

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 structurales, 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.

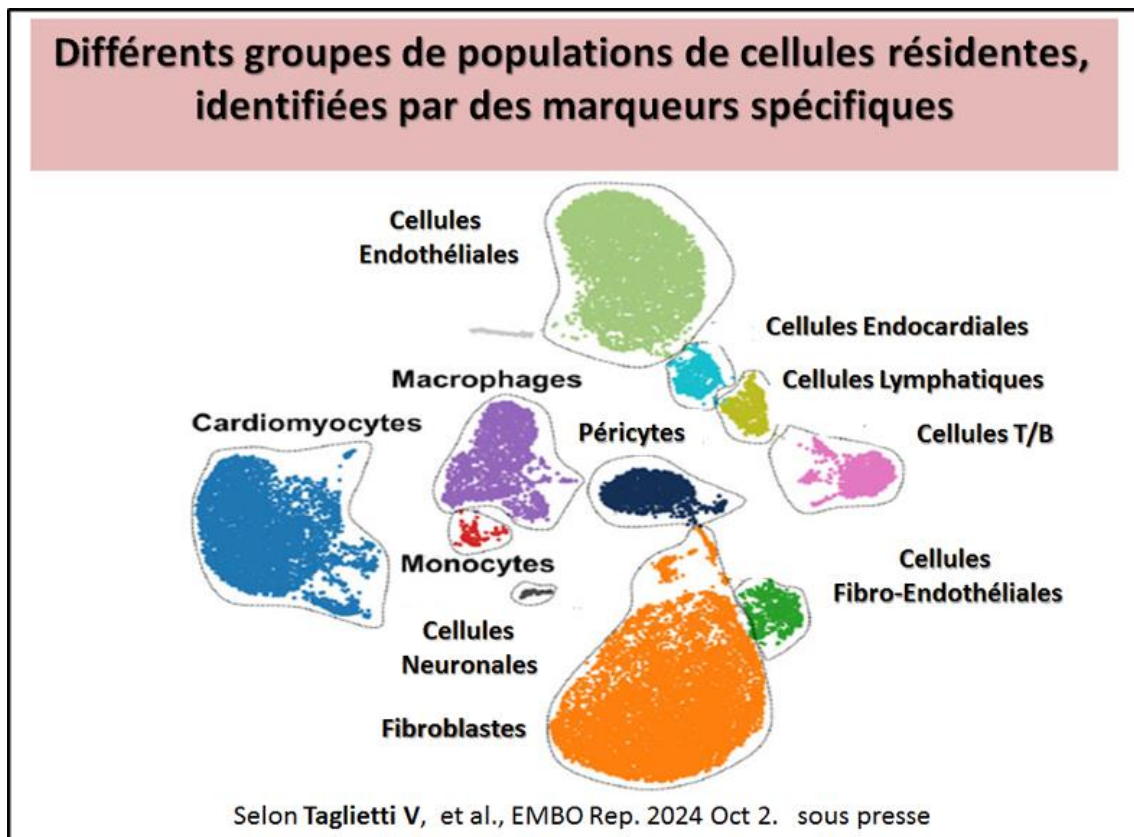
Le [Sirt6 Mono-ADP-Ribosylate YY1 pour promouvoir l'expression de la Dystrophine pour la transmission neuromusculaire](#). La dégénérescence de la jonction neuromusculaire (NMJ) et le déclin de la fonction motrice sont des caractéristiques communes du vieillissement, mais les mécanismes sous-jacents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

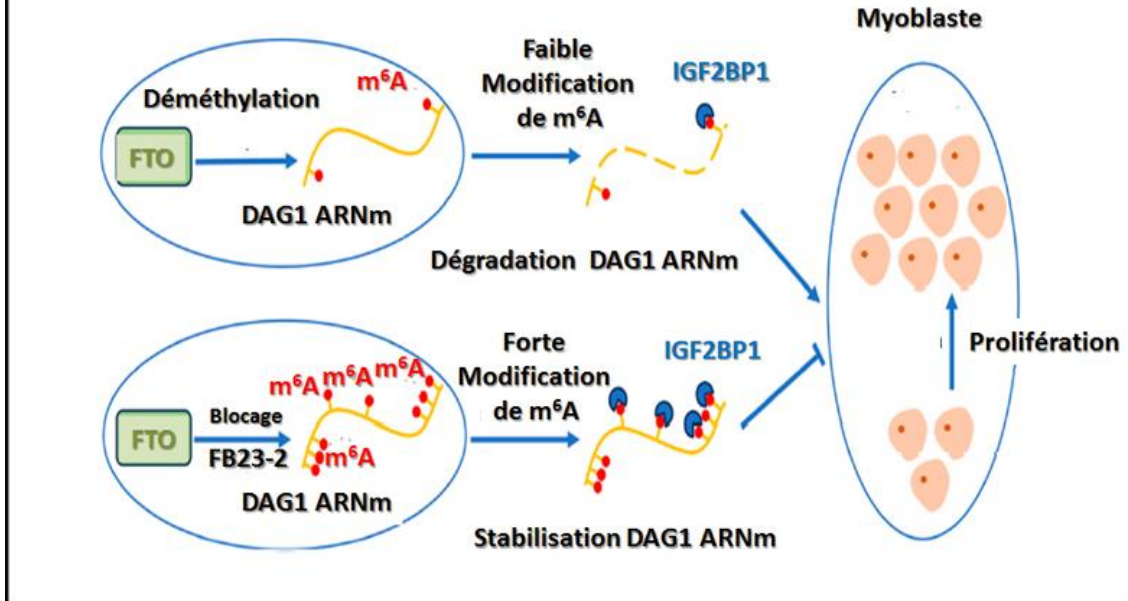
Il est ici question de [la Suppression des exons 45 à 55 du gène DMD : de la perspective thérapeutique au modèle in vitro](#). L'expression de la dystrophine a été restaurée et les défauts myogéniques ont été améliorés dans les myoblastes édités portant une del45-55 spécifique. En plus de confirmer le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

Dans cet article on trouve [une étude sur le rôle de CRISPR/Cas9 dans la révolution du traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Opportunités et obstacles**. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie grave liée au chromosome X

caractérisée par une dégénérescence musculaire progressive qui entraîne une perte de mobilité, une insuffisance respiratoire et un décès prématuré. Elle touche environ 1 homme sur 3 500 naissances vivantes et est causée par des mutations du gène de la dystrophine, qui altère la stabilité des fibres musculaires. Les traitements actuels se limitent à gérer les symptômes et à ralentir la progression de la maladie, sans qu'aucune thérapie curative ne soit disponible. **L'avènement de la technologie d'édition de gènes CRISPR/Cas9 a introduit une approche prometteuse pour corriger directement les mutations génétiques responsables de la DMD.** Cette étude explore le potentiel de CRISPR/Cas9 en tant que thérapie transformatrice pour la DMD, en soulignant ses succès dans les modèles précliniques, les défis associés à sa mise en œuvre et les obstacles à son application clinique. Si les études précliniques démontrent l'efficacité de CRISPR/Cas9 pour restaurer l'expression de la dystrophine et améliorer la fonction musculaire, d'importants obstacles subsistent, notamment l'optimisation des méthodes d'administration et la garantie d'une sécurité à long terme.

Cet article [concerne le curcumin atténue potentiellement l'atrophie musculaire en atténuant la signalisation calcique et l'inflammation dans un modèle de ligature du nerf spinal.](#) L'activation de la protéine kinase II dépendante du calcium et de la calmoduline (CaMKII) induite par la dénervation et l'inflammation peuvent entraîner une atrophie musculaire. Le curcumin et le bisdéméthoxycurcumin sont bien connues pour leur effet anti-inflammatoire. En outre, il a été démontré que la curcumine atténue l'activation du CaMKII dans les cellules neuronales. Cette étude visait à examiner l'effet du curcumin ou du bisdéméthoxycurcumin sur l'activation de CaMKII, l'inflammation et la section transversale du muscle (CSA) chez des rats ayant subi une ligature du nerf spinal. Seize rats femelles ont été soumis à un traitement sham (CON), à une ligature du nerf spinal (SNL), à un traitement SNL+ curcumine 100 mg/kg BW (100CUR) et à un traitement SNL+ bisdéméthoxycurcumin 50 mg/kg BW (50CMO) pendant 4 semaines. Les muscles soléaires et tibialis anterior (TA) ipsilatéraux (chirurgicaux) ont été colorés pour la dystrophine afin de mesurer la CSA. Les muscles plantaires ipsilatéraux et controlatéraux (non chirurgicaux) ont été analysés pour la teneur en protéines du récepteur de l'acétylcholine (AChR), CaMKII, CaMKIIThr286, le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B), NF- κ BSer536, et l'interleukine-1 β (IL-1 β) et normalisés à l' α -tubuline, puis à la CON. Un effet de groupe significatif ($p < 0,050$) a été observé pour la CSA de l'AT où CON ($11\,082,25 \pm 1617,68 \mu\text{m}^2$; $p < 0,001$) et 100CUR ($9931,04 \pm 2060,87 \mu\text{m}^2$; $p = 0,018$) étaient plus grands que SNL ($4062,25 \pm 151,86 \mu\text{m}^2$). Dans le plantaris ipsilatéral, le groupe SNL ($4,49 \pm 0,69$) présentait une plus grande activation de CaMKII par rapport à CON ($1,00 \pm 0,25$; $p = 0,010$), 100CUR ($1,12 \pm 0,45$; $p = 0,017$) et 50CMO ($0,78 \pm 0,19$; $p = 0,009$). Le plantaris ipsilatéral ($2,11 \pm 0,66$) présentait une teneur en protéines IL-1 β supérieure à celle de la jambe controlatérale ($0,65 \pm 0,14$; $p = 0,041$) dans le groupe SNL. Dans le plantaire, le groupe SNL ($1,65 \pm 0,51$) présentait une plus grande activation de NF- κ B par rapport aux groupes CON ($1,00 \pm 0,29$; $p = 0,021$), 100CUR ($0,61 \pm 0,10$; $p = 0,003$), 50CMO ($0,77 \pm 0,25$; $p = 0,009$). **La réduction observée de la signalisation Ca²⁺ et de l'inflammation dans les fibres musculaires plantaires de type II pourrait refléter les changements dans les fibres musculaires TA de type II, ce qui pourrait contribuer à l'atténuation de la perte de masse TA avec la supplémentation en curcumin.**

Cette étude rapporte [des Mutations DMD chez des patients pédiatriques présentant des phénotypes de dystrophie musculaire de Duchenne/Becker](#). Le diagnostic génétique a été utilisé pour diagnostiquer la DMD/BMD. Les sujets de l'étude étaient 37 patients du sud-ouest de la Chine. Du sang périphérique a été prélevé pour l'extraction de l'ADN génomique. La mutation DMD a été séquencée en utilisant l'approche de séquençage de nouvelle génération. La mutation détectée a été validée à l'aide de la méthode d'amplification par sonde dépendante de la ligation multiplex ou de la méthode de séquençage Sanger. **L'annotation des variations et la prédiction de la pathogénicité ont été effectuées à l'aide de bases de données en ligne. Des mutations pathogènes ont été identifiées : 3 sites d'épissage, 7 nucléotides simples, 1 indel, 23 délétions et 3 duplications.** De nouvelles variantes de la DMD ont été découvertes, notamment deux nouvelles variations d'épissage (c.1890 + 1G>T ; c.1923 + 1G>A), une mutation faux-sens (c.1946G>T), une mutation non-sens (c.7441G>T), une mutation indel (INDEL EX20) et une mutation de duplication (DUP EX75-78). La présente étude fournit des informations sur les mutations de la DMD pour le diagnostic génétique de la DMD/BMD.

Cette revue porte [sur le rôle des isoformes et des interacteurs de la dystrophine dans le cerveau](#). La dystrophine est une protéine essentielle au maintien de l'intégrité structurelle des muscles squelettiques. Jusqu'à présent, l'attention s'est concentrée sur le rôle de la dystrophine dans le muscle, compte tenu de la progression dévastatrice de la faiblesse et de la mort précoce qui caractérisent la dystrophie musculaire de Duchenne. Cependant, ces dernières années, le rôle des isoformes plus courtes de la dystrophine, y compris les mécanismes spécifiques du développement et de l'expression chez l'adulte, a fait l'objet d'une plus grande attention. Dans le paysage cérébral, divers types de cellules, comme les cellules gliales, les oligodendrocytes, les cellules de Purkinje, les cellules granuleuses du cervelet et les cellules associées aux vaisseaux, expriment un spectre d'isoformes de dystrophine, dont Dp427, Dp140, Dp71 et Dp40. L'interaction de ces isoformes avec une multitude de protéines suggère leur implication dans la neurotransmission, influençant plusieurs fonctions du circuit. **Cette revue présente les interactions complexes entre les isoformes de la dystrophine et divers complexes protéiques dans différents types de cellules et régions du cerveau, ainsi que les complications cliniques associées.** Le focus est fait sur les études portant sur les interactions protéiques avec la dystrophine au cours des 30 dernières années, au niveau biochimique. Par essence, le paysage de la dystrophine dans le cerveau est une exploration passionnante de la diversité, qui remet en question les idées préconçues et ouvre de nouvelles voies pour la compréhension de la physiologie du système nerveux central. Il présente également des implications thérapeutiques potentielles pour les complications neurologiques dans lesquelles une déficience en dystrophine cérébrale est impliquée. En révélant les complexités moléculaires liées à la dystrophine, cette revue ouvre la voie à de futures investigations et interventions thérapeutiques pour cet aspect du système nerveux central de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Ce travail [indique l'ensemble actuellement connu des Maladies neuromusculaires : les progrès de la génomique](#). Les maladies neuromusculaires (MNM) sont un groupe de maladies rares caractérisées par une grande complexité génétique et clinique. Les progrès de la génomique ont révolutionné le diagnostic et le traitement des MNM. Alors que moins de 30 MNM avaient des causes génétiques connues avant les années 1990, plus de 600 ont aujourd'hui été identifiées, en grande partie grâce à l'adoption de technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) telles que le séquençage de l'exome entier (WES) et le séquençage du génome entier (WGS). Ces technologies ont permis des diagnostics plus précis et plus précoces, bien que la complexité génétique de nombreuses MND continue de poser des problèmes. **La thérapie génique a constitué une avancée décisive dans le traitement des MND.** Dans l'amyotrophie spinale (SMA), des thérapies telles que le nusinersen,

l'onasemnogene abeparvovec et le risdiplam ont considérablement amélioré les résultats pour les patients. De même, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a connu des progrès significatifs, notamment avec l'approbation par la FDA du delandistrogène moxeparvovec, la première thérapie génique de la micro-dystrophine. Malgré ces avancées, des défis subsistent, notamment la rareté de nombreuses NMD, l'hétérogénéité génétique et les coûts élevés associés aux technologies et thérapies génomiques. Les progrès continus de la thérapie génique, des thérapies à base d'ARN et de la médecine personnalisée promettent de nouvelles percées dans la gestion de ces maladies débilitantes.

Ce travail informe sur [la Thérapie génique in vitro qui utilise des cellules mésoangioblastes humaines dérivées d'iPS \(HIDEM\) combinées à l'expression de la microdystrophine \(\$\mu\$ Dys\) en tant que nouvelle stratégie pour le traitement expérimental de la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\)](#). Cette étude vise à étudier le potentiel d'une approche thérapeutique utilisant des cellules humaines génétiquement modifiées dérivées d'iPS de type mésoangioblastes (HIDEM) dans le modèle de souris mdx. Cette étude utilise des myoblastes spécifiques de patients reprogrammés en cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC), puis différenciées en HIDEM. Des vecteurs lentiviraux portant des séquences de microdystrophine ont été utilisés pour délivrer la construction génétique afin d'exprimer une protéine de dystrophine raccourcie et fonctionnelle dans les HIDEM. L'étude a révélé des changements significatifs dans le potentiel d'oxydoréduction entre les cellules HIDEM saines et pathologiques dérivées de patients atteints de DMD, étudiés par les activités de la catalase et de la superoxyde dismutase. **Les HIDEM exprimant la microdystrophine ont également amélioré l'expression des gènes impliqués dans la voie STARS (activateur musculaire strié de la signalisation Rho), bien que chez des patients DMD sélectifs (avec un phénotype léger)**. Bien que les observations in vivo n'aient pas permis d'améliorer la mobilité des souris mdx avec des HIDEM, les interventions à base de microdystrophine pourraient être un argument contre le test du tapis roulant pour évaluer la récupération des souris mdx. Le faible niveau de signalisation de la voie Rho et des facteurs liés à l'inflammation dans les cellules myogéniques de la DMD peut également contribuer à l'échec d'une étude fonctionnelle. Dans l'ensemble, cette recherche contribue à la compréhension de l'importance de la récupération chez la souris DMD.

Cette analyse porte sur [la dystrophie musculaire de Duchenne chez deux demi-frères due à une insertion inversée héritée de 306 Kb de 10p15.1 dans l'intron 44 du transcrit Dp427m du gène DMD](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare causée par l'absence d'une protéine dystrophine pleinement fonctionnelle dans les myocytes. Dans les muscles squelettiques, l'absence de dystrophine entraîne une fonte musculaire et le remplacement des myocytes par des tissus adipeux ou fibreux. Dans le cœur, les cardiomyocytes finissent par tomber en panne et provoquent une cardiomyopathie fatale. **Il est présenté le cas d'un patient de sexe masculin et de son frère cadet présentant une insertion inversée héritée de la mère d'environ 306 kb du chromosome 10 dans la région intronique profonde entre les exons 44 et 45 du gène DMD, entraînant une dystrophie musculaire de Duchenne**. La biopuce chromosomique, le test génétique complet de la dystrophie musculaire et le séquençage de l'exome entier se sont révélés négatifs. Le séquençage ciblé de l'ARN transcriptomique effectué par un laboratoire externe n'a révélé aucun épissage aberrant. Le séquençage du génome entier de la recherche a permis d'identifier le gain de nombre de copies et l'insertion. Une nouvelle analyse des données de séquençage de l'ARN a montré un épissage aberrant possible impliquant les exons 44-45 de la DMD, et le séquençage de l'ARN de recherche a révélé une fusion entre le gène DMD sur le brin moins du chromosome X et le gène PFKFB3 sur le brin plus du chromosome 10. Il est alors démontré que le séquençage du génome entier peut être utile pour identifier des événements introniques dans le gène DMD qui n'ont pas été détectés auparavant ou qui n'ont pas été signalés par les tests cliniques traditionnels.

Cette revue [indique une analyse actualisée de l'applicabilité de l'Exon-Skipping pour la dystrophie musculaire de Duchenne à l'aide de la base de données UMD-DMD](#). Les approches de saut d'exon

simple et double étaient applicables à 92,8 % des grandes délétions, 93,7 % des petites lésions, 72,4 % des duplications et 90,3 % de toutes les mutations analysées. L'exon 51 était la cible la plus pertinente et était applicable à 10,6 % de toutes les mutations et à 17,2 % des grandes délétions. **En outre, deux approches de saut de plusieurs exons, ciblant les exons 45-55 et 3-9, étaient pertinentes pour 70,6 % des grandes délétions et 19,2 % des petites lésions.** Conclusions : Les OLS actuellement approuvés par la FDA étaient applicables à 27 % de la population UMD-DMD analysée, ce qui laisse une part importante de patients sans accès aux thérapies de saut d'exon. La traduction clinique d'approches alternatives est essentielle pour élargir l'accessibilité de ces thérapies à la population DMD.

Ce travail porte sur [la Lipine1 comme cible thérapeutique pour l'insuffisance respiratoire de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), le dysfonctionnement du muscle du diaphragme entraîne une insuffisance respiratoire qui est l'une des principales causes de décès chez les patients. Les mutations du gène de la dystrophine entraînent une instabilité de la membrane des myocytes, ce qui contribue à la détérioration structurelle des tissus musculaires du diaphragme. **Des travaux antérieurs ayant suggéré l'importance de la lipine 1 pour le maintien de l'intégrité de la membrane du muscle squelettique, nous avons exploré les rôles de la lipine 1 dans le diaphragme dystrophique.** Il est alors constaté que les niveaux d'expression de la protéine lipin1 étaient réduits de 60 % dans le diaphragme dystrophique. Alors qu'un knockdown supplémentaire de la lipin1 dans le diaphragme dystrophique entraîne une augmentation de la nécroptose, la restauration de la lipin1 dans le diaphragme dystrophique entraîne une réduction de l'inflammation et de la fibrose, une diminution de la mort des myofibres et une amélioration de la fonction respiratoire. Nos résultats démontrent que la restauration de la lipine 1 améliore la fonction respiratoire en renforçant l'intégrité de la membrane et suggèrent que la lipine 1 pourrait être une cible thérapeutique potentielle pour prévenir l'insuffisance respiratoire et la défaillance respiratoire dans la DMD. Il est nécessaire de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ces résultats et de déterminer le rôle de la lipine 1 dans le maintien de la stabilité de la membrane musculaire.

Cette analyse rapporte [l'existence d'une Survie à long terme et fonction myocardique après administration systémique de Delandistrogène Moxeparvovec chez des rats DMDMDX.](#) Delandistrogène moxeparvovec est une thérapie de transfert de gènes pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) qui utilise un vecteur viral adéno-associé pour délivrer un transgène de micro-dystrophine au muscle squelettique et cardiaque. Cette étude a évalué la survie à long terme et l'efficacité cardiaque du delandistrogène moxeparvovec dans un modèle de rat DMD muté (DMDMDX) de cardiomyopathie liée à la DMD. Des rats mâles DMDMDX, âgés de 21 à 42 jours, ont reçu une injection de $1,33 \times 10^{14}$ génomes viraux/kilogramme (vg/kg) de delandistrogène moxeparvovec et ont été suivis pendant 12, 24 et 52 semaines. Les déplacements ont été enregistrés par le système d'activité Photobeam, tandis que les échocardiogrammes, la contractilité des cardiomyocytes, la manipulation du calcium et l'analyse histologique de la fibrose ont été utilisés pour évaluer la maladie cardiaque à 12, 24 et 52 semaines après le traitement. **Une cohorte distincte de rats a été utilisée pour évaluer l'impact du delandistrogène moxeparvovec sur la survie.** Le traitement au delandistrogène moxeparvovec a prolongé la survie médiane des rats DMDMDX à plus de 25 mois par rapport à la survie médiane de 13 mois des rats DMDMDX traités au sérum physiologique. Par rapport au contrôle salin, le traitement au delandistrogène

moxeparavec a entraîné des améliorations statistiquement significatives des paramètres cardiaques, proches des valeurs de type sauvage, avec des avantages supplémentaires en termes de mobilité, d'histopathologie et de fibrose. L'expression du transgène a été maintenue jusqu'à plus de 25 mois et la micro-dystrophie a été maintenue jusqu'à plus de 25 mois.

Il est question dans [ce travail du golodirsén comme capable de rétablir le déséquilibre des transcriptions de la DMD dans les cellules musculaires de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Ce travail confirme la sélectivité et l'efficacité du golodirsén en éliminant uniquement l'exon 53. Pour la première fois dans des cellules humaines, nous avons mis en évidence une réduction significative du « déséquilibre de la transcription » de la DMD dans les cultures musculaires de la DMD traitées au golodirsén. Le déséquilibre de la transcription est un phénomène unique de la DMD, caractérisé par une expression non homogène de la transcription sur toute sa longueur et responsable de la stabilité réduite de la transcription. Cette étude *in vivo* a également montré que l'efficacité du saut d'exon ne correspondait pas toujours à une restauration proportionnelle de la protéine dystrophine. La localisation nucléaire prédominante du transcrit DMD, observée chez les patients et les modèles animaux, persiste même après le saut d'exon. Conclusion : Tous ces résultats suggèrent qu'il faut relever d'autres défis que l'administration d'AON pour obtenir un niveau élevé de restauration de la protéine dans la DMD, ce qui souligne l'importance d'étudier les mécanismes biologiques en amont de la production de protéines pour améliorer l'efficacité de tout traitement par AON dans cette pathologie.

Cette analyse [concerne la Maladie neurogène avec CK élevée](#) : « pensez muscle ». L'hyperCKémie est fréquente dans plusieurs myopathies mais peut accompagner d'autres troubles, y compris les neuropathies. Cependant, il n'est pas toujours facile de distinguer l'hyperCKémie neurogène de l'hyperCKémie myopathique. Un homme de 58 ans souffrait de crampes musculaires et de fatigabilité depuis l'âge de 3 ans, avec un taux sérique de créatine kinase (CK) constamment élevé. Des antécédents familiaux positifs ont conduit à un test génétique pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A, qui s'est avéré positif. Cependant, son taux de CK sérique est resté constamment élevé et l'examen neurologique effectué 17 ans plus tard a révélé une atrophie et une faiblesse musculaires diffuses. **Un test génétique pour la dystrophinopathie a permis d'identifier une nouvelle variante faux-sens sur le gène DMD.** Les patients dont le taux de CK sérique se situe dans la « fourchette myopathique », même ceux qui présentent une maladie neurogène certaine, doivent faire l'objet d'une recherche de myopathie supplémentaire, car cela peut nécessiter une surveillance accrue des complications pulmonaires et cardiaques.

Cette revue [concerne la mauvaise santé osseuse dans la dystrophie musculaire de Duchenne : un problème multifactoriel au-delà des corticostéroïdes et de la perte d'autonomie](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie musculaire progressive et mortelle causée par des mutations du gène de la dystrophine liées au chromosome X. Les patients sont confrontés à une myriade de complications osseuses, dont la perte de mobilité. **Outre la faiblesse musculaire caractéristique, les patients sont confrontés à une myriade de complications squelettiques, notamment l'ostéoporose/ostéopénie, une forte susceptibilité aux fractures vertébrales et des os longs, l'embolie graisseuse après une fracture, la scoliose et le retard de croissance.** Ces anomalies squelettiques compromettent considérablement la qualité de vie et mettent parfois la vie en danger. Ces problèmes étaient traditionnellement attribués à la perte de mobilité et à l'utilisation chronique de

corticostéroïdes, mais des études récentes ont révélé une étiologie plus complexe. Des facteurs tels que la carence en vitamine D, les déséquilibres hormonaux, l'inflammation systémique, la libération de myokine par les muscles dystrophiques et le dysfonctionnement vasculaire apparaissent également comme des facteurs importants. Cette compréhension élargie met en lumière la pathogenèse à multiples facettes qui sous-tend les problèmes squelettiques de la DMD. Les options thérapeutiques actuelles sont limitées et manquent de spécificité. Les progrès dans la compréhension de la pathophysiologie des complications osseuses dans la DMD offriront des voies prometteuses pour de nouvelles modalités de traitement. Dans cette revue, nous résumons la compréhension actuelle des facteurs contribuant aux problèmes osseux dans la DMD et délimitons les approches thérapeutiques multidisciplinaires contemporaines et prospectives.

Ce travail concerne [la structure native du DGC rationalise les mutations à l'origine de la dystrophie musculaire](#). La découverte du gène DMD codant pour la dystrophine a révélé la cause de la DMD et a permis d'identifier une famille d'au moins dix protéines associées à la dystrophine au niveau de la membrane des cellules musculaires, formant collectivement le complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC)³⁻⁹. Le DGC relie la matrice extracellulaire au cytosquelette, mais, malgré son importance, son architecture moléculaire est restée insaisissable. Ici, il a été déterminé la structure native de la DGC de lapin par cryo-microscopie électronique et effectué des analyses biochimiques pour révéler sa configuration moléculaire complexe. **Une hélice β inattendue comprenant du β -, γ - et δ -sarcoglycane forme une plateforme extracellulaire qui interagit avec l' α -dystroglycane, le β -dystroglycane et l' α -sarcoglycane, permettant à l' α -dystroglycane d'entrer en contact avec la matrice extracellulaire.** Dans la membrane, le sarcospane ancre la β -dystroglycane au trimère β -, γ - et δ -sarcoglycane, tandis que dans le cytoplasme, le fragment juxtamembranaire de la β -dystroglycane lie le domaine ZZ de la dystrophine. Grâce à ces interactions, le DGC relie la laminine 2 à l'actine intracellulaire. En outre, le domaine WW de la dystrophine, ainsi que son domaine EF-hand 1, interagissent avec l' α -dystrobrevine. Une mutation pathologique localisée dans le domaine WW affaiblit cette interaction, comme le confirme la suppression du domaine WW dans les essais biochimiques. Ces résultats rationalisent plus de 110 mutations affectant des résidus uniques associés à divers sous-types de dystrophie musculaire et contribuent à la recherche en cours sur la dystrophie musculaire.

Cette [étude montre la structure et l'assemblage du complexe glycoprotéique de la dystrophine](#). Le complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC) joue un rôle crucial dans le maintien de la stabilité et de l'intégrité de la membrane cellulaire en reliant le cytosquelette intracellulaire à la matrice extracellulaire environnante¹⁻³. Le dysfonctionnement de la dystrophine et de ses protéines associées est à l'origine de la dystrophie musculaire, une maladie caractérisée par une faiblesse et une dégénérescence musculaires progressives^{4,5}. Malgré les rôles importants de la DGC dans la physiologie et la pathologie, ses détails structurels restent largement inconnus, ce qui empêche une compréhension globale de son assemblage et de sa fonction. Il a été ici isolé le DGC natif du muscle squelettique de la souris et obtenu sa structure à haute résolution. **Ces résultats révèlent une structure nettement divergente par rapport au modèle précédent d'assemblage de la DGC. Plus précisément, du côté extracellulaire, les β -, γ - et δ -sarcoglycanes se replient pour former une structure spécialisée en forme de tour extracellulaire, qui joue un rôle central dans l'assemblage du complexe en fournissant des sites de liaison pour l' α -sarcoglycane et le dystroglycane.** Dans la région transmembranaire, les sarcoglycanes et le sarcospane encadrent et stabilisent l'hélice

transmembranaire unique du dystroglycane, plutôt que de former un sous-complexe comme cela a été proposé précédemment⁶⁻⁸. Du côté intracellulaire, les sarcoglycanes et la dystroglycane s'assemblent avec le sous-complexe dystrophine-dystrobrevine par le biais d'une interaction importante avec le domaine ZZ de la dystrophine. Collectivement, ces résultats améliorent notre compréhension du lien structurel entre les sarcoglycanes et la dystroglycane.

Cette investigation [permet de Dévoiler les variantes non codantes de la DMD](#) : synergie entre le séquençage de l'ARN et le séquençage de l'ADN pour un meilleur diagnostic moléculaire. Le séquençage de l'ARN a permis d'identifier des aberrations d'épissage ou d'expression dans le gène DMD de 12 cas. Des variantes introniques de nucléotides simples modifiant l'épissage, notamment c.7309+5G>T, c.7309+5G>A, c.3276+1G>A et c.3603+820G>T, ont été identifiées dans quatre cas. Des altérations de l'épissage ont également été détectées dans un cas avec un petit indel c.94-38_94del et dans deux cas avec des délétions intragéniques (délétions des exons 51-52 et 45-47). En outre, des réarrangements complexes de l'ADN induisant des événements d'épissage/expression aberrants ont été identifiés dans cinq cas impliquant les exons 44-45, 55-56, 2-79, 45-79 ou 68-79, ce qui concordait avec les résultats de la réanalyse du séquençage de l'ADN. Certains cas avec délétions d'exon ont présenté une expression de transcrits non canoniques. **Les résultats de l'ARNseq montrant un épissage/expression aberrant dans différentes régions d'exon dans la plupart de ces cas correspondaient à leurs résultats de coloration immunohistochimique de la dystrophine et/ou à leurs symptômes cliniques.** Conclusion : Ces données démontrent que l'ARNseq est un outil puissant pour fournir des données fonctionnelles sur les événements d'aberration d'épissage de la DMD, en particulier lorsqu'il est intégré aux tests immunohistochimiques et au séquençage de l'ADN, pour élucider la pathogénicité des variantes de la DMD et parvenir à un diagnostic génétique précis chez les patients présentant une présentation clinique de DMD/BMD mais sans diagnostic définitif après les tests génétiques de routine.

Ce travail présente [une Vue d'ensemble de la cardiomyopathie dilatée](#). L'objectif de cette vue d'ensemble est de : 1) Définir le DCM ; 2) Identifier les catégories de DCM ; 3) Présenter la stratégie d'évaluation d'un probant atteint de DCM non syndromique ; 4) Fournir une vue d'ensemble de l'évaluation du risque génétique des parents asymptomatiques à risque d'un patient atteint de CMD afin d'informer la surveillance cardiaque et de permettre une détection et un traitement précoces de la CMD afin d'améliorer les résultats à long terme.

Ce travail porte sur [un Traitement par méthylphénidate d'un garçon chinois atteint d'une dystrophie musculaire de Becker associée à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : rapport sur un cas particulier](#). Il fut identifié une nouvelle mutation hétérozygote dans le gène DMD, qui élargira le spectre des variantes pathogènes de la DMO. **Simultanément, le traitement au méthylphénidate a amélioré de manière significative l'attention chez les enfants atteints de DMD comorbide avec le TDAH, et cette étude présente une va** co-morbide avec la DMO. D'autres études sont donc nécessaires pour déterminer l'interrelation entre ces troubles et leur traitement.

Il est question ici de [l'administration par nanoparticules d'hydroxyapatite du gène de la dystrophine pleine longueur comme thérapeutique potentielle pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique grave caractérisée par une dégénérescence musculaire progressive, qui touche principalement les jeunes hommes. Dans cette étude, il est étudié les nanoparticules d'hydroxyapatite modifiées par l'arginine (R-HAp) en tant que nouveau vecteur non viral pour la thérapie génique de la DMD, en particulier pour délivrer le grand gène de la dystrophine de 18,8 kb. S'attaquant aux limites des vecteurs viraux adéno-associés traditionnels, les R-HAp ont démontré une liaison et une livraison efficaces du plasmide de la dystrophine aux cellules musculaires squelettiques dérivées de patients atteints de DMD. **Grâce à l'imagerie confocale et à l'analyse par RT-PCR, ces résultats ont montré une libération et une expression efficaces du gène à la fois dans les myotubes de souris et dans les cellules dérivées de patients, avec une expression soutenue évidente jusqu'à 5 jours après la transfection.** Les myotubes dérivés de patients ont également montré une production de protéines de dystrophine 7 jours après la transfection. Ces résultats suggèrent que les nanoparticules R-HAp constituent une alternative prometteuse et rentable pour le traitement de la DMD, soulignant leur potentiel pour surmonter les défis actuels de la thérapie génique.

Ce travail permet une [identification des microARN de référence dans le muscle squelettique d'un modèle canin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les miRs les plus stables de ce sous-ensemble ont été utilisés pour normaliser les quantités de miR-1, miR-133a et miR-206 pour les dystromes, et de miR-214 pour les fibromes. Les microARN miR-191, let-7b, miR-125a et miR-15a ont été les miRs testés les plus stables, tandis que le snRNA U6 a donné de mauvais résultats. **L'expression du dystromiR, normalisée par rapport à la moyenne géométrique du panel de miRs de référence, était plus faible pour miR-1 et miR-133a dans les muscles DE50-MD que dans les muscles WT, tandis que les niveaux de miR-206 ne différaient pas significativement entre les génotypes.** Le miR-214 du fibromiR était 2 à 4 fois plus élevé dans les muscles DE50-MD que dans les muscles WT. Conclusions : Un facteur de normalisation dérivé de miR-191, let-7b, miR-125a et miR-15a permet de normaliser les données sur l'expression des miR dans les muscles WT et DE50-MD pour une gamme d'âges et de types de muscles.

On trouve ici une [analyse protéomique quantitative qui révèle la pathogenèse du syndrome de défécation obstruée causé par une expression anormale de la dystrophine](#). Par rapport au groupe témoin, le niveau d'expression de la dystrophine (DMD) dans les échantillons rectaux des patients atteints de SDO était nettement réduit. Ce résultat a été corroboré par des techniques d'immunohistochimie et d'immunofluorescence. La diminution de l'expression de la DMD a compromis la fonction contractile des cellules musculaires lisses intestinales. Au niveau moléculaire, la protéine 153 de la nucléoporine et le canal calcique de type L voltage-gated ont été surexprimés dans les cellules musculaires lisses intestinales présentant une expression diminuée de DMD. Des expériences électrophysiologiques ont confirmé un afflux excessif d'ions calcium dans ces cellules. **En outre, des structures de type vacuolaire, qui peuvent être associées à un afflux excessif de calcium, ont été observées dans les cellules par microscopie électronique à transmission.** Conclusion : La diminution de l'expression de la DMD dans le muscle lisse intestinal peut augmenter l'expression du canal calcique voltage-gated de type L, conduisant à un influx calcique excessif qui peut entraîner une diminution de la propulsion rectale, contribuant ainsi à la pathogenèse de l'ODS.

Cette analyse indique une [Prise en charge de l'atteinte cardiaque dans la dystrophie musculaire de Becker](#) : **Un cas particulier** : . La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie neuromusculaire récessive liée à l'X causée par une mutation du gène de la dystrophine. L'atteinte cardiaque est fréquente dans la dystrophie musculaire de Becker et les manifestations peuvent varier d'une atteinte cardiaque asymptomatique à l'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie sévère. Il est présenté le cas d'une patiente de 32 ans atteinte de DMO et dépendante d'un fauteuil roulant, qui s'est présentée à la clinique de cardiologie du laboratoire avec une histoire de deux mois de palpitations cardiaques, de dyspnée de repos et nocturne, de fatigue et de faiblesse musculaire généralisée. Lors de l'évaluation, un rythme Holter de 24 heures a montré une arythmie ventriculaire complexe et 300 extrasystoles ventriculaires polymorphes avec des épisodes de bigeminy ventriculaire, tandis que l'échocardiographie a révélé un ventricule gauche dilaté avec un dysfonctionnement systolique sévère (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) 23%) et une contractilité globale altérée. **Un défibrillateur cardiovertible implantable (DCI) a été implanté et un traitement médical direct (GDMT), du sacubitril/valsartan, du bisoprolol, du furosémide, de la spironolactone et de la dapagliflozine ont été mis en place.** Le patient est sorti de l'hôpital cinq jours plus tard, dans un état clinique amélioré, sans dyspnée. Un rendez-vous de suivi deux semaines après la sortie a été recommandé afin d'évaluer les symptômes du patient et l'efficacité du GDMT, ainsi qu'une échocardiographie de suivi au moins trois mois après la sortie afin d'évaluer les paramètres systoliques et densitométriques du cœur.

L'étude présente Les signatures protéomiques cardio-métaboliques et cytosquelettiques différencient l'hypersensibilité au stress chez les souris mdx déficientes en dystrophine. Il existe [une extrême hétérogénéité dans la réponse hypersensible au stress manifestée par la souris mdx déficiente en dystrophine, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'hypersensibilité au stress pouvant avoir un impact sur les phénotypes dystrophiques, cette recherche visait à comprendre les voies périphériques à l'origine de cette variabilité interindividuelle. Des souris mdx mâles et femelles ont été phénotypiquement stratifiées en groupes « résistants au stress » ou « sensibles au stress » en fonction de leur réponse à deux facteurs de stress en laboratoire. La protéomique quantitative du muscle strié a révélé que les femelles résistantes au stress étaient les plus différentes de tous les autres groupes, avec plus de 250 protéines régulées de manière différentielle avec l'hypersensibilité au stress. Les mâles présentent moins de variations protéomiques avec l'hypersensibilité au stress ; cependant, ces changements sont associés à un enrichissement des voies. Dans le cœur, les mâles sensibles au stress présentaient un enrichissement significatif des voies liées à la synthèse de l'ATP mitochondriale, ce qui suggère qu'une capacité cardio-métabolique accrue est associée à l'hypersensibilité au stress chez les souris mdx mâles. Chez les deux sexes, l'hypersensibilité au stress était associée à une plus grande expression de la protéine 2 de type bêta-actine, indiquant une altération de l'organisation du cytosquelette. Malgré l'identification de signatures protéomiques associées à l'hypersensibilité au stress, celles-ci n'étaient pas en corrélation avec les différences dans le métabolome sérique immédiatement après un facteur de stress. **Ces données suggèrent que l'hétérogénéité de l'hypersensibilité au stress chez les souris mdx est partiellement due à l'organisation du cytosquelette, mais que la reprogrammation cardio-métabolique spécifique au sexe peut également sous-tendre ce phénotype.** **SIGNIFICATION : La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie mortelle d'atrophie musculaire associée à une perte prématurée de la mobilité et à un dysfonctionnement neurocognitif.** La réponse hypersensible au stress dans la DMD

est un phénotype hétérogène mal compris. Cette étude a fourni la première investigation des mécanismes périphériques régulant la réponse hypersensible au stress en entreprenant une analyse multi-omique des souris mdx phénotypiquement stratifiées. Les variations de comportement et les profils protéomiques des muscles striés suggèrent que le remodelage cardio-métabolique et l'organisation du cytosquelette peuvent contribuer à ce phénotype. Cette recherche permet de mieux comprendre comment la déficience en dystrophine périphérique est liée aux anomalies cognitives observées chez les patients atteints de DMD.

L'analyse présente [Le dysfonctionnement des cellules souches musculaires intrinsèques contribue à l'altération de la régénération chez la souris mdx.](#) Le muscle squelettique déficient en dystrophine subit des changements progressifs avec l'âge et une régénération retardée en réponse à une lésion aiguë. L'hypertrophie musculaire, le dépôt de collagène et l'augmentation des petites myofibres apparaissent avec l'âge dans les muscles du tibialis anterior (TA) et du diaphragme chez les souris mdx. Les muscles TA dystrophiques de la souris mdx deviennent hypertrophiques avec l'âge, tandis que l'atrophie du diaphragme est évidente chez les souris mdx âgées d'un an. La force téτανique maximale est comparable entre les génotypes dans le TA, mais la force spécifique maximale est réduite jusqu'à 38% entre 13 et 52 semaines chez la souris mdx. Après une blessure aiguë, l'hyperplasie et l'hypotrophie des myofibres et la récupération tardive de la force téτανique maximale se produisent chez la souris mdx TA. Il est également constaté une polarité défectueuse des MuSC et un nombre réduit de myocytes dans le muscle mdx à la suite d'une lésion aiguë. Il est observé une diminution de 50 % et de 30 % des cellules PAX7+ et MYOG+, respectivement, 5 jours après une blessure par CTX (5 dpi) dans le TA mdx. Une diminution similaire de la proportion de cellules progénitrices mdx est observée par séquençage de l'ARN des cellules myogéniques à 5 jours après la blessure. L'expression globale des gènes liés à l'engagement est également réduite à 5 dpi. Il est découvert une réduction de 46 % du PARD3 polarisé dans les MuSC mdx. Enfin, les MuSC mdx présentent une greffe élevée de cellules PAX7+ avec un nombre significativement plus faible de myonucléi provenant du donneur dans les myofibres régénérées. **Conclusions : Cette étude prouve que la déficience en dystrophine dans les MuSC et les myofibres contribue à la progression de la DMD.** Les lésions musculaires en cours stimulent l'activation des CSM ; cependant, la polarité intrinsèque aberrante des CSM et les déficits d'engagement des cellules souches dus à la perte de dystrophine entravent la régénération musculaire. Notre étude valide in vivo le fait que les MuSC déficientes en dystrophine subissent moins de divisions cellulaires asymétriques et favorisent plutôt une expansion symétrique

La revue pose [la question de savoir si La thérapie génique de la duchenne est-elle un traitement approprié malgré son effet de classe immunogène ?](#) Cette revue évalue l'efficacité et la sécurité des thérapies géniques émergentes pour la DMD en août 2024, en se concentrant particulièrement sur les thérapies à base de micro-dystrophine/mini-dystrophine et l'édition de gènes CRISPR-Cas9. **Il aborde également le potentiel de l'augmentation de l'utrophine en tant que stratégie thérapeutique.** Il met en lumière les problèmes de sécurité associés à ces thérapies, notamment les effets indésirables et les décès de patients. Un aperçu complet des développements couvre des sujets tels que les thérapies CRISPR-Cas9, la micro-dystrophine et la livraison potentielle de la dystrophine pleine longueur. Avis d'expert : L'approbation récente par la FDA du delandistrogène moxeparavec (Elevidys) souligne la promesse des thérapies de remplacement génique pour la restauration de la dystrophine chez les patients atteints de DMD. La compréhension des mécanismes à l'origine des effets indésirables et

l'exclusion des patients présentant des variantes pathogènes spécifiques peuvent améliorer les profils de sécurité de ces thérapies. Les thérapies CRISPR/Cas9, bien que prometteuses, sont confrontées à d'importants problèmes de réglementation et de sécurité qui entravent leur application clinique. Pour être réellement efficaces, les thérapies optimales de la DMD devraient cibler à la fois les muscles squelettiques et cardiaques.

Cette investigation [présente les Lacunes dans l'évaluation et la prise en charge des troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques associés à la dystrophinopathie](#). 320 soignants (C) et 74 professionnels de la santé ont répondu aux enquêtes. Les aidants ont indiqué des taux plus élevés de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques que les professionnels de la santé, y compris l'anxiété (50,5 % C, n = 112 ; 17,8 % HCP, n = 19), le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (32,0 % C, n = 73 ; 15,9 % HCP, n = 17), le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (25,9% C, n = 57 ; 11,2% HCP, n = 12), la dépression (21,6% C, n = 48 ; 18,7% HCP, n = 20), et le trouble du spectre autistique (TSA) (21,0% C, n = 47 ; 10,3% HCP, n = 11). **Les résultats indiquent également des lacunes dans l'évaluation et les soins de ces conditions, y compris le manque de dépistage de routine, l'accès réduit aux psychologues et aux psychiatres, et le manque de clarté parmi les HCP sur qui devrait gérer les problèmes neurodéveloppementaux et psychiatriques chez les personnes atteintes de dystrophinopathie.** Discussion : Pour combler les lacunes identifiées en matière d'évaluation, de perception et de soins, il faudra mieux faire connaître les troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques liés à la dystrophinopathie et disposer d'outils de dépistage pour faciliter l'identification précoce de ces troubles dans le cadre des soins cliniques de routine.

Il est question ici de [la Sécurité et de l'efficacité de l'ataluren chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **expérience monocentrique en Arabie Saoudite**. L'âge médian des patients au début du traitement était de 8,04 ans (intervalle : 3,3-9,92), et la durée médiane d'exposition était de 3,95 ans (intervalle interquartile = 4,42 ans). Cinq patients étaient encore ambulatoires lors du dernier suivi. L'ataluren a été plus efficace chez les personnes ayant une distance de marche de 6 minutes (6MWD) ≥ 300 m au départ, car ces patients présentaient une diminution plus faible de la distance de marche de 6 minutes et des scores de l'évaluation ambulatoire North Star. **La fonction pulmonaire a été bien préservée chez tous les patients, aucun d'entre eux n'ayant une capacité vitale forcée < 60 % lors du dernier suivi.** Six patients ont conservé une fonction cardiaque normale, tandis qu'un patient a développé une insuffisance cardiaque avant de commencer le traitement à l'ataluren. Conclusions : Ces résultats ont démontré l'efficacité et la sécurité de l'ataluren. L'instauration précoce du traitement par l'ataluren a retardé la perte de l'ambulation et des étapes cardio-respiratoires.

On rapporte ici [des Modèles 3D in vitro de dystrophies musculaires, sans échafaudage et ressemblant à ce qui se passe in vivo](#) : Le cas de l'ingénierie des feuilles de cellules ancrées dans la médecine personnalisée. Les progrès dans la compréhension des mécanismes sous-jacents des dystrophies musculaires sont entravés par le manque de modèles in vitro physiologiquement pertinents. **Ici, une plateforme d'ingénierie de feuillets cellulaires ancrés entièrement dépourvue d'échafaudage est utilisée pour créer des modèles in vitro de muscles squelettiques tridimensionnels (3D) spécifiques au patient.** Cette approche reproduit efficacement les phénotypes musculaires matures et la matrice extracellulaire (ECM) spécifique au tissu et à la maladie. Les modèles ont été développés à partir de cellules primaires provenant d'individus sains et de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et de dystrophie myotonique de type 1. Grâce à une combinaison de colorations

histologiques quantifiées (hématoxyline et éosine, pentachrome de Movat, trichrome de Masson) et d'immunomarquages (desmine, chaîne lourde de myosine, laminine et dystrophine), il a été démontré que les modèles formaient des constructions matures ressemblant étroitement à leurs conditions in vivo respectives. L'analyse protéomique a révélé que les modèles présentaient une régulation à la hausse et à la baisse appropriée des voies pertinentes pour la maladie. Les modèles de tissus malades reflètent avec précision les principales caractéristiques phénotypiques des maladies, notamment les altérations de l'intégrité des fibres musculaires et de la composition de l'ECM. Lors du traitement avec des médicaments thérapeutiquement bénéfiques, des changements significatifs dans leurs profils protéomiques ont été documentés, soulignant le potentiel des modèles pour le criblage de médicaments. Cette nouvelle approche de modélisation in vitro, contrairement à d'autres techniques 3D qui reposent sur des biomatériaux exogènes interférant avec les comportements cellulaires naturels, constitue une plateforme prometteuse pour l'étude des dystrophies musculaires.

L'étude présentée porte sur [l'impact de mutations distinctes du gène de la dystrophine sur les phénotypes comportementaux de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La gravité des comorbidités cérébrales dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) dépend de la position de la mutation dans le gène DMD et de la perte différentielle d'isoformes cérébrales distinctes de la dystrophine (c'est-à-dire Dp427, Dp140, Dp71). Des études comparatives de modèles de souris DMD présentant différents profils de mutation pourraient aider à comprendre cette relation génotype-phénotype. L'objectif de cette étude était (1) de comparer les phénotypes dus à la perte de Dp427 chez les souris mdx5cv à ceux des souris mdx52, qui manquent concomitamment de Dp427 et de Dp140 ; et (2) d'évaluer la reproductibilité des phénotypes dans des laboratoires distincts. Il est démontré que les souris mdx5cv présentent une altération du conditionnement de la peur et des réponses robustes liées à l'anxiété, dont la sévérité est plus élevée chez les souris mdx52. Les phénotypes liés à la dépression se présentaient de manière variable dans ces modèles et étaient difficiles à reproduire entre les laboratoires. La mémoire de reconnaissance n'était pas altérée ou peu affectée chez les souris mdx5cv et mdx52, contrairement aux déficits cognitifs décrits chez la souris mdx déficiente en Dp427, ce qui suggère une différence liée à son bagage génétique distinct. Nos résultats confirment que la perte de Dp140 peut augmenter la sévérité des troubles émotionnels, et donnent un aperçu des limites de la reproductibilité des études comportementales dans les modèles de souris DMD.

Cette approche concerne [les Voies moléculaires impliquées dans le contrôle des propriétés contractiles et métaboliques des fibres musculaires squelettiques comme cibles thérapeutiques potentielles pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est causée par des mutations du gène codant pour la dystrophine, une protéine subsarcolemmale dont l'absence entraîne une susceptibilité accrue de la membrane des fibres musculaires aux lésions induites par la contraction. Il en résulte une augmentation de l'afflux de calcium, du stress oxydatif et du dysfonctionnement mitochondrial, ce qui entraîne une inflammation chronique, une dégénérescence des myofibres et une réduction de la capacité de régénération musculaire. Les fibres musculaires glycolytiques rapides se sont révélées plus vulnérables au stress mécanique que les fibres oxydatives lentes, tant chez les patients atteints de DMD que dans les modèles de souris DMD. Par conséquent, le remodelage du muscle squelettique vers un phénotype plus lent et plus oxydatif peut représenter une approche thérapeutique pertinente pour protéger les muscles dystrophiques de la détérioration et améliorer l'efficacité des thérapies géniques et cellulaires. La résistance des myofibres lentes et oxydatives à la pathologie de la DMD est attribuée, en partie, à leur plus

forte expression d'Utrophine ; il existe cependant d'autres caractéristiques des fibres lentes et oxydatives qui pourraient contribuer à leur meilleure résistance aux lésions, notamment une vitesse de contraction réduite, une résistance à la fatigue, une densité capillaire accrue, une activité mitochondriale plus élevée et des besoins énergétiques cellulaires moindres. **Cette revue se concentre sur les voies de signalisation et les facteurs de régulation dont la modulation génétique ou pharmacologique a permis d'améliorer la pathologie dystrophique dans les modèles précliniques de DMD tout en favorisant la transition des fibres musculaires squelettiques vers un phénotype plus lent et plus oxydatif.**

Cet article concerne [le Profilage lipidomique et métabolomique comparatif de souris mdx et de souris mdx-apolipoprotéine e-null sévères.](#) Malgré son phénotype notoirement léger, la souris mdx déficiente en dystrophine est le modèle le plus courant de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). En imitant une comorbidité métabolique associée à la DMD chez l'homme, l'hyperlipidémie, chez des souris mdx par inactivation du gène de l'apolipoprotéine E (mdx-ApoE), il a été précédemment rapporté une exacerbation sévère des dommages aux myofibres par histologie avec de larges infiltrats fibro-graisseux et une humanisation du phénotype avec un dysfonctionnement de la marche lorsqu'elles sont nourries avec un régime alimentaire occidental riche en cholestérol et en triglycérides (mdx-ApoEW). Il est ainsi effectué des analyses lipidomiques et métabolomiques comparatives d'échantillons de muscle, de foie et de sérum provenant de souris mdx et mdx-ApoEW en utilisant la spectroscopie 1H-NMR en solution et en rotation à angle magique à haute résolution (HR-MAS). Par rapport aux souris mdx et aux souris mdx-ApoE nourries normalement, il est observé une augmentation d'un ordre de grandeur du dépôt de lipides dans le muscle gastrocnémien des souris mdx-ApoEW, y compris des élévations de 11 fois dans les lipides -CH3 et -CH2, ainsi que des élévations prononcées du cholestérol sérique, des acides gras, des triglycérides et des phospholipides. **Les lipides hépatiques étaient également élevés, mais sans corrélation avec l'étendue de l'infiltration lipidique musculaire ou les différences dans les lipides sériques.** Cette étude fournit la première signature lipométabolomique de lésions mdx sévères exacerbées par des taux élevés de lipides circulants et donne du crédit aux affirmations selon lesquelles le foie, principal régulateur du métabolisme des lipoprotéines du corps entier,

Ce travail concerne une [Approche cinématique à haute résolution pour quantifier la mobilité réduite des larves de poisson zèbre dystrophique.](#) Les larves de poisson zèbre déficientes en dystrophine sont un petit modèle vertébré de la dystrophie musculaire de Duchenne, génétiquement traitable, qui convient bien au développement de thérapies à un stade précoce. Cependant, les approches actuelles pour évaluer leur mobilité réduite, une cible thérapeutique physiologiquement pertinente, sont caractérisées par une faible résolution et une grande variabilité. Pour y remédier, il a été utilisé la vidéographie à grande vitesse et la capture de mouvement sans marqueur basée sur l'apprentissage profond pour développer des modèles de segments liés de la nage de la réponse d'évasion (RE) des larves. Les modèles cinématiques ont fourni des estimations reproductibles et de haute précision de la performance de la réponse d'évasion des larves. Les tailles d'effet pour l'accélération instantanée maximale et la vitesse, le déplacement final et la distance de la réponse d'évasion étaient inférieures de 2 à 3,5 écarts types pour les mutants déficients en dystrophine par rapport aux types sauvages. Une analyse plus poussée a révélé que les mutants nageaient plus lentement en raison d'une réduction de la fréquence de leur coup de queue avec peu de changement dans l'amplitude du coup de queue. Les variables cinématiques étaient hautement prédictives du phénotype dystrophique avec ≤ 3 % des larves mal classées par les modèles de forêt aléatoire et de machine à vecteur de support. La cinématique de la queue a également fonctionné aussi bien que les évaluations in vitro de la contractilité du muscle de la queue pour classer les larves

comme mutantes ou de type sauvage, ce qui suggère que la cinématique ER pourrait servir de substitut non létal pour les mesures directes de la fonction musculaire. **En résumé, la cinématique des RE peut être utilisée comme biomarqueur précis, physiologiquement pertinent et non létal du phénotype dystrophique.** L'approche open-source décrite ici peut avoir des applications non seulement pour les études sur les maladies des muscles squelettiques, mais aussi pour d'autres disciplines qui utilisent la mobilité larvaire comme résultat expérimental.

Cet article montre les [Caractéristiques cliniques des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker présentant des microvariants ou des duplications pathogènes](#). Trente-trois patients atteints de DMO présentaient des microvariants pathogènes (variants de non-sens, variants de sites d'épissage et autres microvariants), et 16 patients présentaient des duplications in-frame dans la DMD. De nombreux patients porteurs de microvariants présentaient des anomalies à l'ECG. L'effet du type de variante sur les résultats des patients était variable. Quel que soit le type de microvariant, le dysfonctionnement des muscles squelettiques et de la respiration était plus grave chez les mutants du domaine riche en cystéine/C-terminal que chez les mutants du domaine des bâtonnets. D'autre part, il n'y avait pas de différence significative dans le taux de complications des troubles du SNC entre les 3 domaines de la dystrophine. Discussion : **Les formes microvariantes, en particulier, ont tendance à varier en termes de gravité clinique en fonction du site de la mutation de la protéine dystrophine plutôt que du type de variante pathogène.** Les résultats de cette étude peuvent être utiles pour le conseil génétique, la prise en charge et le traitement des patients atteints de DMO

On trouve ici une [Analyse histopathologique de la sarcoglycanopathie gamma chez des patients marocains](#) : **Une série de cas particuliers.** La présentation clinique de la maladie était uniforme et correspondait à une dystrophie de type Duchenne. Cependant, les anomalies histologiques étaient hétérogènes et ne correspondaient pas à la sévérité du phénotype clinique. La perte d'expression d'un sarcoglycane et l'âge précoce d'apparition de la maladie semblent être les marqueurs prédictifs les plus significatifs de la progression de la maladie. Les profils d'immunomarquage pour CD68, CD56 et CD31 indiquent une altération du processus de régénération musculaire, probablement à un stade précoce de la maladie. Conclusion : **Les résultats de cette étude sont essentiels pour comprendre la pathogenèse et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.** Toutefois, en raison de la petite taille de l'échantillon, il est nécessaire d'obtenir une confirmation supplémentaire sur une cohorte plus importante.

Cet article rapporte [une nouvelle perspective sur les médicaments pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Propositions pour de meilleurs résultats respiratoires et des voies réglementaires améliorées. De nouveaux médicaments pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) apparaissent rapidement. Cependant, il est pensé, avec d'autres, que ces médicaments obtiennent prématurément l'autorisation de mise sur le marché. Ce sont les complications cardiorespiratoires de la DMD qui provoquent les principales morbidités de la maladie et qui déterminent la survie. Pour être réellement efficace, un nouveau médicament doit donc améliorer la fonction cardiorespiratoire ; or, les nouveaux médicaments sont approuvés pour l'utilisation chez les patients par des voies réglementaires accélérées qui s'appuient sur des mesures de substitution dont les avantages cliniques ne sont pas prouvés (comme les niveaux tissulaires de dystrophine tronquée non biologique) et sur des échelles qui reflètent la force musculaire (comme de petites améliorations dans des activités chronométrées). **Dans le cas de la DMD, les complications cardiorespiratoires surviennent chez les personnes « âgées » qui sont au stade non ambulatoire de la**

maladie. En revanche, les autorisations accélérées sont basées sur des données provenant de sujets jeunes et ambulatoires, un groupe qui ne présente pratiquement jamais de complications cardiorespiratoires. Lorsque les études sur les médicaments obtiennent des données cardiorespiratoires, leurs méthodologies sont sous-optimales. Ces méthodologies sont alors examinées en détail, notamment les problèmes liés à l'utilisation de seuils de la fonction respiratoire comme mesures des résultats ; les problèmes liés à l'utilisation de contrôles historiques, dont les résultats varient considérablement et sont influencés par des variables non contrôlées liées à leur nature observationnelle ; et les limites de l'utilisation de la capacité vitale forcée prédite en pourcentage (CVF %pred), et son taux unique de déclin dans un large éventail d'âges et de fonctions, comme mesure préférée des résultats respiratoires. Nous discutons des avantages d'un résultat respiratoire alternatif, la valeur absolue de la CVF avec le vieillissement (le « graphique de Rideau »). **Contrairement au %pred de la CVF, le diagramme de Rideau prend en compte des phénotypes distincts plutôt que d'agréger tous les individus en une seule trajectoire respiratoire.** Les principales caractéristiques du diagramme de Rideau peuvent montrer la nature et le moment de l'effet d'un médicament sur la fonction respiratoire, ce qui en fait une mesure de résultat potentiellement meilleure pour évaluer les effets respiratoires d'un médicament. Dans cet article, il est utilisé une perspective respiratoire pour examiner de manière critique le processus de développement des médicaments DMD et pour proposer des améliorations dans les méthodologies d'étude et dans les processus réglementaires qui approuvent les nouveaux médicaments.

Cette analyse concerne [Traitement d'une obstruction colique fécale géante chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne par injection endoscopique de peroxyde d'hydrogène](#) : **rapport de cas et revue de la littérature.** Il est présenté le cas d'un garçon de 17 ans atteint de DMD (transversion G-to-T à c.4150 dans le gène codant pour la protéine dystrophine) qui a développé une obstruction colique sévère due à un fécalome. La tomodynamométrie abdominale a révélé la présence d'un fécalite obstruant le côlon gauche (longueur : 39,5 cm, largeur : 18,3 cm, hauteur : 12,7 cm). Malgré l'application de mesures conservatrices initiales, notamment le jeûne, les lavements et la réanimation liquidienne, l'obstruction a persisté. **Il a donc été procédé à une désimpaction manuelle et à une injection endoscopique de peroxyde d'hydrogène, ce qui a permis de soulager efficacement l'obstruction.** Discussion : Ce cas souligne la nécessité d'élaborer des stratégies adaptées à chaque stade pour la prévention et la prise en charge des complications gastro-intestinales chez les patients atteints de DMD.

Cet article rapporte [les effets du borate de 2-aminoéthoxydiphényle sur l'état des muscles squelettiques chez les souris mdx déficientes en dystrophine.](#) Il a été démontré que la dose de 3 mg/kg d'APB réduisait l'activité de la créatine kinase dans le sérum, l'intensité de la dégénérescence et le niveau de fibrose dans le quadriceps des souris mdx, et améliorait l'ultrastructure des tissus. **Cependant, cet effet de l'APB n'était pas suffisant pour améliorer la force de préhension et le temps de suspension des souris mdx.** L'effet de 3 mg/kg d'APB peut être dû à l'amélioration de l'homéostasie du Ca²⁺ dans les muscles squelettiques, comme le montre une tendance à la diminution de la surcharge en Ca²⁺ des mitochondries du quadriceps. Une dose élevée d'APB (10 mg/kg de poids corporel) a eu un effet moins prononcé sur le phénotype pathologique des souris mdx. En outre, 10 mg/kg d'APB ont perturbé l'ultrastructure du quadriceps et provoqué une diminution de la force de préhension chez les souris WT. Conclusions : L'APB est capable d'améliorer le phénotype du modèle de DMD de la souris mdx. Cependant, l'effet de l'APB est assez limité, ce qui peut être dû à son ciblage multiple des canaux Ca²⁺ dans les membranes des fibres musculaires et des organites intracellulaires, exprimés de manière différentielle dans la DMD.

En 2025, cette analyse porte sur [Une délétion contiguë de Xp21 impliquant la dystrophie musculaire de Duchenne et le syndrome de neuroacanthocytose de McLeod entraîne une cardiomyopathie rapidement progressive et fatale.](#) La cardiomyopathie dilatée est une manifestation attendue et une cause fréquente de décès chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. **Il est présenté une progression inhabituellement rapide de la cardiomyopathie chez un garçon atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne.** Un test génétique élargi a révélé une délétion contiguë de Xp21 impliquant les gènes de la dystrophine et XK, responsables respectivement de la dystrophie musculaire de Duchenne et du syndrome de neuroacanthocytose de McLeod, ce qui a entraîné un phénotype cardiaque plus sévère.

Cet article montre une [Investigations immunologiques dans la myosite à médiation immunitaire dirigée par le transgène suite à la thérapie génique delandistrogène moxeparvovec.](#) Le Delandistrogène moxeparvovec est une thérapie de transfert de gènes basée sur le vecteur rAAVrh74 qui délivre un transgène codant pour la micro-dystrophine delandistrogène moxeparvovec, une forme modifiée et fonctionnelle de la dystrophine dont il a été démontré qu'elle stabilise ou ralentit la progression de la maladie dans le cas de la DMD. Ce médicament est autorisé aux États-Unis et dans d'autres pays sélectionnés. Deux cas d'événements indésirables graves de myosite à médiation immunitaire (IMM) ont été signalés dans l'essai de phase Ib ENDEAVOR (NCT04626674). Il est alors émise l'hypothèse que les réponses immunitaires au produit du transgène de la micro-dystrophine pouvaient être à l'origine de ces événements de myosite à médiation immunitaire. Un test ELISpot de l'interféron-gamma a été utilisé pour détecter les réponses des cellules T aux pools de peptides delandistrogène moxeparvovec de la micro-dystrophine. **L'analyse ELISpot a suggéré que l'IMM résultait de réponses à médiation cellulaire T dirigées contre des peptides spécifiques de micro-dystrophine correspondant aux exons 8 et 9 (cas 1) et à l'exon 8 (cas 2) du gène DMD.** La cartographie in silico des épitopes basée sur les allèles HLA-I des patients a indiqué une plus grande probabilité pour les peptides dérivés des exons 8 et/ou 9 de se lier à HLA-I, fournissant une preuve supplémentaire que les peptides dérivés des régions correspondantes de la micro-dystrophine peuvent avoir un potentiel immunogène plus élevé. Collectivement, ces données suggèrent que les patients présentant des délétions du gène DMD impliquant les exons 8 et/ou 9 peuvent présenter un risque accru d'IMM après une perfusion de thérapie génique delandistrogène moxeparvovec micro-dystrophine.

Il est question ici d'une [Modification de la phosphorylation de la dystrophine S3059 pour atténuer la cachexie cancéreuse.](#) Dans un modèle de cachexie légère, la perte de masse et de fonction des muscles squelettiques était plus importante chez les souris DmdS3059A. **Inversement, dans un modèle de cachexie sévère, la survie globale a été prolongée et les marqueurs de dégradation des protéines ont diminué dans les muscles squelettiques des souris DmdS3059E.** Ainsi, la manipulation de la phosphorylation de la dystrophine S3059 peut modifier la progression de la cachexie chez les souris porteuses de tumeurs. Importance : Les stratégies visant à augmenter la phosphorylation de ce site et/ou à augmenter l'expression de la protéine dystrophine ont un potentiel thérapeutique pour la cachexie cancéreuse.

Selon ce travail il existe [Deux nouveaux modèles de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne avec des mutations similaires du « Frameshift » de l'Exon 51 de la Dmd et une sévérité variée du phénotype.](#) L'une des nombreuses approches existantes pour traiter la DMD est la thérapie génique, basée sur l'épissage alternatif et le saut d'exon mutant. L'essai d'une telle thérapie nécessite des modèles animaux porteurs de mutations homologues à celles trouvées chez les patients humains. Il est rapporté ici la génération de deux lignées de souris génétiquement modifiées, appelées « insT » et « insG », avec des mutations distinctes à la même position dans l'exon 51 qui conduisent à un décalage du cadre de lecture, causant vraisemblablement une troncation de la protéine. Les mâles hémizygotés des deux lignées présentent des signes classiques de dystrophie musculaire dans tous les tissus musculaires, à l'exception du tissu cardiaque. **Cependant, les changements pathologiques sont plus prononcés dans l'une des lignées.** La localisation membranaire de la protéine est réduite au point d'être absente dans l'une des lignées. De plus, une augmentation de l'ARNm de l'isoforme complète a été détectée dans les diaphragmes des souris de la lignée insG. Bien que des travaux supplémentaires soient nécessaires pour qualifier ces mutations comme étant les seules origines de la dissemblance, les deux lignées de souris génétiquement modifiées sont des modèles appropriés de la DMD et peuvent être utilisées pour tester la thérapie génique basée sur l'épissage alternatif.

Cette analyse porte sur [un Essai de phase 1/2 du brogidirsén : Oligonucléotides antisens à double cible pour le saut de l'exon 44 dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le saut d'exon par oligonucléotide antisens (OSA) offre un potentiel en restaurant partiellement la dystrophine, bien que les thérapies actuelles restent spécifiques à la mutation et d'une efficacité limitée. Pour surmonter ces limitations, nous avons mis au point le brogidirsén, un OLS à double cible composé de deux séquences de 12 mers directement connectées et ciblant l'exon 44 à l'aide d'oligomères morpholino phosphorodiamidés. **Un essai de phase 1/2, ouvert et à doses croissantes, a évalué la sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité du brogidirsén chez six patients ambulants atteints de DMD et pouvant bénéficier du saut de l'exon 44.** Après une escalade de la dose, un traitement prolongé de 24 semaines avec 40 mg/kg et 80 mg/kg a entraîné des augmentations dose-dépendantes de la dystrophine (16,63 % et 24,47 % de la normale). Les évaluations fonctionnelles ont indiqué une stabilisation de la motricité et la protéomique plasmatique a révélé des réductions de la peptidyl arginine déiminase 2 (PADI2), de la titine (TTN) et de la myoméline 2 (MYOM2), mettant en évidence des biomarqueurs potentiels. L'efficacité du brogidirsén a été confirmée in vitro par l'utilisation de cellules urinaires provenant de patients atteints de DMD. Ces résultats prometteurs justifient un essai ultérieur pour la DMD.

Ce travail indique [une prolifération des astrocytes dans le gyrus denté de l'hippocampe est supprimée tout au long de la vie des souris mdx déficientes en dystrophine.](#) L'absence de la protéine structurelle, la dystrophine, est à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie neuromusculaire. Outre le dysfonctionnement progressif des muscles squelettiques, cette maladie multisystémique peut également entraîner des déficits cognitifs et des changements comportementaux qui sont probablement des conséquences de la perte de dystrophine dans les neurones centraux et les astrocytes. Les souris mdx déficientes en dystrophine présentent une diminution du volume de matière grise dans l'hippocampe, la région du cerveau qui encode et consolide les souvenirs, et ce phénomène est exacerbé par le vieillissement. **Pour comprendre les changements dans la composition cellulaire qui pourraient sous-tendre ces développements liés à l'âge, il a été comparé la neurogenèse**

et la prévalence des neurones, astrocytes et microglies nouvellement nés et matures identifiés par immunofluorescence dans le gyrus denté de souris mdx et de type sauvage à l'âge de 2, 4, 8 et 16 mois. L'absence de la protéine structurale, la dystrophine, est à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie neuromusculaire. Outre le dysfonctionnement progressif des muscles squelettiques, cette maladie multisystémique peut également entraîner des déficits cognitifs et des changements comportementaux qui sont probablement des conséquences de la perte de dystrophine dans les neurones centraux et les astrocytes. Les souris mdx déficientes en dystrophine présentent une diminution du volume de matière grise dans l'hippocampe, la région du cerveau qui encode et consolide les souvenirs, et ce phénomène est exacerbé par le vieillissement. **Pour mieux comprendre les changements dans la composition cellulaire qui pourraient sous-tendre ces développements liés à l'âge, il est comparé la neurogenèse et la prévalence des neurones nouveaux-nés et matures, des astrocytes et de la microglie identifiés par immunofluorescence dans le gyrus denté des souris mdx et de type sauvage à l'âge de 2, 4, 8 et 16 mois.** Le nombre de neurones nés adultes a été supprimé dans la zone subgranulaire du gyrus denté des souris mdx âgées de 2 mois. Cependant, le nombre de cellules granuleuses et de cellules exprimant le récepteur GABAA alpha 1 était similaire chez les souris de type sauvage et les souris mdx à tous les âges. Il est frappant de constater que le nombre d'astrocytes, en particulier dans la couche moléculaire du gyrus denté, a été supprimé chez les souris mdx à tous les stades. Ainsi, la perte de dystrophine a été associée à une neurogenèse hippocampique réduite au début de la vie, mais n'a pas eu d'impact sur la prévalence des neurones matures tout au long de la vie des souris mdx. En revanche, la prolifération normale des astrocytes du gyrus denté liée à l'âge a été supprimée

On trouve ici [un profilage du tropisme des types et tailles de myofibres des virus adéno-associés 8 et 9 révèle l'effet thérapeutique de la microdystrophine chez les chiens.](#) L'expression du transgène a été détectée dans 30 à 45 % des myofibres. Chez les chiens ayant reçu une injection du vecteur rapporteur AP, ni l'AAV8 ni l'AAV9 n'ont montré une préférence statistiquement significative pour un type de fibre. Il est intéressant de noter que l'expression de l'AP était enrichie dans les fibres plus petites. Chez les chiens DMD traités à l'uDys, les myofibres lentes et rapides ont été transduites de manière égale. **Notamment, les myofibres exprimant uDys étaient significativement plus grandes que les myofibres uDys négatives, quel que soit le sérotype AAV ($p < 0,0001$).** Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur uDys AAV8, le diamètre des mini-ferets était respectivement 15 %, 16 % et 23 % plus grand dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys ; la surface de la section transversale était respectivement 30 %, 34 % et 46 % plus grande dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys. Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur AAV9 uDys, le diamètre des mini-ferets était respectivement supérieur de 12 %, 13 % et 25 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives ; la surface de la section transversale était respectivement supérieure de 25 %, 28 % et 59 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives. L'expression du transgène a été détectée dans 30 à 45 % des myofibres. Chez les chiens ayant reçu une injection du vecteur rapporteur AP, ni l'AAV8 ni l'AAV9 n'ont montré une préférence statistiquement significative pour le type de fibre. Il est intéressant de noter que l'expression de l'AP était enrichie dans les fibres plus petites. Chez les chiens DMD traités à l'uDys, les myofibres lentes et rapides ont été transduites de manière égale. Notamment, les myofibres exprimant uDys étaient significativement plus grandes que les myofibres uDys négatives, quel que soit le sérotype AAV ($p < 0,0001$). Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur uDys AAV8, le diamètre des mini-ferets était respectivement 15 %, 16 % et 23 % plus grand dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys ; la surface de la section transversale était respectivement 30 %, 34 % et 46

% plus grande dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys. Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur AAV9 uDys, le diamètre du mini-feret était respectivement supérieur de 12 %, 13 % et 25 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives ; la surface de section était respectivement supérieure de 25 %, 28 % et 59 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives. Conclusions : Ces études suggèrent que l'AAV8 et l'AAV9 transduisent les myofibres rapides et lentes avec une efficacité équivalente. Il est important de noter que la thérapie uDys a permis de prévenir efficacement l'atrophie des myofibres dystrophiques. Notre étude fournit des informations importantes sur l'administration systémique d'AAV dans les muscles chez les grands mammifères et soutient le développement de la thérapie génique uDys pour la DMD.

Il est question ici [de La liaison de LncDACH1 à la dystrophine qui entrave le trafic membranaire de la protéine Nav1.5 et augmente la susceptibilité à l'arythmie ventriculaire](#). La dystrophine est une protéine d'interaction critique de Nav1.5 qui détermine son ancrage membranaire dans les cardiomyocytes. Les longs ARN non codants (lncRNA) sont impliqués dans la régulation des canaux ioniques cardiaques, alors que leur influence sur les canaux sodiques reste inexploree. Ces données préliminaires ont montré que le lncRNA-Dachshund homolog 1 (lncDach1) peut se lier à la dystrophine, ce qui nous a incités à rechercher si le lncDach1 peut réguler les canaux sodiques en interférant avec la dystrophine. **Le Western blot et la coloration immunofluorescente ont montré que la surexpression transgénique de lncDach1 (lncDach1-TG) spécifique des cardiomyocytes réduisait la distribution membranaire de la dystrophine et de Nav1.5 dans les cardiomyocytes.** Parallèlement, le pic INa était réduit dans les cœurs des souris lncDach1-TG par rapport aux témoins de type sauvage (WT). Les données opposées de western blot, de coloration immunofluorescente et de patch clamp ont été recueillies chez des souris lncDach1 cardiomyocyte « conditional knockout » (lncDach1-cKO). En outre, une susceptibilité accrue à l'arythmie ventriculaire a été observée chez les souris lncDach1-TG in vivo et ex vivo. Le fragment conservateur de lncDach1 inhibe la distribution membranaire de la dystrophine et de Nav1.5, et favorise l'induction d'arythmie ventriculaire. Il est frappant de constater que l'activation de la transcription de la dystrophine par le système dCas9-SAM chez les souris lncDach1-TG a permis de remédier à l'altération de la distribution membranaire de la dystrophine et de Nav1.5, et de prévenir l'apparition d'une arythmie ventriculaire. En outre, lncDach1 a augmenté dans les cœurs défaillants induits par la constriction transaortique (TAC), ce qui a favorisé l'induction de l'arythmie ventriculaire. L'expression de lncDach1 est régulée par la sous-unité bêta de l'hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (hadhb), qui se lie à lncDach1 et diminue sa stabilité. L'homologue humain de lncDACH1 a inhibé la distribution membranaire de Nav1.5 dans les cardiomyocytes humains différenciés par iPS. Ces résultats offrent de nouvelles perspectives sur le mécanisme de ciblage membranaire de Nav1.5 et le développement des arythmies ventriculaires.

Ette étude montre [un Élargissement du paysage génétique moléculaire des dystrophinopathies et des phénotypes associés](#). **Il a pu être montré qu'une combinaison des différents ensembles de données est utile pour conseiller les familles et permet de mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente.** Conclusions : Dans l'ensemble, il est relevé le défi persistant de déterminer l'évolution de la maladie à partir de la seule analyse génétique, en soutenant plutôt le concept d'un continuum clinique des dystrophinopathies grâce à nos résultats cliniques, histologiques et génétiques moléculaires combinés.

On trouve ici [une nouvelle Caractérisation de l'expression de la dystrophine Dp71 et de ses partenaires d'interaction dans le développement du cerveau embryonnaire : Implications pour la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker.](#) Ce trouble neuronal pourrait être causé par des anomalies au cours de la période de développement ; toutefois, la recherche fondamentale visant à comprendre les mécanismes reste peu développée. Le gène responsable, Dmd (dystrophine), génère de multiples produits dérivés de plusieurs promoteurs génétiques. Ici, il est alors recherché à caractériser l'expression du produit le plus court, Dp71, au cours du développement du cerveau embryonnaire et à identifier ses protéines d'interaction en utilisant des souris à insertion de marqueurs spécifiques de Dp71. Il a été montré que Dp71 et Dp140 étaient les principaux produits de la dystrophine significativement détectables dans le cerveau embryonnaire de la souris et que Dp71 était le seul produit de la dystrophine dérivé du promoteur du gène intron-62 dans le cerveau physiologique de la souris. **Bien que la Dp71f (forme excluant l'exon 78) et la Dp71d (forme excluant l'exon 78) existent toutes deux dans les cerveaux embryonnaires, la Dp71f et la Dp71d étaient des formes dominantes dans les périodes prénatale et postnatale, respectivement.** Il est alors constaté histologiquement que la Dp71 était exprimée de manière prédominante dans le neuroépithélium du télencéphale dorsal et médian, qui donne naissance au cortex cérébral primordial et à l'hippocampe. Une analyse plus approfondie utilisant la culture primaire in vitro a vérifié l'expression de la Dp71 dans les populations de cellules souches/progénitrices neurales positives à la Nestin, de cellules gliales radiales positives à la Fabp7 et de cellules astrocytaires positives à la Gfap. Il est intéressant de noter que la Dp71 a été régulée à la baisse lors de la différenciation neuronale des cellules souches/progénitrices en neurones immatures TuJ1-positifs ; cependant, la Dp71 est devenue détectable dans les postsynapses inhibiteurs Gephyrin-positifs au sein des neurones matures. Il est important de noter que l'analyse de l'interactome a révélé que la dystroglycane, les dystrobrevines et les syntrophines sont des partenaires dominants de la Dp71 dans les cellules souches/progénitrices neurales embryonnaires. Ainsi, la présence du complexe macromoléculaire Dp71-dystroglycane a été clairement établie à un stade précoce du développement du cerveau embryonnaire, ce qui éclaire les relations entre les anomalies fœtales et les déficiences intellectuelles dans la DMD/BMD.

Cette analyse représente [un Criblage rapide et évolutif d'OLS personnalisés dans des organoïdes dérivés de patients.](#) Les oligonucléotides antisens (OSA) personnalisés ont obtenu des résultats positifs dans le traitement de maladies génétiques rares¹. Au fur et à mesure que les technologies de séquençage clinique progressent, la capacité à identifier les patients atteints de maladies rares et porteurs de variantes génétiques pathogènes se prêtant à cette stratégie thérapeutique va probablement s'améliorer. Ainsi on trouve la description d' une plateforme évolutive permettant de générer des modèles cellulaires dérivés de patients et démontrons que ces modèles personnalisés peuvent être utilisés pour l'évaluation préclinique d'ASO spécifiques aux patients. **Cette description comporte des protocoles pour l'administration d'OLS à des modèles organoïdes dérivés de patients et confirmons l'inversion des phénotypes associés à la maladie dans des organoïdes cardiaques dérivés d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avec une délétion structurelle dans le gène codant pour la dystrophine (DMD) qui peut être traitée avec les OLS thérapeutiques existants.** En outre, il y est décrit de nouveaux OLS spécifiques pour deux autres patients atteints de DMD (frères et sœurs) présentant une variante intronique

profonde dans le gène DMD qui donne lieu à un nouveau site accepteur d'épissage, à l'incorporation d'un exon cryptique et à une terminaison prématurée de la transcription. Nous avons montré que le traitement d'organoïdes cardiaques dérivés de patients avec des OLS spécifiques aux patients permet de restaurer l'expression de la DMD et d'inverser les phénotypes associés à la maladie. L'approche décrite ici jette les bases d'une voie accélérée vers la conception et l'évaluation préclinique d'ASO thérapeutiques personnalisés pour un large éventail de maladies rares.

La présente étude porte sur [Les sarcoglycanes qui sont enrichis à la jonction neuromusculaire de manière dépendante du nerf.](#) Les sarcoglycanopathies sont des maladies proximo-distales hétérogènes présentant de graves altérations musculaires. Bien qu'il existe 6 isoformes de sarcoglycane différentes, les sarcoglycanopathies sont causées exclusivement par des mutations dans les gènes codant pour l'une des quatre protéines transmembranaires de la sarcoglycane (alpha, bêta, gamma et delta) formant le complexe de la sarcoglycane (SGC) dans les muscles squelettiques et cardiaques. **On sait peu de choses sur les différents rôles du SGC au-delà du rôle structural du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC).** Il est montré ici que les protéines du SGC sont enrichies dans la membrane post-synaptique des jonctions neuromusculaires (NMJ). En utilisant un modèle de souris dépourvu de la sous-unité bêta-sarcoglycane, une description présente pour la première fois que la perte du SGC dans la zone de la JNM entraîne des altérations de la membrane pré- et postsynaptique, ainsi qu'une réduction significative du potentiel membranaire. De plus, en utilisant différents modèles de souris de type sauvage dénervées, la démonstration est faite pour une présence de nerfs précède l'enrichissement en sarcoglycane de la NMJ, ce qui suggère une expression de sarcoglycane dépendante des nerfs. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que le déclin pathologique ne devrait plus être compris uniquement en termes de dommages au sarcolemme, mais aussi en termes de participation des sarcoglycanes à la NMJ. Notre travail ouvre donc la voie à l'identification de nouveaux mécanismes impliquant les sarcoglycanes et à de nouvelles approches pour le traitement des sarcoglycanopathies.

Cette revue rapporte l'existence d'une [Inhibition de l'histone désacétylase avec le givinostat : un mode d'action multicible avec le potentiel d'arrêter la cascade pathologique de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La réparation et la régénération musculaires sont des processus complexes. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), ces processus sont perturbés par la perte de la dystrophine fonctionnelle, un élément clé du complexe glycoprotéique transmembranaire associé à la dystrophine qui stabilise les myofibrilles, entraînant indirectement une fonte musculaire progressive, puis la perte de la mobilité, l'insuffisance respiratoire et cardiaque et la mort prématurée. Dans le cadre de la pathologie DMD, l'activité de l'histone désacétylase (HDAC) est augmentée de manière constitutive, ce qui entraîne des changements épigénétiques et l'inhibition des facteurs de régénération musculaire, l'inflammation chronique, la fibrose et l'adipogenèse. **L'inhibition des HDAC a donc été étudiée en tant qu'approche thérapeutique des dystrophies musculaires qui, de manière significative, fonctionne indépendamment des mutations génétiques spécifiques, ce qui la rend potentiellement adaptée à tous les patients atteints de DMD.** Cette revue examine comment l'inhibition des HDAC aborde la physiopathologie de la DMD selon un mode d'action à cibles multiples et résume les données récentes sur la justification de l'inhibition des HDAC par le givinostat, qui est maintenant approuvé par la Food and Drug

Administration des États-Unis pour le traitement de la DMD chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Il est question dans [ce travail des Manifestations histologiques et moléculaires de la myopathie de la fente](#). Les muscles fendus présentaient une zone fibrotique accrue, une variation de la taille des fibres et une proportion de myofibres rapides humaines. Le défaut d'expression de la dystrophine était considérable dans les muscles OO non fendus et était encore plus important dans les muscles OO fendus. Les CSM provenant de muscles fendus ont montré une tendance à l'augmentation de l'expression du gène signature Dux4 et à la répression de l'expression du gène cible Pax7. Conclusion : La myopathie des fentes ressemble à la dystrophie musculaire spécifique des muscles faciaux. La caractérisation des déformations structurelles héritées des muscles fendus pourrait ouvrir la voie à une meilleure compréhension de la pathologie des fentes orofaciales.

Cette nouvelle revue indique [une Microangiopathie thrombotique associée au transfert systémique de gènes du virus adéno-associé](#) : La microangiopathie thrombotique (MAT) médiée par le complément, sous la forme du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), est apparue comme une complication immunitaire du transfert systémique de gènes par le virus adéno-associé (AAV) qui n'avait pas été prévue sur la base d'études non cliniques. **La compréhension de ce phénomène dans le contexte clinique a été limitée par des données incomplètes et par l'absence de critères de diagnostic et de déclaration uniformes.** Bien qu'apparemment rare d'après les informations disponibles, le TMA/aHUS associé à l'AAV peut représenter un risque substantiel pour les patients, y compris un décès publié. Les cas rapportés se limitaient à l'origine aux enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne recevant des transgènes de micro ou mini-dystrophine par AAV9, mais ils ont été rapportés par la suite chez des enfants et des adultes pour toute une série de troubles, de transgènes, de promoteurs et de types de capsides d'AAV. Cet article présente une introduction au système du complément, à l'AMT et au SHU, ainsi qu'aux thérapies anticomplémentaires, puis des analyses cliniques de cas d'AMT et de SHU associés à l'AAV qui ont été rapportés publiquement. Enfin, l'exploration des facteurs de risque et les approches d'atténuation actuelles et futures sont discutées.

Il est question dans cette analyse de [L'ablation du gène de l'horloge spécifique aux cellules satellites, Bmal1, modifie la production de force, les dommages musculaires et la réparation après une blessure induite par la contraction](#). Après une blessure, le muscle squelettique se répare grâce à la progression myogénique médiée par les cellules satellites (CS). Dans les CS, le gène de l'horloge moléculaire circadienne, Bmal1, est nécessaire pour une progression myogénique et une réparation appropriées, avec des preuves que les horloges moléculaires musculaires peuvent également affecter la production de force. **En utilisant un modèle de souris permettant la déplétion inductible de Bmal1 dans les CS, il a été déterminé la fonction contractile, la progression myogénique des CS et les dommages et réparations musculaires suite à une blessure excentrique induite par la contractilité.** Au départ, les animaux SC-Bmal1KO présentaient une réduction d'environ 20-25% de la production de

force normalisée (ex vivo et in vivo) par rapport aux animaux SC-Bmal1Cntrl et SC-Bmal1iKO non traités ($p < .05$). Après une blessure, le muscle squelettique se répare grâce à la progression myogénique médiée par les cellules satellites (CS). Dans les CS, le gène de l'horloge moléculaire circadienne, Bmal1, est nécessaire pour une progression myogénique et une réparation appropriées, avec des preuves que les horloges moléculaires musculaires peuvent également affecter la production de force. En utilisant un modèle de souris permettant la déplétion inductible de Bmal1 dans les CS, il est alors déterminé la fonction contractile, la progression myogénique des CS et les dommages et réparations musculaires suite à une blessure excentrique induite par la contractilité. Au départ, les animaux SC-Bmal1iKO présentaient une réduction d'environ 20-25% de la production de force normalisée (ex vivo et in vivo) par rapport aux animaux SC-Bmal1Cntrl et SC-Bmal1iKO non traités ($p < .05$).

Cette étude présente [une altération de la biosynthèse du sulfure d'hydrogène qui est à l'origine de la perte de force induite par la contraction excentrique dans les muscles squelettiques déficients en dystrophine.](#) La perte de force induite par la contraction excentrique (ECC) est une caractéristique du muscle squelettique murin déficient en dystrophine (mdx) qui est utilisée pour évaluer l'efficacité de thérapies potentielles pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Alors que pratiquement toutes les protéines clés impliquées dans la contraction musculaire ont été impliquées dans la perte de force ECC, un mécanisme unificateur orchestrant la perte de force à travers des cibles moléculaires aussi diverses n'a pas été identifié. **Il est démontré que la correction de la signalisation défectueuse du sulfure d'hydrogène (H₂S) dans le muscle mdx empêchait la perte de force de l'ECC.** Il est également montré que le protéome de la cystéine du muscle squelettique fonctionnait comme un tampon redox dans les muscles WT et mdx pendant les CCE, mais que la capacité du tampon dans le muscle mdx était significativement compromise par l'oxydation élevée des protéines de base. Enfin, les données chimio-protéomiques suggèrent que le H₂S protège plusieurs protéines essentielles à la contraction musculaire contre l'oxydation irréversible par le biais d'un amorçage basé sur la persulfuration. Ces résultats soutiennent un mécanisme unificateur, basé sur l'oxydoréduction, de la perte de force de l'ECC dans le muscle mdx.

Cette étude porte sur [un fragment de titine est un biomarqueur sensible chez les souris modèles de la dystrophie musculaire de Duchenne portant le gène de la dystrophine humaine de pleine longueur sur le chromosome artificiel humain.](#) L'activité de la créatine kinase (CK) dans le sang et les niveaux de fragments de titine dans l'urine ont été identifiés comme biomarqueurs dans la DMD pour surveiller la progression de la maladie et évaluer l'intervention thérapeutique. Cependant, la différence de sensibilité de ces biomarqueurs dans la DMD n'est pas claire. Précédemment, il a été généré des souris transchromosomiques portant le gène de la dystrophine humaine pleine longueur sur un vecteur de chromosome artificiel humain (DYS-HAC1). La dystrophine humaine dérivée de DHS-HAC1 a amélioré les phénotypes pathologiques observés chez les souris DMD-null, qui sont dépourvues de la totalité des 2,4 Mb du gène de la dystrophine. Dans cette étude, nous avons comparé les valeurs de l'activité CK plasmatique et les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez des souris de type sauvage (WT), DHS-HAC1, DMD-null, et DHS-HAC1 ; DMD-null. L'activité CK plasmatique et les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez les souris DMD-null étaient significativement plus élevés que chez les souris WT. **Bien que l'activité CK plasmatique ne montre pas de différence significative entre les souris WT et les souris DHS-HAC1 ; DMD-null, les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez les souris DHS-HAC1 ; DMD-null étaient plus élevés que chez les souris WT.**

L'administration de dystrophine humaine à des souris DYS-HAC1 ; DMD-null a considérablement amélioré les phénotypes de la dystrophie musculaire observés chez les souris DMD-null ; cependant, la proportion de myofibres avec des noyaux centraux chez les souris DYS-HAC1 ; DMD-null avait tendance à être légèrement plus élevée que chez les souris WT. Ces résultats suggèrent que les niveaux de fragments de titine urine/plasma pourraient être un biomarqueur plus sensible que l'activité de la CK plasmatique.

Cet article porte sur [l'analyse protéomique sans étiquette de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker a montré une diminution des protéines du sarcomère et une augmentation des protéines liées à l'ubiquitination.](#) Les dystrophies musculaires (DM) sont un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une perte musculaire progressive, entraînant une faiblesse et une dégénérescence des muscles squelettiques. Ces maladies résultent souvent de défauts structurels du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC), comme c'est le cas dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (BMD). Étant donné que les DM sont actuellement incurables, la recherche s'est concentrée sur l'identification de cibles thérapeutiques potentielles afin d'améliorer la qualité de vie des patients. **Dans cette étude, des échantillons de tissus musculaires squelettiques provenant de patients atteints de DMD et de BMD, ainsi que de témoins non dystrophiques, ont été analysés par spectrométrie de masse sans marquage (MS/MS) afin de caractériser le profil protéomique de ces affections et d'identifier des biomarqueurs pour un diagnostic différentiel.** L'analyse in silico a révélé que les tissus musculaires dystrophiques sont liés à des processus biologiques liés au métabolisme énergétique cellulaire, notamment l'oxydation des composés organiques, la production d'énergie et la respiration cellulaire. Un enrichissement des fonctions associées à la structure cellulaire et à la liaison à l'ARN a également été observé, notamment la liaison aux protéines du cytosquelette et la liaison à l'ARN. Les phénotypes humains les plus liés à la signature protéomique étaient les métabolites circulants anormaux, la physiologie musculaire et la faiblesse. L'analyse quantitative a identifié des changements significatifs dans les protéines associées à l'organisation des sarcomères et à l'ubiquitination des protéines, telles que la myoméline, la myozéline et l'E3 ubiquitine-protéine ligase rififyline, suggérant qu'il s'agit là de cibles thérapeutiques potentielles.

Cette revue indique [comment décoder l'implication cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La cardiomyopathie est le principal facteur limitant la vie des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) après l'âge de 20 ans. Les altérations génétiques du gène DMD entraînent l'absence de protéine dystrophine fonctionnelle, ce qui provoque une déficience des muscles squelettiques et cardiaques. L'incidence de la DMD est de un pour 5 000 naissances masculines vivantes. L'identification du fond génétique, en plus des variantes causant la maladie DMD, est l'un des besoins non satisfaits pour comprendre les mécanismes pathogéniques de la maladie cardiaque et ses implications en termes de pronostic. Le scénario clinique est d'autant plus complexe qu'il est difficile de prédire l'apparition et la progression de la cardiomyopathie, aucune correspondance génotype/phénotype n'ayant été clairement établie jusqu'à présent. **L'évaluation des gènes impliqués dans l'apparition des cardiomyopathies primaires pourrait permettre d'explorer l'hypothèse selon laquelle les modifications du cytosquelette et de la fonction des protéines sarcomériques sont les modulateurs du dysfonctionnement ventriculaire chez les patients atteints de DMD.** Au

cours de la dernière décennie, l'avènement de la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis d'identifier de nombreux gènes et modificateurs à l'origine de la maladie. L'évaluation de l'origine génétique de la variabilité phénotypique de la maladie, tant dans l'apparition que dans la progression de la cardiomyopathie dans la DMD, serait extrêmement utile pour la prise en charge de ces patients. Cet article de synthèse vise à mettre en lumière le contexte génétique associé à la cardiomyopathie chez les patients atteints de DMD en vue d'un modèle de soins personnalisé plus prédictif.

Cette analyse révèle [un ciblage du récepteur EP2 qui améliore la santé musculaire et osseuse chez les souris doublement knock-out Dystrophine\(-/-\)/Utrophine\(-/-\)](#). Il n'existe pas de traitement pour la DMD. En utilisant un modèle de souris dystrophine-/utrophine-/- (DKO-Hom), Il est étudié la voie PGE2/EP2 dans la pathogenèse du muscle dystrophique et son potentiel en tant que cible thérapeutique. Il est alors constaté que l'ARNm de Ep2, Ep4, Cox-2, 15-Pgdh et la PGE2 augmentaient de manière significative chez les souris DKO-Hom par rapport aux souris de type sauvage (WT). Les récepteurs EP2 et EP4 étaient principalement exprimés dans les macrophages CD68+ et étaient significativement plus nombreux dans les tissus musculaires des souris dystrophine-/- (mdx) et DKO-Hom que dans ceux des souris WT. **L'expression des gènes ostéogéniques et ostéoclastogéniques dans le muscle squelettique a également augmenté chez les souris DKO-Hom, ce qui est en corrélation avec une ossification hétérotopique (HO) musculaire sévère.** Le traitement des souris DKO-Hom avec l'antagoniste EP2 PF04418948 pendant 2 semaines a augmenté le poids corporel et réduit l'HO et la pathologie musculaire en diminuant à la fois le nombre total de macrophages (CD68+) et les macrophages sénescents (CD68+P21+), tout en augmentant les cellules endothéliales (CD31+). Le PF04418948 a également augmenté le volume osseux/volume total (BV/TV), l'épaisseur trabéculaire (Tb.Th) de l'os trabéculaire du tibia et l'épaisseur de l'os cortical du fémur et du tibia sans affecter la microarchitecture de l'os trabéculaire de la colonne vertébrale. En résumé, ces résultats indiquent que le ciblage de l'EP2 améliore la pathologie musculaire et la masse osseuse chez les souris DKO.

Cette étude représente une [évaluation de la supplémentation en créatine monohydrate sur le muscle gastrocnémien de souris atteintes de dystrophie musculaire](#) : **Une étude préliminaire.** Les résultats présentés ont démontré les effets anti-inflammatoires potentiels de la créatine, avec moins d'infiltrats inflammatoires, la préservation du glycogène intramusculaire et la réduction de la fibrose tissulaire chez les animaux supplémentés. **Conclusions : Ces résultats suggèrent que la créatine peut améliorer la fonction des tissus et ralentir la progression de la DMD.** Cependant, d'autres recherches, avec plus d'analyses, sont nécessaires pour élucider les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les effets de la créatine sur la réduction des leucocytes mononucléaires et son rôle dans l'atténuation de la fibrose tissulaire.

Une belle revue fait [une mise à jour sur la Dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **aperçu récent des comorbidités liées au cerveau.** Les produits génétiques de la dystrophine cérébrale sont également transcrits par des promoteurs internes. Leur déficience contribue aux comorbidités, y compris la déficience intellectuelle (~ 22 % des patients), l'autisme (~ 6 %) et les troubles déficitaires de l'attention (~ 18 %), ce qui représente un besoin majeur non satisfait pour les patients et les familles. Il est donc nécessaire d'améliorer leur diagnostic et leur traitement. **Les modèles de souris dystrophiques présentent des phénotypes similaires, et les thérapies génétiques rétablissant les dystrophines cérébrales améliorent**

leur comportement. Cela suggère que les futures thérapies génétiques pourraient s'attaquer à la fois au dysfonctionnement musculaire et cérébral chez les patients atteints de DMD.

Cette autre revue porte sur [les derniers développements dans les approches synthétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les progrès réalisés dans le traitement de la DMD ont élargi les options offertes aux patients. Si la thérapie génique offre la possibilité de corriger l'anomalie génétique et de soulager les symptômes, les corticostéroïdes restent le traitement le plus rentable et le mieux documenté. **Cela s'explique en partie par l'absence de données convaincantes sur la sécurité et l'efficacité à long terme des thérapies géniques.** Le processus d'examen accéléré de la FDA a permis d'approuver plus rapidement de nouveaux médicaments ; cependant, nombre d'entre eux n'ont apporté qu'un bénéfice clinique minime aux patients. Malgré ces défis, la poursuite du développement de médicaments et la recherche innovante offrent de l'espoir aux patients.

Cet article indique que [le bêta-hydroxy-bêta-méthylbutyrate \(HMB\) améliore l'activité quotidienne et le métabolisme protéique du corps entier chez les chiens atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : une étude pilote](#). Dans cette étude pilote, nous avons étudié l'effet d'une supplémentation quotidienne en substrat anabolisant, le bêta-hydroxy-bêta-méthylbutyrate (HMB), sur la cinétique des protéines et des acides aminés du corps entier en utilisant de nouvelles méthodes isotopiques et l'activité quotidienne d'un modèle canin de DMD. Six chiens atteints de DMD ont reçu 3 g par jour de HMB ou un placebo pendant 28 jours dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle. Il a été mesuré l'activité quotidienne avant et après l'intervention, les marqueurs biochimiques et la cinétique des acides aminés dans le corps entier. Il est ainsi suivi l'activité quotidienne à l'aide d'un dispositif de surveillance de l'activité et mesuré la créatine kinase plasmatique ainsi que des panels de biochimie clinique standard pour surveiller la fonction des muscles et des organes. Pour calculer la production d'acides aminés dans le corps entier et intracellulaire, il est administré dans l'état post-absorptif une solution d'isotopes stables IV contenant 20 traceurs d'acides aminés. Il est alors prélevé du sang avant et six fois après jusqu'à deux heures après l'administration d'une impulsion de traceur et mesuré les enrichissements en acides aminés et les concentrations par LC-MS/MS, suivi par une modélisation (non) compartimentale des courbes d'enrichissement de décroissance. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne et d'IC à 95 %. La production du corps entier, les concentrations plasmatiques et les analyses compartimentales intra/extracellulaires de divers acides aminés ont été atténuées chez les chiens DMD ayant reçu du HMB. Plus précisément, la concentration plasmatique d'hydroxyproline (marqueur de la dégradation du collagène) était significativement plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe HMB. La taille des pools intra et extracellulaires et le flux d'hydroxyproline entre les deux compartiments ont été réduits chez les chiens traités au HMB. Les chiens atteints de DMD traités avec du HMB par rapport au placebo présentaient une augmentation respective de 40 % de l'activité à l'effort (jeu) (951 [827, 1075] contre 569 [491, 647] ; $p < 0,0001$) et de 10,5 % de l'activité sans effort (active) (15 366 [14742, 15990] contre 13 806 [13148, 14466] ; $p = 0,0016$). **En outre, une réduction de 6 % a été constatée dans le temps de repos après la supplémentation en HMB par rapport au placebo (23 857 [23 130, 24 584], contre 25 363 [24500, 26225] ; $p = 0,0122$).** La créatine kinase n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Il n'a cependant pas été observé d'effets cliniques ou biochimiques indésirables liés à l'administration de HMB. Une supplémentation quotidienne en HMB chez les chiens atteints de DMD peut influencer positivement et en toute sécurité le métabolisme des protéines et des acides aminés et améliorer l'activité quotidienne globale.

Cette étude indique que [le Klotho est un cardioprotecteur dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La cardiomyopathie est la principale cause de décès chez les patients atteints de DMD, mais la base moléculaire de l'insuffisance cardiaque est incomplètement comprise. Comme chez l'homme, la fonction cardiaque de la souris mdx, modèle de DMD, est altérée après l'apparition de la pathologie du muscle squelettique. La dysrégulation du gène Klotho dans les muscles squelettiques dystrophiques se produit au début de la maladie et affecte la pathogénèse. On ne sait pas si Klotho protège contre la cardiomyopathie due à la déficience en dystrophine. Il est démontré ici que l'expression d'un transgène Klotho prévenait les déficits de la fraction d'éjection du ventricule gauche et du raccourcissement fractionnel chez les souris mdx. Les améliorations de la performance cardiaque ont été associées à des réductions du remodelage cardiaque défavorable, de l'hypertrophie des myocytes cardiaques et de la fibrose. En outre, les souris mdx exprimaient de fortes concentrations de facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) dans le plasma et l'expression était augmentée localement dans les cœurs. Les effets cardioprotecteurs de Klotho n'ont pas été associés à des différences dans la fonction rénale ou la biochimie sérique, mais l'expression du transgène a empêché l'augmentation de l'expression du FGF23 plasmatique et de l'expression de l'ARNm du Fgf23 cardiaque. **Les espèces réactives de l'oxygène, les dommages oxydatifs, les dommages mitochondriaux et l'apoptose ont été réduits dans les cœurs transgéniques.** Ces résultats ont également montré que le FGF23 stimule la croissance hypertrophique dans les myocytes ventriculaires de souris néonatales dystrophiques in vitro, ce qui a été inhibé par la co-stimulation avec Klotho soluble. Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que Klotho prévient le remodelage cardiaque dystrophique et améliore la fonction.

L'analyse suivante porte sur [la caractérisation comportementale des modèles de souris mdx5cv, mdx52 et DMD-null de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Normalement, le gène DMD donne naissance à plusieurs isoformes de dystrophine, dont plusieurs sont exprimées dans le cerveau. La localisation de la mutation détermine le nombre d'isoformes de dystrophine affectées, et leur absence entraîne des troubles comportementaux et cognitifs. Bien que des études comportementales aient examiné en détail les effets de la perte de Dp427, et dans une moindre mesure de Dp140, chez la souris, les comparaisons directes entre des modèles dépourvus de plusieurs isoformes de dystrophine sont rares. En outre, la caractérisation comportementale de la souris DMD-null, dépourvue de toutes les isoformes de la dystrophine, n'a jamais été entreprise. **En utilisant une grande variété de tests comportementaux, nous avons directement comparé les déficiences entre les souris mdx5cv, mdx52 et DMD-null.** Il est ainsi confirmé le rôle de Dp427 dans la réactivité émotionnelle. Il n'a pas été trouvé d'effets additionnels de la perte de Dp140 sur la peur, mais il est montré l'implication de Dp140 dans le comportement spontané, en particulier dans l'habituation et les changements d'activité dus au passage de la lumière à l'obscurité. Enfin, Dp71/Dp40 semble jouer un rôle important dans de nombreux domaines comportementaux, y compris l'anxiété et le comportement spontané.

Il est présenté ici [l'ensemble des progrès et perspectives des thérapies de saut d'exon par oligonucléotides antisens pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Ces dernières années ont été marquées par d'énormes progrès dans le domaine des thérapies avancées pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie qui provoque une fonte progressive des muscles. En particulier, quatre thérapies à base d'oligonucléotides antisens (ASO) ciblant diverses mutations responsables de la DMD ont été approuvées par la FDA, marquant ainsi une étape importante dans le traitement de cette maladie. Ces composés sont conçus pour induire des événements d'épissage alternatif qui restaurent le cadre de lecture de la traduction

du gène de la dystrophine, conduisant à la génération de protéines pseudo-dystrophines à délétion interne, mais pour la plupart fonctionnelles, ayant le potentiel de compenser la perte génétique de la dystrophine. **Toutefois, l'efficacité de ces composés est très limitée, et leur administration reste un obstacle majeur à une thérapie efficace.** Il existe donc un besoin urgent de technologies ASO améliorées, plus efficaces et applicables à un plus grand nombre de mutations de patients. Il est discuté ici des développements récents dans les thérapies ASO pour la DMD, et des perspectives d'avenir, en mettant l'accent sur les stratégies de modification chimique et de bio-conjugaison des ASO.

L'étude indique une [inhibition de la signalisation provoquée par le récepteur de l'interleukine-6 dans l'hippocampe qui normalise la potentialisation à long terme chez les souris mdx déficientes en dystrophine.](#) Dans les cellules non contractantes, telles que les neurones, la dystrophine est susceptible de jouer un rôle fonctionnel dans la plasticité synaptique, en ancrant les récepteurs post-synaptiques. Les neurones hippocampiques exprimant la dystrophine sont essentiels aux fonctions cognitives telles que les émotions, l'apprentissage et la consolidation des souvenirs. **Dans le contexte de l'inflammation chronique induite par la maladie, il est exploré le rôle de la cytokine pléiotrope interleukine (IL)-6 dans le dysfonctionnement de l'hippocampe en utilisant l'immunofluorescence, l'électrophysiologie et les mesures métaboliques chez les souris dystrophiques mdx.** La potentialisation à long terme (LTP) des projections de la collatérale de Schaffer-CA1 dans l'hippocampe a été supprimée dans les tranches de souris mdx. Étant donné l'importance de l'ATP généré par les mitochondries dans la plasticité synaptique, la réduction de la respiration maximale dans la région CA1 pourrait avoir un impact sur ce processus. En accord avec le rôle de l'IL-6 dans cette observation, le LTP précoce a été supprimé dans les tranches de type sauvage exprimant la dystrophine et exposées à l'IL-6. Chez les souris dystrophiques mdx, l'exposition à l'IL-6 a supprimé le métabolisme basal à médiation mitochondriale dans les régions hippocampiques CA1, CA3 et DG. En outre, le blocage de la signalisation médiée par l'IL-6 par l'administration intrathécale d'anticorps monoclonaux neutralisants du récepteur de l'IL-6 a normalisé le LTP chez les souris mdx. L'impact de la perte de dystrophine dans l'hippocampe a été associé à une modification de la bioénergétique cellulaire, qui sous-tend les processus énergétiques. L'impact de la perte de dystrophine dans l'hippocampe a été associé à une modification de la bioénergétique cellulaire, qui sous-tend les processus énergétiques tels que l'induction du LTP. Le défi supplémentaire que représentent les niveaux pathophysiologiques d'IL-6 a entraîné une modification de la bioénergétique cellulaire, qui pourrait être la clé des déficits cognitifs associés à la perte de dystrophine.