montré un lien évident entre un défaut de glycosylation de l' $\alpha$ -DG et l'altération de la migration neuronale ou le développement d'une dystrophie musculaire [6]. Le déficit spécifique de O-mannosylation à l'origine de ce groupe de maladies peut être mis en évidence par *Western blot* ou par immunohistochimie à partir d'une biopsie musculaire des patients, à l'aide d'anticorps spécifiques.

Ces dernières années, la découverte de nouveaux gènes en lien avec les  $\alpha$ -DGpathies a conduit à reconsidérer la structure des chaînes O-mannosylées de l' $\alpha$ -DG. Ainsi, à côté de la structure initialement décrite M1, Yoshida-Moriguchi *et al.* [7] ont proposé en 2013, l'existence de deux autres structures glycaniques (=core), M2 et M3 (*Figures 1A, 1B, 1C*). Très récemment, la structure M3 a pu ainsi être complétée avec la description d'une séquence répétée de deux sucres (résidus xyloyles et glucuronyles) nommée « matriglycan » (*Figure 1E*) [8, 9].

Ces découvertes ont permis de compléter le lien entre l'ensemble des gènes identifiés à ce jour et les  $\alpha$ -DGpathies.

## Gènes associés aux alpha-dystroglycanopathies

Aujourd'hui, 18 gènes (*Tableau 1*) codant différents types de protéines sont impliqués dans les différentes formes cliniques d' $\alpha$ -DGpathies.



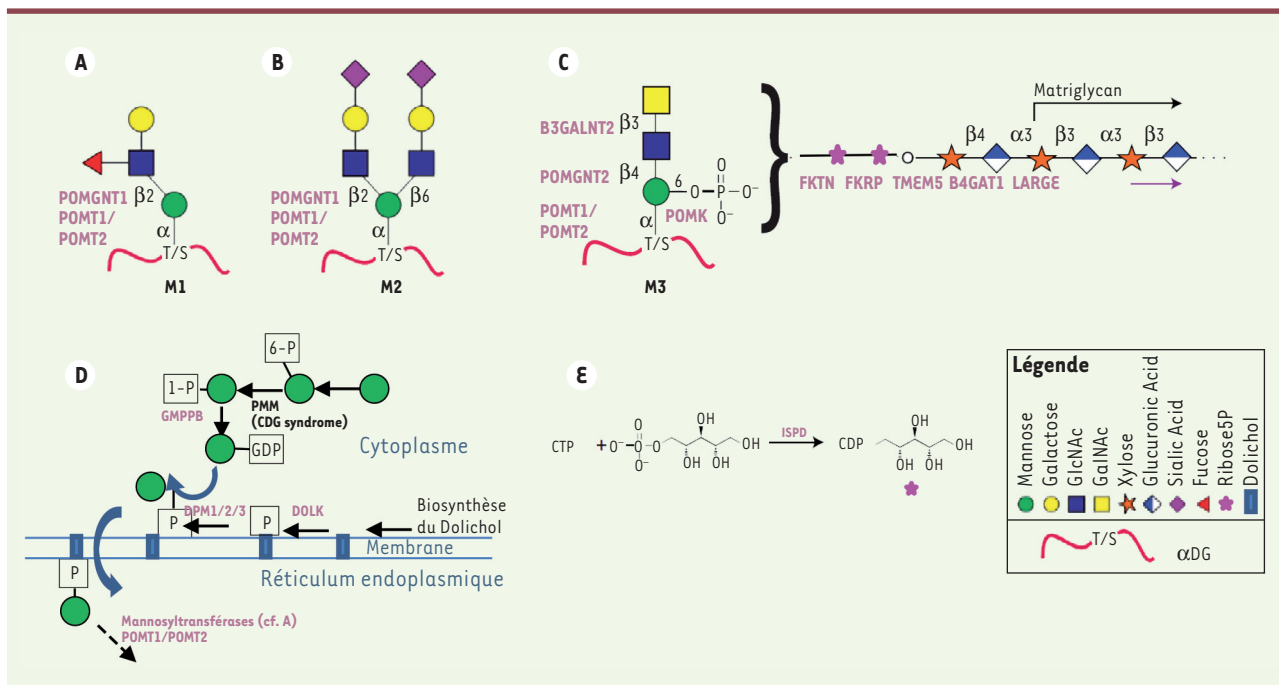
<sup>1</sup> AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Service de Biochimie, 75018 Paris, France.

<sup>2</sup> AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Département de Génétique, 75018 Paris, France.

<sup>3</sup> Inserm U733, Faculté Bichat, 75018 Paris, France.

<sup>4</sup> Université Paris Descartes, 75006 Paris, France.

[celine.bouchet@aphp.fr](mailto:celine.bouchet@aphp.fr)



**Figure 1. La O-mannosylation de l'α-DG. A-B-C.** Structure des cores M1, M2, M3. Les sucres sont indiqués par un symbole coloré suivant les règles de représentation conventionnelle [57]; les enzymes impliquées dans chacune des étapes de la synthèse de ces chaînes O-mannosylées sont indiquées en violet. **D-E.** Synthèse des sucres activés. **D.** Synthèse du Dol P-Man. **E.** Synthèse du ribose 5-P (schéma adapté de Praissman *et al.* [9]).

Dans ce groupe de pathologies, il n'existe aucune corrélation phénotype/génotype stricte : un même gène peut être incriminé dans des formes cliniques plus ou moins sévères. Le type de mutation, ainsi que l'association des mutations entre elles, sont à prendre en compte dans la sévérité de l'atteinte clinique des patients.

Selon le gène impliqué, les α-DGpathies sont réparties en deux catégories, primaires et secondaires. Des mutations du gène *DAG1* qui code la partie protéique du dystroglycan (sous-unités α et β) définissent l'α-DGpathie primaire ; seulement quelques patients sont rapportés à ce jour [10, 11]. Les α-DGpathies secondaires sont donc très majoritaires. Elles sont liées à des mutations sur des gènes intervenant dans la glycosylation de type O-mannosylation de l'α-DG.

### Gènes impliqués dans la synthèse des cores M1 /M2 /M3

Les protéines POMT1 et POMT2, codées respectivement par les gènes *POMT1* et *POMT2*, forment un complexe enzymatique (*Protein O-Mannosyl Transferase*) catalysant le transfert d'un résidu mannose d'un Dol-P-Man sur un site de O-glycosylation (sérine ou thréonine) de la chaîne peptidique de α-DG. [12].

Ces gènes impliqués dans la première étape de la synthèse des chaînes O-mannosylées sont souvent identifiés dans les formes sévères d'α-DGpathies [13, 14]. Ils sont mis en cause dans près de la moitié des cas fœtaux [2]. Toutefois, ils ont également été identifiés, notamment *POMT2*, dans des formes moins sévères de type CMD [15] ou même LGMD [14, 16].

Les gènes *POMGNT1* et *GTDC2* codent respectivement les Protein O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférases 1 et 2 (*POMGNT1* et *POMGNT2*)

impliquées dans l'ajout d'un résidu N-acétylglucosaminyl par liaison β1-2 pour *POMGNT1* dans le *cis*-Golgi (cores M1 et M2 ; *Figures 1A* et *1B*) [17] ou par liaison β1-4 dans le réticulum endoplasmique pour *POMGNT2* (core M3 ; *Figure 1C*) [7]. Le gène *POMGNT1* est le gène historique des MEBD identifié initialement dans la population finlandaise [18]. Il est également impliqué dans des cas de LISII fœtale [2]. Le gène *GTDC2* est, pour sa part, impliqué dans des formes de LISII sévères, dans des cas de WWS post-natal ou des formes moins sévères de LGMD [19].

Enfin, un cinquième gène, *B3GALNT2*, code une glycosyltransférase du réticulum endoplasmique. Cette enzyme fixe un résidu N-acétylglucosaminyl via une liaison β-1,3 sur le résidu N-acétylglucosaminyl du core M3 [7]. À ce jour, moins d'une dizaine de patients CMD, tous avec atteinte neurologique [20, 21], et une dizaine de fœtus (données personnelles) ont été diagnostiqués comme porteurs de mutations sur ce gène.

### Gènes impliqués dans la synthèse du « matriglycan »

Les gènes *LARGE*, *B4GAT1* et *TMEM5* jouent un rôle dans la synthèse du matriglycan (*Figure 1C*). Le gène *TMEM5* code une xylosyltransférase alors que le gène *B4GAT1* code une β1-4 glucuronyltransférase. La protéine *LARGE* a une double activité xylosyl- et glucuronyl-transférase [22] et son action n'est possible qu'après intervention des transférases codées par *TMEM5* et *B4GAT1* [23].

Gène	Protéine	Localisation	Fonction	OMIM
<i>DAG1</i>	Dystroglycan (sous-unités $\alpha$ et $\beta$ )	Membrane plasmique		OMIM 128239
<i>POMT1</i>	O-mannosyltransférase 1	Réticulum endoplasmique	Synthèse des cores M1, M2, M3	OMIM 607423
<i>POMT2</i>	O-mannosyltransférase 2			OMIM 607439
<i>POMGNT1</i>	O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférase 1	Appareil de Golgi	Synthèse des cores M1, M2	OMIM 606822
<i>GTDC2 (=POMGNT2)</i>	O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférase 2	Réticulum endoplasmique	Synthèse du core M3	OMIM 614828
<i>B3GALNT2</i>	N-acétylgalactosaminyltransférase			OMIM 610194
<i>LARGE</i>	$\beta$ 1-3 glucuronyltransférase et xylosyltransférase			OMIM 603590
<i>B4GAT1 (=B3GNT1)</i>	$\beta$ 1-4 glucuronyltransférase	Appareil de Golgi	Synthèse du matriglycan	OMIM 605517
<i>TMEM5</i>	Xylosyltransférase			OMIM 605862
<i>SGK196 (=POMK)</i>	Protéine O-mannosyl kinase	Réticulum endoplasmique		OMIM 605862
<i>FKTN</i>	Ribitol5-phosphate transférase		Liaison entre matriglycan et core M3	OMIM 607440
<i>FKRP</i>	Ribitol5-phosphate transférase	Appareil de Golgi		OMIM 606596
<i>ISPD</i>	<i>Isoprenoid Synthase Domain-containing Protein</i> (synthèse du ribitol5-phosphate)			OMIM 614631
<i>DPM1</i>				OMIM 603503
<i>DPM2</i>	DolP-Man synthase			OMIM 603564
<i>DPM3</i>		Cytoplasme	Métabolisme du mannose et du dolichol	OMIM 605951
<i>DOLK</i>	Dolichokinase			OMIM 610746
<i>GMPPB</i>	GDP-mannose pyrophosphorylase, sous-unité $\beta$			OMIM 615320

**Tableau 1. Liste des gènes impliqués dans les  $\alpha$ -DGpathies à ce jour.**

Cette structure de sucres répétés assure le lien entre l' $\alpha$ -DG et les domaines G-Laminine et elle est essentielle au rôle de l' $\alpha$ -DG [24,25]. Il semblerait que LARGE puisse réguler la synthèse des chaînes glycanes ; des études proposent même un rôle thérapeutique possible pour cette enzyme [26].

Des mutations sur les gènes *LARGE*, *B4GAT1* et *TMEM5* ont été identifiées chez un nombre restreint de patients ; une quinzaine de patients pour *LARGE* et *TMEM5* avec des formes cliniques variables (formes fœtales [27,28], WWS, CMD ou LGMD [29-34]). À ce jour, seulement deux familles WWS [35,36] ont été identifiées en lien avec des mutations sur le gène *B4GAT1*.

#### Gènes impliqués dans la liaison entre le « matriglycan » et le core M3

La nature exacte de la liaison matriglycan/core M3 est encore à préciser, mais les éléments suivants ont été confirmés.

Le gène *SGK196* (= *POMK*) code une O-mannosyl kinase qui fixe un phosphore (en position 6) sur le mannose du core M3 [7]. La syn-

thèse du matriglycan n'est possible qu'après cette phosphorylation spécifique du core M3. Des mutations du gène *SGK196* ont été recherchées et identifiées suite à l'identification du rôle de cette protéine dans la synthèse des chaînes O-mannosylées. Ce gène semble être impliqué dans les différentes formes cliniques d' $\alpha$ -DGpathies (formes fœtales LISII et des WWS aux LGMD) [7, 37, 38].

L'identification récente de la présence de deux sucres de type ribitol 5-phosphate en amont du matriglycan résultant de l'action des protéines codées par les gènes *FKRP* et *FKTN* [9]. La fonction de ces deux protéines est restée longtemps inconnue même si le lien entre *FKRP*, *FKTN* et  $\alpha$ -DGpathies était avéré depuis plus de 10 ans. *FKRP* et *FKTN* sont en fait deux ribitol-phosphate transférases qui permettent le transfert des deux résidus ribityle à partir de CDP-ribitol sur la chaîne M3, débutant ainsi le matriglycan.



Le gène *FKTN* (*fukutin*) a été initialement identifié dans la population japonaise au siècle dernier. L'insertion d'un rétrotransposon de 3 kb dans la région 3'UTR est responsable du syndrome de Fukuyama (FCMD), représentant la deuxième cause de dystrophie musculaire au Japon [39]. Cette mutation fondatrice explique le nombre de cas importants au Japon. Aujourd'hui, d'autres mutations ont été identifiées un peu partout dans le monde et sont responsables de CMD ou de LGMD avec atteinte cardiaque possible [14, 33, 40].

Le gène *FKRP* (*fukutin related protein*) a été identifié dans les  $\alpha$ -DGpathies en 2001 [41]. C'est aujourd'hui le gène le plus fréquent dans les  $\alpha$ -DGpathies post-natales, notamment du fait de la présence d'une mutation fréquente dans la population (c.826C>A ; p.Leu276Ile) [41, 42] qui, à l'état homozygote, est associée aux LGMD2I (faiblesse musculaire proximale, hypertrophie des mollets et de la langue). Les autres combinaisons de mutations sont associées à d'autres types de LGMD2 ou à des phénotypes plus sévères de type CMD, MEED, etc. [43, 44].

Récemment, il a été montré que la synthèse du CDP-Ribitol (*Figure 1E*), substrat pour *FKRP* et *FKTN*, est catalysée par une enzyme codée par le gène *ISPD* [9, 45]. Ce gène avait été identifié par différentes équipes dès 2013, à partir d'études sur des patients LISII [28] ou WWS [46, 47]. Des mutations du gène *ISPD* avaient ensuite également été identifiées chez des patients avec une clinique moins sévère, parfois sans atteinte neurologique, à l'image de ce qui est constaté pour les patients *FKRP*. La relation entre *ISPD* et la synthèse des chaînes O-mannosylées n'avait pu être démontrée à l'époque malgré le nombre de cas d' $\alpha$ -DGpathies porteurs de mutations sur le gène *ISPD*. La compréhension de la fonction d'*ISPD* amène à évoquer une possible supplémentation en produit de la réaction défaillante comme une voie thérapeutique future.

### Gènes intervenant dans le métabolisme du mannose

Certains patients avec  $\alpha$ -DGpathies sont porteurs de mutations sur des gènes intervenant dans le métabolisme du mannose, plus précisément dans la synthèse du dolichol P-mannose (Dol-P-Man), substrat pour les mannosyltransférases *POMT1* et *POMT2*. Dol-P-Man est synthétisé par le complexe Dol-P-Man synthase formé par les enzymes *DPM1*, *DPM2* et *DPM3* (codées par les gènes *DPM1*, *DPM2*, *DPM3*) après phosphorylation du dolichol par une dolichol-kinase codée par le gène *DOLK* [48] (*Figure 1D*).

Ces gènes étaient, jusqu'à peu, associés uniquement à des patients CDG (*Congenital Disorder of Glycosylation*) dont la physiopathologie est liée à des anomalies de la N-Glycosylation.

Récemment, leur implication a aussi été montrée dans les anomalies de O-mannosylation suite à l'identification de patients avec un déficit en  $\alpha$ -DG et une atteinte musculaire (mutation du gène *DPM2* chez un patient avec une dystrophie musculaire [49] ; mutation des gènes *DOLK* [50] ou *DPM1* [51] chez des patients avec cardiomyopathie dilatée ; mutation du gène *DPM3* chez un patient présentant une clinique mixte dystrophie musculaire et CDG [52]).

L'étape commune de synthèse des sucres activés nécessaires à la synthèse des chaînes N- ou O- glycanes, dont le Dol P-Man permet

de comprendre le lien entre CDG et  $\alpha$ -DGpathies, deux groupes de pathologies associées à des anomalies de glycosylation.

Le dernier gène connu impliqué dans les  $\alpha$ -DGpathies est le gène *GMPPB* dont la protéine participe à la synthèse du GDP-Man à partir de GTP et Man-1-phosphate (*Figure 1D*) [53]. Le GDP-Man est à l'origine du Dol P-Man, substrat des mannosyltransférases qui vont initier la synthèse des cores M1, M2 et M3. Une dizaine de patients CMD ou LGMD [54, 55] porteurs de mutations sur ce gène ont été rapportés à ce jour. Alors que ce gène est impliqué dans la synthèse du GDP-Man, et donc du Dol P-Man, de la même manière que *DPM1*, *DPM2* et *DPM3*, aucun patient ayant une présentation clinique de type CDG n'a été décrit comme porteur de mutations sur *GMPPB*.

### Profil moléculaire des $\alpha$ -DGpathies en France

En France, le nombre de patients porteurs de mutations sur *FKRP* est du même ordre de grandeur que celui des patients porteurs de mutations sur tous les autres gènes associés aux  $\alpha$ -DGpathies.

Dans la population fœtale LISII, les gènes *POMT1*, *POMT2*, *TMEM5* et *POMGNT1* sont les plus fréquemment impliqués. Chez les sujets porteurs de dystrophies musculaires, les gènes mutés sont le plus souvent *FKRP*, *POMGNT1*, *POMT1* et *POMT2* chez les enfants, et majoritairement *FKRP* chez les adultes (données personnelles).

### Gènes candidats

A ce jour, l'étude des gènes impliqués n'a pas permis d'identifier de mutations chez un certain nombre de patients avec une  $\alpha$ -DGpathie. Il est possible que d'autres protéines/gènes intervenant dans la synthèse des chaînes O-mannosylées soient identifiées ultérieurement. L'un pourrait être le gène *LARGE2* qui agirait conjointement avec *LARGE* [22, 56]. Tout comme le gène *GnT-Vb* codant une O-mannosyl N-acétylglucosaminyltransférase spécifiquement exprimée au niveau du cerveau et impliquée dans la synthèse de la forme bi-antennée du core M2.

Toutefois, de notre expérience actuelle, le diagnostic moléculaire des LISII fœtales est désormais systématiquement posé par l'identification de mutations sur l'un des 18 gènes répertoriés dans les  $\alpha$ -DGpathies, laissant supposer que peu de nouveaux gènes majeurs seront identifiés dans les formes sévères d' $\alpha$ -DGpathies à l'avenir. Un certain nombre d' $\alpha$ -DGpathies moins sévères restent encore néanmoins sans gène identifié.

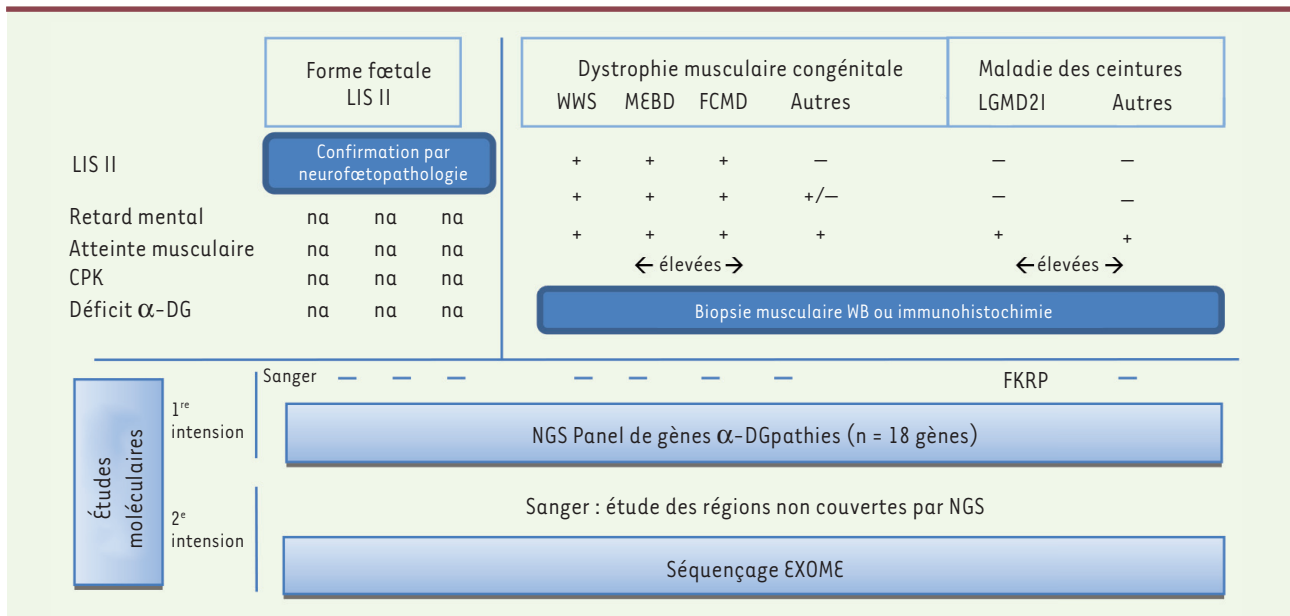


Figure 2. Stratégie de diagnostic moléculaire des α-DGpathies.

## Conclusion

Historiquement, seulement six gènes étaient liés à la glycosylation de l'α-DG (trois codant des glycosyltransférases : *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1* et trois codant des protéines dont le rôle est longtemps resté inconnu : *LARGE*, *FKRP* et *FKTN*). L'exploration de ces six gènes ne permettait pas d'expliquer l'ensemble des cas de déficit en α-DG, d'où le fait qu'un certain nombre de patients sont longtemps restés sans diagnostic moléculaire. Il a fallu attendre l'essor de nouvelles technologies de séquençage haut débit (NGS) et notamment le développement de l'« exome » (séquençage de l'ensemble des régions codantes du génome) pour passer à une nouvelle étape dans la connaissance de ces pathologies. En effet, à partir de 2012, l'identification de nouveaux gènes a permis de décrire l'existence de nouvelles structures de chaînes O-mannosylées portées par l'α-DG, et, par conséquent de nouvelles voies de synthèse de ces chaînes glycanes.

Du fait de la grande hétérogénéité clinique et génotypique des α-DGpathies, les patients avec une anomalie de l'α-DG musculaire sont de parfaits candidats pour une exploration moléculaire par NGS via des panels ciblés comportant l'ensemble des gènes impliqués dans la O-mannosylation de l'α-DG. La Figure 2 résume la stratégie diagnostique actuellement suivie. Toutefois, si le déploiement de l'exome a indéniablement permis d'améliorer l'efficacité du diagnostic moléculaire des α-DGpathies, un des enjeux des prochaines années sera de ne pas perdre l'expertise acquise dans ce domaine particulier du métabolisme, comme pourrait le faire craindre la multiplication des panels généralistes de séquençage NGS. ♦

## Genes of alpha-dystroglycanopathies in 2016

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

## RÉFÉRENCES

- Godfrey C, Foley AR, Clement E, et al. Dystroglycanopathies: coming into focus. *Curr Opin Genet Dev* 2011 ; 21 : 278-85.
- Devisme L, Bouchet C, Gonzales M, et al. Cobblestone lissencephaly: neuropathological subtypes and correlations with genes of dystroglycanopathies. *Brain* 2012 ; 135 : 469-82.
- Stalnaker SH, Aoki K, Lim JM, et al. Glycomic analyses of mouse models of congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 21180-90.
- Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan: an extracellular matrix receptor linked to the cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol* 1996 ; 8 : 625-31.
- Barresi R, Campbell KP. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 199-207.
- Michele DE, Barresi R, Kanagawa M, et al. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature* 2002 ; 418 : 417-22.
- Yoshida-Moriguchi T, Willer T, Anderson ME, et al. SGK196 is a glycosylation-specific O-mannose kinase required for dystroglycan function. *Science* 2013 ; 341 : 896-9.
- Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, et al. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep* 2016 ; 14 : 2209-23.
- Praissman JL, Willer T, Sheikh MO, et al. The functional O-mannose glycan on alpha-dystroglycan contains a phospho-ribitol primed for matriglycan addition. *Elife* 2016 ; 5 : 14473.
- Geis T, Marquard K, Rodl T, et al. Homozygous dystroglycan mutation associated with a novel muscle-eye-brain disease-like phenotype with multicystic leucodystrophy. *Neurogenetics* 2013 ; 14 : 205-13.
- Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al. A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 939-46.
- Manya H, Chiba A, Yoshida A, et al. Demonstration of mammalian protein O-mannosyltransferase activity: coexpression of POMT1 and POMT2 required for enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 500-5.
- Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 1033-43.



## RÉFÉRENCES

14. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007 ; 130 : 2725-35.
15. Yanagisawa A, Bouchet C, Quijano-Roy S, et al. POMT2 intragenic deletions and splicing abnormalities causing congenital muscular dystrophy with mental retardation. *Eur J Med Genet* 2009 ; 52 : 201-6.
16. Balci B, Uyanik G, Dincer P, et al. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromuscul Disord* 2005 ; 15 : 271-5.
17. Yoshida A, Kobayashi K, Many H, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001 ; 1 : 717-24.
18. Santavuori P, Somer H, Sainio K, et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989 ; 11 : 147-53.
19. Manzini MC, Tambunan DE, Hill RS, et al. Exome sequencing and functional validation in zebrafish identify GTDC2 mutations as a cause of Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 541-7.
20. Hedberg C, Oldfors A, Darin N. B3GALNT2 is a gene associated with congenital muscular dystrophy with brain malformations. *Eur J Hum Genet* 2014 ; 22 : 707-10.
21. Stevens E, Carss KJ, Cirak S, et al. Mutations in B3GALNT2 cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 354-65.
22. Inamori K, Hara Y, Willer T, et al. Xylosyl- and glucuronyltransferase functions of LARGE in alpha-dystroglycan modification are conserved in LARGE2. *Glycobiology* 2013 ; 23 : 295-302.
23. Willer T, Inamori K, Venzke D, et al. The glucuronyltransferase B4GAT1 is required for initiation of LARGE-mediated alpha-dystroglycan functional glycosylation. *Elife* 2014 ; 3 : e14473.
24. Inamori K, Yoshida-Moriguchi T, Hara Y, et al. Dystroglycan function requires xylosyl- and glucuronyltransferase activities of LARGE. *Science* 2012 ; 335 : 93-6.
25. Yoshida-Moriguchi T, Yu L, Stalnakier SH, et al. O-mannosyl phosphorylation of alpha-dystroglycan is required for laminin binding. *Science* 2010 ; 327 : 88-92.
26. Hildyard JC, Lacey E, Booler H, et al. Transgenic rescue of the LARGE<sup>em</sup> mouse: a LARGE therapeutic window? *PLoS One* 2016 ; 11 : e0159853.
27. Vuillaumier-Barrot S, Bouchet-Seraphin C, Chelbi M, et al. Intragenic rearrangements in LARGE and POMGNT1 genes in severe dystroglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2011 ; 21 : 782-90.
28. Vuillaumier-Barrot S, Bouchet-Seraphin C, Chelbi M, et al. Identification of mutations in TMEM5 and ISPD as a cause of severe cobblestone lissencephaly. *Am J Hum Genet* 2012 ; 91 : 1135-43.
29. Astrea G, Pezzini I, Picillo E, et al. TMEM5-associated dystroglycanopathy presenting with CMD and mild limb-girdle muscle involvement. *Neuromuscul Disord* 2016 ; 26 : 459-61.
30. Clarke NF, Maugey S, Vandebrouck A, et al. Congenital muscular dystrophy type 1D (MDC1D) due to a large intragenic insertion/deletion, involving intron 10 of the LARGE gene. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 : 452-7.
31. Longman C, Brockington M, Torelli S, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 2853-61.
32. Meilleur KG, Zukosky K, Medne L, et al. Clinical, pathologic, and mutational spectrum of dystroglycanopathy caused by LARGE mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014 ; 73 : 425-41.
33. Mercuri E, Messina S, Bruno C, et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: a population study. *Neurology* 2009 ; 72 : 1802-9.
34. Van Reeuwijk J, Grewal PK, Salih MA, et al. Intragenic deletion in the LARGE gene causes Walker-Warburg syndrome. *Hum Genet* 2007 ; 121 : 685-90.
35. Buysse K, Riemersma M, Powell G, et al. Missense mutations in beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (B3GNT1) cause Walker-Warburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 : 1746-54.
36. Shaheen R, Faqeih E, Ansari S, et al. A truncating mutation in B3GNT1 causes severe Walker-Warburg syndrome. *Neurogenetics* 2013 ; 14 : 243-5.
37. Di Costanzo S, Balasubramanian A, Pond HL, et al. POMK mutations disrupt muscle development leading to a spectrum of neuromuscular presentations. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 5781-92.
38. von Renesse A, Petkova MV, Lutzkendorf S, et al. POMK mutation in a family with congenital muscular dystrophy with merosin deficiency, hypomyelination, mild hearing deficit and intellectual disability. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 275-82.
39. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposon insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998 ; 394 : 388-92.
40. Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C, et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2009 ; 19 : 182-8.
41. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2851-9.
42. Walter MC, Petersen JA, Stucka R, et al. FKRP (826C>A) frequently causes limb-girdle muscular dystrophy in German patients. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e50.
43. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C, et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e61.
44. Van Reeuwijk J, Olderde-Berends MJ, Van den Elzen C, et al. A homozygous FKRP start codon mutation is associated with Walker-Warburg syndrome, the severe end of the clinical spectrum. *Clin Genet* 2010 ; 78 : 275-81.
45. Gerin I, Ury B, Breloy I, et al. ISPD produces CDP-ribitol used by FKTN and FKRP to transfer ribitol phosphate onto alpha-dystroglycan. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 11534.
46. Roscioli T, Kamsteeg EJ, Buysse K, et al. Mutations in ISPD cause Walker-Warburg syndrome and defective glycosylation of alpha-dystroglycan. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 581-5.
47. Willer T, Lee H, Lommel M, et al. ISPD loss-of-function mutations disrupt dystroglycan O-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 575-80.
48. Maeda Y, Kinoshita T. Dolichol-phosphate mannose synthase: structure, function and regulation. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1780 : 861-8.
49. Barone R, Aiello C, Race V, et al. DPM2-CDG: a muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol* 2012 ; 72 : 550-8.
50. Lefeber DJ, de Brouwer AP, Morava E, et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to DOLK mutations results from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PLoS Genet* 2011 ; 7 : e1002427.
51. Yang AC, Ng BG, Moore SA, et al. Congenital disorder of glycosylation due to DPM1 mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol Genet Metab* 2013 ; 110 : 345-51.
52. Lefeber DJ, Schonberger J, Morava E, et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase subunit DPM3 bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85 : 76-86.
53. Ning B, Elbein AD. Cloning, expression and characterization of the pig liver GDP-mannose pyrophosphorylase. Evidence that GDP-mannose and GDP-Glc pyrophosphorylases are different proteins. *Eur J Biochem* 2000 ; 267 : 6866-74.
54. Carss KJ, Stevens E, Foley AR, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2013 ; 93 : 29-41.
55. Raphael AR, Couthouis J, Sakamuri S, et al. Congenital muscular dystrophy and generalized epilepsy caused by GMPBP mutations. *Brain Res* 2014 ; 1575 : 66-71.
56. Inamori KI, Beedle AM, de Bernabe DB, et al. LARGE2-dependent glycosylation confers laminin-binding ability on proteoglycans. *Glycobiology* July 22, 2016. doi: 10.1093/glycob/cww075.
57. Varki A. Essentials of glycobiology. *Glycobiology* 2015 ; 25 : 1323-4.

## TIRÉS À PART

C. Bouchet-Seraphin



Retrouvez toutes les actualités de la myologie  
sur le nouveau site de la Société Française de Myologie

[www.sfmyologie.org](http://www.sfmyologie.org)

