

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.

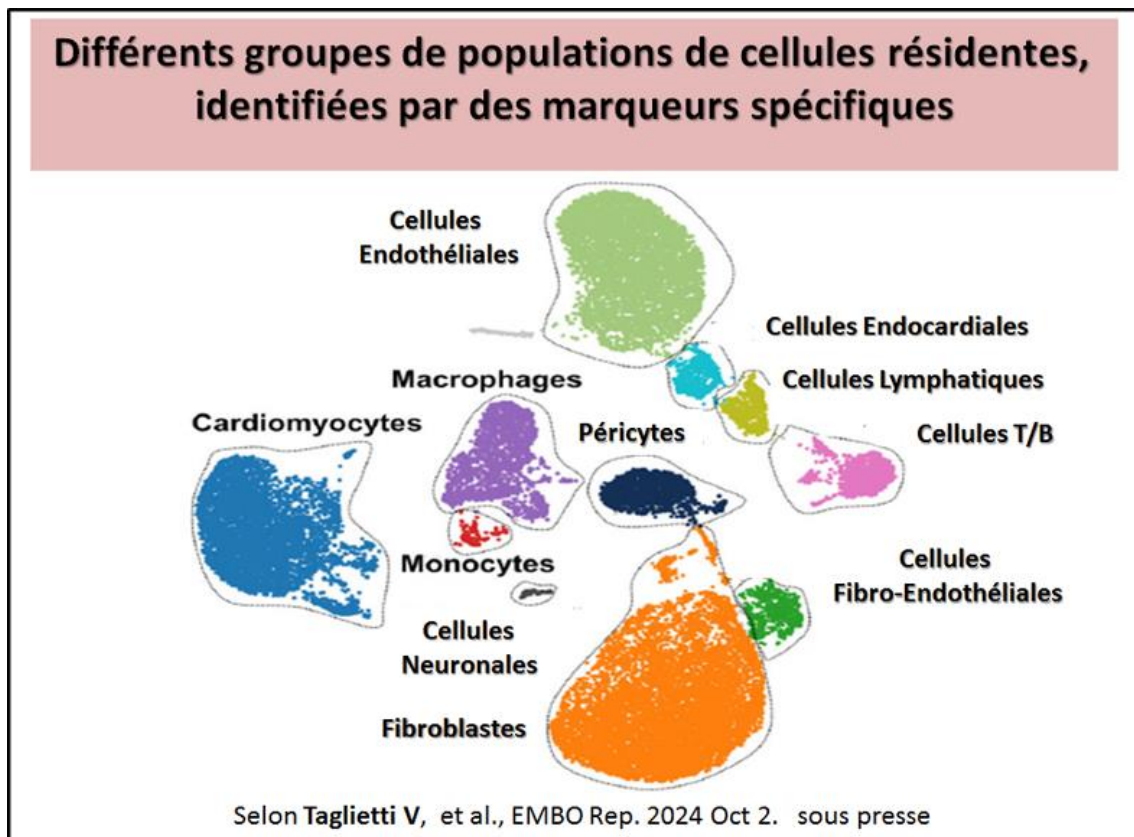
Le [Sirt6 Mono-ADP-Ribosylate YY1 pour promouvoir l'expression de la Dystrophine pour la transmission neuromusculaire](#). La dégénérescence de la jonction neuromusculaire (NMJ) et le déclin de la fonction motrice sont des caractéristiques communes du vieillissement, mais les mécanismes sous-jacents 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, TNNT1 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

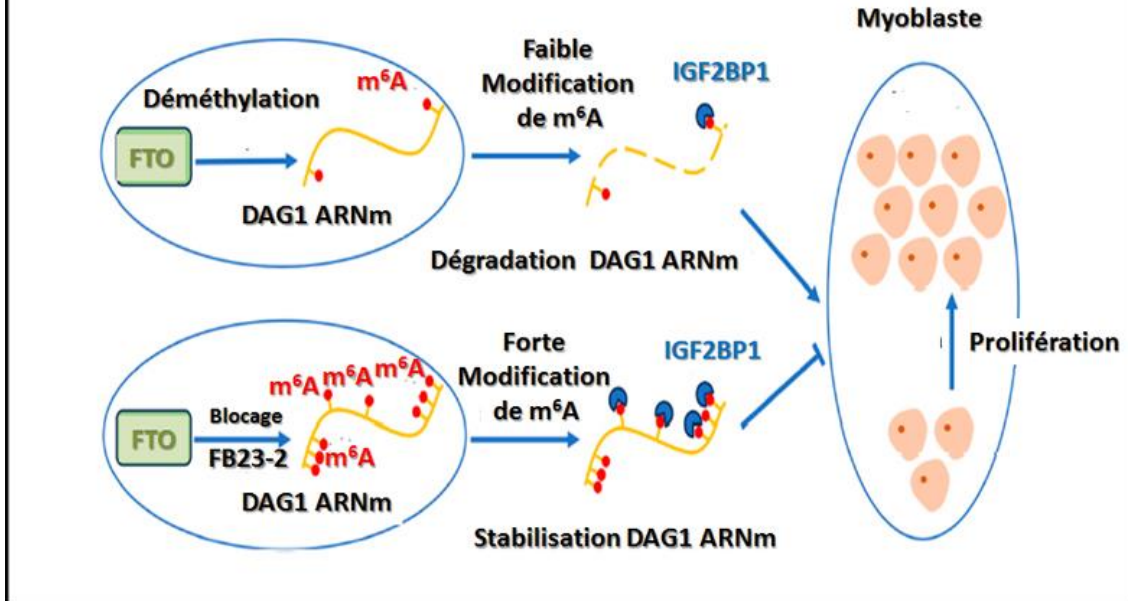
Il est ici question de [la Suppression des exons 45 à 55 du gène DMD : de la perspective thérapeutique au modèle in vitro](#). L'expression de la dystrophine a été restaurée et les défauts myogéniques ont été améliorés dans les myoblastes édités portant une del45-55 spécifique. En plus de confirmer le 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.

Cet article porte sur [la déficience en DDAH1 exacerbe le dysfonctionnement endothélial vasculaire cérébral en aggravant la perturbation de la BHE et le stress oxydatif dans les lésions cérébrales induites par l'explosion thoracique.](#) Les incidents terroristes et les explosions souterraines étant de plus en plus fréquents dans le monde, les lésions cérébrales causées par l'exposition à l'explosion thoracique ont été davantage mises en évidence en raison de l'organe lésé et du fardeau social et économique qui en découle. Il a été rapporté que la diméthylarginine diméthylaminohydrolase 1 (DDAH1) joue un rôle important dans la régulation de la réparation des lésions endothéliales vasculaires et de l'angiogenèse, mais son rôle dans les lésions cérébrales induites par les explosions thoraciques n'a pas encore été expliqué. **Cette étude vise à étudier le mécanisme du DDAH1 sur les lésions cérébrales induites par l'explosion thoracique. 40 souris C57BL/6 de type sauvage et 40 souris knock-out DDAH1 ont été réparties de manière aléatoire et égale entre le groupe témoin et le groupe blast, respectivement.** L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) a été détectée par le test au bleu Evans. Les facteurs inflammatoires sériques, les teneurs en oxyde nitrique (NO) et les niveaux de diméthylarginine asymétrique (ADMA) ont été déterminés par ELISA. La coloration HE et la détection des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ont été effectuées pour les changements histopathologiques. Le Western blot a été utilisé pour détecter les protéines liées au stress oxydatif, à la jonction serrée, à l'adhésion focale, aux lésions endothéliales vasculaires et à la voie de signalisation DDAH1/ADMA/eNOS. La déficience en DDAH1 a aggravé la fuite de la BHE induite par le blast thoracique, la réponse inflammatoire et l'augmentation des niveaux de facteurs liés à l'inflammation. En outre, la déficience en DDAH1 a également augmenté la production de ROS, la MDA et l'expression de l'IRE- α . En ce qui concerne le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire cérébral, la carence en DDAH1 a augmenté l'expression de MCAM, FN1, LIMK1, VEGF, MMP9, Vimentine et N-cadhérine, tout en diminuant l'expression de FMR1, Occludin, claudin-3, claudin-5, Lyn, LIMA1, Glrb, Sez6, Dystrophine, et la phosphorylation de VASP. En outre, la déficience en DDAH1 a exacerbé l'augmentation de

l'ADMA induite par l'explosion et la diminution de l'activité de la eNOS et des teneurs en NO. La conclusion est donc que le DDAH1 pourrait prévenir le dysfonctionnement endothélial vasculaire cérébral et les lésions associées en inhibant la signalisation de l'ADMA et en augmentant l'activité de l'eNOS dans les lésions cérébrales induites par l'explosion thoracique.

Ce travail indique [que l'inhibition de l'histone désacétylase 6 favorise l'acétylation des microtubules et facilite la fusion autophagosome-lysosome chez les souris mdx déficientes en dystrophine](#). Les données présentées montrent une diminution de l'acétylation de l' α -tubuline avec une augmentation de l'expression de l'histone désacétylase 6. La tubastatine A augmente l'acétylation de la tubuline et la formation du complexe Q-SNARE mais ne modifie pas l'organisation ou la densité des microtubules, ce qui indique une amélioration de la fusion autophagosome-lysosome. La tubastatine A augmente l'acétylation de la peroxiredoxine et la protège de l'hyper-oxydation, modulant ainsi le statut redox intracellulaire chez les souris mdx. La tubastatine A réduit les lésions musculaires et améliore la production de force. La régulation génétique de l'activité de Nox2 chez les souris mdx favorise la maturation des autophagosomes mais pas la formation d'autolysosomes. La conclusion est la suivante : **Les données soulignent que l'autophagie est régulée de manière différentielle par l'oxydoréduction et l'acétylation chez les souris mdx**. En améliorant l'autophagie par la promotion de l'acétylation de la tubuline, la tubastatine A diminue le phénotype dystrophique et améliore la fonction musculaire, ce qui suggère un grand potentiel pour la traduction clinique et le traitement des patients dystrophiques.

Cette analyse rapporte [un dysfonctionnement cérébelleux chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une étude électrophysiologique et comportementale. Les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) présentent généralement des déficits cognitifs spécifiques en plus d'une déficience musculaire sévère causée par l'absence d'expression de la dystrophine dans le muscle squelettique. **Ces déficits cognitifs ont été liés à l'absence de dystrophine dans des régions spécifiques du système nerveux central, notamment les cellules de Purkinje (CP) du cervelet**. La dystrophine a récemment été impliquée dans le regroupement des récepteurs GABAA aux densités postsynaptiques, et son absence, en perturbant ce regroupement, entraîne une diminution de l'entrée inhibitrice dans les CP. Il a été réalisé une étude électrophysiologique in vivo sur le modèle murin de la dystrophie musculaire liée à l'X (mdx) déficient en dystrophine afin de comparer le tir du PC et le potentiel de champ local (LFP) chez des souris mdx alertes et des souris C57Bl/10 témoins. Il est alors constaté que l'absence de dystrophine est associée à une altération du tir des PC et à l'émergence d'oscillations rapides (~160-200 Hz) du LFP dans le cortex cérébelleux des souris mdx alertes. Ces anomalies ne sont pas liées à l'expression perturbée des protéines liant le calcium dans le cortex cérébelleux. Il est ainsi également démontré que la dépression cérébelleuse à long terme est altérée chez les souris mdx alertes. Enfin, les souris mdx présentent une faiblesse de force, une légère altération de la coordination motrice et de l'équilibre lors des tests comportementaux. Ces résultats démontrent l'existence d'un dysfonctionnement cérébelleux chez les souris mdx. Un dysfonctionnement cérébelleux similaire pourrait contribuer aux déficits cognitifs observés chez les patients atteints de DMD.

Ce travail présente [une prédiction structurelle in silico pour la génération de nouvelles Midi-Dystrophines performantes basée sur l'approche AAV double médiée par les protéines](#). La voie thérapeutique actuelle la plus prometteuse repose sur le remplacement de gènes par des virus adéno-associés (AAV) en utilisant une version raccourcie, mais toujours fonctionnelle, de la dystrophine, connue sous le nom de micro-dystrophine (μ Dys), pour s'adapter à la capacité de l'AAV. **Les améliorations limitées observées dans les essais cliniques suggèrent une performance sous-optimale de la μ Dys dans le contexte humain, qui pourrait être due à l'absence de domaines clés dans la protéine.** Par conséquent, l'expression de protéines de dystrophine plus grandes pourrait être nécessaire pour une correction plus complète du phénotype de la maladie. Dans cette étude, nous avons développé trois nouvelles constructions de midi-dystrophine à l'aide d'une approche double-AAV, en tirant parti d'un trans-épissage des protéines basé sur les protéines « split-intein ». Les midi-dystrophines comprennent des domaines supplémentaires par rapport à la μ Dys, tels que le domaine central de liaison au cytosquelette, les domaines d'interaction nNOS et Par1b, et une région C-terminale complète. Étant donné la capacité limitée de chaque vecteur AAV, nous avons stratégiquement réduit partiellement les régions charnières tout en veillant à ce que la stabilité structurelle de la protéine reste intacte. Il est ainsi prédit des interactions entre les deux moitiés des protéines midi-Dys divisées grâce à l'algorithme d'apprentissage profond AphaFold3. Nous avons observé des associations fortes entre les N- et C-termini dans midi-Dys 1 et 2, tandis qu'une interaction plus faible a été révélée dans midi-Dys 3. Des expériences ultérieures ont confirmé l'efficacité du trans-épissage des protéines à la fois in vitro et in vivo chez les souris DBA2/mdx des midi-Dys 1 et 2, mais pas des midi-Dys 3, comme prévu par la prédiction structurelle. En outre, il a été démontré que les midi-Dys 1 et 2 présentent une efficacité thérapeutique significative chez les souris DBA2/mdx, soulignant leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques pour la DMD. Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence le potentiel de la modélisation structurelle basée sur l'apprentissage profond pour la génération de versions de dystrophines basées sur les intéines et posent les bases d'un examen plus approfondi de ces nouvelles versions de midi-dystrophines en vue d'études clinique

Ce manuscrit présente [une étude moléculaire du gène de la protéine liée à la fukutine \(FKRP\) chez des patients du sud de l'Italie présentant un phénotype de type Duchenne/Becker](#). Des variants pathogènes localisés dans le gène codant pour la protéine liée à la fukutine (FKRP) sont responsables de la dystrophie musculaire des ceintures de type 9 (LGMDR9), des dystrophies musculaires congénitales de type 1C (MDC1C), du syndrome de Walker-Warburg (WWS) et des maladies muscle-œil-cerveau (MEB). LGMDR9 est la quatrième dystrophie musculaire héréditaire des ceintures la plus fréquente en Italie. **Les patients LGMDR9 atteints d'une maladie grave présentent un phénotype de Duchenne/Becker qui se chevauche et peuvent présenter une réduction secondaire de la dystrophine à la biopsie musculaire.** Il est alors effectué une analyse moléculaire du gène FKRP par séquençage direct chez 153 patients du sud de l'Italie (Calabre) présentant des phénotypes de type Duchenne/Becker sans diagnostic génétique confirmé. Le criblage mutationnel des patients (112 hommes et 41 femmes, âgés de 5 à 84 ans) a révélé des variantes pathogènes chez 16 sujets. Les variants les plus fréquents identifiés étaient c.427C > A, p.R143S, et c.826C > A, p.L276I (NM_024301.5). Les résultats obtenus montrent que le phénotype de type Duchenne/Becker est fréquemment déterminé par des mutations du gène FKRP dans notre cohorte et soulignent l'importance de prendre en compte le LGMDR9 dans le diagnostic différentiel des dystrophinopathies en Calabre. Enfin, cette étude qui, à notre connaissance,

est la première réalisée sur des sujets calabrais, contribuera à l'identification et à la prise en charge rapide des patients LGMDR9.

On trouve dans [ce travail La conception du bras factice](#) : **Un outil de vérification pour le développement d'un exosquelette pour le bras.** Les supports de bras motorisés destinés aux personnes souffrant d'une grave faiblesse musculaire du bras nécessitent une compensation précise du poids du bras et de l'impédance passive élevée de l'articulation (par exemple, la rigidité de l'articulation résultant de l'atrophie et de la fibrose musculaires). L'estimation de ces paramètres in vivo, ainsi que du centre de masse du bras, est difficile, et les évaluations humaines de l'assistance peuvent être subjectives. Pour résoudre ce problème, un bras factice a été conçu pour reproduire l'anthropométrie du bras humain, les degrés de liberté, les masses des segments réglables et l'impédance passive de l'articulation du coude (eJimp). Cette étude présente la conception, l'anthropométrie et la vérification du bras factice. Il imite avec succès l'amplitude de mouvement, la masse et le centre de masse du bras humain. **Le bras du mannequin démontre également sa capacité à reproduire différents profils de couple et d'angle de l'eJimp.** En outre, il permet de régler les masses des segments, les centres de masse et l'eJimp pour qu'ils correspondent à une population cible représentative souhaitée. Cet outil simple et rentable s'est avéré précieux pour le développement et la vérification **du Duchenne ARm ORthosis (DAROR)**, un support de bras motorisé ou « exosquelette ». Cette étude comprend des recommandations pour des applications pratiques et donne un aperçu de l'optimisation des spécifications de conception sur la base de la conception finale. Elle complète la conception CAO, améliorant l'application du bras factice pour les futurs dispositifs d'assistance au bras.

Cet article présente la [Régulation du MiR-206 dans les muscles dénervés et dystrophiques et son effet sur le regroupement des AChR](#). Le microARN miR-206, spécifique des muscles, est récemment apparu comme un régulateur potentiel des gènes impliqués dans la formation et la régénération de la jonction neuromusculaire (NMJ). Cette étude a examiné l'expression du miR-206-3p (miR-206) dans les régions synaptiques et non synaptiques de souris dénervées et de souris knock-out pour l'alpha-dystrobrevin (Dtnb), ainsi que son impact sur la formation et/ou le maintien de groupes de récepteurs de l'acétylcholine (AChR) induits par l'agrine. Dans les muscles dénervés, déficients en Dtnb et écrasés, l'expression de miR-206 a augmenté de façon significative par rapport aux muscles innervés. **Alors que l'expression de miR-206 est légèrement élevée dans les régions synaptiques des muscles innervés, elle augmente considérablement dans les régions non synaptiques des muscles dénervés. miR-206 cible les transcrits de protéines essentielles de la NMJ telles que Dtnb, alpha-syntrophine (Snta1) et rapsyne, mais pas la sous-unité AchR α ou Lrp4 dans les muscles innervés.** Cependant, dans les muscles dénervés, les transcrits de l'AChR α , qui augmentent de façon significative, deviennent une cible du miR-206. La co-expression de miR-206 avec rapsyne, Dtnb et Snta1 dans les myoblastes C2C12 réduit significativement leurs niveaux de protéines, et la surexpression de miR-206 dans les myotubes perturbe le regroupement des AChR induit par l'agrine. Ces résultats indiquent que miR-206 ajuste finement les protéines de signalisation de la NMJ en régulant les transcrits de diverses protéines avec différentes localisations dans des conditions normales et pathologiques.

Ce travail montre que [la dystrophine interagit avec Msp300 pour réguler le positionnement myonucléaire et l'organisation des microtubules](#). Il est démontré ici que la Dystrophine est nécessaire pour maintenir l'espacement des noyaux dans les myofibres différenciées. En outre, la Dystrophine remplit cette fonction par le biais d'une interaction génétique avec Msp300 qui régule l'organisation des microtubules.

On trouve ici des [données sur les patients atteints de dystrophinopathie comme guide d'interprétation du dépistage des variantes du gène DMD dans la population féminine prégestationnelle](#). Le dépistage prégestationnel dans la population de femmes en bonne santé de variantes du nombre de copies du gène DMD a soulevé de nombreux défis concernant l'interprétation et la divulgation de ces résultats. Notre objectif était d'analyser les données d'une base de données locale de patients atteints de dystrophinopathie, en comparaison avec les résultats du dépistage en population. En utilisant le registre d'association « Little steps » pour les enfants atteints de dystrophinopathie, nous avons classé les résultats génétiques (hors cadre, dans le cadre ou difficiles à prédire) chez 231 patients de sexe masculin atteints de DMD et 90 patients atteints de BMD. Une comparaison a été faite avec une cohorte précédemment publiée de 162 femmes porteuses identifiées par le biais d'un dépistage dans la population. Les duplications classées comme « difficiles à prédire » étaient absentes chez les patients DMD/BMD, contrairement à 45,1 % des femmes analysées dans le cadre du dépistage de la population ($p < 0,0001$). **Alors que la distribution des délétions ne diffère pas entre les groupes, la proportion de duplications initiées au niveau du point chaud proximal est significativement plus élevée dans la cohorte DMD/BMD (87,1 %), contre seulement 11,7 % chez les femmes analysées dans le cadre du dépistage de la population ($p = 0,0038$).** Notamment, les duplications débutant dans la zone du promoteur de dp427c n'ont été observées que dans cette dernière cohorte ($n = 62$). Les bases de données locales de patients atteints de dystrophinopathie peuvent faciliter l'analyse et la communication des résultats du dépistage en population chez les femmes enceintes. Ces conclusions facilitent l'introduction future de tests génétiques de dépistage en population pour les maladies à présentation variable.

Cet approche indique des [Progrès et défis dans la thérapie génique de la microdystrophine pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : progrès et orientations futures. **Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension et le traitement de la DMD, en particulier avec l'approbation récente de la première thérapie génique utilisant un vecteur adéno-associé recombinant (rAAV) pour délivrer une forme raccourcie de dystrophine (microdystrophine).** Néanmoins, il reste des défis majeurs à relever pour améliorer les résultats thérapeutiques. L'utilisation des vecteurs rAAV est entravée par des limitations majeures, notamment les risques d'immunotoxicité et d'hépatotoxicité, liés à l'administration de doses élevées. De plus, la microdystrophine présente des limitations fonctionnelles inhérentes et des risques immunologiques. Cet article examine ces défis et explore les possibilités d'amélioration de la thérapie génique pour la DMD.

On trouve ici la [Caractérisation biophysique du domaine C-terminal de la dystrophine](#) : **La dystrophine interagit de manière différentielle avec les isoformes de dystrobrevine.** Quelques thérapies ciblées sur des mutations spécifiques peuvent prolonger la durée de vie des patients, mais avec une efficacité limitée et des coûts élevés, ce qui souligne la nécessité de traitements plus généraux. La structure complexe de la dystrophine avec des domaines mal compris et la présence de multiples isoformes avec des modèles

d'expression variés dans différents tissus posent des défis au développement thérapeutique. Le domaine C-terminal (CT) de la dystrophine est moins bien compris en termes de structure-fonction, bien qu'il ait été démontré qu'il joue un rôle fonctionnel important en interagissant avec une autre protéine cytosolique, la dystrobrevine. **La dystrophine et la dystrobrevine stabilisent la membrane du sarcolemme en formant un complexe multiprotéique appelé complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DAGC), qui est déstabilisé dans la DMD.** La dystrobrevine possède deux isoformes principales, alpha et bêta, dont les profils d'expression sont spécifiques à chaque tissu. E travail présente ici le domaine CT de la dystrophine et ses interactions avec les deux isoformes de dystrobrevine. Il y est indiqué que le domaine CT n'est pas globulaire et qu'il présente une dénaturation réversible à l'urée ainsi qu'une dénaturation thermique. Il interagit avec les isoformes de dystrobrevine de manière différenciée, avec des différences dans l'affinité de liaison et le mode d'interaction. Il y est montré en outre que les différences d'acides aminés dans la région C-terminale des isoformes de dystrobrevine contribuent à ces différences. Ces résultats ont des implications pour la stabilité du DAGC dans différents tissus et expliquent les différents symptômes associés aux patients atteints de DMD, qui touchent des organes autres que les muscles squelettiques.

Cette étude indique [la Sécurité et l'efficacité du traitement au viltolarsen chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Une étude rétrospective avec un suivi de 3 ans. Cinq patients ont reçu un traitement au viltolarsen pendant plus de 3 ans.** Trois des quatre patients ayant reçu le viltolarsen une fois par semaine ont conservé leur fonction motrice, tandis qu'un patient ambulatoire a présenté un déclin remarquablement lent de sa fonction motrice. A l'inverse, huit des neuf patients qui n'ont pas reçu de viltolarsen et un patient qui a reçu un traitement intermittent au viltolarsen ont vu leur fonction motrice se détériorer. Deux patients ont présenté des effets indésirables significatifs liés au traitement, à savoir un gonflement de la face dorsale de la main droite dû à l'extravasation du viltolarsen chez un patient et une hypertrophie des ganglions lymphatiques axillaires due à une perfusion intraveineuse fréquente chez un autre patient. Aucun des patients n'a arrêté le viltolarsen. Les conclusions sont : **Le viltolarsen est un traitement sûr et efficace pour les patients atteints de DMD, et les résultats soulignent l'importance d'un traitement par viltolarsen une fois par semaine et sans interruption.** La sécurité et l'efficacité distinctes du viltolarsen doivent faire l'objet d'études plus approfondies sur un grand nombre de cas et une longue période de suivi.

L'étude présentée porte sur [Le complexe Dystrophine-Dystroglycane assure l'efficacité de la cytokinèse dans les épithéliums de drosophile](#). La cytokinèse sépare physiquement les cellules filles à la fin de la division cellulaire. Cette étape est particulièrement difficile pour les cellules épithéliales, qui sont connectées à leurs voisines et à la matrice extracellulaire par des complexes protéiques transmembranaires. Afin d'évaluer systématiquement l'impact de la machinerie d'adhésion cellulaire sur l'efficacité de la cytokinèse épithéliale, il est réalisé un criblage de modificateurs basé sur l'ARNi dans l'épithélium folliculaire de la drosophile. De manière frappante, nous avons découvert des molécules d'adhésion et des récepteurs transmembranaires qui facilitent l'achèvement de la cytokinèse. Parmi ces molécules, on trouve le Dystroglycane, qui relie la matrice extracellulaire au cytosquelette par l'intermédiaire de la Dystrophine. L'imagerie en direct a révélé que la Dystrophine et la Dystroglycane s'enrichissent dans la membrane d'entrée, sous l'anneau cytokinétique, pendant et après la constriction de l'anneau. **En utilisant des allèles multiples, y compris des mutants spécifiques de l'isoforme de la Dystrophine, il est montré que la localisation de la Dystrophine/Dystroglycane est liée à des rôles inattendus dans la régulation de la**

contraction de l'anneau cytokinétique et dans la prévention de la régression de la membrane au cours de la période d'abscission. Dans l'ensemble, il est ainsi apporté la preuve que, plutôt que de s'opposer à l'achèvement de la cytokinèse, la machinerie impliquée dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice a également développé des fonctions pour assurer l'efficacité de la cytokinèse dans les tissus épithéliaux.

Ce travail porte sur [la dystrobrevine bêta \(DTNB\) est un biomarqueur pronostique et une cible thérapeutique prometteurs pour le carcinome hépatocellulaire \(CHC\).](#) La DTNB était fortement exprimée dans les cellules de CHC et était régulée positivement par le lncRNA HOXD-AS1 dans plusieurs lignées cellulaires de CHC. L'augmentation de la DTNB a été associée de manière significative au stade T, au grade histologique, au statut de la tumeur, à l'inflammation du tissu hépatique adjacent, au niveau d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et à un pronostic défavorable, servant d'indicateur de risque indépendant associé à la survie globale, avec des implications diagnostiques et pronostiques substantielles pour le CHC. **La DTNB était également étroitement liée à l'infiltration des cellules immunitaires, à l'immunothérapie et à la sensibilité aux médicaments anti-HCC.** Les gènes co-exprimés avec le DTNB dans le CHC ont été identifiés, et l'analyse d'enrichissement fonctionnel a indiqué que le DTNB pourrait fonctionner dans le CHC en régulant le cycle cellulaire. Un axe potentiel de régulation ceRNA (ARN endogène concurrent) de HOXD-AS1/miR-139-3p/DTNB dans le CHC a été prédit et validé. La forte expression de DTNB a été validée dans notre cohorte de CHC et les essais de perte de fonction ont révélé que l'élimination de DTNB peut supprimer la prolifération, la migration et l'invasion des cellules de CHC et déclencher l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G0/G1. Conclusions : DTNB, une cible en aval de l'ARNnc HOXD-AS1, pourrait servir de biomarqueur pronostique et de cible pour le traitement du CHC.

On trouve dans cette étude [un modèle mathématique pour étudier le rôle de la protéine dystrophine dans le micro-environnement tumoral.](#) Dans ce travail de recherche, les auteurs ont développé un modèle mathématique pour examiner l'interaction entre la protéine dystrophine et la tumeur. Les auteurs ont formulé un système d'équations différentielles ordinaires pour décrire la dynamique du système d'interaction entre la dystrophine et la tumeur. La matrice jacobienne et les techniques de stabilité de Routh-Hurwitz ont été utilisées pour déterminer les points d'équilibre, effectuer une analyse de stabilité et de bifurcation, et établir les conditions requises pour la stabilité du modèle proposé. Des simulations numériques sont réalisées à l'aide de la méthode d'Euler pour étudier l'évolution temporelle du modèle proposé en fonction de différentes valeurs de paramètres, telles que le taux de croissance de la tumeur et la force de rétroaction de la protéine dystrophine. Les résultats numériques sont présentés dans des tableaux, et une analyse graphique correspond à chaque tableau. **L'analyse graphique comprend la création de portraits de phase pour représenter visuellement les régions de stabilité autour des points d'équilibre, des diagrammes de bifurcation pour identifier les points critiques et une analyse des séries temporelles pour mettre en évidence le comportement du modèle proposé.** Les auteurs étudient l'impact des variations de l'expression de la dystrophine sur la progression des tumeurs, en identifiant les implications thérapeutiques potentielles du maintien de niveaux élevés de dystrophine. Cette analyse complète améliore notre compréhension de l'interaction entre la dystrophine et la tumeur, fournissant une base pour une validation expérimentale plus poussée et des stratégies thérapeutiques potentielles.

Cette étude présente la [Détermination de gènes de référence qPCR adaptés à la normalisation de l'expression génique dans un nouveau modèle de dystrophie musculaire de Duchenne, la souris D2-mdx](#). Il n'existe actuellement aucune thérapie universelle, d'où l'intérêt des études précliniques pour trouver de nouveaux traitements. Le modèle de souris le plus largement utilisé et caractérisé pour la DMD est le C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (BL10-mdx), mais ce modèle présente une pathologie légère et ne reproduit pas les principales caractéristiques de la maladie humaine. La souris D2.B10-Dmdmdx/J (D2-mdx) est un modèle plus récent qui semble mieux reproduire le phénotype complexe de la DMD humaine. Cependant, la souris D2-mdx reste moins bien caractérisée que son homologue BL10-mdx. L'analyse quantitative par PCR de l'expression des gènes est un outil important pour suivre la progression de la maladie et évaluer l'efficacité thérapeutique, mais les mesures doivent être normalisées par rapport à des gènes de référence exprimés de manière stable, qui devraient idéalement être déterminés et validés de manière empirique. **Il est ainsi examiné ici l'expression des gènes dans le gastrocnémien (GC), le diaphragme (DIA) et le cœur de la souris D2-mdx, de la souris BL10-mdx et des témoins de type sauvage appariés à la souche (D2-wt et BL10-wt), de 4 à 52 semaines, en utilisant un large panel de références candidates (ACTB, AP3D1, CSNK2A2, GAPDH, HPRT1, PAK1IP1, RPL13A, SDHA, et dans le cœur, également HTATSF1 et HMBS).** Les données ont été analysées à l'aide des algorithmes GeNorm, Bestkeeper, deltaCt et Normfinder afin d'identifier des références stables dans de multiples scénarios possibles. Nous montrons que CSNK2A2, AP3D1 et ACTB représentent des gènes de référence universels solides à la fois pour GC et DIA, indépendamment de l'âge, du type de muscle, de la souche et du génotype, tandis que HTATSF1 et SDHA sont optimaux pour le cœur. GAPDH, HPRT1 et RPL13A se sont révélés à l'inverse être de mauvaises références, montrant des changements d'expression spécifiques au tissu, à l'âge ou à la maladie. Ces résultats illustrent l'importance de déterminer les gènes de référence appropriés pour des scénarios comparatifs spécifiques, mais confirment également que des panels universels peuvent néanmoins être identifiés pour normaliser les études d'expression génique, même dans des états pathologiques complexes.

Cet article indique que [les macrophages produisant le protéoglycan-4 de la chondroïtine sulfate induisent une altération de la jonction neuro-cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes moléculaires associés à la DMD, l'insuffisance myocardique persiste comme première cause de mortalité et les stratégies thérapeutiques existantes restent limitées. Cette étude étudie l'hypothèse d'une dysrégulation de la communication biologique entre les macrophages infiltrants (MPs) et les jonctions neurocardiaques dans le tissu cardiaque dystrophique. Dans un modèle murin de DMD (mdx), ce phénomène est influencé par la libération excessive de chondroïtine sulfate protéoglycane-4 (CSPG4), un inhibiteur clé du bourgeonnement nerveux et un modulateur de la fonction neuronale, par les macrophages infiltrant le tissu cardiaque et associé à la cardiomyopathie dilatée, une caractéristique de la DMD. **Le givinostat, l'inhibiteur de l'histone désacétylase actuellement développé comme traitement clinique de la DMD, est efficace pour restaurer un microenvironnement physiologique à la jonction neuro-cardiaque et la fonction cardiaque chez les souris mdx, tout en réduisant la fibrose cardiaque, l'inflammation médiée par les MP et la teneur en CSPG4 des tissus.** Cette étude apporte un éclairage nouveau sur la physiopathologie de la DMD dans le cœur, en identifiant de nouvelles cibles biologiques potentielles.

Ce travail montre que [l'angiopoïétine 1 atténue l'angiogenèse dérégulée dans le gastrocnémien des souris DMD](#). La signalisation paracrine de l'Ang 1 maintient la barrière

endothéliale des vaisseaux sanguins, empêchant les fuites de plasma. L'inflammation chronique, conséquence de la DMD, provoque un dysfonctionnement de la barrière endothéliale dans le muscle squelettique. Notre objectif est d'élucider les changements dans la niche microvasculaire du gastrocnémien de la souris DMD suite à l'administration locale d'Ang 1. Des gastrocnémiens ont été prélevés sur des souris mdx/utrn+/- et des souris saines âgées de huit semaines. Une cohorte DMD supplémentaire a reçu une injection intramusculaire d'Ang 1 dans le gastrocnémien et le contrôle controlatéral. Les gastrocnémiens ont été prélevés pour analyse après deux semaines. En utilisant l'immunohistochimie et la transcription inverse quantitative en temps réel, nous avons démontré une abondance de cellules endothéliales dans les gastrocnémiens des souris DMD, mais la morphologie et l'expression des gènes étaient altérées. **Les périmètres des myofibres étaient plus courts chez les souris DMD.** Après un traitement à l'Ang 1, les cellules endothéliales étaient moins nombreuses et les microvaisseaux étaient plus circulaires. L'expression de Vegfr1, Vegfr2 et Vegfa dans les gastrocnémiens traités à l'Ang 1 a augmenté, tandis que la distribution de la taille des myofibres était cohérente avec les gastrocnémiens ne recevant que le véhicule. Ces résultats suggèrent une angiogenèse robuste chez les souris DMD, mais les gènes essentiels ont été sous-exprimés - en outre, l'Ang 1 exogène a atténué l'angiogenèse. En conséquence, l'expression des gènes a augmenté. L'impact doit être étudié plus avant, car le traitement par l'Ang 1 peut être essentiel pour restaurer la niche microvasculaire du muscle squelettique.

Cette étude découvre l'existence de [Deux nouveaux variants introniques profonds provoquent la dystrophie musculaire de Duchenne par un mécanisme d'altération de l'épissage](#). Alors que les mutations dans les régions codantes de la DMD ont été largement étudiées, l'attention s'est récemment portée sur les variants introniques profonds en raison de leur impact potentiel sur la gravité de la maladie. Il est caractérisé ici deux variantes introniques profondes, c.8669-19_8669-24del et c.6439-1016_6439-3376del, chez des patients DMD non apparentés. **Ces variantes ont été identifiées à l'aide d'un séquençage ciblé à lecture longue sur l'ADN des patients.** Le séquençage de l'ARN et la réaction en chaîne de la polymérase en transcription inverse sur l'ARN extrait des biopsies musculaires ont révélé la présence d'un pseudoexon ou la rétention d'une partie de l'intron dans la transcription, ce qui entraîne l'introduction de codons de terminaison prématurés. Cette étude permet de mieux comprendre les mécanismes d'activation des pseudoexons dans la DMD et souligne les diverses anomalies génétiques qui contribuent à la complexité de la maladie.

Ce travail concerne une [Une revue des dystrophies musculaires](#). La dystrophie musculaire englobe un groupe d'affections génétiques qui se traduisent par des lésions et une faiblesse musculaires progressives. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (BMD) sont des maladies récessives liées au chromosome X qui affectent la production de la protéine dystrophine. La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) est typiquement une maladie récessive liée au chromosome X impliquant le gène codant pour l'émerine. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale et la dystrophie musculaire oculo-pharyngée (OPMD) sont toutes deux des maladies autosomiques dominantes. **Bien qu'elle soit souvent considérée à tort comme un état dans lequel les patients sont susceptibles de souffrir d'hyperthermie maligne avec des anesthésiques volatils par inhalation, la dystrophie musculaire est plus étroitement associée à la rhabdomyolyse.** Les prestataires qui élaborent un plan d'anesthésie pour les patients dentaires atteints de dystrophie musculaire doivent prendre en considération les fonctions cardiaques et pulmonaires de base du patient ainsi que le risque d'anomalies. L'utilisation de bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants est sans danger mais risque

d'entraîner une relaxation prolongée des muscles squelettiques. La succinylcholine et les anesthésiques volatils sont généralement contre-indiqués en raison des risques de rhabdomyolyse et d'hyperkaliémie, suivis d'une fibrillation ventriculaire, d'un arrêt cardiaque et d'un décès en l'absence de traitement. Une compréhension approfondie des formes les plus courantes de dystrophie musculaire est essentielle pour fournir des soins d'anesthésie ambulatoires sûrs et efficaces aux patients qui subissent des traitements dentaires en dehors du cadre traditionnel de la salle d'opération de l'hôpital.

Cet article présente [une Histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Becker](#) : Les mutations du gène DMD prédisent la gravité clinique. L'âge médian au moment de la dernière évaluation était de 26,0 (16,6-41,9) ans, avec un âge médian au moment du diagnostic de 7,5 (4,0-14,0) ans. Chez 55 % des patients, le diagnostic a été posé à la suite de la découverte fortuite d'une hyperCKémie. Lors de la dernière évaluation, 13,5 % des patients avaient perdu la capacité de marcher à un âge médian estimé par l'analyse de Kaplan-Meier à 69 ans. Trente pour cent des patients présentaient une atteinte ventriculaire gauche et 2,7 % une atteinte respiratoire. Dix pour cent des patients étaient porteurs de mutations hors cadre, 4 % de mutations non-sens et 86 % de délétions/duplications dans le cadre. Le sous-ensemble des délétions in-frame a été classé en fonction des mutations spécifiques. Les patients porteurs de del45-49 par rapport à del45-47 étaient associés à une LoA plus précoce ($P=1 \times 10^{-4}$), tandis que les patients porteurs de del45-55 ($P=.005$), del48 ($P=.02$) et del48-49 ($P=.02$) étaient corrélés à une LoA plus tardive par rapport à del45-47. del45-55 ($P=.002$) et del48 ($P=.003$) étaient significativement associés à une diminution des chances de développer une FEVG pathologique en % par rapport à del45-47. Conclusion : **Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la DMO et permettent de recueillir des données précieuses à l'ère des thérapies émergentes.** La connaissance de la mutation DMD spécifique peut aider à définir un pronostic dans un sous-ensemble de patients atteints de DMO et servira de modèle pour la conception de thérapies futures.

On trouve ici que [L'agrégation des RE provoque un déséquilibre des protéines synaptiques dans les neurones photorécepteurs mutants de la rétinite pigmentaire.](#) Les neurones photorécepteurs à bâtonnets de la rétine détectent la lumière scotopique en emballant de grandes quantités de rhodopsine (Rho), la protéine du pigment visuel, dans des disques membranaires empilés à l'intérieur de leurs segments externes (OS). Un trafic efficace de Rho vers le segment externe à travers les compartiments internes des bâtonnets est essentiel pour la santé à long terme des bâtonnets, car des maladies comme la rétinite pigmentaire (RP) induisent une mauvaise localisation de Rho dans ces compartiments internes, y compris dans les terminaux présynaptiques des bâtonnets (c.-à-d. les « sphérules »). **Étant donné l'importance du trafic des protéines dans l'OS, on en sait moins sur le trafic des protéines synaptiques des bâtonnets qui maintiennent les synapses critiques entre les bâtonnets et les neurones de la rétine interne.** En outre, l'impact subcellulaire de la mauvaise localisation de Rho sur les sphérules des bâtonnets n'a pas été étudié. Dans cette étude, nous avons utilisé la super-résolution et la microscopie électronique, ainsi que des mesures protéomiques des protéines synaptiques des bâtonnets, pour effectuer une analyse subcellulaire intensive de la mauvaise localisation synaptique de Rho chez les souris RP mutantes P23H-Rho-RFP des deux sexes. **Il est ainsi découvert que la protéine mutante P23H-Rho-RFP était mal localisée dans des agrégations distinctes du RE au sein du cytoplasme des sphérules, ce que nous avons confirmé dans les bâtonnets de type sauvage (WT) surexprimant la protéine P23H-Rho-RFP.** De plus, nous avons trouvé des différences significatives dans l'abondance des protéines Dystrophine, BASSOON, ELFN1 et

d'autres protéines synaptiques chez les souris P23H-Rho-RFP. En comparaison, Rho s'est mal localisé le long de la membrane plasmique de la sphérule dans les bâtonnets WT et dans les bâtonnets mutants rd10 RP, dans lesquels il n'y a pas eu de perturbation des protéines synaptiques. Tout au long de l'étude, il a également été identifié un réseau de membranes ER à l'intérieur des sphérules présynaptiques des bâtonnets WT. L'ensemble de ces résultats établit un système sécrétoire basé sur le RE qui n'avait pas été caractérisé auparavant et qui assure la médiation du trafic et du renouvellement normaux au niveau des synapses des bâtonnets de souris.

Cette approche propose [que L'inhibition de PTPN1/2 favorise la différenciation des cellules souches musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La déficience en dystrophine a également un impact sur les cellules souches musculaires (CSM), entraînant une altération de la division asymétrique des cellules souches et de l'engagement myogénique. En utilisant des CSM provenant de patients atteints de DMD et du modèle de souris DMD mdx, nous avons découvert que l'expression de la phosphatase PTPN1 est régulée à la hausse et que la phosphorylation de STAT3 est régulée à la baisse de manière concomitante dans les CSM DMD. Pour restaurer la signalisation myogénique médiée par STAT3, nous avons examiné l'effet du K884, un nouvel inhibiteur de PTPN1/2, sur les MuSC DMD. **Le traitement au K884 a augmenté la phosphorylation de STAT3 et a favorisé la différenciation myogénique des CSM dérivées de patients DMD.** Dans les CSM provenant de souris mdx, le traitement au K884 a augmenté le nombre de divisions cellulaires asymétriques, en corrélation avec une différenciation myogénique accrue. Il est intéressant de noter que l'effet pro-myogénique du K884 est spécifique aux MuSCs DMD humaines et murines et qu'il est absent des MuSCs de contrôle. De plus, les expériences de perte de fonction de PTPN1/2 indiquent que l'impact pro-myogénique du K884 est médié principalement par PTPN1. Nous proposons que l'inhibition de PTPN1/2 puisse servir de stratégie thérapeutique pour restaurer la fonction myogénique des MuSC dans la DMD.

L'étude porte sur [Le modèle de souris RYR1-RM hétérozygote composé révèle les mécanismes pathologiques de la maladie et les adaptations musculaires qui favorisent la survie postnatale](#). Les variantes pathogènes du récepteur de la ryanodine de type I (RYR1) sont à l'origine d'un large éventail de troubles musculaires appelés myopathies liées au RYR1 (RYR1-RM). Nous avons développé le premier modèle de souris RYR1-RM résultant de la co-hérédité de deux allèles faux RYR1 différents (souris Ryr1TM/SC- Δ L). Les souris Ryr1TM/SC- Δ L présentent une myopathie sévère et précoce caractérisée par une diminution de la masse corporelle/musculaire, une faiblesse musculaire, une hypotrophie, une expression réduite de RYR1 et, de manière inattendue, une létalité postnatale incomplète avec un plateau de survie d'environ 50 % à l'âge de 12 semaines. Les souris Ryr1TM/SC- Δ L présentent une réduction de la fonction respiratoire, de l'activité locomotrice et de la force musculaire in vivo. Les muscles extenseurs du grand dorsal des souris Ryr1TM/SC- Δ L présentent une diminution de la surface de section des fibres de type IIb et de type IIx, ainsi qu'une réduction du nombre de fibres de type IIb. Les analyses fonctionnelles ex vivo ont révélé une réduction de la libération de Ca²⁺ et de la production de force spécifique lors de la stimulation électrique de la contraction. **Malgré une réduction d'environ trois fois de l'expression de RYR1 dans les fibres musculaires des souris Ryr1TM/SC- Δ L à l'âge de 4 semaines et 12 semaines, la fuite de Ca²⁺ de RYR1 n'était pas différente de celle des fibres des souris témoins à ces deux âges.** Les analyses protéomiques ont révélé des altérations dans les voies de synthèse, de repliement et de dégradation des protéines dans le muscle des souris Ryr1TM/SC- Δ L âgées de 4 et 12 semaines, tandis que les protéines impliquées dans la

matrice extracellulaire, le complexe glycoprotéique associé à la dystrophine et le métabolisme des acides gras ont été régulées à la hausse chez les souris Ryr1^{TM/SC-ΔL} qui survivent jusqu'à l'âge de 12 semaines. Ces résultats suggèrent que les adaptations qui optimisent l'équilibre entre l'expression de RYR1 et la fuite de Ca²⁺, la stabilité sarcolemmale et la biosynthèse des acides gras confèrent aux souris Ryr1^{TM/SC-ΔL} un avantage accru en termes de survie au cours du développement postnatal.

L'article indique [le Développement d'une thérapie cellulaire chimérique avancée pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour la DMD. Il a été précédemment confirmé l'efficacité des cellules humaines chimériques exprimant la dystrophine (DEC) créées par la fusion de myoblastes provenant de donneurs normaux et de donneurs atteints de DMD. L'étude actuelle visait à optimiser le développement de la thérapie DEC via le protocole de fusion de myoblastes humains dérivés de donneurs normaux et non apparentés à l'aide de polyéthylène glycol (PEG). L'optimisation de la fusion cellulaire a évalué différents facteurs influençant l'efficacité de la fusion, notamment le nombre de passages des myoblastes, l'efficacité de la coloration des myoblastes par le PKH, le ratio des myoblastes à coloration unique dans le MIX et le temps d'administration du PEG. En outre, l'effet de la procédure de fusion PEG sur la viabilité cellulaire a été évalué. Une corrélation a été trouvée entre le nombre de cellules utilisées pour la coloration PKH et l'efficacité de la coloration. **En outre, le ratio de myoblastes colorés dans le MIX et le temps d'administration du PEG étaient en corrélation avec l'efficacité de la fusion.** Aucune corrélation n'a été trouvée entre le nombre de passages de myoblastes et l'efficacité de la fusion. Cette étude a permis d'optimiser le protocole de fusion des myoblastes pour la création de cellules DEC humaines, introduisant le DEC comme un nouveau produit médical de thérapie avancée (ATMP) pour les patients atteints de DMD.

Dans ce travail il est question [de Découvrir les origines embryonnaires de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré sa description initiale à la fin du 19^e siècle par le neurologue français Guillaume Duchenne de Boulogne et l'identification des mutations génétiques causales de la DMD dans les années 1980, la thérapeutique reste difficile. Le traitement de référence actuel est la corticothérapie, qui retarde la progression du dysfonctionnement musculaire mais est associée à des effets indésirables importants. Des approches thérapeutiques émergentes, notamment le transfert de gènes par AAV, l'édition de gènes par CRISPR et les interventions par petites molécules, sont en cours de développement mais se heurtent à des obstacles considérables. **Bien que la DMD soit considérée comme une maladie musculaire progressive, les lésions musculaires et les signatures moléculaires anormales sont déjà évidentes au cours de la myogenèse fœtale.** Cette apparition précoce de la pathologie suggère que le succès limité des thérapies actuelles peut être en partie dû à leur administration après que la myogenèse embryonnaire aberrante s'est produite en l'absence de dystrophine. Par conséquent, l'identification de stratégies thérapeutiques optimales et de fenêtres d'intervention pour la DMD peut dépendre d'une meilleure compréhension des premiers mécanismes de la maladie. Grâce à l'application de nouvelles techniques, le domaine acquiert des connaissances de plus en plus détaillées sur les anomalies précoces du développement musculaire dans la DMD. Une compréhension globale des événements initiaux de la pathogenèse et de la progression de la DMD facilitera la création et la mise à l'essai d'interventions thérapeutiques efficaces.