

Les plus récentes avancées depuis Septembre 2024

Dans cet article il est démontré [que le HMGB1 \(High mobility group box 1\) est un biomarqueur potentiel de la maladie dans les modèles cellulaires et murins de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les traitements par glucocorticoïdes ont été la norme de soins en raison de leurs propriétés immunomodulatrices/immunosuppressives, mais de nouvelles approches génétiques, y compris le saut d'exon et la thérapie de remplacement de gènes, sont actuellement en cours de développement. L'identification de biomarqueurs supplémentaires pour évaluer les réponses inflammatoires liées à la DMD et l'efficacité potentielle de ces approches thérapeutiques sont donc d'une importance cruciale. **La présente étude utilise le séquençage de l'ARN du muscle squelettique de deux modèles de souris mdx pour identifier la boîte 1 du groupe de haute mobilité (HMGB1) comme biomarqueur candidat contribuant potentiellement à l'inflammation liée à la DMD.** La teneur en protéine HMGB1 a augmenté dans un modèle de myocyte squelettique humain dérivé d'iPSC de la DMD et le traitement à la microdystrophine a ramené HMGB1 à des niveaux de contrôle. In vivo, les niveaux de protéines HMGB1 ont augmenté dans le muscle squelettique B10-mdx traité par véhicule par rapport au B10-WT et ont diminué de manière significative chez les animaux B10-mdx traités par le virus adéno-associé (AAV)-microdystrophine. Cependant, les niveaux de protéines HMGB1 n'ont pas augmenté dans les muscles squelettiques D2-mdx par rapport aux D2-WT, ce qui démontre une différence spécifique à la souche dans l'immunopathologie liée à la DMD.

Cet article présente une [Base moléculaire de la régulation du clivage protéolytique par le récepteur de la matrice extracellulaire dystroglycane](#). La rupture de cette connexion est associée à des maladies telles que la dystrophie musculaire, mais le clivage du dystroglycane par les métalloprotéinases matricielles (MMP) reste un mécanisme peu étudié de perturbation de la DGC. **Il a été déterminé la structure cristalline du domaine adjacent à la membrane (acides aminés 491-722) du dystroglycane humain exprimé par E. coli afin de comprendre la régulation du clivage par les MMP.** Le modèle structural comprend des domaines en tandem de type immunoglobuline (IGL) et de type spermatozoïde/entérokinase/agrin (SEAL), qui soutiennent la protéolyse dans divers récepteurs afin de faciliter la mécanotransduction, la protection membranaire et l'entrée virale. La structure révèle une extension C-terminale qui enterre le site MMP en s'insérant dans une poche hydrophobe, un mécanisme unique de régulation du clivage MMP. Il est ainsi également démontré que des mutations guidées par la structure et associées à la maladie perturbent la régulation protéolytique à l'aide d'un test de protéolyse à la surface des cellules. La protéolyse perturbée est donc un mécanisme potentiellement pertinent pour « rompre » le lien DGC et contribuer à la pathogenèse de la maladie.

Cette étude présente [l'efficacité de la supplémentation en dystrophine par transplantation cellulaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne chez la souris a été démontrée par une meilleure tolérance à la fatigue des muscles squelettiques](#). Il est ainsi constaté qu'une supplémentation en dystrophine de 10,6 % dans les muscles de la DMD était suffisante pour prévenir les faibles valeurs du couple de contraction isométrique maximal (MCT) du gastrocnémien au repos, tandis que la tolérance à la fatigue musculaire, évaluée par le déclin du MCT après une course sur tapis roulant,

était entièrement améliorée chez les souris transplantées âgées de 21 semaines. Aucune des fibres supplémentées en dystrophine n'était positive pour les marqueurs de dommages musculaires après la course sur tapis roulant, 85,4 % d'entre elles démontrant l'utilisation du métabolisme oxydatif. En outre, les niveaux d'ATP en réponse à des contractions musculaires répétées ont eu tendance à s'améliorer et l'activité mitochondriale a été significativement améliorée dans les fibres supplémentées en dystrophine. Conclusions : **La supplémentation en dystrophine par thérapie cellulaire a amélioré efficacement les fonctions musculaires de la DMD, comme l'ont montré les méthodes d'évaluation nouvellement développées.** L'amélioration de la tolérance à la fatigue musculaire chez les souris âgées de 21 semaines a été associée à la régénération préférentielle des fibres résistantes aux dommages et oxydatives, mettant en évidence l'augmentation de l'activité mitochondriale, après la transplantation de cellules. Ces résultats contribuent de manière significative à une compréhension plus approfondie de la pathogenèse de la DMD.

Dans ce travail il est [indiqué des réarrangements complexes cryptiques impliquant le gène DMD : indices étiologiques des différences phénotypiques révélées par la cartographie optique du génome](#). Une duplication multi-copies impliquant les exons 64-79 du gène DMD a été identifiée dans la famille A sans symptômes cliniques évidents. La famille B présentait des manifestations neuromusculaires typiques de la DMD et une duplication impliquant les exons 10-13 de la DMD. Le réarrangement dans la famille A impliquait des répétitions en tandem in-cis complexes mises en évidence par OGM, mais conservait une copie complète (cadre de lecture) de la DMD déduite de la validation des points de rupture. Une insertion inversée avec une répétition segmentaire a été identifiée dans la famille B par l'OGM, dont on a prédit qu'elle perturberait la structure normale et le cadre de lecture de la DMD après confirmation des points de rupture. Conclusions : **La validation du point de rupture et du schéma de réarrangement est cruciale pour l'annotation fonctionnelle et la classification pathogène des variations structurales génomiques.** L'OGM fournit des informations précieuses pour l'analyse étiologique de la DMD/BMD et améliore notre compréhension des effets cryptiques des réarrangements complexes.

Cette étude porte sur [l'ingénierie de l'éditeur de cytosine base dérivé de l'orthologue TadA sans préférence de motif et sans limitation de l'activité de l'adénosine](#). Les variantes de TadA utilisées dans les éditeurs de cytosine base (CBE) présentent des avantages distinctifs, notamment une taille plus petite et moins d'effets hors cible par rapport aux éditeurs de cytosine base qui reposent sur des désaminases naturelles. **Cependant, les variantes actuelles de TadA montrent une préférence pour l'édition de bases dans l'ADN avec des séquences de motifs spécifiques et possèdent une double activité de désaminase, agissant à la fois sur la cytosine et l'adénosine dans des positions adjacentes, ce qui limite leur champ d'application.** Pour résoudre ces problèmes, il est utilisé le criblage des orthologues de TadA et des techniques d'ingénierie des protéines guidées par l'alignement de séquences multiples (MSA) pour créer un éditeur de base de cytosine très efficace (aTdCBE) sans les limitations de l'activité de désaminase de motif et d'adénosine. Notamment, l'administration de l'aTdCBE à un modèle murin humanisé de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) permet de sauter l'exon 55 et de restaurer l'expression de la dystrophine. Cette avancée dans l'ingénierie de l'orthologue de TadA pour l'édition de cytosine enrichit les outils d'édition de base pour la thérapie d'édition de gènes et d'autres applications potentielles.

Cette analyse permet [l'identification d'inversions avec points de rupture dans le gène de la dystrophine par séquençage à lecture longue](#) : rapport de deux cas. Les diverses recherches ont permis d'identifier deux inversions intrachromosomiques impliquant le gène de la dystrophine dans deux familles non apparentées grâce au séquençage à lecture longue (LRS). Ces variantes ont ensuite été confirmées par séquençage Sanger. Dans le premier cas, il s'agissait d'une inversion péricentrique s'étendant de l'intron 47 de la DMD à Xq27.3. Dans le second cas, il s'agissait d'une inversion paracentrique entre l'intron 42 de la DMD et Xp21.1, héritée de la mère. Dans les deux cas, des séquences répétées simples (SRS) étaient présentes aux points de rupture de ces inversions.

Conclusions : **Ces résultats démontrent que le LRS est un outil efficace pour détecter les mutations atypiques.** L'identification de SRS aux points de rupture chez les patients atteints de DMD améliore notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux variations structurelles, facilitant ainsi l'exploration de traitements potentiels.

Ce travail présente [des altérations sociales et émotionnelles chez les souris dépourvues du produit court du gène de la dystrophine, Dp71](#). Il est démontré la présence d'un comportement social anormal et d'une vocalisation ultrasonique chez les souris Dp71-null, accompagnés de légers changements dans l'activité exploratoire et les comportements liés à l'anxiété, en l'absence de myopathie et d'altérations de l'apprentissage et de la mémoire des associations « cue-outcome » aversives. Conclusions : **Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les mutations distales du gène DMD affectant la Dp71 peuvent contribuer à l'émergence de problèmes sociaux et émotionnels qui peuvent être liés aux traits autistiques et aux dysfonctionnements exécutifs signalés dans la DMD.** Les altérations présentes chez les souris Dp71-null peuvent éventuellement s'ajouter aux problèmes subtils de comportement social précédemment associés à la perte de la dystrophine Dp427, conformément à l'hypothèse actuelle selon laquelle le risque et la gravité des problèmes comportementaux chez les patients augmentent avec la perte cumulative de plusieurs isoformes de dystrophine cérébrale.

L'étude présentée porte [sur les symptômes des muscles squelettiques et IRM quantitative chez les femmes atteintes de dystrophinopathie](#). Six enfants de sexe féminin atteints de dystrophinopathie (âge moyen : 11,7 ans), 11 adultes de sexe féminin atteints de dystrophinopathie (âge moyen : 41,3 ans) et sept témoins ont participé à l'étude. La fraction moyenne de graisse était plus élevée chez les femmes atteintes de dystrophinopathie que chez les témoins dans le soléaire (0,11 contre 0,03, $p = 0,0272$) et le vaste latéral (0,16 contre 0,03, $p = 0,004$). La spectroscopie par résonance magnétique de l'eau T2, indicateur de l'inflammation musculaire, était élevée dans le soléaire et/ou le vaste latéral chez 11 des 17 individus. Le score de l'évaluation ambulatoire North Star était plus faible dans le groupe dystrophinopathie que dans le groupe témoin (29 contre 34 points, $p = 0,0428$). D'après l'IRM cardiaque, les temps de relaxation T1 du ventricule gauche étaient plus élevés chez les femmes atteintes de dystrophinopathie que chez les témoins (1311 ± 55 vs. 1263 ± 25 ms, $p < .05$), mais la fraction d'éjection et la déformation circonférentielle ne différaient pas. **Discussion : Les femmes symptomatiques atteintes de dystrophinopathie présentent quantitativement un remplacement des muscles par de la graisse et de l'inflammation, ainsi que des altérations de la capacité fonctionnelle et de la fonction cardiaque.** Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'évolution longitudinale des symptômes et de l'atteinte musculaire.

Dans cet article [on trouve une Variante de duplication intragénique de la dystrophine \(DMD\) chez les chiens de montagne d'Entlebucher atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les dystrophies musculaires liées à la dystrophine, causées par des variantes du gène DMD, constituent un sous-groupe important. Elles peuvent être divisées en deux catégories : la dystrophie musculaire de Duchenne, plus sévère, et la dystrophie musculaire de Becker, plus bénigne. Il est caractérisé ici les aspects cliniques, histopathologiques et de génétique moléculaire de deux chiens de montagne Entlebucher mâles présentant des signes cliniques de dystrophie musculaire. **Les deux chiens présentaient une dysphagie marquée dès l'âge de quelques semaines et, par la suite, une intolérance à l'exercice reconnaissable accompagnée d'une forte augmentation des taux sériques de créatine kinase.** Les signes histopathologiques d'une myopathie dystrophique représentée par une dégénérescence des fibres musculaires et des signes de régénération étaient présents. Le séquençage du génome entier d'un chien atteint a permis d'identifier une duplication intragénique de 8,6 kb dans le gène DMD du chromosome X, c.7528-4048_7645 + 4450dup. Aucun autre variant modifiant la protéine dans les gènes candidats à la dystrophie musculaire n'a été identifié. La duplication inclut l'exon 52 du gène DMD et devrait entraîner un décalage du cadre de lecture et une troncation de 30 % du cadre de lecture ouvert de type sauvage. Le génotypage de l'ensemble de la famille a confirmé la présence de l'allèle mutant chez les deux chiens atteints et chez la mère non atteinte. La co-ségrégation correcte de l'allèle mutant dans la famille affectée ainsi que les connaissances acquises chez l'homme et chez d'autres espèces suggèrent que la variante DMD identifiée est la variante candidate la plus probable pour le phénotype de la dystrophie musculaire chez les deux chiens étudiés.

Ce travail concerne [Un voyage sur le rôle de la voie de signalisation du facteur nucléaire Kappa B \(NF-κB\) dans la dystrophie musculaire de Duchenne : Une maladie musculaire héréditaire.](#) La maladie est due à des mutations du gène DMD, qui code pour une protéine essentielle, la dystrophine, qui contribue à maintenir la stabilité des membranes des cellules musculaires pendant la contraction. La déficience ou le dysfonctionnement de la dystrophine endommage les cellules musculaires, ce qui entraîne une inflammation persistante et une perte progressive de la masse musculaire. **La pathophysiologie et les fondements génétiques de la DMD sont examinés en détail dans cet article, en se concentrant sur la fonction du système de signalisation NF-κB dans la progression de la maladie.** Un important régulateur de la réponse immunitaire, le NF-κB, est activé de manière aberrante dans la DMD, ce qui exacerbe le milieu inflammatoire dans les muscles dystrophiques. Les lésions musculaires et la fibrose sont exacerbées et la régénération musculaire est entravée par les cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui sont produites lorsque le NF-κB est activé de manière persistante dans les cellules musculaires. Le document examine également nos connaissances actuelles sur les approches thérapeutiques visant à inhiber la progression de la maladie en modifiant la signalisation NF-κB. Il s'agit notamment de nouvelles techniques moléculaires, de traitements génétiques et d'inhibiteurs pharmacologiques destinés à réduire l'inflammation et à améliorer la cicatrisation musculaire. L'analyse porte également sur l'importance des soins de soutien pour les patients atteints de DMD, notamment la kinésithérapie et le traitement par corticostéroïdes, dans la gestion des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Cet article vise à fournir une compréhension approfondie des mécanismes à l'origine de la DMD, des cibles thérapeutiques possibles et des options de traitement en cours de développement en combinant les résultats de recherches récentes. Les cliniciens et les chercheurs impliqués dans les soins et la recherche sur la DMD y trouveront des informations précieuses.

Le sujet de cette étude est [La technologie des oligonucléotides hétéroduplex renforce l'activité de commutation d'épissage des oligomères morpholino dans un modèle de souris atteint de dystrophie](#)

[musculaire de Duchenne](#). L'approbation d'oligonucléotides à commutation d'épissage avec des oligomères morpholino phosphorodiamidés (PMO) pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a fait progresser le domaine de la thérapie par oligonucléotides. **Malgré ces progrès, les PMO se heurtent à des difficultés telles que la faible absorption tissulaire, en particulier dans le cœur, le diaphragme et le système nerveux central (SNC), ce qui affecte le pronostic et la qualité de vie des patients.** Pour remédier à ces limitations, nous avons mis au point une technologie d'oligonucléotides hétéroduplex (HDO) basée sur les PMO. Cette innovation implique un brin complémentaire conjugué à un ligand lipidique et hybridé avec des PMO, ce qui améliore considérablement l'acheminement vers les tissus clés des souris mdx, normalisant les fonctions motrices, la pathologie musculaire et la créatine kinase sérique en restaurant l'expression de la dystrophine interne supprimée. En outre, les HDO à base de PMO ont normalisé les anomalies cardiaques et du SNC sans effets indésirables. Cette technologie augmente la liaison de l'albumine sérique aux PMO et améliore la rétention sanguine et l'absorption cellulaire. Il est montré ici que les HDO à base de PMO répondent aux limites de la thérapie par oligonucléotides pour la DMD et offrent une approche prometteuse pour les maladies qui se prêtent à la thérapie par suppression d'exon.

Cette étude concerne [les Modifications des histones dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : aperçu de la pathogenèse et implications thérapeutiques. Les recherches sur la pathogenèse de la DMD convergent de plus en plus vers le rôle des modifications des histones dans le contexte plus large de la régulation épigénétique. **Ces modifications, notamment l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation des histones, sont catalysées par des enzymes spécifiques et jouent un rôle essentiel dans l'expression des gènes.** Cet article donne une vue d'ensemble des modifications des histones dans la DMD et analyse les progrès de la recherche et le potentiel des différents types de modifications des histones dans la DMD en raison des changements dans la signalisation cellulaire pour la régénération musculaire, afin de fournir de nouvelles idées sur les options diagnostiques et thérapeutiques pour la DMD.

Cette étude indique [Les pièges extracellulaires des neutrophiles et le fibrinogène citrulliné contribuent aux lésions dans un modèle porcin d'ischémie et de reperfusion des membres](#). Ces données consolident l'implication des NETs dans un modèle porcin d'ischémie et reperfusion des membres, en corrélant leur contribution à l'extension des lésions avec la durée de l'ischémie. Il a été trouvé une infiltration massive de NETs dans le groupe soumis à 9 h d'ischémie par rapport à 1 h et les niveaux de fibrinogène citrulliné, dans le plasma et les tissus, étaient plus élevés dans le groupe d'ischémie de 9 h. Il est supposé que le fibrinogène citrulliné est un élément essentiel de l'ischémie. **Il est proposé la citrullination du fibrinogène comme l'un des mécanismes contribuant à l'aggravation de l'IRI. Les NETs et la citrullination des protéines représentent une cible thérapeutique potentielle, mais les approches sont encore débattues.** Il est présenté ici l'idée d'approches thérapeutiques contre la citrullination pour inhiber spécifiquement les PAD de manière extracellulaire, en évitant les effets en aval de l'hypercitrullination et en conservant les fonctions régulatrices intracellulaires des PAD et des NET.

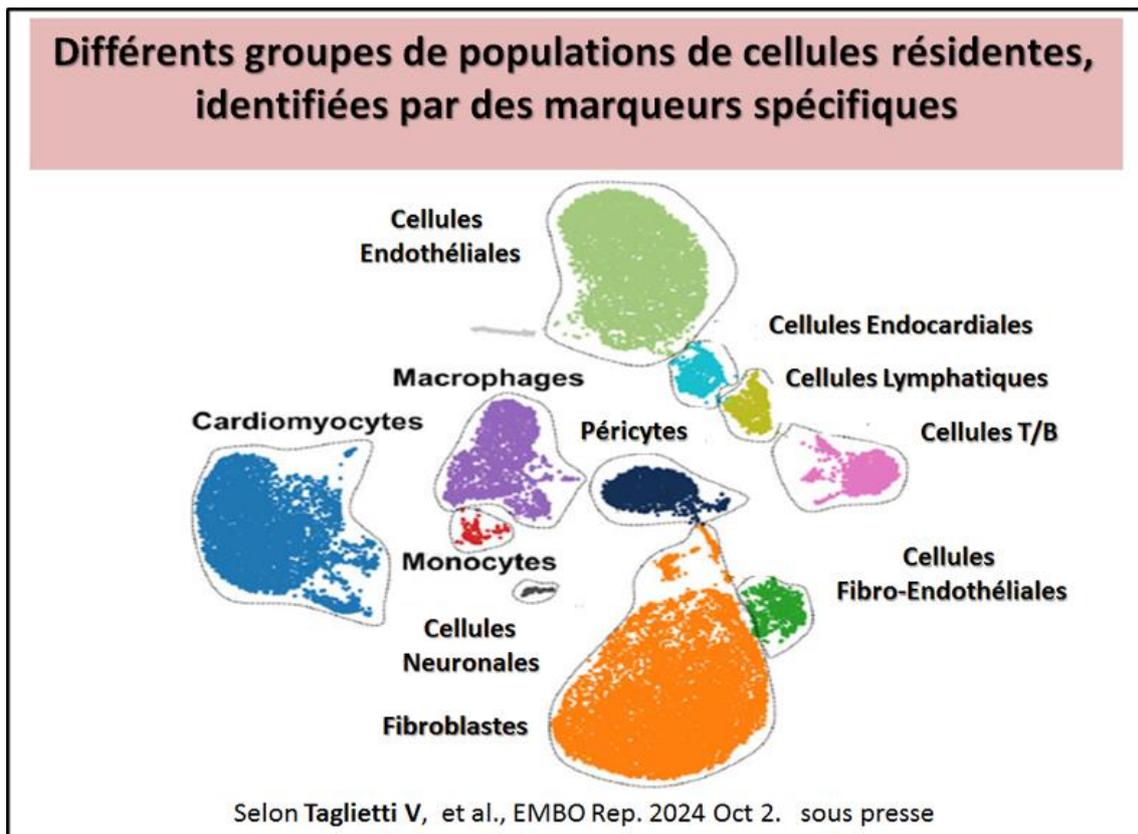
Le [Sirt6 Mono-ADP-Ribosylate YY1 pour promouvoir l'expression de la Dystrophine pour la transmission neuromusculaire](#). La dégénérescence de la jonction neuromusculaire (NMJ) et le déclin de la fonction motrice sont des caractéristiques communes du vieillissement, mais les mécanismes sous-jacents sont restés largement obscurs. **Cette étude révèle que la protéine**

Sirt6 est réduite dans les muscles de souris âgées. L'ablation de Sirt6 dans le muscle squelettique entraîne une réduction des niveaux de Dystrophine, ce qui se traduit par une dégénérescence prématurée de la NMJ, une transmission neuromusculaire compromise et une détérioration de la performance motrice. Des études mécanistes montrent que Sirt6 régule négativement la stabilité du répresseur de la dystrophine YY1 (Yin Yang 1). Plus précisément, Sirt6 mono-ADP-ribosyle YY1, ce qui entraîne sa dissociation du promoteur de la Dystrophine et permet à YY1 de se lier à la SMURF2 E3 ligase, ce qui conduit à sa dégradation. Il est important de noter que la supplémentation en nicotinamide mononucléotide (NMN) améliore la mono-ADP-ribosylation de YY1 et retarde efficacement la dégénérescence de la NMJ et le déclin de la fonction motrice chez les souris âgées. Ces résultats fournissent des informations précieuses sur les mécanismes complexes qui sous-tendent la dégénérescence de la moelle épinière au cours du vieillissement. Le ciblage de Sirt6 pourrait constituer une approche thérapeutique potentielle pour atténuer les effets néfastes de la dégénérescence de la NMJ et améliorer la fonction motrice chez les personnes âgées. Dans la figure N°6(H) les auteurs proposent un modèle de travail pour le concept du traitement par NMN (β -Nicotinamide mononucléotide) qui est susceptible d'augmenter la mono-ADP-ribosylation de YY1 et d'atténuer les défauts moteurs chez les souris âgées.

Dans ce [travail il est question de l'identification et de l'analyse des lncRNAs différemment exprimés et de leurs réseaux de ceRNA dans les myoblastes primaires DMD/mdx](#). Cette étude a exploré l'importance des longs ARN non codants (lncRNA), en particulier leur rôle dans le maintien de la stabilité de la protéine dystrophine et dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des myocytes. **L'étude s'est concentrée sur les myoblastes primaires du muscle squelettique de la souris DMD/mdx, dans le but d'identifier les lncRNA susceptibles de servir de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** En utilisant le logiciel CLC Genomics Workbench, 554 lncRNAs différemment exprimés ont été identifiés chez les souris DMD/mdx par rapport au contrôle de type sauvage (WT). Parmi eux, 373 étaient régulés à la hausse et 181 à la baisse. L'étude a mis en évidence des lncRNA spécifiques (par exemple, 5930430L01Rik, Gm10143, LncRNA1490, LncRNA580) et leurs rôles régulateurs potentiels dans les gènes clés de la DMD tels que IGF1, FN1, TNNI1 et MYOD1. En prédisant les miARN et leurs connexions avec les lncRNA et les ARNm (réseau ceRNA) à l'aide d'outils tels que miRNet, miRSYSTEM et miRCARTA, l'étude a révélé une régulation indirecte potentielle des gènes de la Dystrophine, de l'IGF1R et de l'UTRN par les lncRNA identifiés (par exemple 2310001H17Rik-203, C130073E24Rik-202, LncRNA2767, 5930430L01Rik et LncRNA580). Ces résultats suggèrent que les lncRNA identifiés peuvent jouer un rôle crucial dans le développement et la progression de la DMD grâce à leur influence régulatrice sur l'expression de gènes clés, ce qui donne des indications précieuses pour des interventions thérapeutiques potentielles.

Cette étude porte sur [la sécurité et l'efficacité du viltolarsen chez les hommes ambulatoires et non ambulatoires atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le viltolarsen est indiqué pour les patients présentant des mutations du gène de la dystrophine qui se prêtent au saut de l'exon 53. Nous présentons ici les résultats relatifs à la sécurité, à la fonction motrice et à la fonction pulmonaire de l'essai ouvert de phase II Galactic53 sur le viltolarsen (NCT04956289). Des participants de sexe masculin âgés de ≥ 8 ans et atteints de DMD ont reçu 80 mg/kg de viltolarsen par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 48 semaines. **Les résultats des participants recevant le viltolarsen ont été comparés à ceux d'une cohorte de contrôle externe appariée pour de multiples variables. Tous les effets**

indésirables apparus sous traitement étaient légers ou modérés, 4 ont été considérés comme liés au traitement et aucun participant n'a abandonné l'étude. Les participants recevant le viltolarsen ont présenté des bénéfices cliniquement significatifs au niveau de la fonction pulmonaire avec une capacité vitale forcée prédite en pourcentage plus élevée et un débit de toux maximal plus élevé à la semaine 49 par rapport à la cohorte de contrôle, tant pour les participants ambulatoires que non ambulatoires. Le viltolarsen a également stabilisé la fonction motrice des membres supérieurs au cours de la période de traitement. Ces résultats confirment que le viltolarsen est un élément important de l'arsenal thérapeutique pour les patients ambulatoires et non ambulatoires atteints de DMD.



L'étude suivante analyse [une Cardiomyopathie progressive avec désorganisation du disque intercalaire dans un modèle de rat de la dystrophie de Becker](#). La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie liée au chromosome X due à des mutations in-frame dans le gène DMD, conduisant à une dystrophine tronquée et moins abondante. La BMD est moins fréquente et moins grave que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et fait l'objet de moins de recherches. Afin d'accélérer la recherche de traitements innovants, nous avons développé un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne chez le rat en supprimant les exons 45-47 du gène Dmd. Il est présenté ici une évaluation fonctionnelle et histopathologique de ces rats au cours de leur première année de vie, en les comparant à des rats DMD et à des rats témoins. Les rats BMD présentent une atteinte modérée des muscles locomoteurs et diaphragmatiques mais souffrent d'une cardiomyopathie progressive. **L'analyse RNA-seq d'échantillons cardiaques à noyau unique a révélé des anomalies transcriptomiques communes aux rats BMD et DMD et a mis en évidence une altération de l'adressage terminal de TMEM65 et Connexin-43 au niveau du disque intercalaire, ainsi que des anomalies électrocardiographiques.** Cette étude documente l'histoire naturelle d'un modèle préclinique translationnel de la DMO et rapporte un mécanisme cellulaire pour le dysfonctionnement cardiaque dans la DMO et la DMD, offrant des possibilités d'étudier plus

avant le rôle d'organisation de la dystrophine dans la communication intercellulaire. Un schéma représente les différents groupes de populations de cellules résidentes, identifiées par des marqueurs spécifiques

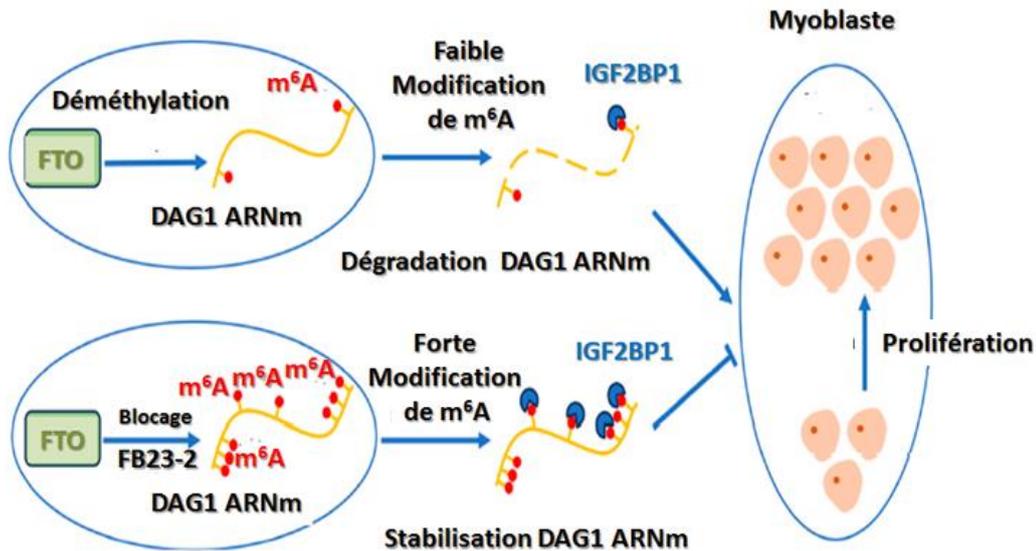
Il est ici question de [la Suppression des exons 45 à 55 du gène DMD : de la perspective thérapeutique au modèle in vitro](#). L'expression de la dystrophine a été restaurée et les défauts myogéniques ont été améliorés dans les myoblastes édités portant une del45-55 spécifique. En plus de confirmer le potentiel de CRISPR-Cas9 pour créer des mutations sur mesure (malgré la faible efficacité de clivage de nos ARNg) en tant qu'approche utile pour générer des modèles in vitro, nous avons également généré une lignée de myoblastes immortalisés dérivée d'un patient porteur d'une del45-55 spécifique. Conclusions : Dans l'ensemble, il est indiqué des ressources utiles pour approfondir les facteurs inconnus responsables de la pathophysiologie de la DMD.

Ce travail porte sur [l'identification des protéines associées à la dystrophine Dp71d\(delta71\) dans les cellules PC12 par protéomique quantitative](#). La dystrophine Dp71 est essentielle au développement du système nerveux. Son altération est associée à la déficience intellectuelle. Différentes isoformes de Dp71 sont générées par épissage alternatif ; cependant, leurs fonctions n'ont pas été entièrement décrites. Ici, il fut identifié les protéines associées à la Dp71dΔ71 afin de comprendre les fonctions complexes. Les cellules PC12, transfectées de manière stable avec pTRE2pur-Myc/Dp71dΔ71 ou le vecteur vide pTRE2pur-Myc (EV), ont été analysées par immunoprécipitation suivie de protéomique quantitative avec acquisition indépendante des données et séparation par mobilité ionique. Il a été utilisé la méthode Top3 pour quantifier absolument toutes les protéines détectées. Au total, 106 protéines ont été quantifiées avec le logiciel Progenesis QI et la base de données UP000002494. Sept nouvelles protéines associées à Dp71dΔ71 ont été sélectionnées avec une quantité au moins 2 fois supérieure entre les protéines immunoprécipitées des cellules PC12-Myc/Dp71dΔ71 par rapport aux cellules PC12-EV. **Ces résultats ont révélé de nouvelles protéines qui interagissent avec Dp71dΔ71, notamment la β-Tubuline, la S-adénosylméthionine synthase isoforme type-2, la molécule adaptatrice crk, l'hélicase à doigt de zinc 2, le domaine répétitif WD 93, la cycline-L2 et la myosine-10, qui sont liées à la migration cellulaire et/ou à la croissance cellulaire.** Les résultats posent les bases de futures recherches sur la relation entre ces protéines et les isoformes de Dp71.

Cette analyse indique l'existence d'une [réduction de la surcharge calcique mitochondriale par l'inhibition de la protéine 75 régulée par le glucose induite par le MKT077 atténue la pathologie des muscles squelettiques chez les souris mdx déficientes en dystrophine](#). Une partie du Ca²⁺ s'accumule dans les mitochondries, contribuant au développement d'un dysfonctionnement mitochondrial et à la dégénérescence des muscles. **Dans ce travail, il est ainsi évalué l'effet de l'administration intrapéritonéale de rhodacyanine MKT077 (5 mg/kg/jour), qui est capable de supprimer le transfert de Ca²⁺ médié par la protéine 75 régulée par le glucose (GRP75) du réticulum sarcoplasmique (SR) vers les mitochondries, sur la surcharge en Ca²⁺ des mitochondries du muscle squelettique chez les souris mdx déficientes en dystrophine et sur le dysfonctionnement mitochondrial concomitant contribuant à la pathologie musculaire.** Le MKT077 a empêché la surcharge en Ca²⁺ des mitochondries du quadriceps chez les souris mdx, a réduit l'intensité du stress oxydatif et a amélioré l'ultrastructure des mitochondries, mais n'a pas eu d'effet sur l'altération de la phosphorylation oxydative.

Mécanisme proposé pour la prolifération des myocytes via la cascade de signalisation FTO/IGF2BP1/DAG1

Selon Yao J et al., . Int J Mol Sci. 2024 Sep 11;25(18):9804.



Ce travail indique que la [protéine associée à la masse grasse et à l'obésité \(FTO\)](#) favorise la [prolifération des cellules satellites du muscle squelettique de chèvre en stabilisant l'ARNm DAG1 d'une manière liée à l'IGF2BP1 m6A](#). Les chercheurs ont réussi à mettre en évidence de nombreux facteurs et mécanismes de régulation de la myogenèse. Cependant, l'effet de la modification de la N6-méthyladénosine (m6A), en particulier la déméthylase et ses gènes régulés, sur le développement musculaire reste à explorer davantage. **Il fut ainsi constaté que la déméthylase typique FTO (protéine associée à la masse grasse et à l'obésité) était fortement enrichie dans les muscles longissimus dorsi (LD) de la chèvre.** De plus, le niveau de modification m6A sur les transcrits était régulé négativement par FTO pendant la prolifération des cellules satellites du muscle squelettique de chèvre (MuSCs). De plus, une carence en FTO dans les MuSCs a significativement retardé leur prolifération et favorisé l'expression de la protéine 1 associée à la dystrophine (DAG1). Les modifications m6A de l'ARNm de la DAG1 ont été efficacement altérées par la FTO. De manière intrigante, les résultats des niveaux de DAG1 et de son enrichissement en m6A dans les cellules traitées par FB23-2 (inhibiteur de la déméthylase FTO) étaient cohérents avec ceux du knockdown de FTO, ce qui indique que la régulation de FTO sur DAG1 dépendait de la modification m6A. D'autres expériences ont montré que l'interférence de FTO améliorait la modification de la m6A sur le site DAG1-122, reconnu par la protéine 1 de liaison à l'ARNm du facteur de croissance 2 analogue à l'insuline (IGF2BP1) et stabilisait par conséquent les transcrits de DAG1. Cette étude suggère que FTO favorise la prolifération des MuSC en régulant l'expression de DAG1 par la modification du m6A. Cela permettra d'étendre nos connaissances sur le mécanisme du développement du muscle squelettique chez l'animal lié à la m6A. Un schéma résume la situation pour le mécanisme **de la prolifération des myocytes via la cascade de signalisation FTO/IGF2BP1/DAG1.**

Cette étude porte sur [les mécanismes de la thérapie cellulaire chimérique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré les efforts scientifiques, il n'existe pas de remède à la

dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie génétique létale, progressive et liée au chromosome X, causée par des mutations dans le gène de la dystrophine. La DMD entraîne une faiblesse des muscles cardiaques et squelettiques, qui se traduit par une mort prématurée due à des complications cardio-pulmonaires. **Il est ainsi mis au point une thérapie cellulaire chimérique exprimant la dystrophine (DEC), DT-DEC01, en fusionnant des myoblastes humains provenant de donneurs sains et de patients atteints de DMD.** Les études précliniques sur les cellules DEC humaines ont montré une augmentation de l'expression de la dystrophine et une amélioration de la fonction cardiaque, pulmonaire et musculaire squelettique après administration intra-osseuse. Cette étude clinique a confirmé la sécurité et l'efficacité du traitement par DT-DEC01 jusqu'à 24 mois après l'administration. Dans cette étude, il est réalisé des essais in vitro pour tester la composition et l'efficacité du DT-DEC01, en évaluant le niveau de chimérisme et la présence de dystrophine, de desmine et de chaîne lourde de myosine. La fusion des myoblastes a entraîné le transfert de mitochondries de donneurs sains et la création de mitochondries chimériques dans DT-DEC01. Le test de Pappenheim a confirmé la formation de myotubes dans le produit final. Cette étude met en évidence les propriétés uniques de la thérapie DT-DEC01 et leur pertinence pour les mécanismes de traitement de la DMD. Le schéma de la figure 1 de l'article en référence résume la situation. Cela permet d'illustrer la confirmation de la fusion de myoblastes dérivés d'un donneur sain et normal et d'un patient atteint de DMD, et des mécanismes d'action du DT-DEC01 après administration intra-osseuse à un patient atteint de DMD.