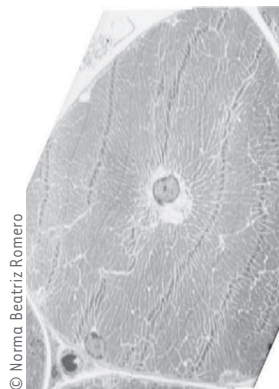


La myopathie centronucléaire liée au gène de la dynamine 2

Marc Bitoun

► La myopathie centronucléaire autosomique dominante (AD-CNM) est une myopathie congénitale rare caractérisée par une faiblesse musculaire et par la présence de noyaux centraux dans les fibres musculaires en absence de tout processus de régénération. L'AD-CNM est due à des mutations du gène *DNM2* codant la dynamine 2 (DNM2), une volumineuse GTPase impliquée dans le trafic membranaire intracellulaire et un régulateur des cytosquelettes d'actine et de microtubules. Les mutations de la *DNM2* sont associées à un large éventail clinique allant de formes sévères néonatales à des formes moins graves à début plus tardif. La signature histopathologique inclut une centralisation nucléaire, une prédominance et une atrophie des fibres lentes, ainsi que des travées sarcoplasmiques en rayons de roue. Pour expliquer la dysfonction musculaire, plusieurs mécanismes physiopathologiques affectant des étapes clés de l'homéostasie musculaire ont été identifiés. Ils incluent des défauts du couplage excitation-contraction, de la régénération musculaire, des mitochondries ou de l'autophagie. Plusieurs approches thérapeutiques sont en développement, en particulier la modulation de l'expression de la *DNM2* pan-allélique ou ne ciblant que l'allèle muté, ouvrant ainsi la porte à des essais cliniques dans cette pathologie. ◀



© Norma Beatriz Romero

Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, UMRS974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France. marc.bitoun@inserm.fr

et collaborateurs [1] qui l'ont nommée initialement myopathie myotubulaire en référence à la présence de noyaux centraux comme observé au stade de développement embryonnaire du muscle. Par la suite, trois formes distinctes de CNM ont été identifiées lesquelles correspondent à trois modes différents de transmission génétique. La forme récessive liée au chromosome X (également appelée myopathie myotubulaire, XLMTM) se caractérise par une hypotonie sévère et une faiblesse musculaire généralisée à la naissance. L'issue est souvent fatale dans les premières années de vie du fait de l'insuffisance respiratoire. Le gène *MTM1* responsable de la XLMTM code la myotubularine (MTM1), une phosphoinositide phosphatase clé du métabolisme des phosphoinositides et du trafic membranaire [2, 3]. Les formes autosomiques sont quant à elles associées à un éventail clinique plus large allant de formes néonatales sévères à des formes tardives moins sévères. La CNM autosomique dominante (AD-CNM) est due à des mutations dans le gène *DNM2* codant la dynamine 2 (DNM2), une protéine principalement impliquée dans l'endocytose et le trafic membranaire intracellulaire. Des mutations dans le gène *BINI* codant l'amphiphysine 2 (BIN1), un partenaire de la *DNM2* dans l'endocytose, ont été initialement décrites dans des familles atteintes de la forme autosomique récessive [4] mais également dans la forme dominante [5]. Beaucoup plus rarement, des mutations dans les gènes *MTMR14* [6], *RYR1* [7,8], *SPEG* [9] et *TTN* [10] ont été rapportées chez des patients avec un diagnostic compatible avec une CNM. La prévalence avant 18 ans a été estimée à moins de 1 sur 100 000, avec une contribution différente en fonction du gène incriminé : *MTM1* (45 %), *DNM2* (15 %), *RYR1* (10-15 %) et *BINI* (< 5%) [11]. Environ 20 % des patients resteraient encore sans diagnostic moléculaire.

Les myopathies centronucléaires (CNM) appartiennent au groupe des myopathies congénitales et sont caractérisées par l'incidence élevée de noyaux anormalement placés au centre des fibres musculaires, et ce en l'absence de tout processus de régénération. Ces maladies neuromusculaires ont été décrites pour la première fois en 1966 par Spiro

Vignette : Microscopie électronique d'une fibre musculaire d'un patient atteint de CNM autosomique dominante où on l'observe la centralisation nucléaire.



La myopathie centronucléaire liée au gène codant la dynamine 2

Plusieurs phénotypes cliniques associés aux mutations de la DNM2 ont été rapportés chez les patients AD-CNM. Ils vont de formes légères chez l'adulte à des formes sévères néonatales. Le phénotype classique correspond cliniquement aux formes légères et tardives de l'enfance ou de l'adulte dans lesquelles les premières mutations de la DNM2 ont été identifiées [12]. En général, après une grossesse et un accouchement sans particularités, les acquisitions motrices sont typiquement retardées, en particulier la marche puis la montée des escaliers et la course. La faiblesse des muscles squelettiques touche principalement les muscles du visage et des membres, l'atteinte étant souvent plus prononcée dans les muscles distaux que dans les muscles proximaux [13, 14]. La faiblesse musculaire est lentement progressive et une perte d'autonomie peut survenir après la cinquantaine. L'association avec un ptosis et une ophtalmoplégie est fréquente, ainsi que des rétractions du tendon d'Achille et une diminution des réflexes tendineux. Chez la grande majorité des patients, les fonctions respiratoire et cardiaque sont préservées.

Les mutations de la DNM2 causent aussi des formes sporadiques de CNM sévère à début néonatal [15]. Les enfants présentent généralement un déficit musculaire généralisé, une hypotonie, un visage plus ou moins atone avec béance buccale, un ptosis et une ophtalmoplégie. Des rétractions du tendon d'Achille, une scoliose, une ouverture réduite de la mâchoire, une atrophie prononcée des mollets peuvent compléter le tableau clinique, à l'exception de toute atteinte cardiaque [15,16]. La faiblesse musculaire est au premier plan dans les membres inférieurs où les muscles distaux sont plus sévèrement affectés que les muscles proximaux. L'évolution peut être fatale [17] ou lentement progressive [16, 18] avec parfois le développement d'un syndrome respiratoire restrictif à un âge plus avancé [15, 18]. Entre la CNM tardive à évolution lente et la forme néonatale plus sévère, les mutations de la DNM2 conduisent aussi à des formes intermédiaires comme des phénotypes plus tardifs que les formes néonatales, mais plus sévères et avec une progression plus rapide qu'observé dans la forme tardive [19].

Les biopsies musculaires des patients présentent trois caractéristiques morphologiques : 1) une disposition radiale des travées sarcoplasmiques conférant l'aspect dit « en rayons de roue » par les techniques histo-chimiques oxydatives (Figure 1A), 2) une centralisation nucléaire, et 3) une prédominance et une hypotrophie des fibres musculaires de type I. Cette triade histopathologique a été presque exclusivement trouvée dans la CNM associée à la DNM2. Les coupes longitudinales révèlent des chaînes de noyaux situées au centre des fibres. Cependant, chez les jeunes enfants, cette association caractéristique peut être absente ou quantitativement moins importante [15]. Une augmentation du tissu interstitiel peut être présente mais sans nécrose ni régénération associées.

Dynamine 2, mutations et physiopathologie

La dynamine 2 est une GTPase de haut poids moléculaire (Figure 1B) [20] composée de : 1) un domaine GTPase responsable de l'hydrolyse

du GTP, 2) un domaine central (*middle domain*) impliqué dans l'auto-assemblage de la DNM2 et dans le changement de conformation induit par l'hydrolyse du GTP, 3) un domaine d'homologie à la pleckstrine (PH) interagissant avec les phosphoinositides membranaires, en particulier le phosphoinositide 4,5-bisphosphate, 4) un domaine effecteur de GTPase (GED) participant à l'auto-assemblage de la DNM2 et agissant comme un activateur de GTPase, et 5) un domaine riche en proline (PRD) contenant plusieurs motifs SH3 d'interaction protéine-protéine [21]. La DNM2 s'oligomérisise en spirale au cou de vésicules membranaires naissantes pour permettre la scission de la membrane et la libération des vésicules. Au niveau de la membrane plasmique, la DNM2 est ainsi impliquée dans l'endocytose dépendante et indépendante de la clathrine. La DNM2 joue ce rôle également dans la formation de vésicules à partir de compartiments intracellulaires. Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence le rôle de la DNM2 comme régulateur des cytosquelettes d'actine et de microtubules [20].

C'est en 2005 que les premières mutations dominantes du gène *DNM2* ont été identifiées, d'abord dans une variante de maladie de Charcot-Marie-Tooth [22] puis dans la CNM autosomique dominante (AD-CNM) quelques mois plus tard [12]. Depuis, le spectre des mutations de la DNM2 s'est étendu à 35 mutations dominantes pour la CNM (Figure 1B) et 10 pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Par ailleurs, une mutation de la DNM2 (p.Arg719Trp) a été décrite dans la paraplégie spastique héréditaire autosomique dominante [23] ainsi qu'une mutation homozygote (p.Phe379Val) dans un syndrome congénital léthal [24]. Un niveau normal de DNM2 est mesuré dans les cellules et les muscles de patients AD-CNM [12, 24-26] et les souris n'exprimant que 50 % de dynamine 2 (souris *knock-out* hétérozygotes) ne développent pas de phénotype évident [27]. Ces résultats montrent d'une part que les protéines mutées sont stables et normalement exprimées, et d'autre part que les mutations de la DNM2 ne sont pas associées à une haploinsuffisance. De plus, la surexpression de DNM2 dans le muscle de souris entraîne un phénotype mimant une CNM causée par la surexpression de protéines mutées [28]. Des protéines mutantes purifiées présentent une plus grande capacité à s'auto-assembler et une augmentation de l'activité GTPase basale [29, 30] en accord avec un effet gain de fonction des mutations. Par ailleurs, les mutations de la DNM2 peuvent conduire à une oligomérisation aberrante de la DNM2 à des sites cellulaires anormaux, ou empêcher le désassemblage de l'hélice de DNM2 après hydrolyse du GTP, suggérant l'existence d'un effet dominant négatif pour ces mutations [29, 31, 32].

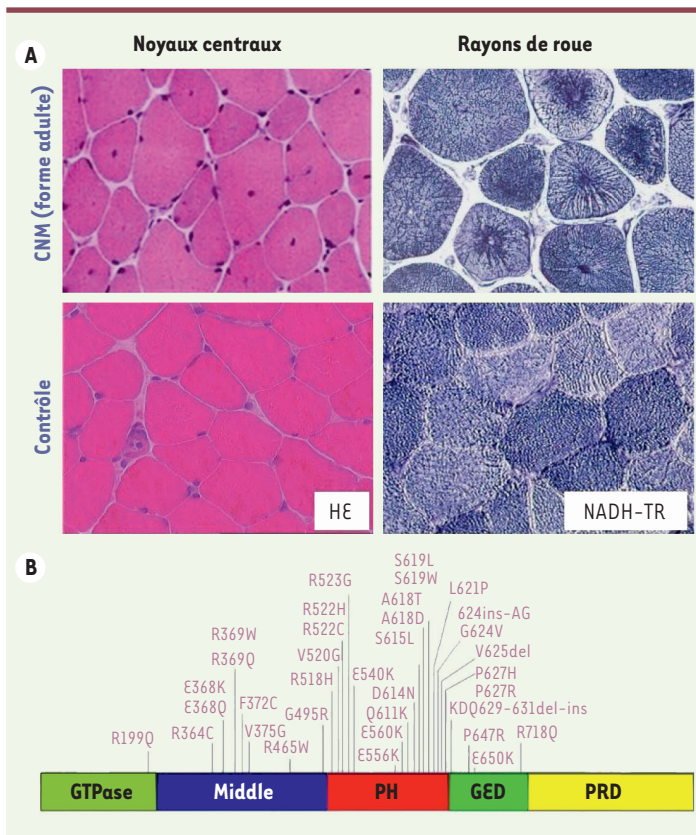


Figure 1. Caractéristiques histopathologiques et mutations de la DNM2 dans la myopathie centronucléaire autosomique dominante. **A.** Caractéristiques histopathologiques de biopsies musculaires de patients adultes. Coloration histochemique représentative des muscles deltoïdes de patients et de témoins sains. HE : Hématoxyline-éosine. NADH-TR : Nicotinamide adénine dinucléotide-tétrazolium réductase. **B.** Représentation des 5 domaines protéiques de la DNM2 et des 35 mutations causant la CNM. PH : *Pleckstrin homology*. GED : *GTPase effector domain*. PRD : *Proline-rich domain* (images de l'Unité de Morphologie Neuromusculaire de l'Institut de Myologie, Paris).

Dans les fibres musculaires, la DNM2 est principalement localisée au niveau de la bande I du sarcomère mais est aussi présente à la jonction neuromusculaire, dans la région périnucléaire. Elle co-localise partiellement avec le réseau de microtubules et le réticulum sarcoplasmique longitudinal [28, 29] suggérant une implication de la DNM2 dans un large éventail de processus cellulaires et donc un impact potentiel étendu de ses mutations sur la fonction musculaire. C'est précisément ce qu'ont montré les études physiopathologiques dans des modèles animaux, des cellules de patients ou par surexpression de DNM2 mutantes *in vitro* et *in vivo*. On peut également citer des altérations de l'homéostasie du calcium [33, 34], de la jonction neuromusculaire [35,36], du couplage excitation-contraction [37], de l'organisation spatiale des noyaux [38], du nombre de cellules satellites et de la capacité régénérative du muscle [38, 39], de l'autophagie [40, 41], du cytosquelette d'actine et du trafic actine-dépendant [42], du cytosquelette de desmine [43, 44] et des

mitochondries [45, 46]. L'impact sur les microtubules des mutations à l'origine de la CNM n'a pas été étudié en détail mais on notera toutefois le défaut de localisation de mutants de la DNM2 au centrosome, le centre majeur d'organisation des microtubules [12]. Les résultats concernant l'endocytose dépendante de la clathrine restent controversés, certaines études montrant une altération [47, 48] quand d'autres montrent une absence d'effet [49, 50], tout ceci suggérant un effet dépendant du type cellulaire, de la mutation étudiée ou de son niveau d'expression.

Approches thérapeutiques

À ce jour, il n'y a pas de traitement pour l'AD-CNM liée au gène codant la dynamine 2 mais plusieurs approches sont en cours d'exploration. La présence de symptômes similaires à ceux rencontrés dans certains syndromes myasthéniques congénitaux a conduit à évaluer l'efficacité d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase chez cinq patients [35]. Un bénéfice fonctionnel a été obtenu mais le traitement a été interrompu ou la dose réduite chez plusieurs patients en raison d'effets secondaires gastro-intestinaux. La possibilité de reprogrammer l'ARN messager de la DNM2 par trans-épissage a été démontrée dans le muscle de souris adultes mais à un taux trop faible pour pouvoir espérer un impact fonctionnel dans un muscle pathologique [51].

L'absence d'haploinsuffisance a ouvert la voie au développement d'approches thérapeutiques par réduction de l'expression de la DNM2. Une approche d'inactivation allèle-spécifique par ARN interférence a été développée afin d'éteindre spécifiquement l'expression de l'allèle muté sans affecter l'allèle sauvage. Le triple avantage de cette approche est de combiner : 1) la spécificité de l'ARN interférence permettant de discriminer entre deux séquences ne différant que par un nucléotide, 2) l'efficacité de l'ARN interférence assurant un haut niveau d'inactivation, et 3) la sécurité de l'approche allèle-spécifique qui permet de maintenir un niveau d'expression nécessaire au bon fonctionnement cellulaire en épargnant l'allèle sauvage. Une preuve de concept a été obtenue pour la mutation DNM2 la plus fréquente (p.Arg465Trp) dans des fibroblastes cutanés issus de patients et, à l'aide d'un vecteur viral adéno-associé (AAV) dans un modèle murin [52]. Le rétablissement d'un phénotype normal est complet chez les jeunes souris du modèle knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} et partiel chez les souris plus âgées présentant un phénotype musculaire plus prononcé, ceci en raison d'une efficacité réduite de la transduction du muscle par le vecteur viral [52]. L'effet bénéfique obtenu chez la souris jeune est



toujours présent un an après l'injection unique de l'AAV thérapeutique [53]. Par ailleurs, des siRNA polyvalents capables d'invalider les ARNm mutés, quelle que soit la mutation, ont été développés et ont montré leur efficacité dans des fibroblastes de patients. Ces siRNA ne ciblent pas directement la mutation mais sont dirigés contre deux polymorphismes (SNP) non pathogènes du gène *DNM2* qui sont fréquemment hétérozygotes dans la population. Le principe de cette approche est de déterminer si l'un des SNP est hétérozygote chez un patient donné et d'utiliser alors le siRNA dirigé contre la version du SNP située sur l'ARNm muté. Un ciblage spécifique de l'allèle muté a également été obtenu au niveau génomique en utilisant la technologie CRISPR/Cas9 dans des myoblastes du modèle murin knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} et dans des cellules de patients [54].

En prenant en compte l'hyperactivation de la DNM2 causée par ses mutations, l'intérêt d'une réduction globale ciblant les deux allèles de la DNM2 a également été démontré. Un bénéfice thérapeutique a été obtenu par une réduction d'environ 50 % de la DNM2, grâce à des shRNA ou des oligonucléotides antisens conduisant à la dégradation des ARN messagers à la fois dans le modèle murin knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} [55] et dans le modèle knock-in-*Dnm2*^{S619L/+}, ce dernier, mimant la forme la plus sévère de CNM autosomique dominante [45]. Ces résultats ont ouvert la voie à un essai clinique pour transférer cette approche thérapeutique aux patients. Malheureusement, cet essai clinique utilisant des oligonucléotides antisens a été interrompu pour des problèmes de tolérance, soulignant l'importance de poursuivre l'optimisation des molécules thérapeutiques et les études physiopathologiques. En plus de ces approches visant à réduire l'expression de la DNM2, la surexpression de l'amphiphysine 2 (BIN1) par un vecteur AAV a également montré son efficacité dans le modèle de souris knock-in-*Dnm2*^{R465W/+} [56] apportant un nouvel exemple de thérapie croisée ou la modulation d'un gène muté dans une forme de CNM améliore le phénotype d'une autre forme de CNM [57-61].

Conclusion

Après la description initiale de la myopathie centronucléaire en 1966, plusieurs études importantes, non rapportées ici, ont permis de mieux caractériser les aspects cliniques et histopathologiques de la maladie, indispensables au diagnostic et au suivi des patients. Aujourd'hui, la suspicion diagnostique de CNM dépend largement de l'analyse histopathologique associée à des caractéristiques cliniques et aux données de l'IRM musculaire. Pour la forme de CNM autosomique dominante, une étape importante a été franchie en 2005 avec l'identification du gène responsable de la maladie par l'équipe de Pascale Guicheney (Institut de Myologie, Paris) [12]. L'identification des mutations responsables dans le gène *DNM2* a ouvert une nouvelle voie. Depuis 2005, des modèles animaux (souris, poisson zèbre) de la CNM liée à des mutations de la DNM2 ont été développés et caractérisés, plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été identifiés et des stratégies thérapeutiques sont en cours de développement. Même si le premier essai clinique a été interrompu, l'ère des essais cliniques dans les CNM n'en est pas pour autant close, bien au contraire. ♦

SUMMARY

The dynamin-2-gene related centronuclear myopathy

Autosomal dominant centronuclear myopathy (AD-CNM) is a rare congenital myopathy characterized by muscle weakness and centrally located nuclei in muscle fibers in the absence of any regeneration. AD-CNM is due to mutations in the *DNM2* gene encoding dynamin 2 (DNM2), a large GTPase involved in intracellular membrane trafficking and a regulator of actin and microtubule cytoskeletons. DNM2 mutations are associated with a broad clinical spectrum ranging from severe neonatal to less severe late-onset forms. The histopathological signature includes nuclear centralization, predominance and atrophy of type 1 myofibers and radiating sarcoplasmic strands. To explain the muscle dysfunction, several pathophysiological mechanisms affecting key mechanisms of muscle homeostasis have been identified. They include defects in excitation-contraction coupling, muscle regeneration, mitochondria or autophagy. Several therapeutic approaches are under development by modulating the expression of DNM2 in a pan-allelic manner or by allele-specific silencing targeting only the mutated allele, which open the era of clinical trials for this pathology. ♦

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie l'ensemble des équipes de l'Institut de Myologie d'hier et d'aujourd'hui, en particulier l'équipe « Organisation de la cellule musculaire et thérapie de la myopathie centronucléaire autosomique dominante » du Centre de Recherche en Myologie et l'Unité de Morphologie Neuromusculaire. L'auteur remercie également l'Inserm, Sorbonne Université, l'AFM-Téléthon et l'Association Institut de Myologie qui soutiennent ses recherches.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol* 1966 ; 14 : 1-14.
2. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 175-82.
3. Laporte J, Bedez F, Bolino A, et al. Myotubularins, a large disease-associated family of cooperating catalytically active and inactive phosphoinositidases phosphatases. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 (spécial n° 2) : R285-92.
4. Nicot AS, Toussaint A, Tosch V, et al. Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 1134-9.
5. Bohm J, Biancalana V, Malfatti E, et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain* 2014 ; 137 : 3160-70.
6. Tosch V, Rohde HM, Tronchere H, et al. A novel PtdIns3P and PtdIns(3,5)P2 phosphatase with an inactivating variant in centronuclear myopathy. *Hum Mol Genet* 2006 ; 15 : 3098-106.
7. Bevilacqua JA, Monnier N, Bitoun M, et al. Recessive RYR1 mutations cause unusual congenital myopathy with prominent nuclear internalisation and large areas of myofibrillar disorganisation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 ; 37 : 271-84.

RÉFÉRENCES

8. Jungbluth H, Zhou H, Sewry CA, et al. Centronuclear myopathy due to a de novo dominant mutation in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 338-45.
9. Agrawal PB, Pierson CR, Joshi M, et al. SPEG interacts with myotubularin, and its deficiency causes centronuclear myopathy with dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2014 ; 95 : 218-26.
10. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology* 2013 ; 81 : 1205-14.
11. Bohm J, Biancalana V, Dechene ET, et al. Mutation spectrum in the large GTPase dynamin 2, and genotype-phenotype correlation in autosomal dominant centronuclear myopathy. *Hum Mutat* 2012 ; 33 : 949-59.
12. Bitoun M, Maugey S, Jeannot PY, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1207-9.
13. Fischer D, Herasse M, Bitoun M, et al. Characterization of the muscle involvement in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *Brain* 2006 ; 129 : 1463-9.
14. Hanisch F, Muller T, Dietz A, et al. Phenotype variability and histopathological findings in centronuclear myopathy due to DNM2 mutations. *J Neurol* 2011 ; 258 : 1085-90.
15. Bitoun M, Bevilacqua JA, Prudhon B, et al. Dynamin 2 mutations cause sporadic centronuclear myopathy with neonatal onset. *Ann Neurol* 2007 ; 62 : 666-70.
16. Susman RD, Quijano-Roy S, Yang N, et al. Expanding the clinical, pathological and MRI phenotype of DNM2-related centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 229-37.
17. Jungbluth H, Callup T, Lillis S, et al. Centronuclear myopathy with cataracts due to a novel dynamin 2 (DNM2) mutation. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 49-52.
18. Melberg A, Kretz C, Kalimo H, et al. Adult course in dynamin 2 dominant centronuclear myopathy with neonatal onset. *Neuromuscul Disord* 2010 ; 20 : 53-6.
19. Bitoun M, Bevilacqua JA, Eymard B, et al. A new centronuclear myopathy phenotype due to a novel dynamin 2 mutation. *Neurology* 2009 ; 72 : 93-5.
20. Gómez-Oca R, Cowling BS, Laporte J. Common pathogenic mechanisms in centronuclear and myotubular myopathies and latest treatment advances. *IJMS* 2021 ; 22 : 11377.
21. Durieux AC, Prudhon B, Guicheney P, et al. Dynamin 2 and human diseases. *J Mol Med* 2010 ; 88 : 339-50.
22. Zuchner S, Noureddine M, Kennerson M, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 289-94.
23. Sambuughin N, Goldfarb LG, Sivtseva TM, et al. Adult-onset autosomal dominant spastic paraplegia linked to a GTPase-effector domain mutation of dynamin 2. *BMC Neurol* 2015 ; 15 : 223.
24. Koutsopoulos OS, Kretz C, Weller CM, et al. Dynamin 2 homozygous mutation in humans with a lethal congenital syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013 ; 21 : 637-42.
25. Echaniz-Laguna A, Nicot AS, Carre S, et al. Subtle central and peripheral nervous system abnormalities in a family with centronuclear myopathy and a novel dynamin 2 gene mutation. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17 : 955-9.
26. Kierdaszuk B, Berdyski M, Karolczak J, et al. A novel mutation in the DNM2 gene impairs dynamin 2 localization in skeletal muscle of a patient with late onset centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2013 ; 23 : 219-28.
27. Cowling BS, Chevremont T, Prokic I, et al. Reducing dynamin 2 expression rescues X-linked centronuclear myopathy. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 1350-63.
28. Cowling BS, Toussaint A, Amoasii L, et al. Increased expression of wild-type or a centronuclear myopathy mutant of dynamin 2 in skeletal muscle of adult mice leads to structural defects and muscle weakness. *Am J Pathol* 2011 ; 178 : 2224-35.
29. Wang L, Barylko B, Byers C, et al. Dynamin 2 mutants linked to centronuclear myopathies form abnormally stable polymers. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 22753-7.
30. Kenniston JA, Lemmon MA. Dynamin GTPase regulation is altered by PH domain mutations found in centronuclear myopathy patients. *EMBO J* 2010 ; 29 : 3054-67.
31. James NG, Digman MA, Ross JA, et al. A mutation associated with centronuclear myopathy enhances the size and stability of dynamin 2 complexes in cells. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1840 : 315-21.
32. Faerber K, Gao S, Held M, et al. Oligomerization of dynamin superfamily proteins in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013 ; 117 : 411-43.
33. Durieux AC, Vignaud A, Prudhon B, et al. A centronuclear myopathy-dynamin 2 mutation impairs skeletal muscle structure and function in mice. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 4820-36.
34. Fraysse B, Desaphy JF, Rolland JF, et al. Fiber type-related changes in rat skeletal muscle calcium homeostasis during aging and restoration by growth hormone. *Neurobiol Dis* 2006 ; 21 : 372-80.
35. Gibbs EM, Clarke NF, Rose K, et al. Neuromuscular junction abnormalities in DNM2-related centronuclear myopathy. *J Mol Med (Berl)* 2013 ; 91 : 727-37.
36. Bragato C, Gaudenzi G, Blasevich F, et al. Zebrafish as a model to investigate Dynamin 2-related diseases. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 20466.
37. Kutchukian C, Szentesi P, Allard B, et al. Impaired excitation-contraction coupling in muscle fibres from the dynamin2(R465W) mouse model of centronuclear myopathy. *J Physiol* 2017 ; 595 : 7369-82.
38. Fongy A, Falcone S, Laine J, et al. Nuclear defects in skeletal muscle from a Dynamin 2-linked centronuclear myopathy mouse model. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 1580.
39. F Almeida C, Bitoun M, Vainzof M. Satellite cells deficiency and defective regeneration in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *FASEB J* 2021 ; 35 : e21346.
40. Durieux AC, Vassilopoulos S, Laine J, et al. A centronuclear myopathy - dynamin 2 mutation impairs autophagy in mice. *Traffic* 2012 ; 13 : 869-79.
41. Puri C, Manni MM, Vicinanza M, et al. A DNM2 Centronuclear myopathy mutation reveals a link between recycling endosome scission and autophagy. *Dev Cell* 2020 ; 53 : 154-68.e6.
42. Gonzalez-Jamett AM, Baez-Matus X, Olivares MJ, et al. Dynamin-2 mutations linked to Centronuclear Myopathy impair actin-dependent trafficking in muscle cells. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 4580.
43. Franck A, Laine J, Moulay G, et al. Clathrin plaques and associated actin anchor intermediate filaments in skeletal muscle. *Mol Biol Cell* 2019 ; 30 : 579-90.
44. Romero NB, Bitoun M. Centronuclear myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011 ; 18 : 250-6.
45. Muñoz XM, Kretz C, Silva-Rojas R, et al. Physiological impact and disease reversion for the severe form of centronuclear myopathy linked to dynamin. *JCI Insight* 2020 ; 5 : e137899.
46. Zanoteli E, Vergani N, Campos Y, et al. Mitochondrial alterations in dynamin 2-related centronuclear myopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009 ; 67 : 102-4.
47. Bitoun M, Durieux AC, Prudhon B, et al. Dynamin 2 mutations associated with human diseases impair clathrin-mediated receptor endocytosis. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 1419-27.
48. Shevchuk AI, Novak P, Taylor M, et al. An alternative mechanism of clathrin-coated pit closure revealed by ion conductance microscopy. *J Cell Biol* 2012 ; 197 : 499-508.
49. Sidiropoulos PN, Mieke M, Bock T, et al. Dynamin 2 mutations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy highlight the importance of clathrin-mediated endocytosis in myelination. *Brain* 2012 ; 135 : 1395-411.
50. Liu YW, Lukiyanchuk V, Schmid SL. Common membrane trafficking defects of disease-associated dynamin 2 mutations. *Traffic* 2011 ; 12 : 1620-33.
51. Trochet D, Prudhon B, Jollet A, et al. Reprogramming the Dynamin 2 mRNA by Spliceosome-mediated RNA Trans-splicing. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016 ; 5 : e362.
52. Trochet D, Prudhon B, Beuvin M, et al. Allele-specific silencing therapy for Dynamin 2-related dominant centronuclear myopathy. *EMBO Mol Med* 2018 ; 10 : 239-53.
53. Trochet D, Prudhon B, Mekzine L, et al. Benefits of therapy by dynamin-2-mutant-specific silencing are maintained with time in a mouse model of dominant centronuclear myopathy. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022 ; 27 : 1179-90.
54. Rabai A, Reisser L, Reina-San-Martin B, et al. Allele-Specific CRISPR/Cas9 Correction of a Heterozygous DNM2 Mutation rescues centronuclear myopathy cell phenotypes. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019 ; 16 : 246-56.
55. Buono S, Ross JA, Tasfaout H, et al. Reducing dynamin 2 (DNM2) rescues DNM2-related dominant centronuclear myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : 11066-71.
56. Lionello VM, Kretz C, Edelweiss E, et al. BIN1 modulation in vivo rescues dynamin-related myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022 ; 119 : e2109576119.
57. Cowling BS, Prokic I, Tasfaout H, et al. Amphiphysin (BIN1) negatively regulates dynamin 2 for normal muscle maturation. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 4477-87.
58. Tasfaout H, Buono S, Guo S, et al. Antisense oligonucleotide-mediated Dnm2 knockdown prevents and reverts myotubular myopathy in mice. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 15661.
59. Tasfaout H, Lionello V, Kretz CM, et al. Single intramuscular injection of AAV-shRNA reduces DNM2 and prevents myotubular myopathy in mice. *Mol Ther* 2018 ; 26 : 1082-92.
60. Silva-Rojas R, Nattarayan V, Jaque-Fernandez F, et al. Mice with muscle-specific deletion of Bin1 recapitulate centronuclear myopathy and acute downregulation of dynamin 2 improves their phenotypes. *Mol Ther* 2022 ; 30 : 868-80.
61. Li Q, Lin J, Widrick JJ, et al. Dynamin-2 reduction rescues the skeletal myopathy of SPEG-deficient mouse model. *JCI Insight* 2022 ; 7 : e157336.
62. Childers MK, Joubert R, Poulard K, et al. Gene therapy prolongs survival and restores function in murine and canine models of myotubular myopathy. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 220ra10.
63. Dudhal S, Mekzine L, Prudhon B, et al. Development of versatile allele-specific siRNAs able to silence all the dominant dynamin 2 mutations. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022 ; 29 : 733-48.
64. Cowling BS, Prokic I, Tasfaout H, et al. Amphiphysin (BIN1) negatively regulates dynamin 2 for normal muscle maturation. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 4477-87.

TIRÉS À PART
M. Bitoun