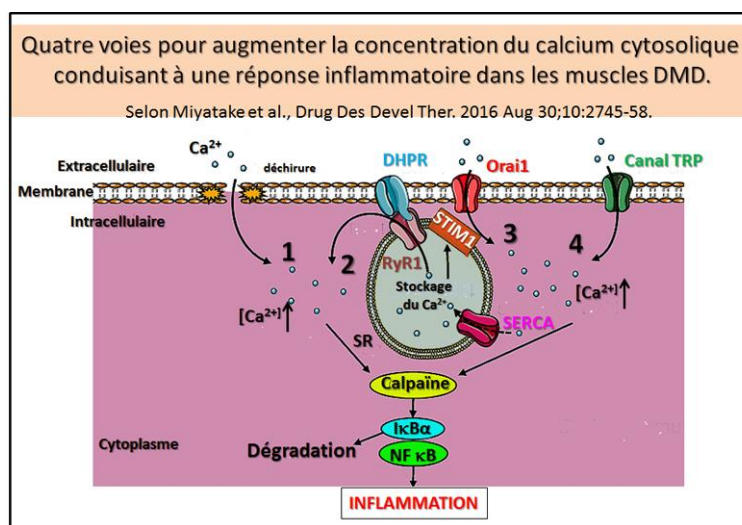


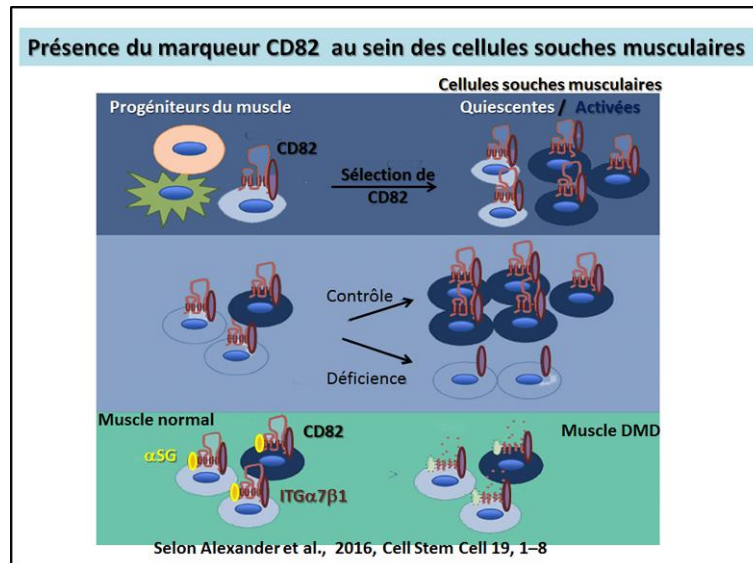
Dystrophine Avancées depuis Sept 2016 jsuqu'à nos jours

Ce travail [rapporte en terme d'efficacité à long terme, de sécurité et de pharmacocinétique les bénéfices](#) et inconvénient du [Drisapersen](#), (voir formule), utilisé pour traiter la myopathie de Duchenne. On trouve dans ce travail les résultats d'une étude dite « à extension ouverte ». (voir les courbes indiquant en particulier les effets positif de ce traitement allant jusqu'à un gain de 33 m dans un test de 6 minutes de marche). Par ailleurs une nouvelle analyse montre les effets de la [Tériparatide](#), une molécule utilisée dans les cas d'ostéoporose (voir formule), sur la [densité minérale osseuse et la qualité de vie chez un cas de patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) avec **des signes liés à une ostéoporose**.

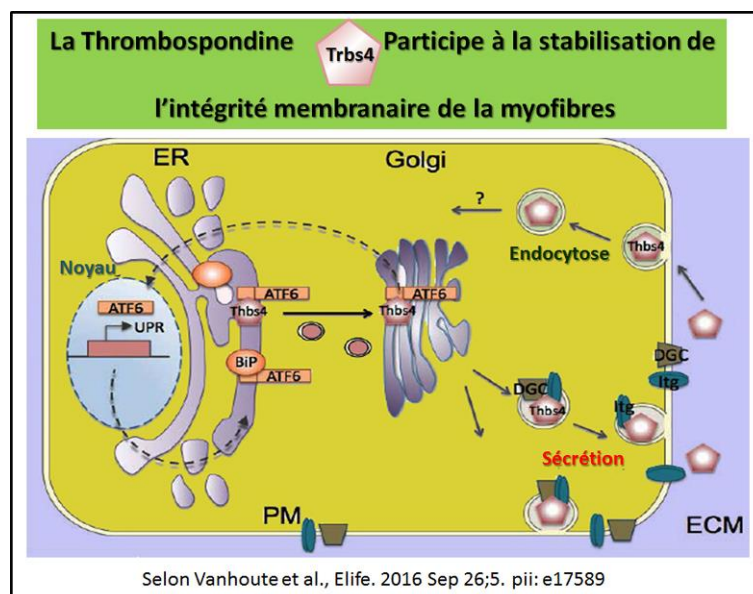


Dans ce travail très complet sont répertoriés les [médicaments anti-inflammatoires qui peuvent être utilisé pour traiter la myopathie de Duchenne](#): avec un point de vue ciblé sur les facteurs circulants concernant les fibres musculaires squelettiques. En particulier un état des lieux est proposé résumant le mécanisme hypothétique du trop-plein de calcium induit par une réponse inflammatoire dans les muscles DMD. Il existe en fait **quatre voies pour augmenter la concentration du calcium cytosolique** dans les muscles DMD. **Tout d'abord, (1)** les blessures membranaires promues dans les muscles déficientes en dystrophine qui permettent l'entrée directe du calcium par membrane plasmique altérée. **Deuxièmement, (2)** une fuite suractivée au niveau du récepteur RyR1 qui permet la libération du calcium du Réticulum Sarcoplasmique vers le cytoplasme. **En troisième lieu, (3)** un épuisement des zones de stockage du calcium dans les ER/SR ce qui favorise la translocation de la protéine vers des régions proches de la membrane plasmique, où STIM1 active Orai1 qui est surexprimé dans la DMD, ce qui permet influx de calcium à travers la membrane plasmique vers le cytosol. **Quatrièmement, (4)** une surexpression des canaux calciques TRP dans la membrane plasmique chez les DMD ce qui va induire une augmentation du calcium cytosolique ce qui conduit à une sur-activation de la Calpaïne, induisant l'activation de NF- κ B via la dégradation I κ B α , et éventuellement une stimulation et une libération de la production de cytokines inflammatoires. L'ensemble de ces voies est résumée dans une illustration directement issue de l'article en référence. De plus cette analyse très complète propose un autre schéma présenté dans la Figure N°2 de l'article en référence, qui donne une vue

d'ensemble du mécanisme inflammatoire dans les muscles DMD et la relation avec de potentiels médicaments.

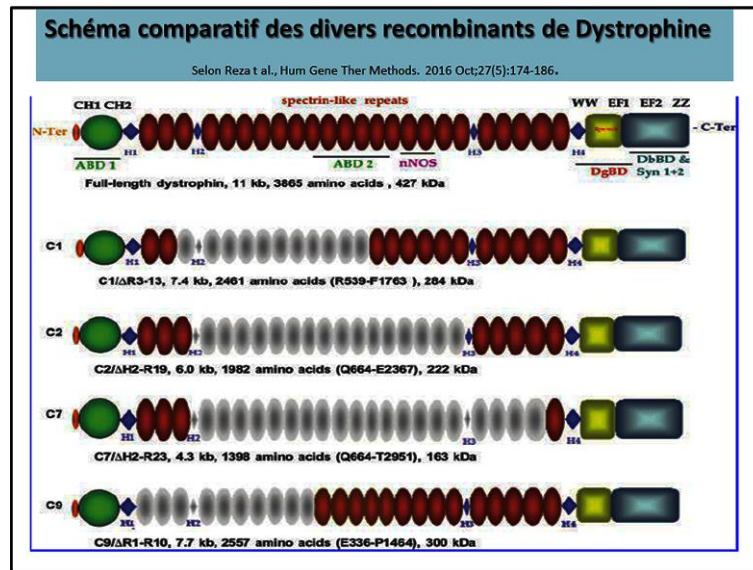


Dans cet article les auteurs décrivent l'identification du CD82 comme un marqueur d'identification **des cellules souches chez l'homme** capable de favoriser une régénération musculaire. En effet l'étude démontre que des cellules souches musculaires déficientes pour un tel marqueur CD82 réduisent la susceptibilité des myoblastes à proliférer et il est de plus constaté que l'expression de CD82 est significativement réduite dans les cellules souches de muscle dystrophique. Ainsi pour la première fois les résultats présentés suggèrent un lien avec la maladie du muscle déficient en Dystrophine. Un schéma général résume ces importants résultats pour **mieux orienter la thérapie cellulaire vers un type de cellules souches myogénique performant**, comme cela est présenté ci-contre.

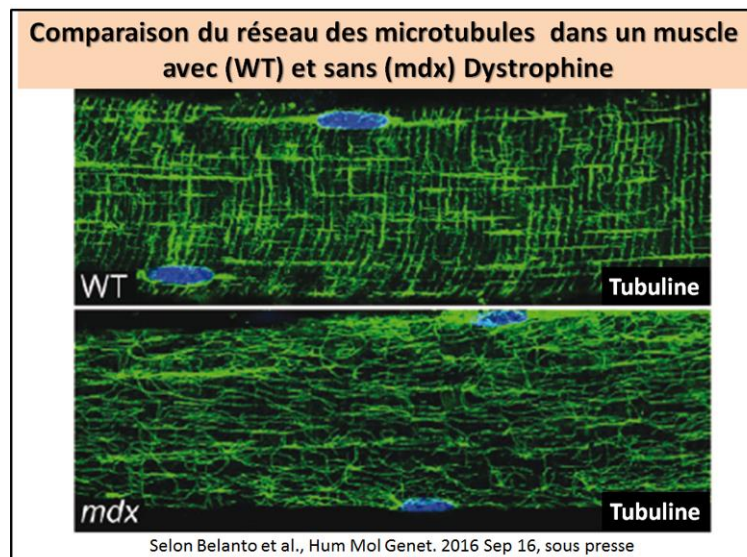


Il est ainsi observé un effet protecteur de la Thrombospondine dans le muscle squelettique chez la souris mais aussi chez le modèle animal la drosophile. Un schéma résume le cycle de

la Trb4 dans un muscle normal comme cela est présenté ci-contre (Voir également dans l'article original en cas de déficience de Trb4).

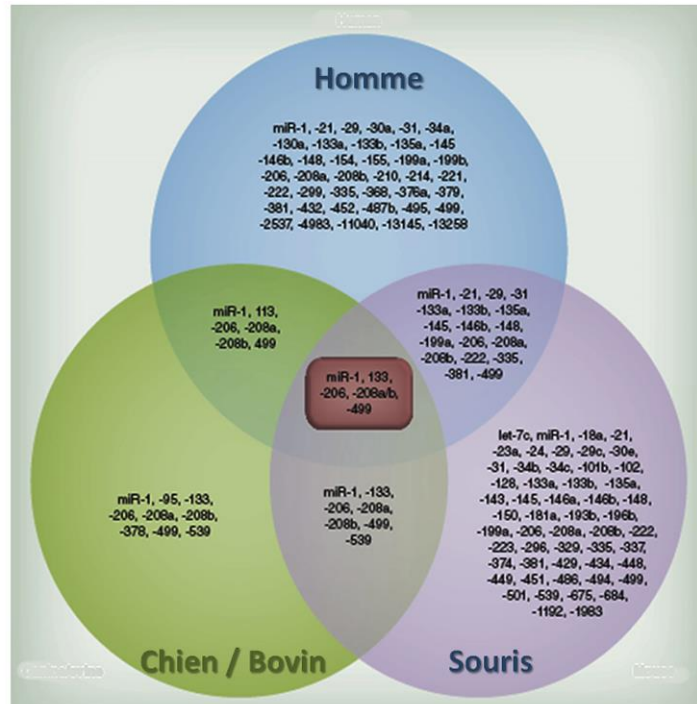


Cette étude porte sur les diverses solutions pour éliminer des segments répétitifs de la Dystrophine afin d'obtenir certes une Dystrophine recombinante plus courte mais possédant le maximum de propriétés similaires à celle de la molécule native. Un schéma récapitulatif permet d'illustrer les différents modèles et les conclusions sur les propriétés de chacun d'eux figurent en détails dans l'article en référence en relation avec la représentation ci-contre.



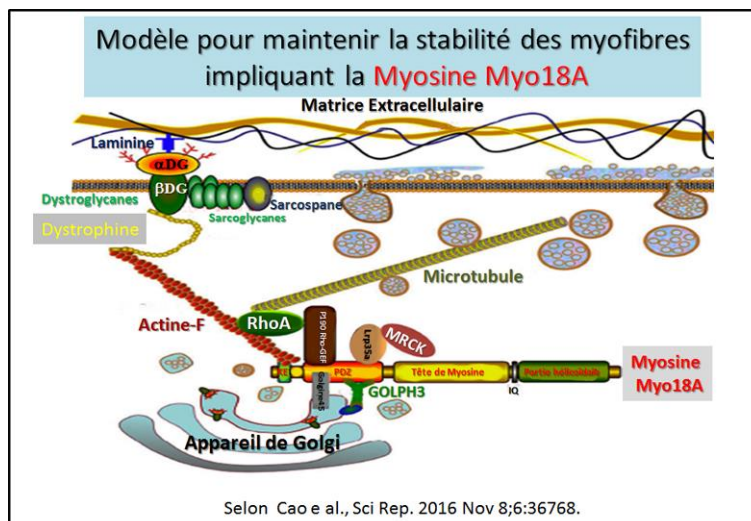
Dans cette analyse il a été déterminé une variabilité indépendante des perturbations microtubulaires qui se confirmait associées à la dystrophinopathie. Dans un muscle squelettique Les microtubules sont organisés en un réseau rectiligne sous le sarcolemme chez les souris WT (de type sauvage) mais en contraste le réseau des microtubules est significativement perturbé chez les souris mdx comme le montre l'illustration directement issue de l'étude en référence.

Compilation des ARNs non-codant dans la DMD



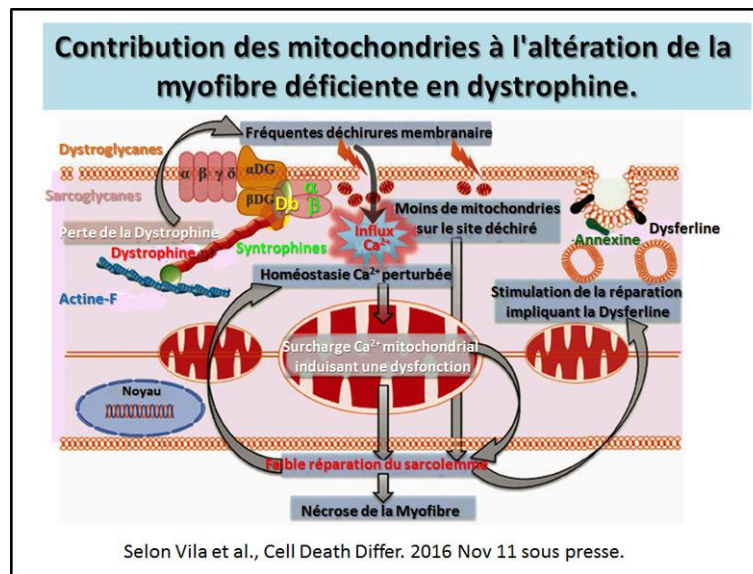
Selon Perry et Muntoni, Epigenomics. 2016 Nov;8(11):1527-1537.

Les ARN non codants (ncRNA) tels que [les miARN et les ARN non codants sont capable de moduler la transcription d'un gène](#) en réponse à des facteurs de stress environnementaux et/ou d'autres stimuli. Cette étude concerne plus particulièrement **les ncRNAs qui jouent un rôle dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)**. Ces ARN non codants sont différemment exprimés chez les patients DMD et peuvent s'avérer utiles comme biomarqueurs de la maladie. Cependant, leur utilisation comme cibles thérapeutiques dans la DMD reste incertaine. Pour autant une compilation chez l'homme mais également chez les races canine, bovine et murine permet sur un schéma récapitulatif de mettre à jour leurs identifications respectives.



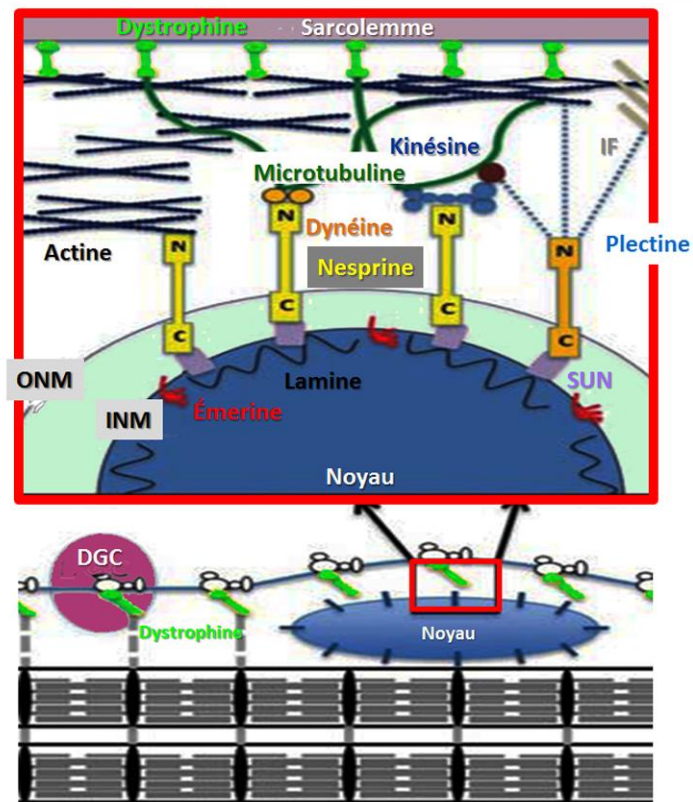
Selon Cao e al., Sci Rep. 2016 Nov 8;6:36768.

Ce travail met en évidence comme partenaires d'interaction nécessaires à l'adhésion des myoblastes et à l'intégrité musculaire, la Myosine baptisée la Myosine Myo18A. Cette Myosine de type non conventionnel, [la Myosine MYO18A](#) est située dans l'appareil de Golgi avec une interaction par son domaine PDZ vers les entités GOLPH3 et Golgin45. Cette Myosine se lie également directement avec la F-actine, qui est par ailleurs connectée à la dystrophine. L'interaction entre MYO18A et p190RhoGEF, ainsi que Lurap1, régule l'organisation du cytosquelette et du trafic vers l'appareil de Golgi. Ainsi, [la Myosine MYO18A fait le lien entre l'appareil de Golgi à la dystrophine](#) par l'intermédiaire de la F-actine.



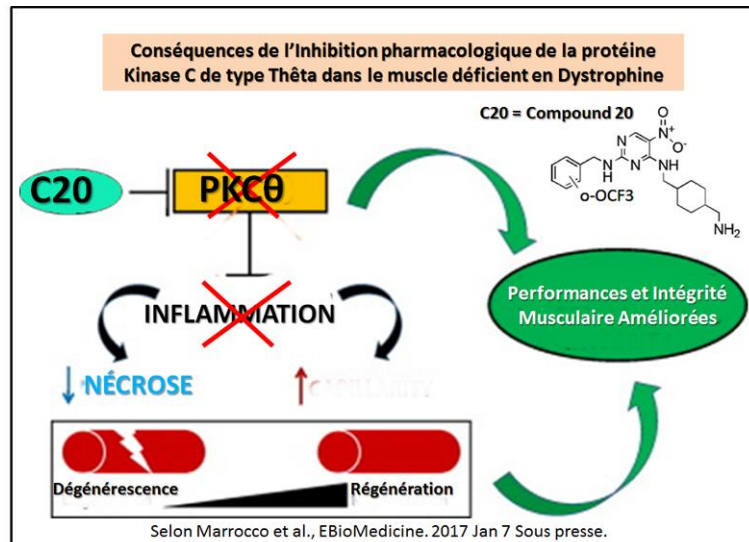
Les [mitochondries interviennent dans la réparation de la membrane cellulaire](#) et contribuent à la dystrophie musculaire de Duchenne. En fait une absence de dystrophine au sein de la myofibre augmente la sensibilité du sarcolemme à des dommages induits par la contraction. Des lésions sarcolemmales fréquentes augmentent à plusieurs reprises la charge de calcium cellulaire, qui est absorbée en partie par les mitochondries. Cette surcharge en calcium contribue à la diminution de l'activité mitochondriale. Il peut y avoir une accumulation de calcium au niveau du site membranaire et au niveau mitochondrial lui-même potentiellement une mitophagie. Ces pathologies mitochondriales peuvent compromettre la capacité de réparation des myofibres déficientes en dystrophine, créant une boucle de rétroaction positive qui aboutit à une plus grande nécrose des myofibres déficientes en dystrophine et une augmentation de la dégénérescence musculaire. La régulation à la hausse de la Dysferline et des protéines liées à la Dysferline est une réponse compensatoire à cette mauvaise réparation sarcolemmale, qui active le système vésiculaire pour induire une réparation du sarcolemme dystrophique blessé. Cette augmentation des mécanismes de réparation médiée par la Dysferline ralentit mais ne parvient pas à sauver la mauvaise réparation du sarcolemme dystrophique causée par le déclin de la fonction mitochondriale et leur capacité à s'accumuler au niveau du site qui présente des dégâts sarcolemmaux. Un schéma résumant cette situation et issu de l'article référence est proposé en français ci-contre.

Dystrophine et relation avec les protéines de l'enveloppe nucléaire

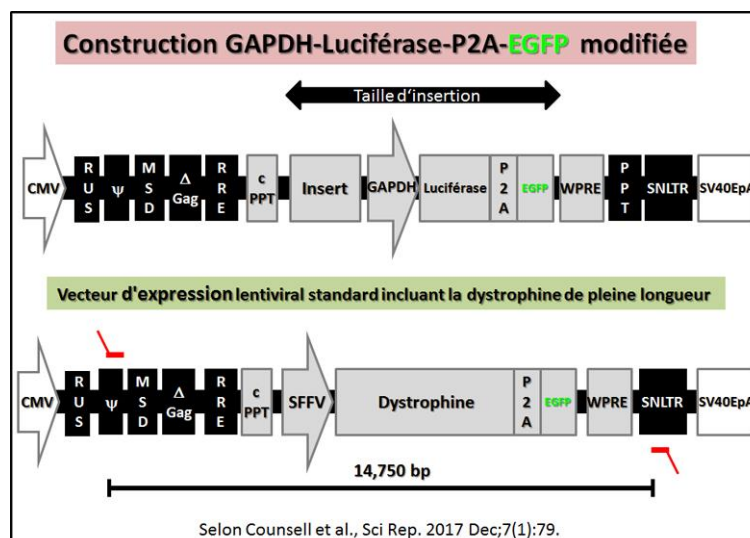


Selon Iyer et al., J Appl Physiol (December 15, 2016).

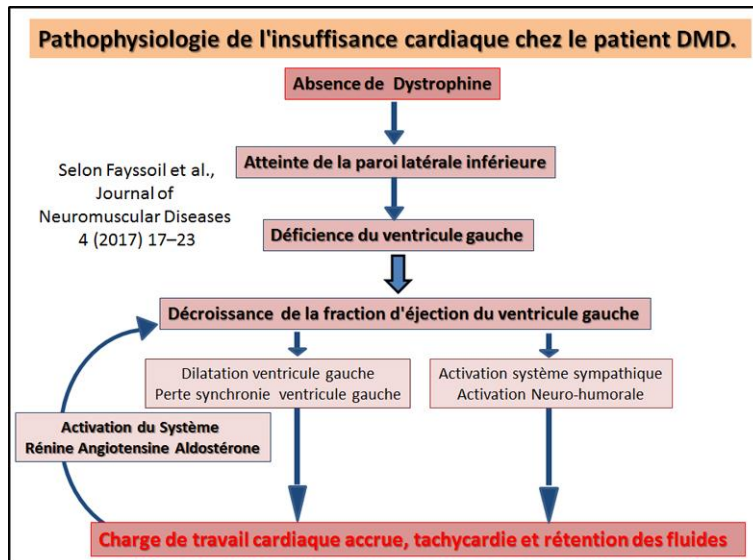
Un régime consistant à donner une alimentation avec enrichissement en Quercétine est confirmée par une **nouvelle étude à long terme** comme un [effet positif pour une protection partielle du muscle squelettique dystrophique](#). Par ailleurs, la [dysrégulation du calcium intracellulaire dans les neurones corticaux](#) et dans les **zones hippocampiques dystrophiques** est analysée en détail ans ce travail de reprise des récentes donnés acquises sur le sujet.



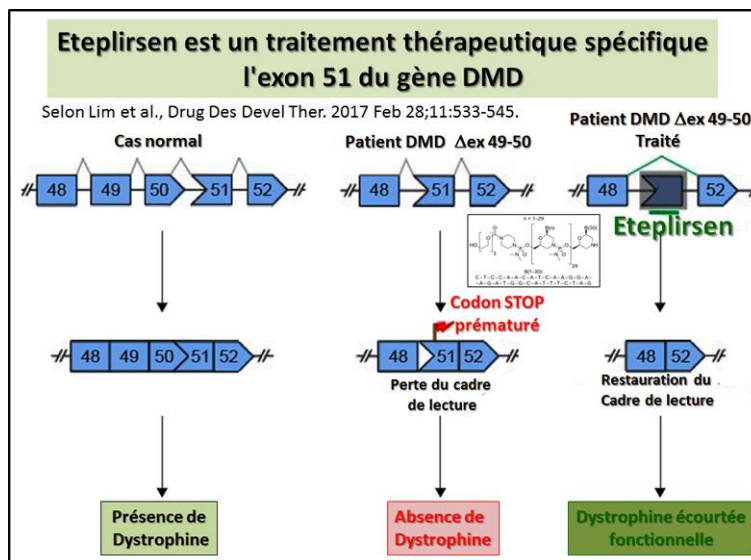
L'inhibition pharmacologique de la protéine Kinase C de type Thêta (**PKCθ**) permet de contrecarrer l'évolution de la maladie musculaire dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne. Une illustration schématique donne une idée simple des voies de signalisation qui peuvent être ainsi bloqués ce qui laisse envisager un développement moins évolutif de la pathologie entraînée par l'absence de la Dystrophine dans le muscle squelettique comme cela est présenté ci-contre (Voir détails ans l'article référence).



Les vecteurs lentiviraux peuvent être utilisés pour la thérapie génique de la **dystrophine** en permettant une expression de **cette protéine avec sa pleine longueur**. La stratégie est simple et de nombreux détails sont disponibles dans l'article original. Ici sont reproduits les différents types de constructions utilisés pour en résumer la situation. Dans une illustration compilant certains résultats présentés dans ce travail, on présente d'abord une construction GAPDH-Luciferase-P2A-GFP modifiée pour contenir des embouts de différentes tailles afin de fournir une large gamme de tailles d'insertions pour les vecteurs lentiviraux. Les différentes séquences y sont identifiées et ce schéma présente ensuite la construction permettant une expression de la séquence correspondant à la Dystrophine 427kDa incluse dans le même type de vecteur.

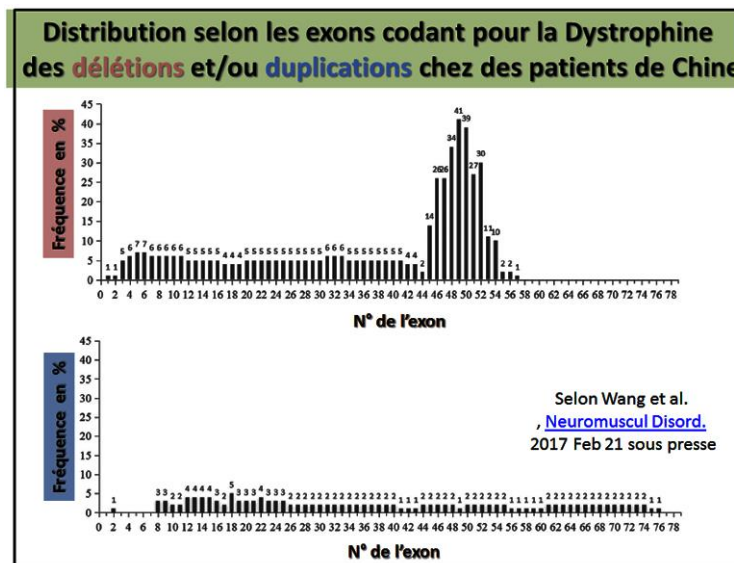


Ce travail propose une [classification et une gestion thérapeutique chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) en ce qui concerne principalement les implications cardiaques. En particulier les auteurs abordent la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque chez le patient DMD. Une analyse détaillée porte sur la FEVG: (fraction d'éjection du ventricule gauche) . le LV: (ventricule gauche) et l'action potentielle de la RAA: (rénine angiotensine Aldostérone). Un schéma résume la situation de l'absence de Dystrophine et la cascade d'effet en résultant.

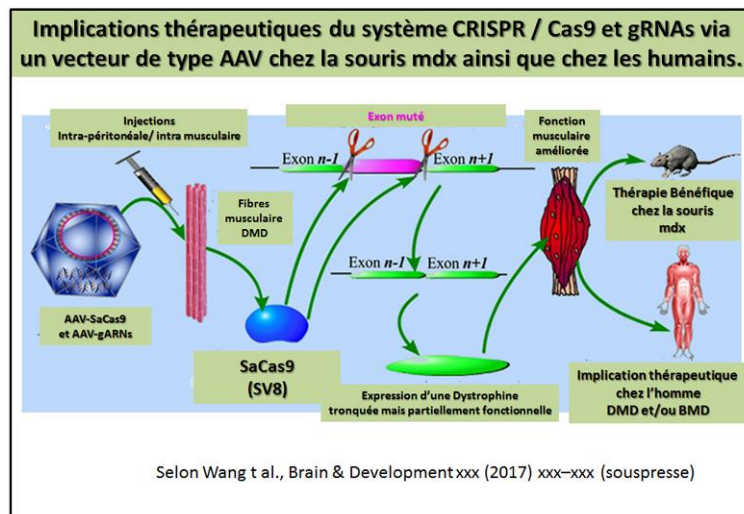


Une revue fait le point sur l'utilisation de l'Eteplirsén (voir détail sur [le bilan au sujet de cet oligonucléotide](#)) qui reconnaît spécifiquement l'exon 51 du gène DMD. Lors de sa liaison, il influence le mécanisme d'épissage pour sauter l'exon 51 du transcrit d'ARNm mature. Ceci restaure le cadre de lecture de DMD, permettant la traduction réussie d'une protéine de dystrophine raccourcie mais fonctionnelle. Ainsi l' [Eteplirsén](#) est présenté dans ce travail comme un traitement thérapeutique efficace pour permettre le saut d'un exon en particulier

l'exon 51, du gène DMD comme cela est illustré dans l'article original et retranscrit en français dans l'illustration présentée ci-contre.

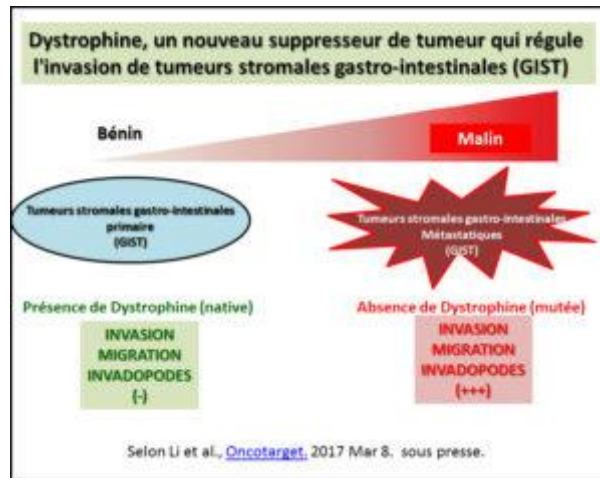


Ce travail indique précisément les [caractéristiques cliniques et mutationnelles des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) basés sur une base de données complète en Chine du Sud. Un tableau récapitulatif sous forme de 2 diagrammes permet d'avoir une idée sur la fréquence des larges délétions et/ou duplications au niveau de chaque exon codant pour le gène de la Dystrophine. Il y a ainsi une forte région de délétion pour la zone des exons 44 et 45 tandis que l'on ne repère aucune région préférentielle pour une duplication au niveau d'un exon précisément. Un schéma résume cette **situation chez les patients DMD de la chine du sud**.



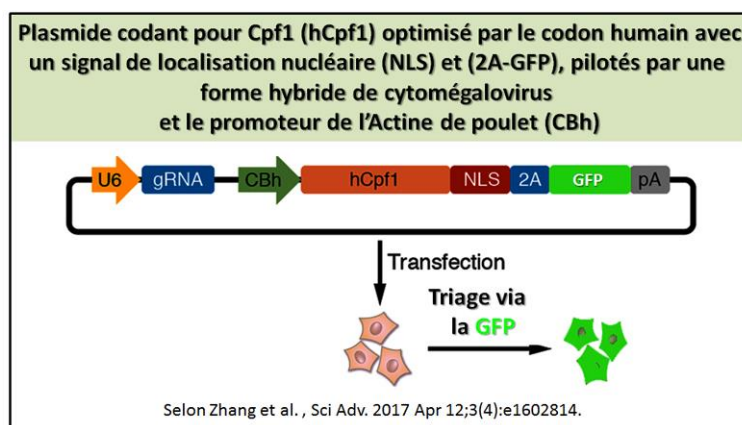
Le système CRISPR / Cas9 en utilisant un vecteur de type AAV et via l'ARN (voir le tableau récapitulatif °1) semble actuellement une [stratégie applicable à la thérapie génique de la DMD](#) et de la BMD. Le système d'édition de gènes CRISPR / Cas9 est susceptible de supprimer un exon muté du gène DMD et conduit à l'expression d'une Dystrophine tronquée, mais fonctionnelle, ce qui permet la **récupération d'une grande partie de la fonction musculaire** chez la souris mdx et **potentiellement aussi chez les patients atteints de DMD et de BMD**. Une illustration directement issue de cette étude figure ci-contre en français.

(Consulter l'original pour plus de détails avec comme exemple l'exon 21 dont la mutation inactive la Dystrophine).



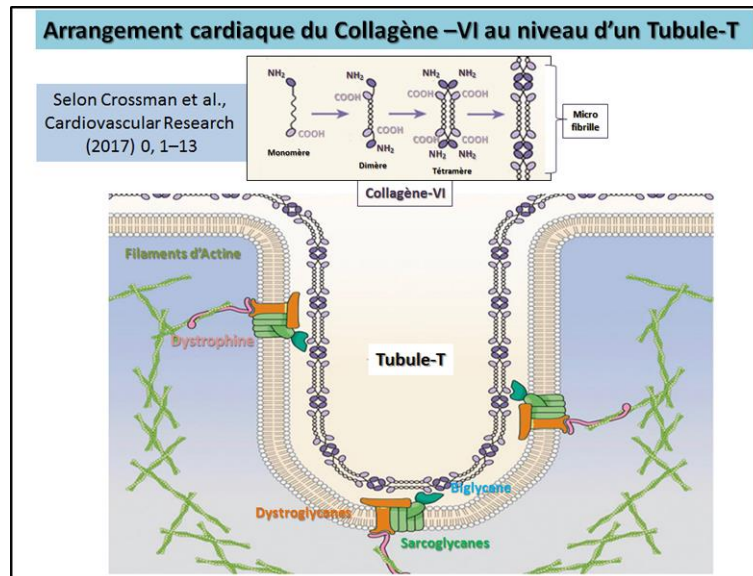
Chez l'homme, les **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** sont les sarcomes les plus courants. Une récente étude semble démontrer que la Dystrophine est un nouveau suppresseur de tumeur qui régule l'invasion GIST, la migration, la croissance indépendante de l'ancrage et la formation des invadopodes.. La forme musculaire de Dystrophine myogénique (protéine de 427 kDa est fortement exprimée en cas de GIST primaires à faible risque, alors que l'expression de la Dystrophine était indétectable dans la plupart des GIST métastatiques pour lesquelles on a trouvé la plupart du temps présence de mutations intragéniques, inactivantes du gène DMD. Ainsi ce travail démontre que l'inactivation de la Dystrophine augmente l'invasion cellulaire, la migration, la croissance indépendante de l'ancrage et la formation des invadopodes. Un schéma général issu de ce travail résume totalement la situation et se trouve traduit en français dans l'illustration ci-contre.

Toujours en 2017 une [revue fait le point sur la Dystrophinopathie](#) avec un premier tableau indiquant les différents niveaux d'atteintes qui se révèlent et conduisent à ces types de pathologies musculaires (DMD/BMD). De plus il y est fait le bilan des diverses dystrophies des ceintures les plus récentes (LGMD2) en y ajoutant la LAMA2 dans un tableau récapitulatif.

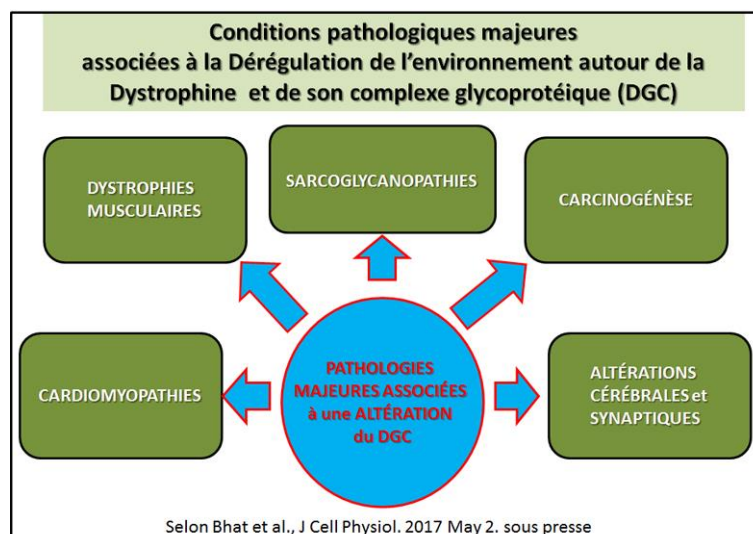


La correction des [mutations de la dystrophie musculaire via le système CRISPR-Cpf1](#) est expliqué en détail pour une stratégie au niveau des cardiomyocytes chez les souris et chez les humains. Une telle **correction des mutations DMD parla correction du génome**

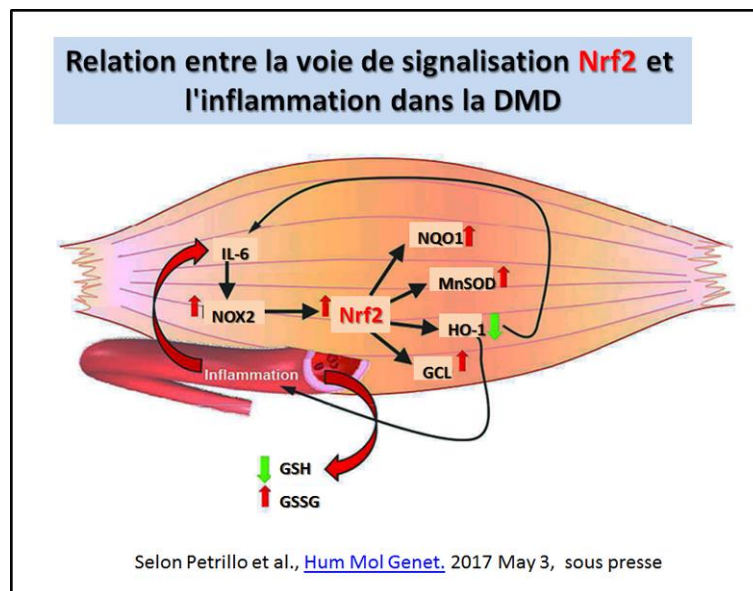
médiée par Cpf1 permet d'envisager une stratégie applicable à l'homme avec une schématisation finale de la construction à utiliser comme le résumé le schéma directement issu de l'article en référence et présenté ci-contre, avec cependant ben plus de détails dans l'article original.



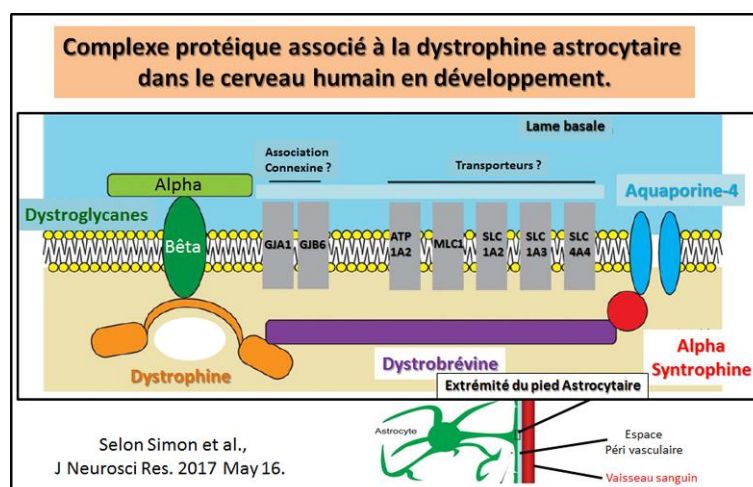
Une augmentation du [collagène dans les tubules transversaux semble responsable de l'insuffisance cardiaque humaine](#). Ainsi un modèle original du Collagène-VI montre sa formation successivement en monomère, dimères et en tétramères pour aboutir en une structure filamentaire qui va réaliser un lien avec la Dystrophine dans le tubule-T. L'assemblage du Collagène-VI en dimères puis en tétramères est réalisé et donne un système de micro fibrilles avec une association forte avec les glycoprotéines et la Dystrophine pour réaliser un complexe ancré à la membrane. Une illustration issue de ce travail montre un modèle ou un tubule-T est suggéré en association avec un réseau continu de micro fibrilles formés par du Collagène-VI se liant au complexe de glycoprotéines de la Dystrophine qui, à son tour, se connecte au cytosquelette des myocytes par l'intermédiaire de filaments d'Actine. Ceci est résumé ci-contre dans le schéma présenté.



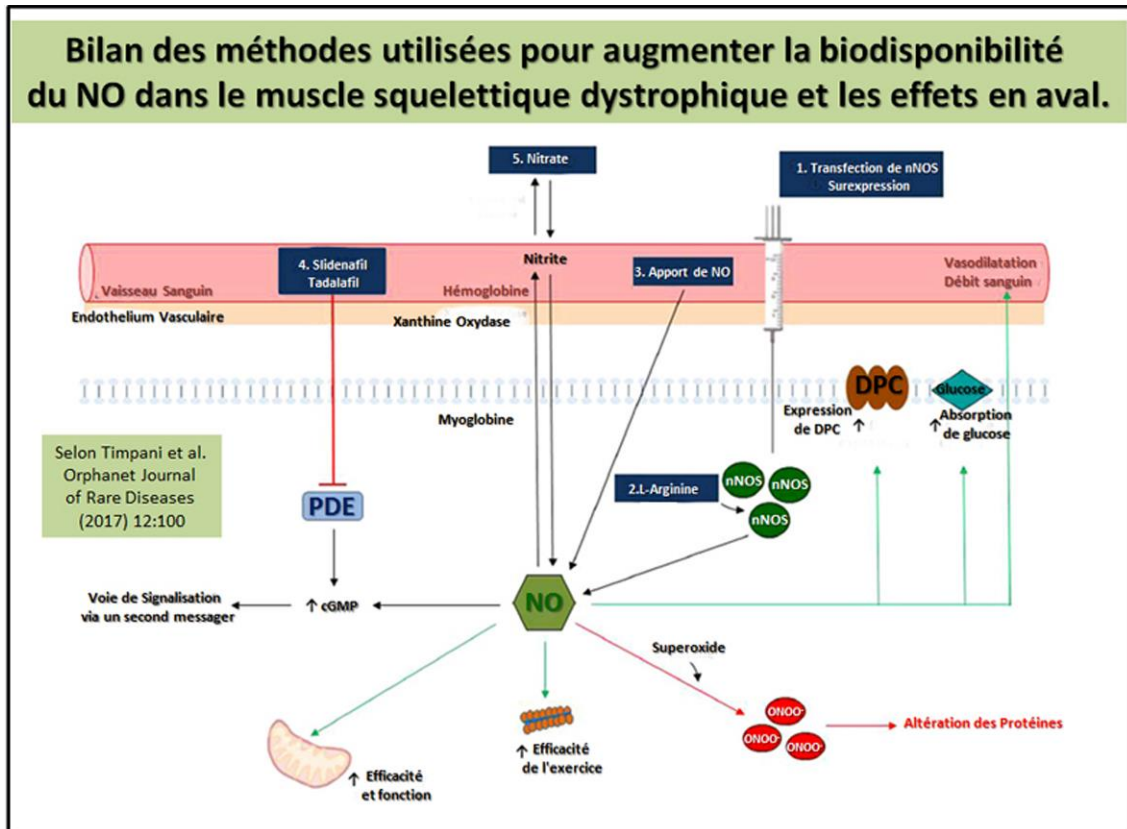
Une récente revue présente avec des schémas très simplifiés la [dystrophine et ses multifacettes ainsi qu'un bilan sur les protéines de la même famille](#) et les relations avec des partenaires au sein d'un complexe à ancrage membranaire. Un schéma didactique mais très simplifié permet de résumer les conditions pathologiques majeures associées à la dérégulation de l'environnement autour de la Dystrophine suite à son absence et / ou des mutations affectant directement la **Dystrophine** ou les **différentes composantes du complexe glycoprotéique** autour de la dystrophine (DGC). Une telle illustration directement traduite de l'article en référence est présentée ci-contre.



Néanmoins, les faibles niveaux de HO-1 ainsi que des concentrations élevées d'IL-6 affaiblissent l'efficacité du mécanisme compensatoire antioxydant et favorisent l'établissement d'une inflammation chronique, qui exacerbe finalement le phénotype dystrophique. Retranscrit de l'article en référence l'illustration indique ci-contre l'ensemble de ces voies de signalisations.

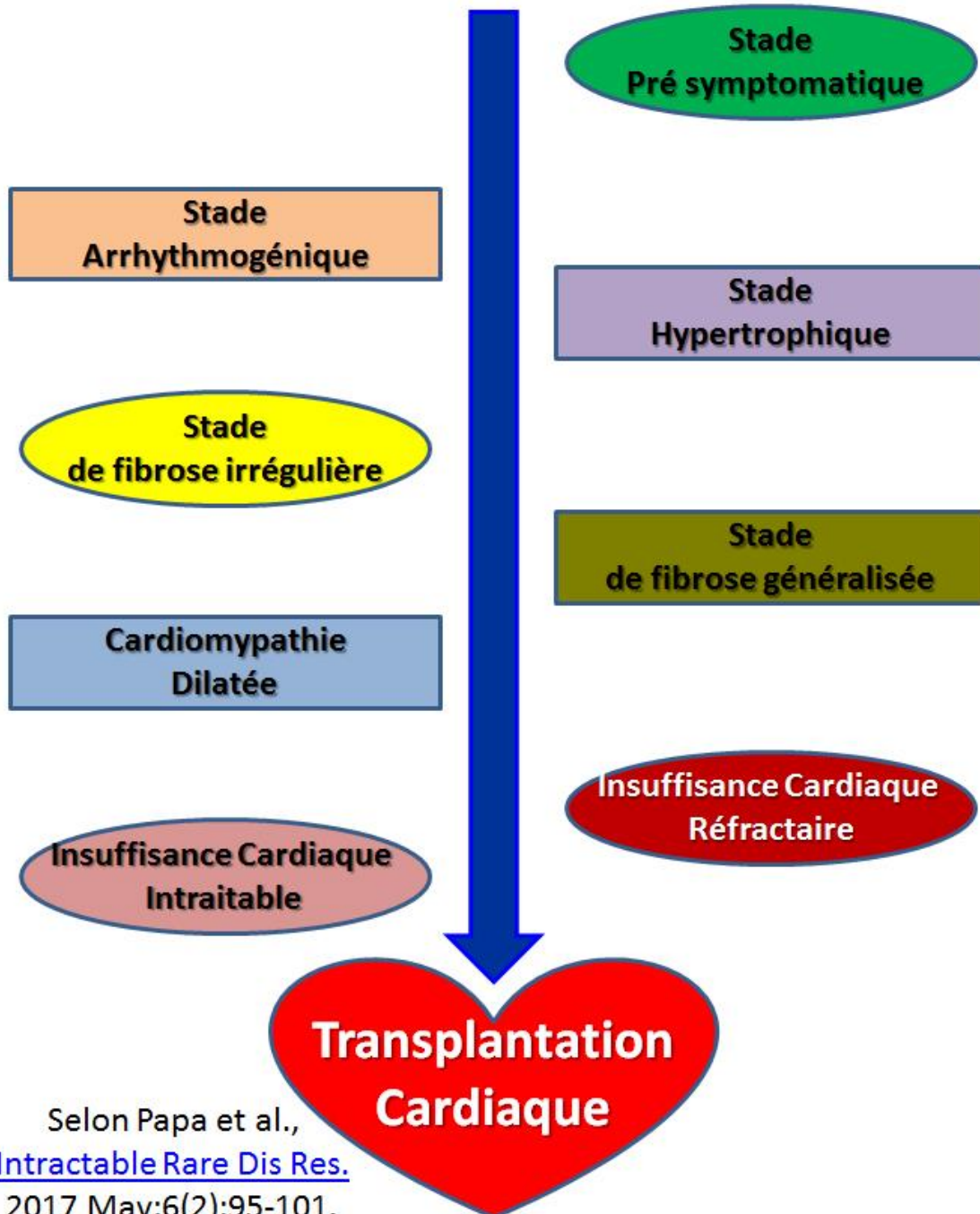


Une évaluation basée sur le transcriptome du [complexe associé à la dystrophine astrocytaire](#) est analysée en détail dans une récente étude sur le cerveau humain en développement. Une illustration directement issue de ce travail permet de situer la relation entre Dystrobrevine / Syntrophine et Dystrophine d'une part et d'autre part les potentielles relations avec des canaux et des dérivés des Connexines comme cela est retranscrit en français dans l'illustration ci-contre.

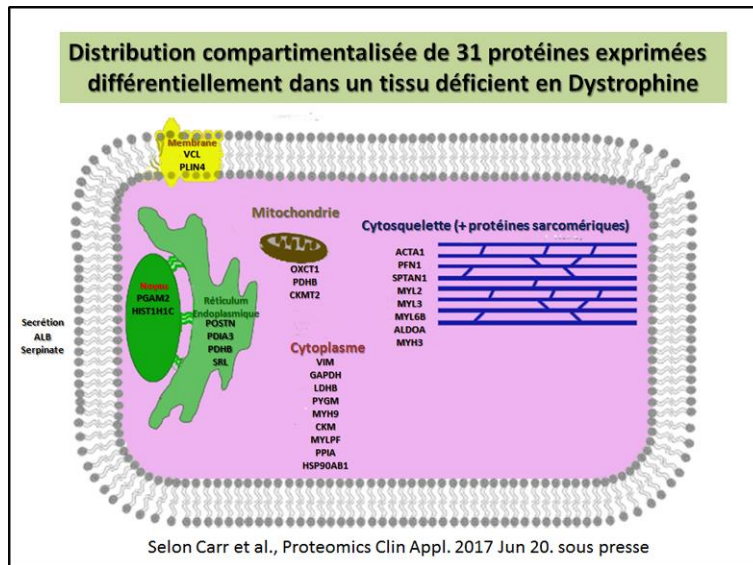


Un nouveau bilan est établi dans cette étude sur les [stratégies thérapeutiques pour traiter la carence en oxyde nitrique via nNOS](#) (neuronal) et donc la perte de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique dans la Dystrophie musculaire de Duchenne. (Un schéma présenté dans l'article original en figure 1 résume autour du NO les différentes voies de signalisations impliquées ainsi que les diverses stratégies pour rendre bio disponible du NO dans un muscle malade et la version en français est présentée ci-contre).

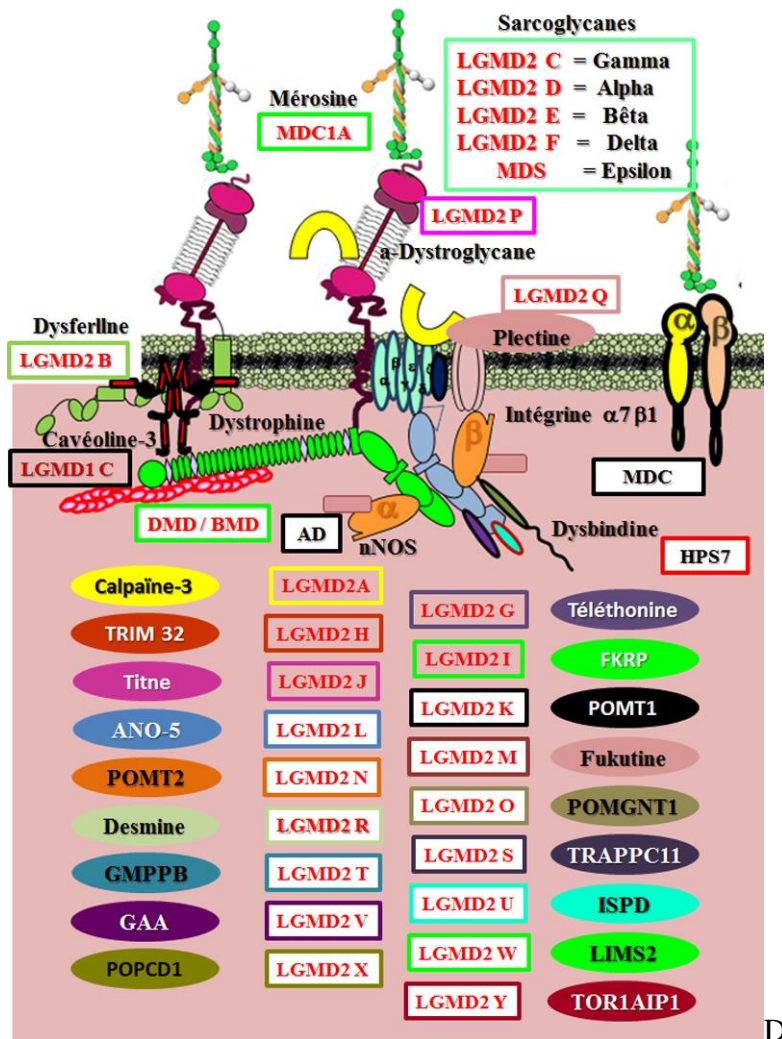
Profils pathologiques conduisant à une transplantation cardiaque



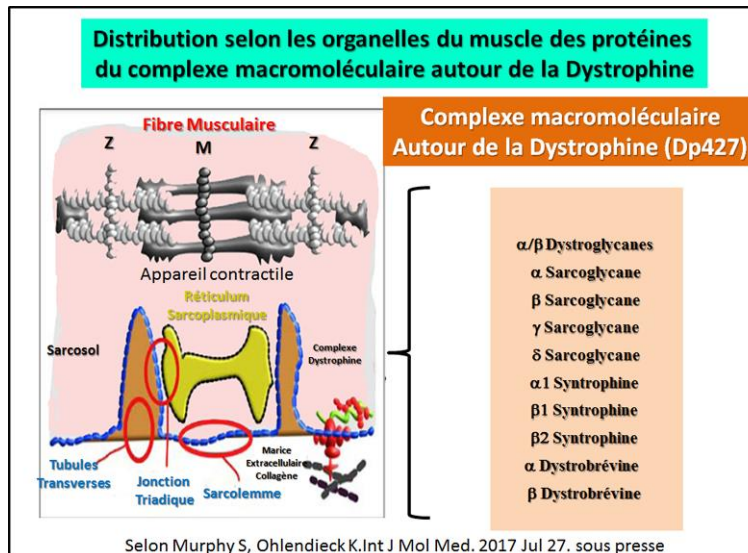
Cette étude fait le point actuel sur la méthode pour s'adapter à [une thérapie permettant le saut d'exon réussi](#) pour rétablir un cadre de lecture correct dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne. (L'exemple choisi est celui de l'utilisation d'oligonucléotides antisens (Antisens oligonucléotides (AOs)) pour l'exon 51.



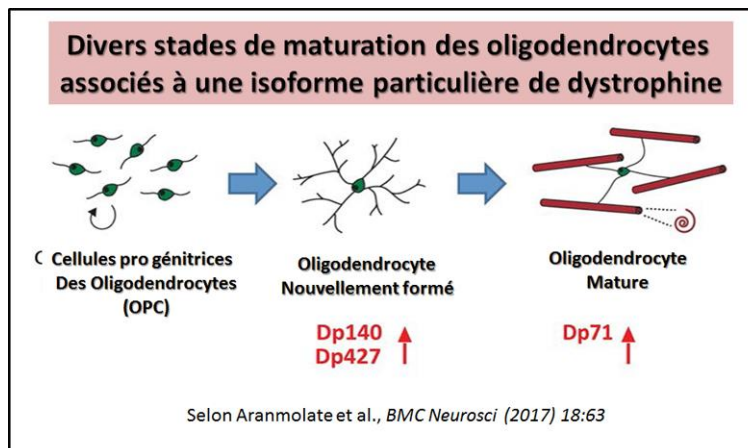
La délivrance [via un polyquaternium d'oligonucléotides morpholino](#) pour un saut d'exon in vitro et chez la souris mdx est largement décrit dans ce travail qui indique en détails les formules des outils utilisés.



Deux nouvelles revues font états des avancées sur la Dystrophine. [Une première donne une mise à jour pratique sur la pathologie DMD](#) elle-même avec une vue d'ensemble sur les divers aspects cliniques de cette pathologie. On y trouve un bilan des tissus affectés comme les muscles, le cœur et le cerveau mais aussi l'ensemble des pistes pour en établir un diagnostic complet. Pour finir ce sont les approches thérapeutiques disponibles qui sont présentées. La [seconde revue fait un bilan en français sur la découverte de la dystrophine](#) il y a trente ans et l'état des connaissances actuelles avec en fait la révolution dans l'identification de nombreuses dystrophies musculaires qui furent découvertes progressivement comme ayant un corrélation plus ou moins proche avec l'organisation macromoléculaire autour de la dystrophine comme le montre un schéma récapitulatif incluant les diverses pathologies récessives qui concernent les dystrophies des ceintures comme cela est illustré ci-contre.

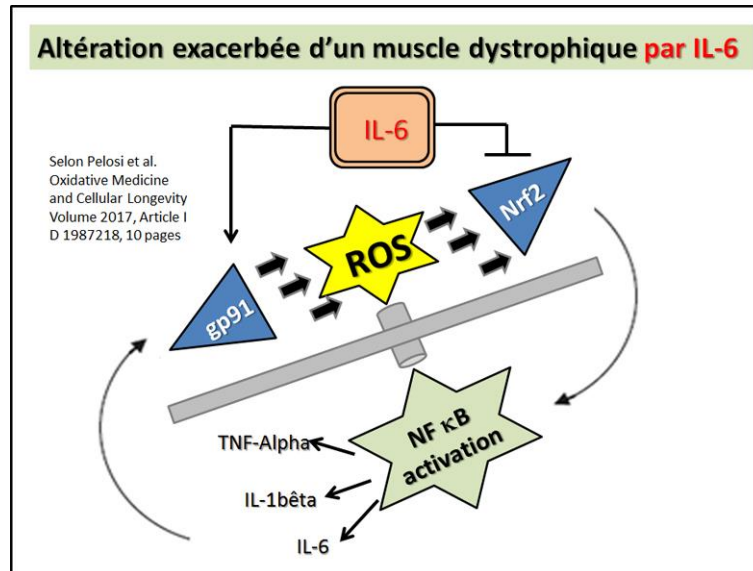


Cette étude, impliquant [la technique de la spectrométrie de masse](#), fait un bilan précis au niveau des **différentes membranes d'origine musculaire selon le compartiment cellulaire pour indiquer et clairement identifier la nature et le contenu en dérivés du gène codant pour la Dystrophine**. Une large explication des protocoles utilisés est illustrée par divers schéma et les indications montrent les divers procédés de séparation des divers types membranaires présents dans un muscle. Un schéma récapitulatif résume la distribution selon les organelles du muscle des protéines du complexe macromoléculaire autour de la Dystrophine est issu de l'article en référence, et se trouve présenté ci-contre.

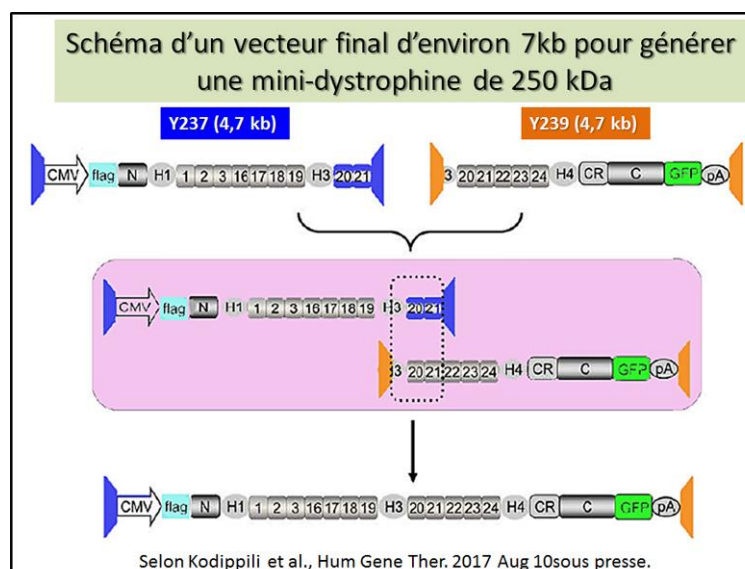


Une [reprogrammation directe des fibroblastes dans les cellules progénitrices des muscles squelettiques](#) est possible par enrichissement en facteurs de transcription en utilisant une sous-population indifférenciée des cellules satellites. Dans ce travail il est analysé l'expression de différents gènes au niveau d'une sous-population indifférenciée de fibroblastes et cela révèle que des combinaisons définies de facteurs de transcription (Pax3, Mef2b, et Pitx1 ou Pax7, Mef2b et Pitx1 dans les fibroblastes embryonnaires, et de Pax7, Mef2b et MyoD pour des fibroblastes peuvent être reprogrammé dans les fibroblastes pour les convertir en cellules progénitrices du muscle squelettique. Dans ce travail il est constaté que l'activité esterase intracellulaire distingue une sous-population de cellules satellites en culture et cela est mis en évidence en utilisant un réactif de coloration cellulaire sensible à l'estérase, la calcéine ((*calcein*-acetoxy-méthyl ester). Ces cellules vont être reprogrammées et

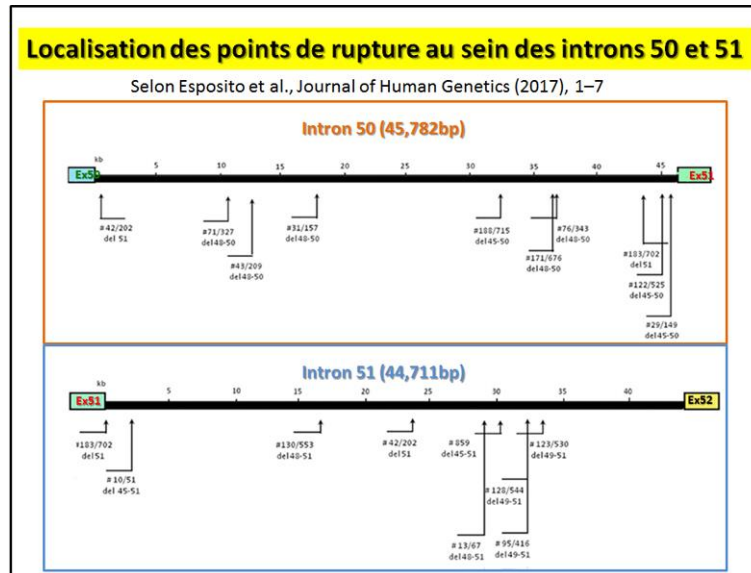
sont alors capable de former des fibres musculaires matures positives à la pour la dystrophine lorsqu'elles ont été transplantées dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne Ces résultats mettent **en évidence un nouveau marqueur pour la culture d'une population hétérogène de cellules satellites, et permet de proposer des approches thérapeutiques potentielles et des sources cellulaires nouvelles** pour les maladies musculaires dégénératives.



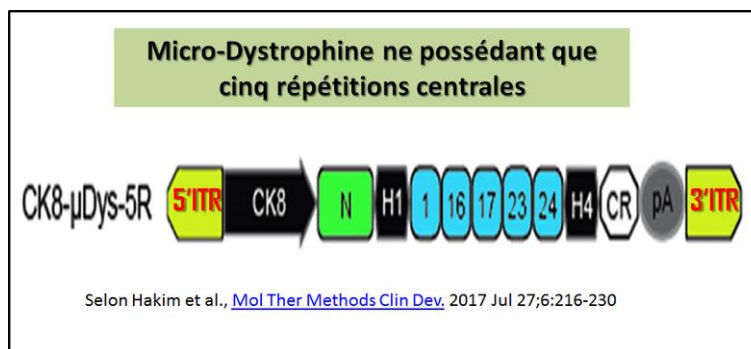
Dans ce travail il est observé [une augmentation des niveaux de circulation de l'interleukine-6](#) ce qui va induire une perturbation dans les **cascades de signalisation régulée par le système Redox dans le muscle dystrophique des souris mdx**. On observe que l'entité IL-6 exacerbe les dommages liés aux produits oxydants dans le muscle dystrophique. Des niveaux accrus d'IL-6 pourraient contribuer à amplifier les processus dégénératifs chez les souris mdx en améliorant l'expression des entités **gp91phox et de NFκB et en réduisant la réponse anti-oxydante de Nrf2** comme cela est résumé par un schéma récapitulatif présenté dans l'article en référence.



Ce travail présente la stratégie pour obtenir un type de double thérapie génique avec des vecteurs de type AAV pour permettre chez le [modèle canin de la DMD d'introduire le gène codant pour une mini-dystrophine d'environ 7kb](#). En final comme le montre le schéma ci-contre cela permet de disposer d'une **mini-dystrophine d'environ 250 kDa** et dont l'organisation correspond au profil indiqué dans la figure présentée (voir détails dans l'article original en référence).

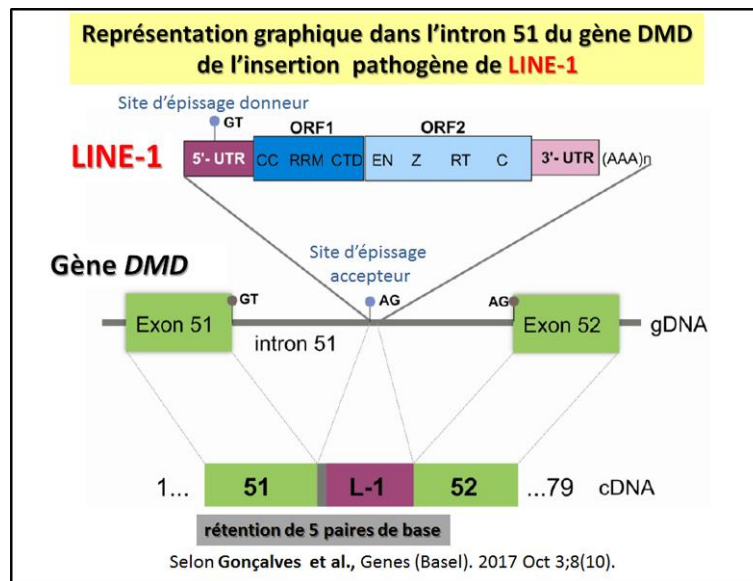


Ce travail rapporte [une cartographie précise de 17 points de ruptures](#) pour une lecture correcte de la séquence dans la région centrale du gène DMD. Cela correspond comme l'indique une illustration détaillée, à la zone de localisation dite « des points chauds de mutations » située au niveau **des introns 50 et 51**.(Consulter de plus amples détails dans l'article en référence.)

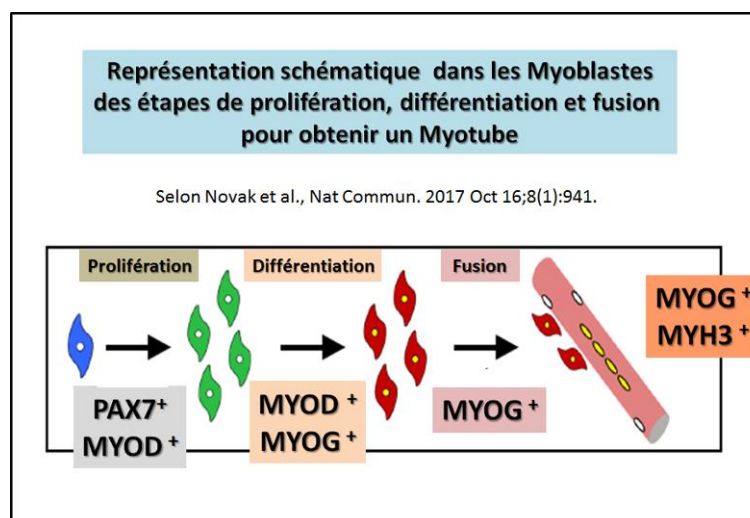


Le phénotype Dystrophique est amélioré par des gènes codant pour [une micro-dystrophine ne possédant que cinq répétitions centrales](#). Pour établir cela et son utilité thérapeutique de la un micro-gène capable de réaliser la liaison avec nNOS est construit via un vecteur de type AAV. Dans ce vecteur, les répétitions centrales R16 /17 sont présentes mais également les répétitions R1 /22 /23. Un tel micro-gène a été exprimé à partir d'un promoteur CK8 spécifique du muscle. La thérapie en prévision de futurs essais cliniques, semble une issue favorable à envisager au vues des résultats obtenus chez la souris DBA/2J-mdx qui représente un modèle sévère de la DMD. Le type de construction employé est indiqué dans l'article en référence, et son illustration est rapportée ci-dessous.

être plus particulièrement exprimés dans [le cœur et la correction souhaitable des mutations de la dystrophine à programmer](#). Un schéma récapitulatif résume les diverses possibilités.

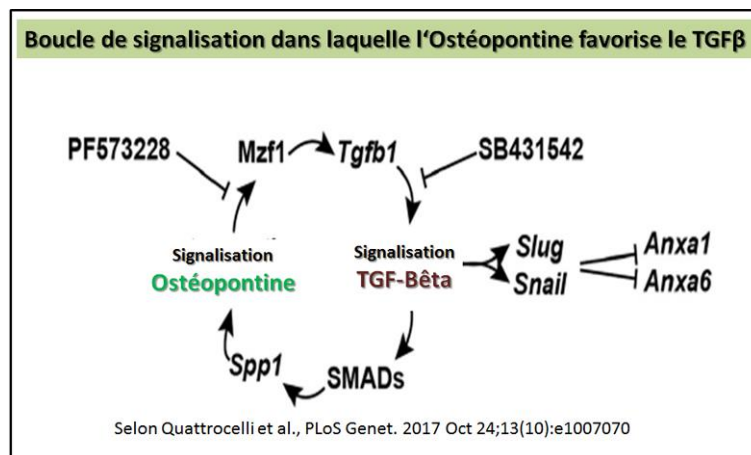


La stratégie employée dans cette étude correspondait à une [exonisation partielle d'un long élément nucléaire intercalé \(LINE-1\), perturbant le cadre de lecture ouvert du gène DMD](#). Une caractérisation supplémentaire permet d'identifier une séquence [LINE-1](#) complète (~ 6 kb avec des caractéristiques typiques) profondément insérée au niveau de l'intron 51. L'analyse de l'haplo typage et de la ségrégation démontre que la mutation avait une origine de novo. En plus de souligner l'importance des études d'ARNm dans des cas génétiquement non résolus, c'est le premier rapport sur l'existence d'un élément LINE-1 responsable de la maladie dans la DMD, ce qui ajoute à la diversité des événements mutationnels qui donnent naissance aux dystrophies musculaires de type DMD / BMD. Un schéma issu de cette étude résume les données de cette étude sur l'organisation de l'élément LINE-1. (Les éléments LINE-1s représentent les types d'éléments rétro transposables parmi les plus abondants, composants près de 17% du génome humain).

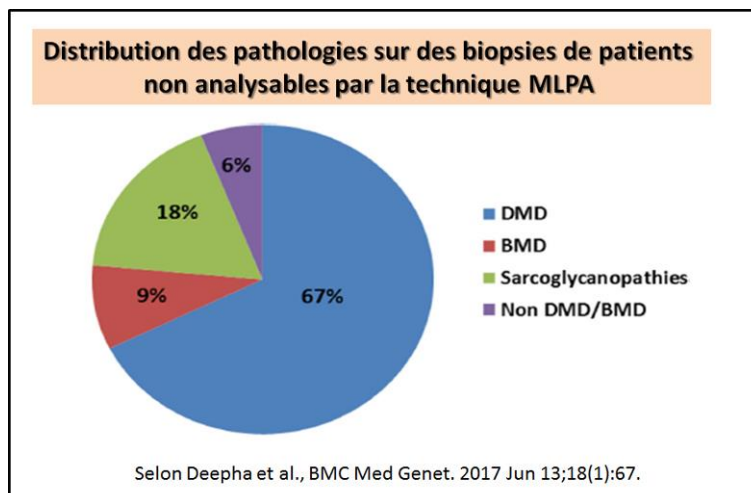


Les myoblastes et les macrophages apparaissent comme nécessaires pour que l'[administration thérapeutique d'oligonucléotides morpholino antisens \(PMO-AO\) soit efficace dans un muscle dystrophique](#). Dans cette étude ce nouveau concept est expliqué. En effet il est

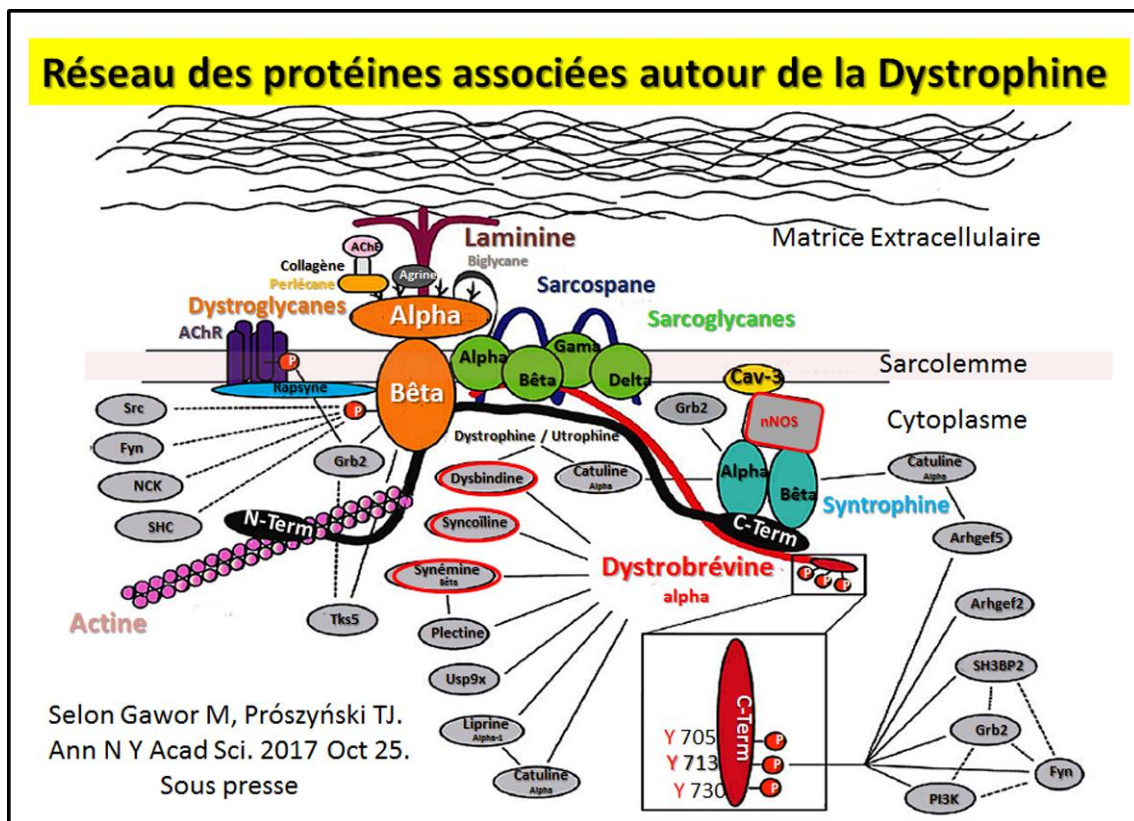
rapporté que l'absorption de PMO et la production efficace de dystrophine à la suite de l'administration de PMO coïncident avec les zones de régénération de myofibres et les zones d'inflammation. La localisation du PMO est ainsi localisée comme maintenue dans les foyers inflammatoires où il pénètre dans les macrophages. Ces derniers se différencient activement pour donner des myoblastes qui seront intégrés dans des myotubes. La conclusion de ce travail est que l'injection de PMO performant dans le muscle nécessite deux événements concomitants. Tout d'abord une accumulation et une rétention du PMO dans les foyers inflammatoires associés à des lésions dystrophiques. Ensuite en second lieu, la fusion de myoblastes programmés par les PMO pour une réparation des myofibres. De plus il est présente dans un schéma récapitulatif un rappel sur les différents facteurs de différenciations requis pour une bonne prolifération, différenciation, et fusion des myoblastes qui vont finalement conduire à la formation d'une myofibrille multi nucléée comme cela est présenté ci-contre.



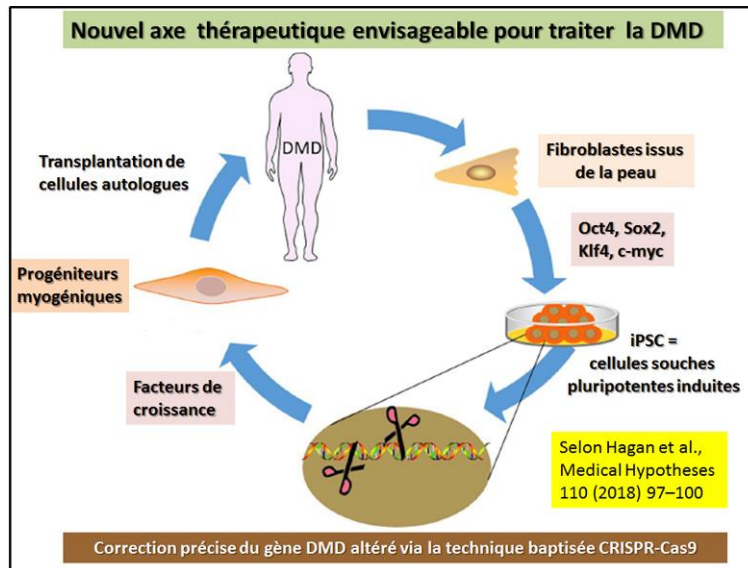
Dans ce travail il est découvert et [mis en évidence que des modificateurs génétiques de la dystrophie musculaire](#) agissent sur la guérison des blessures et favorisent l'intégrité du sarcolemme. Ainsi l'excès d'Ostéopontine permet via une boucle de signalisation une activation du TGFβ ce qui inhibe l'expression du gène Anxa1 et Anxa6. Un modèle représentant l'action directe de cette boucle de signalisation impliquant plus particulièrement Ostéopontine et TGF-bêta est présenté ci-contre.



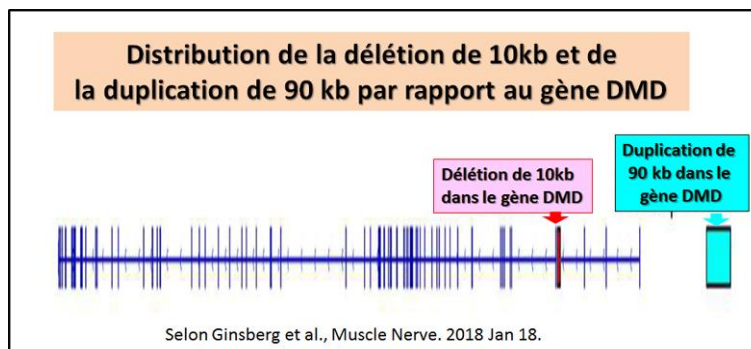
Une [identification précise selon la technique MLPA](#) (=Multiplex Ligation dependent Probe Amplification), permet de **détecter les mutations de la dystrophine et une évaluation in silico** de la protéine prédite est alors proposé à partir de 415 patients d'origine d'inde et souffrant de dystrophies musculaires. Certains patients donnèrent cependant des résultats négatifs selon cette technique MLPA. L'étude porte alors sur les biopsies de 34 patients soumises à des analyses immunohistochimiques et un bilan en terme d'identification selon l'un des 4 types de dystrophies rencontrées (DMD / BMD, Sarcoglycanopathie et ni DMD ni BM) est proposé sous forme d'un diagramme que le schéma ci-dessous illustre.



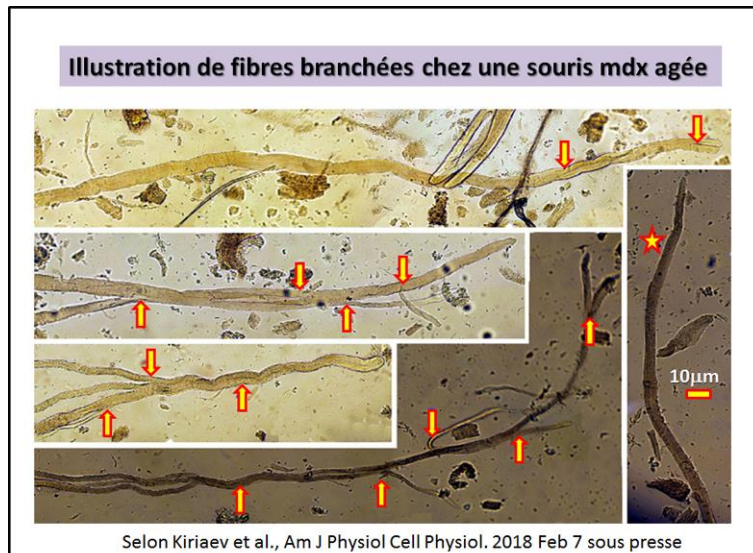
Cette revue de 2017 indique les diverses voies de communications moléculaires entre les partenaires du complexe dystrophine-glycoprotéine. Une illustration centrale est reprise ici et permet d'établir une [vue d'ensemble de la totalité des partenaires](#) autour de la **dystrophine /utrophine** comme cela est présenté ci-contre. De larges détails sont également indiqués dans l'article en référence avec en général une couleur dédiée à chaque protéine associée tandis que les protéine satellites sont présentée sur fond gris et concernent les principales voies de signalisations qui vont être altérées si la dystrophine est absente.



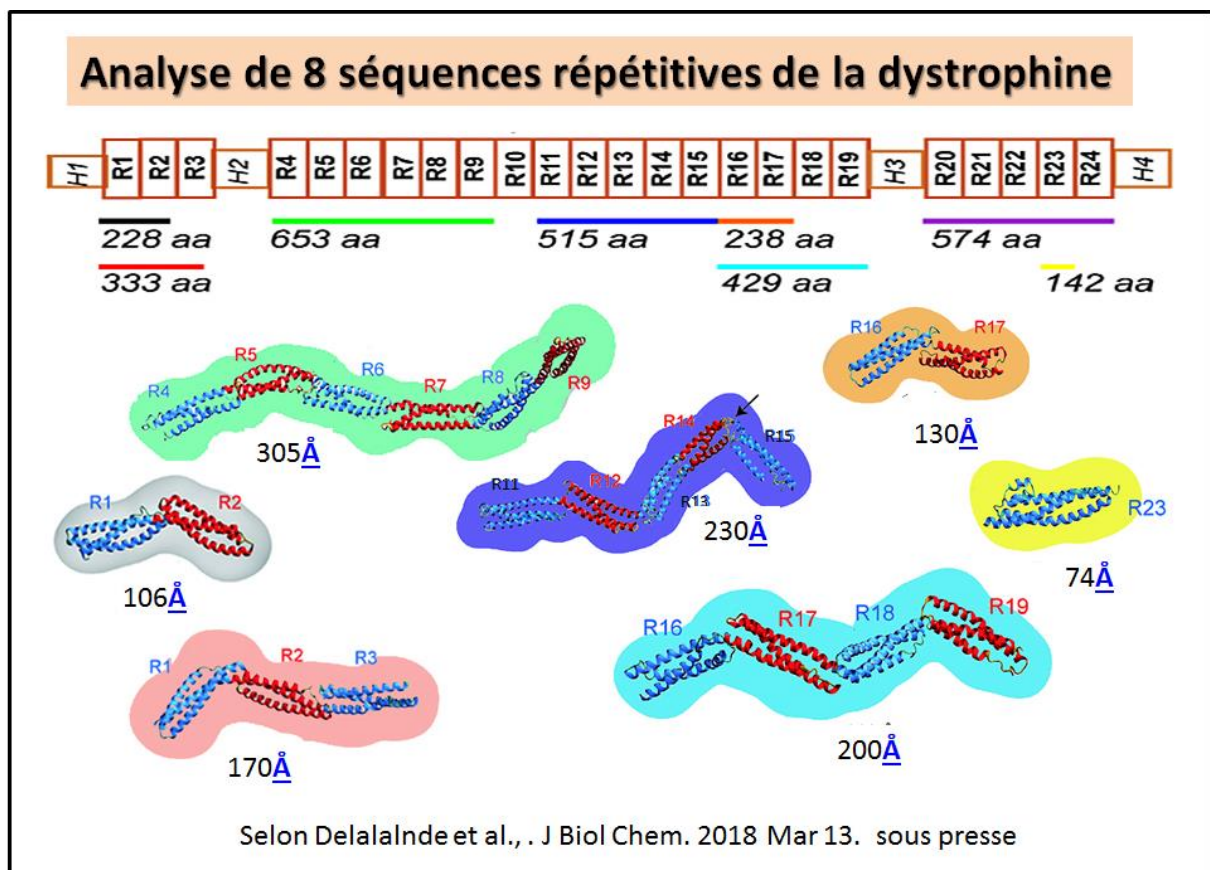
Cette étude rapporte une nouvelle [stratégie pour obtenir une régénération efficace du muscle dystrophique](#) en utilisant des progéniteurs autologues dérivés de cellules souches dites « iPSC » (=induced pluripotent stem cells), avec une correction précise médiée par la technique baptisée CRISPR-Cas9. Pour mieux résumer cette stratégie un schéma compile les différentes étapes pour la mise en place cette thérapie originale appliquée à l'homme comme cela est présenté dans l'article original et retranscrit ici avec des légendes en français.



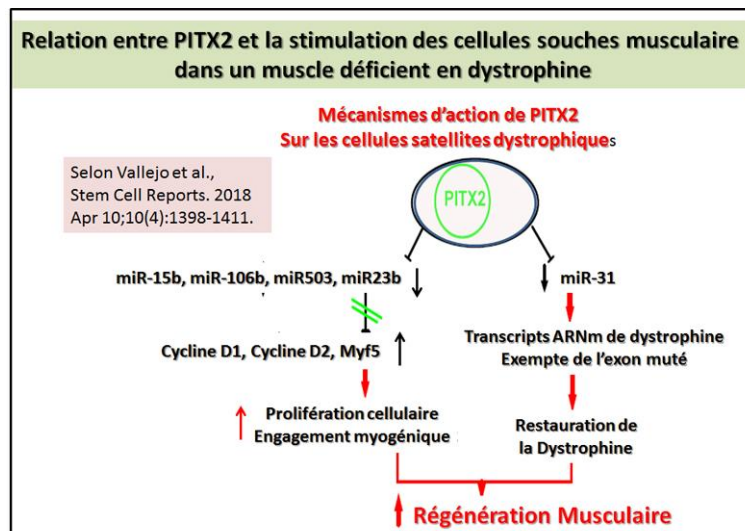
De nouveau une découverte concerne la Dystrophie musculaire de Duchenne et cela passe par la description d'une famille et d'un jeune enfant dont la maladie est causée par [une nouvelle mutation profonde du gène DMD de manière intronique](#). Chez cet enfant particulier l'ADN a été récemment ré-analysé pour les délétions et les duplications en utilisant un autre dosage dans un laboratoire spécialiste de l'hybridation génomique comparative (CGH)). Il est ainsi découvert une estimation d'environ 10 kb précédemment non rapportée pour l'identification d'une délétion dans l'intron 1 (arr [hg18] (32961457-32951406)). Cette variante était présente chez sa mère et son frère cadet, comme cela est décrit en détail dans l'article original. Sa mère était en bonne santé sans aucun symptôme connu de cardiomyopathie, de faiblesse ou autres symptômes ou signes d'un trouble neuromusculaire. Le travail présente un schéma explicatif qui montre le site identifié pour la délétion de 10kb (**barre rouge**) ainsi que l'existence d'une duplication de 90 kb (**rectangle bleu**) par rapport à un gène DMD normal. Sur ce schéma. Les barres épaisses représentent des exons avec les segments de ligne horizontaux intermédiaires qui indiquent les introns. La **duplication 90 kb** se situe en dehors du cadre de lecture ouvert, en amont de l'exon 1. Le schéma original du gène DMD muté est présenté ci-dessous et traduit en français.



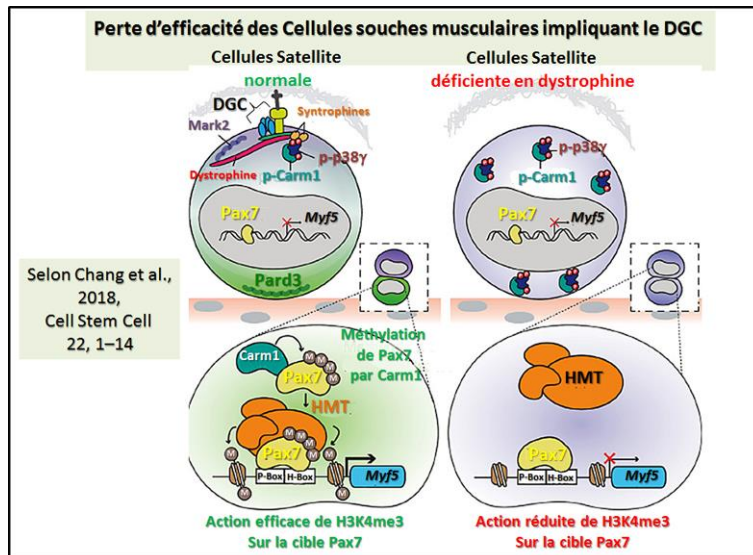
Une analyse présente des [fibres musculaires ramifiées chez la souris mdx comme étant les sites dominants de dommages terminaux des vieux muscles rapides](#) atteints de la dystrophie de type DMD. Cette étude fait appel à des analyses en microscopie optique montrant de telles fibres avec des ramifications qui sont illustrées par des flèches dans les montages photo micrographiques comme montrés ci-dessous. Sur cette illustration on va trouver des photo micrographies prises au grossissement X100 de fibres musculaires sur lesquelles les branchements majeurs sont illustrés par des flèches jaunes bordées en rouge. La présence de noyaux centraux * est indiqué par une étoile dans ce montage. La barre d'échelle est en bas à droite.



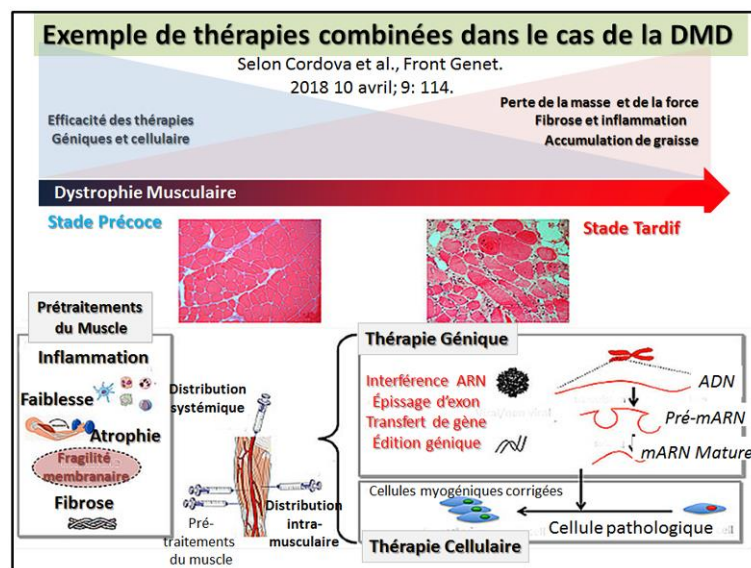
Le [domaine central de la dystrophine](#) forme un filament complexe qui devient désorganisé par des délétions au niveau du cadre de lecture. Cette analyse va comparer des répétitions bien identifiées tout au long de la séquence de la dystrophine. Un code couleur sera appliqué sur 8 zones distinctes ce qui va de la répétition R1 à la répétition R23 en associant plusieurs zones répétitives et un schéma général provenant de l'article initial est reproduit ci-contre. Des détails supplémentaires figurent dans la référence indiquée).



Il est confirmé dans cette étude que le [PITX2 améliore le potentiel de régénération des cellules souches musculaires](#) squelettiques dystrophiques. Dans une illustration simplifiée, on trouve les différentes voies de signalisation impliquées dans les mécanismes médiés par PITX2 au niveau des cellules souches dites « satellites » dystrophiques. Ces cellules jouent un rôle important dans le processus de régénération musculaire. Ainsi la surexpression de Pitx2c dans les cellules satellites dystrophiques augmente la prolifération cellulaire et augmente le nombre de cellules à programme myogéniques en activant le PITX2-miR-106b précédemment décrit comme la voie de signalisation : miR-503 / miR-23b / miR-15b, mais réprimant aussi miR-31. Cela va conduire à une plus grande quantité de transcrits ARNm Dystrophine manquant l'exon muté et enfin à une augmentation de dystrophine exprimée au niveau de fibres révertantes. Ensemble, les effets PITX2c conduisent à améliorer la régénération musculaire comme cela est indiqué dans le schéma ci-contre.

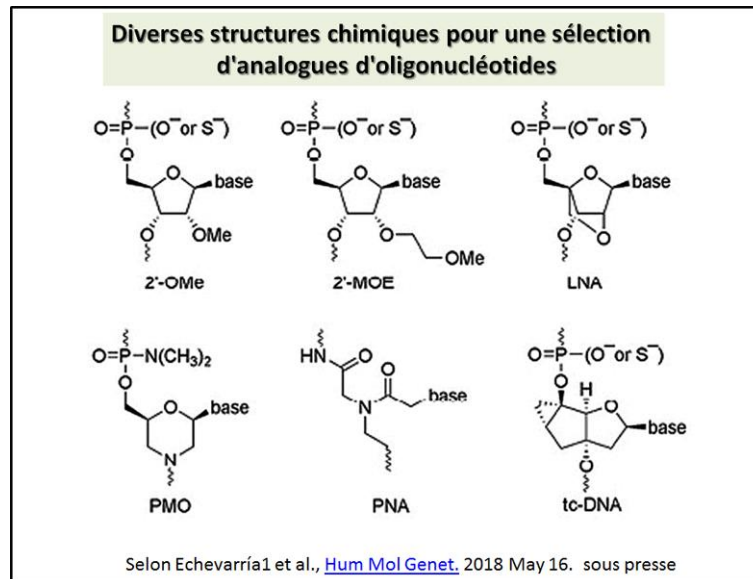


Le [complexe des glycoprotéines autour de la dystrophine est susceptible de réguler l'activation épigénétique](#) de l'engagement des cellules souches musculaires pour en promouvoir la multiplication. Une telle étude permet de mieux comprendre le rôle du déficit en dystrophine par rapport à la mauvaise régénération musculaire que l'on observe. Un schéma récapitulatif simplifié donne une bonne clarification des voies de signalisation mise en jeu pour un tel processus de **manque d'efficacité des cellules souches musculaire en cas d'absence de dystrophine**

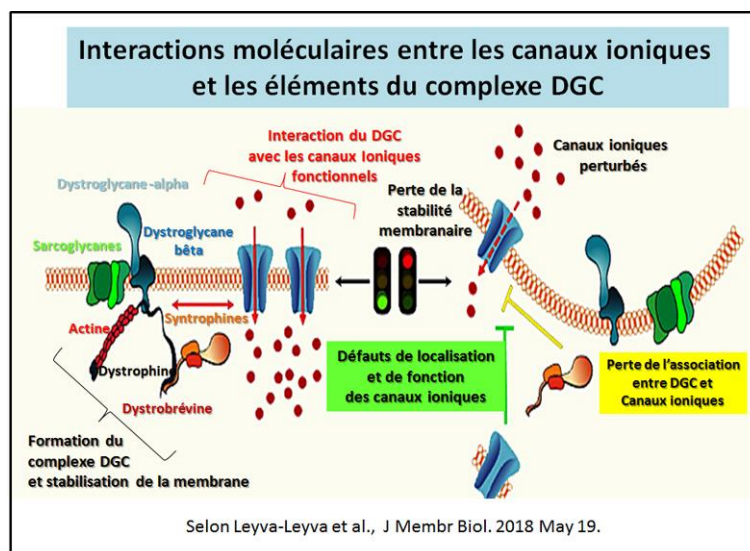


Il est possible de proposer des [thérapies combinées dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne pour optimiser l'efficacité du traitement](#). L'analyse des fibres musculaires permet dans un premier temps d'évaluer la perte de masse, la faiblesse, la graisse et l'accumulation de la matrice extracellulaire. Diverses thérapies basées sur le transfert du gène ou de cellules, si elles sont proposées, devront surmonter la dégénérescence progressive des fibres musculaires. Comme les changements histologiques sont importants selon le stade précoce ou tardif du patient concerné, des stratégies combinées sont nécessaires. Il y a alors possibilité de mettre en place un pré- ou co-traitement du muscle, qui sera ciblé sur l'inflammation, l'atrophie, la fragilité de la membrane, la faiblesse musculaire et/ou l'atrophie pour préconditionner le tissu afin d'augmenter l'efficacité de la thérapie en ce qui concerne

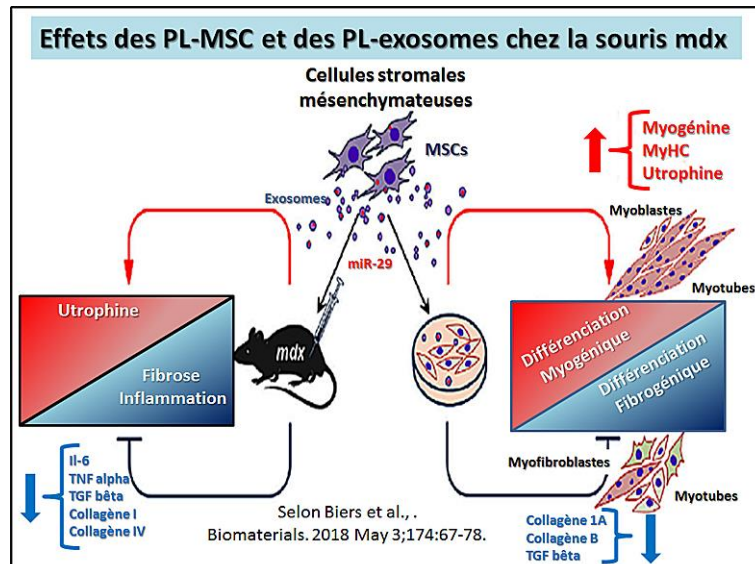
l'expression du gène corrigé ou la tolérance de la cellule injectée selon une distribution intra musculaire ou systémique. Une illustration directement traduite de l'article en référence permet de résumer ces diverses combinaisons de traitement du muscle du patient DMD. Cette étude propose d'évaluer les effets de la carence en « 25-HydroxyVitamin D ».



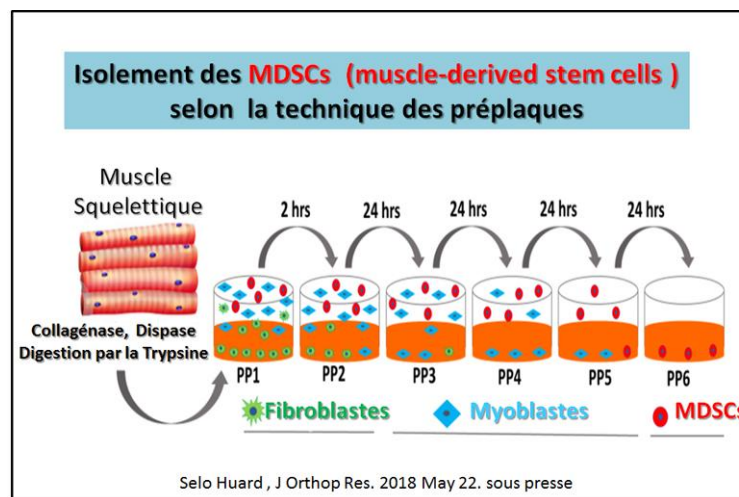
Une revue donne les avancées actuelles sur les stratégies de [saut d'exons dans le cadre de la pathologie DMD](#). On trouve dans cette revue diverses structures chimiques pour une **sélection d'analogues d'oligonucléotides** qui ont été testée comme agents antisens (2'OMe: 2'OMethyl, 2'MOE: 2'OMethoxyethyl, LNA: verrouillé acide nucléique, PMO: phosphorodiamidate morpholino oligomère, PNA: acide nucléique peptidique, tc-ADN: tricyclo-ADN). Un schéma les présente avec leurs formules développées ci-contre. De plus, un tableau récapitulatif indique les essais cliniques en cours et répertoriés sur le site <https://clinicaltrials.gov> ce qui donne une évaluation en cours des types de saut d'exon testé chez les patients DMD.



Ce travail permet de mieux cerner la [potentielle interaction biochimique et fonctionnelle entre les canaux ioniques](#) avec les **composants du complexe glycoprotéique associés à la dystrophine**. Un diagramme directement issu de l'article en référence illustre la relation protéine-protéine au sein du complexe DGC et canaux ioniques et indique les interactions qui se produisent entre les divers composants structurels au niveau de la membrane plasmique. Ces interactions sont impliquées pour localisation correcte, une mise en réseau et une régulation des propriétés biophysique des canaux.

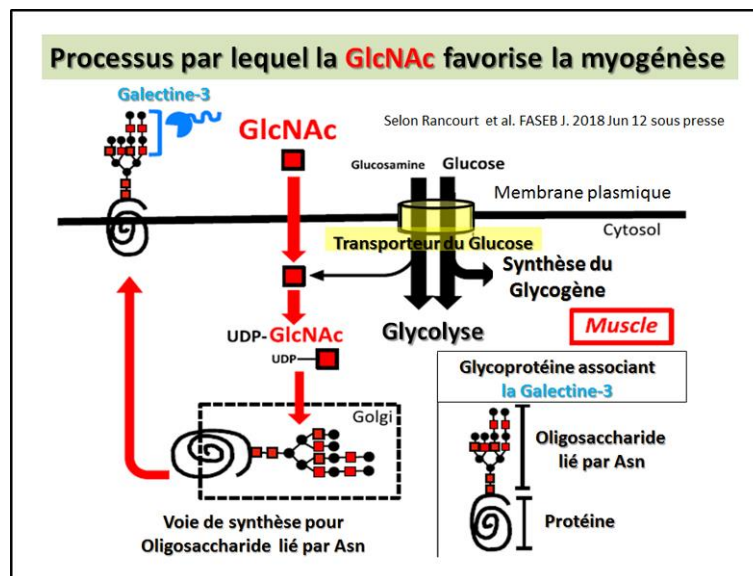


Ce travail porte sur des [cellules stromales mésenchymateuses dérivées du placenta](#) et leurs exosomes exercent des effets thérapeutiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Une représentation simplifiée permet de donner un aperçu de l'effet d'une injection de telles cellules chez une souris déficiente en dystrophine (lignée mdx).

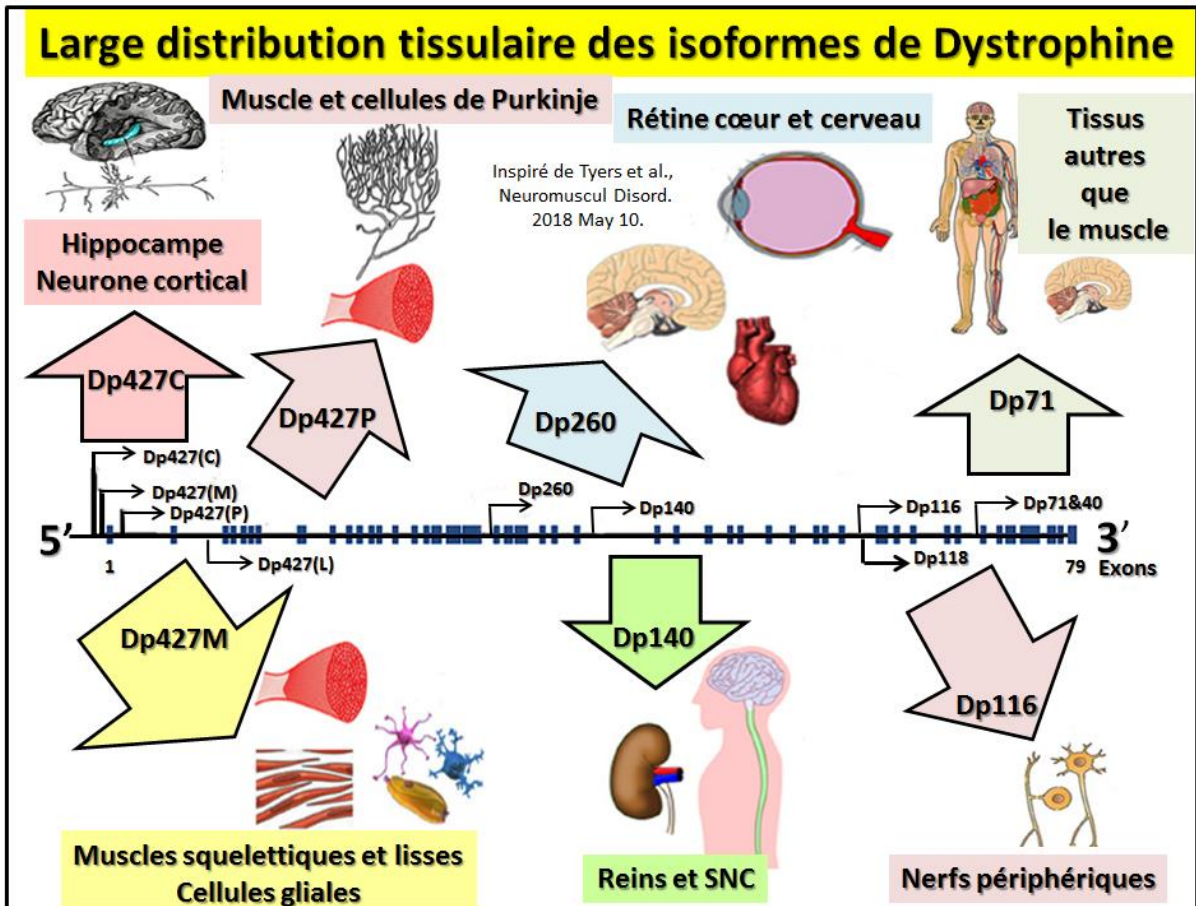


Cette étude fait [une mise à jour des données sur les cellules souches](#), mais aussi sur les vaisseaux sanguins et l'angiogenèse comme étant les principaux déterminants de la réparation des tissus musculo-squelettiques. Dans ce travail, on trouvera de nombreuses illustrations qui permettent de faire le point sur les connaissances actuellement acquises. On y trouve en particulier un diagramme qui propose un protocole d'obtention des cellules souches dites « muscle-derived stem cells (MDSCs) ». Après avoir traité par digestion trypsine un

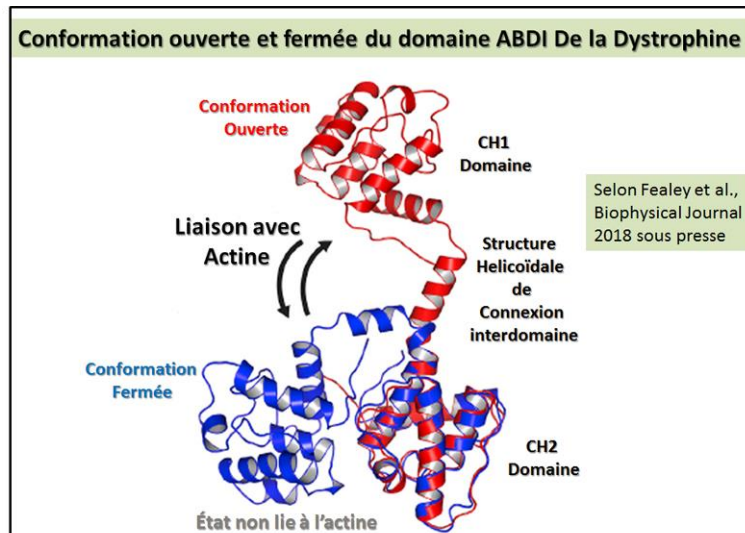
échantillon de muscle squelettique et une mise en culture de la solution cellulaire provenant du tissu digéré sur des plaques recouvertes de collagène I (ou flacons), les MDSC peuvent être ainsi isolées. Elles correspondent à la dernière population cellulaire qui adhère (ou cellules adhérant lentement, SAC) sur la plaque de collagène numérotée 6 (PP6). Toutes les autres populations cellulaires plus engagées ou différenciées adhèrent plus tôt sur les plaques dans les conditions de culture indiquée dans cet article en référence (par exemple, des fibroblastes et des myoblastes). Un schéma simplifié indique le processus de sélection et se trouve présenté ci-contre.



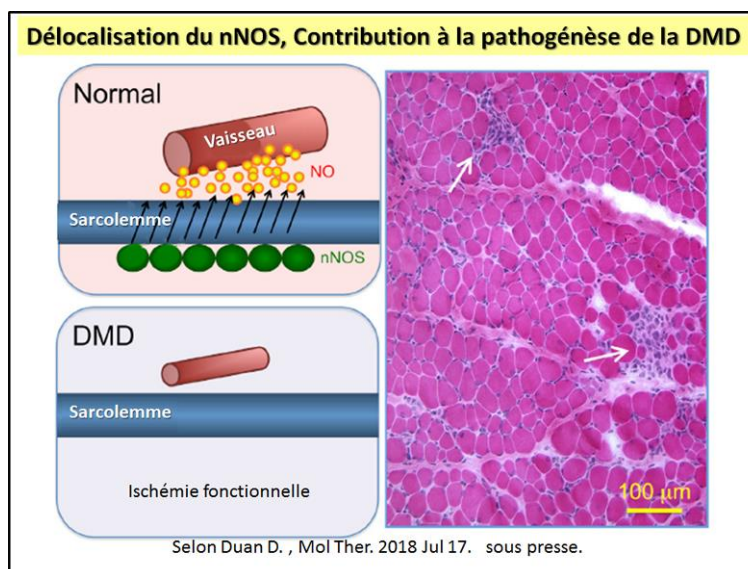
La [galectine-3](#) et le [N-acétylglucosamine](#) (voir formule) [favorisent la myogénèse et améliorent la fonction du muscle squelettique](#) chez le modèle animal que représente la souris mdx pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Une illustration résume le processus par lequel le GlcNAc favorise la myogénèse. La Glucosamine est captée par un transporteur du glucose. La plupart des glucosamines sont utilisées pour la glycolyse et la synthèse du glycogène, et seulement un petit pourcentage est transformé en UDPGlcNAc. Puis cette entité UDPGlcNAc est ensuite incorporée dans des molécules de Glycanes liés par un résidu asparagine, qui sont attachés aux protéines dans l'appareil de Golgi. Ces glycoprotéines sont alors transportées à la surface de la cellule où la galectine-3 va se lier aux glycoprotéines.



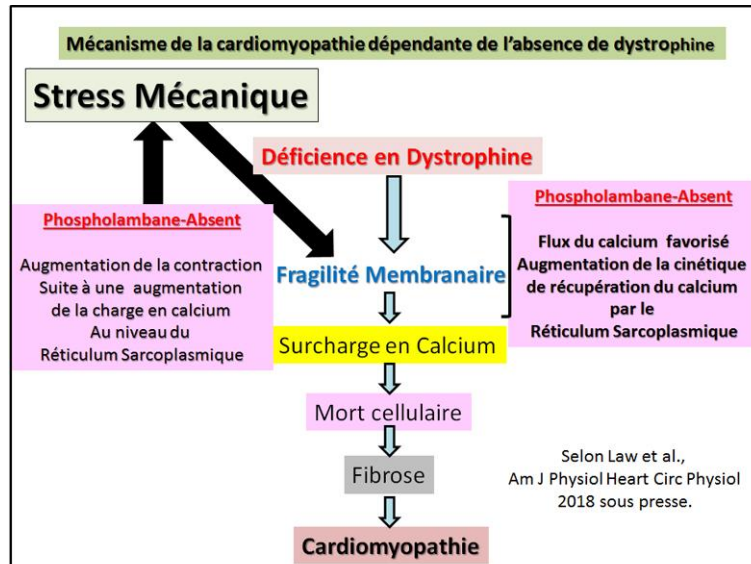
Des cellules cutanées sont présentées dans ce travail comme **une alternative pour une autre méthode de diagnostic dans la dystrophie musculaire de Duchenne**. On trouve dans cette étude un bilan illustré de la très large distribution des différentes isoformes de dystrophine répertoriées selon leur taille et avec un bilan des organes de distribution majeure. Puis c'est un bilan sur l'expression de la dystrophine au niveau de la peau et au cours d'une culture de fibroblastes. Cela représente une alternative à la biopsie musculaire avec un coût moindre, et une plus grande facilité d'obtention. Ainsi malgré des défis techniques évidents, les tests génétiques basés sur l'utilisation de l'ARN des mélanocytes de la peau obtenus après culture cellulaire, cette technique peut potentiellement présenter une approche alternative au diagnostic moléculaire de la pathologie DMD actuellement pratiqué. Une illustration didactique permet de mieux visualiser le [large spectre de distribution des diverses isoformes de dystrophine](#) selon les tissus et l'importance d'un diagnostic fiable pour la présence ou l'absence d'un tel gène DMD intact.



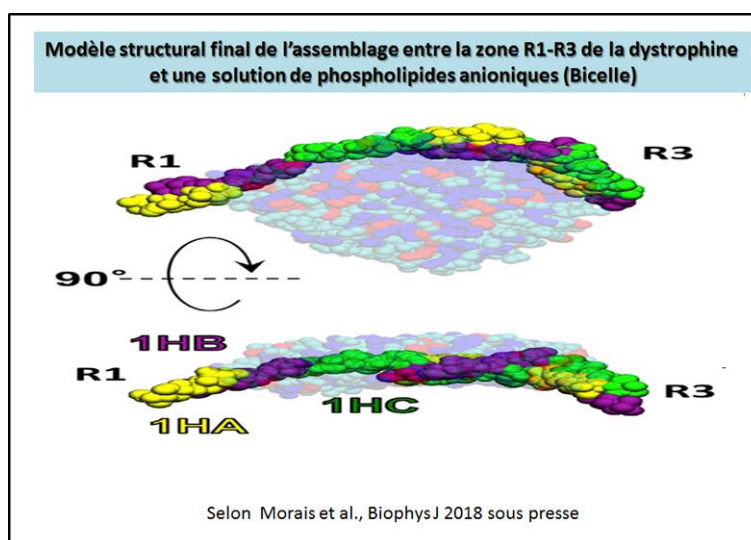
L'ensemble de ce travail est consacré à l'étude de la [dynamique du domaine de liaison de l'actine de la dystrophine](#). Cette étude porte sur la dynamique du motif ABD1 de la dystrophine (Dys) qui est analysée de manière complémentaire avec des techniques expérimentales et computationnelles. Il est ainsi possible de déterminer en solution la conformation du motif ABD1 libre. Il peut adopter une conformation compacte. Avec des simulations informatiques, il est observé que le motif ABD1 (Dys) mais aussi celui provenant de l'utrophine (Utr) sont des séquences malléables conformationnellement. Ces 2 protéines ABD1 présentent des conformations compactes et étendues à basse énergie qui sont facilement accessibles grâce à une énergie libre. La conformation du motif ABD1(Dys) lié à l'actine, présente une contribution égale de structures compactes et étendues. Un modèle dynamique pour une structure unique de ABD1 aussi bien (Dys que Utr) est montré dans ce travail comme capable de contribuer à des fonctions distinctes. Un modèle structurel proposé pour ABD1 (Dys) lors de la liaison F-actine est proposé et illustré ci-contre. En l'absence d'actine, les deux domaines CH adjacents sont étroitement assemblés (état fermé, bleu). En présence d'actine, CH1 et CH2 peuvent devenir plus séparés (état ouvert, rouge) et l'échantillon peut prendre de multiples états structuraux.



Une expérience originale permet de mieux suivre et déterminer [le taux d'expression des facteurs régulateurs myogéniques](#) et du facteur de croissance musculaire après injection de toxine botulique A dans le muscle masséter droit de souris présentant un déficit en dystrophine (chez la souris mdx). Toujours chez la souris ce [travail retrace le bénéfice de cibler RAGE](#) comme une approche thérapeutique potentielle de la dystrophie musculaire de Duchenne.



Une [nouvelle mutation de la dystrophine](#) dans une famille de dystrophie musculaire de Becker présentant une atteinte cardiaque grave. Ce rapport représente un travail de la génétique à la clinicopathologie. Avec plus de détails, cette mutation concerne une petite altération en phase (c.4998_5000 del CAG, p.1667 del Ala) du gène de la dystrophine qui a été identifiée et co-séparée parmi les membres de la famille concernés. Ce résultat est obtenu en utilisant la technologie de segmentation d'image, Cela fut révélé car la paroi libre du ventricule gauche présentait un remplacement fibro-graisseux sévère des myocytes cardiaques au niveau de l'épicarde jusqu'à l'endocarde.

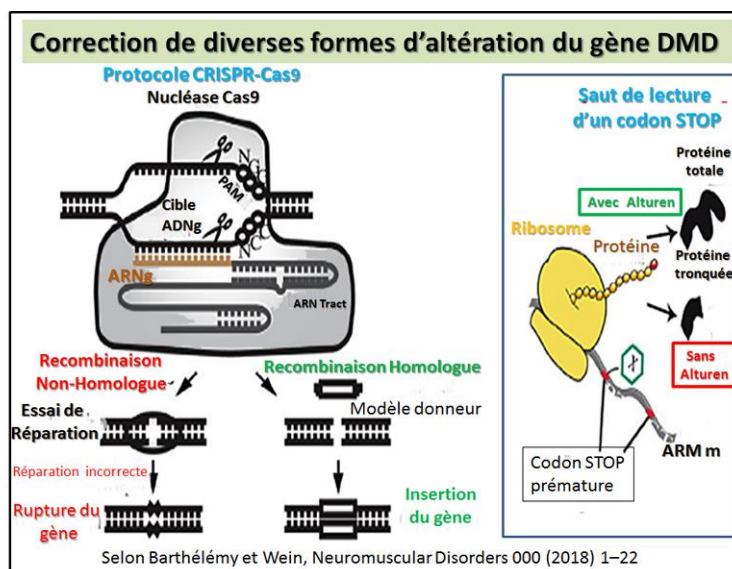


Une utilisation de divers oligomères de type morpholino couplés avec des sucres (hexoses, 50 mg/kg/semaine pendant 3 semaines) au cours d'un protocole à long terme fini par **provoquer des améliorations** thérapeutiques chez les souris Mdx. La **régulation à la baisse** des microARN-206, qui agit en tant que régulateur de l'expression des gènes permet une amélioration thérapeutique du muscle déficient en dystrophine et provoque ainsi une meilleure fonction motrice chez les souris mdx.

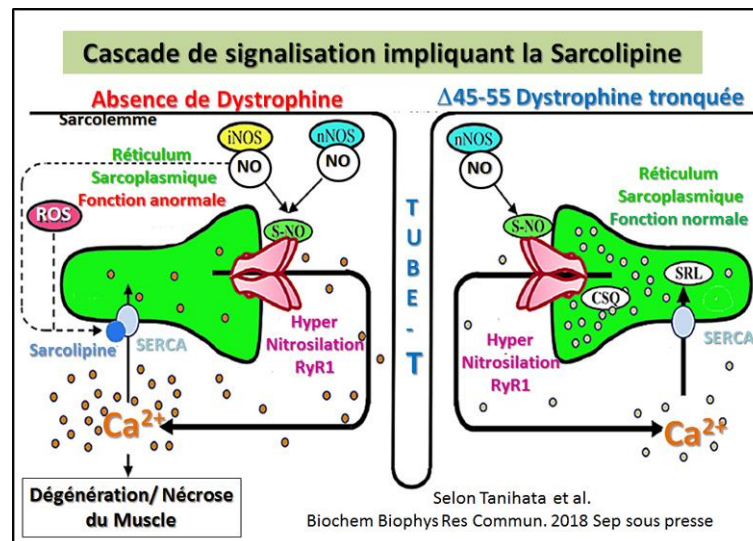
Calendrier des Différentes approches thérapeutiques de la DMD					
Composé	Mécanisme	Pré-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Idebednone	Anti-oxydant	Début du recrutement en Phase 3			
Givinostat	Anti-fibrotique	Début du recrutement en Phase 3			
BMS-986089	Anti-myostatine	Début du recrutement en Phase 2/3			
Domagrozumab	Anti-myostatine	Sélection complète pour la Phase 2			
Ezutromid	Utrophine modulateur	Sélection complète pour la Phase 2			
Pamrevlumab	Anti-fibrotique	Sélection complète pour la Phase 2			
Edasalonexent	Anti-inflammatoire	Sélection complète pour la Phase 2			
Vamorolone	Anti-inflammatoire	Phase 2 effectuée, début de Phase 3			
Cellules souches Cardiaques	Thérapie Cellulaire	Recrutement effectué en Phase 2/3			
HT-100	Anti-inflammatoire	Sélection complète Phase 1/2			
MA-0211	Anti-inflammatoire	Recherche Volontaires sains			
AAV-micro-dystrophine	Remplacement de La dystrophine	DébutSélection Phase 1/2			

Selon Messina S, Vita GL. *Neurol Sci.* 2018 Sep 14. Sous presse

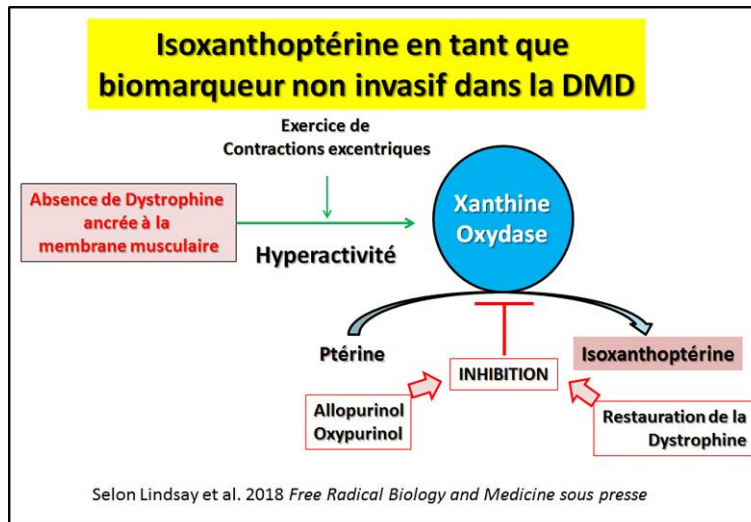
Une récente analyse revient sur l'ensemble des effets intégratifs de la perte de dystrophine sur la fonction métabolique de la souris mdx. Ce travail met en évidence certains points et en particulier démontre particulièrement que ces souris ont considérablement réduit le métabolisme des graisses et présentent une altération de l'absorption du glucose.



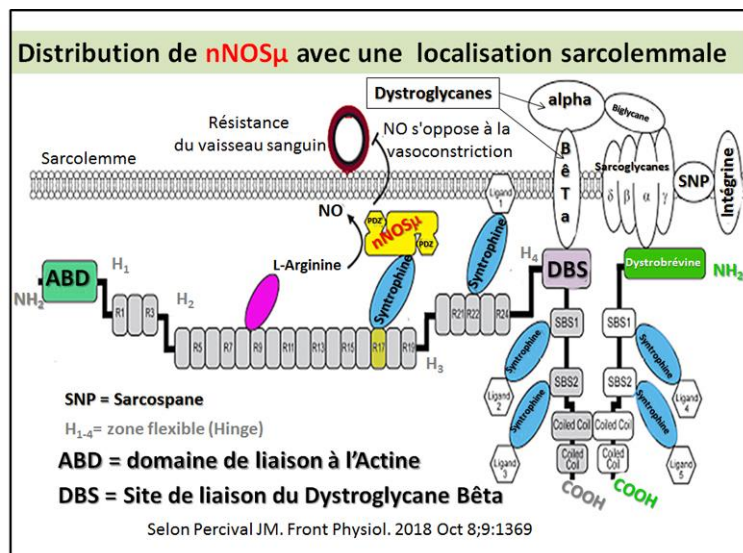
Dans cette étude il est donné un protocole pour [mieux établir une thérapie génique et cellulaire personnalisée](#) pour la dystrophie musculaire de Duchenne. En particulier des schémas didactiques permettent d'appréhender simplement les nouvelles technologies et d'en avoir une illustration simple comme dans la figure issue de l'article en référence et légendée en français. La partie gauche du schéma indique comment il est possible de réaliser une édition de génome en utilisant le protocole dit CRISPR / Cas9. Dans ce système, la nucléase Cas9 cible un site génomique spécifique en complexant avec un seul ARNg-guide, qui hybride une séquence d'ADN de 20 nucléotides précédant immédiatement un 5' -NGG-3' (NGG), introduisant une cassure double brin de trois nucléotides en amont du motif NGG. Ces cassures à double brin stimulent les mécanismes de réparation de l'ADN : a) recombinaison homologue (HR) et b) non homologue (NHEJ). Cette recombinaison NHEJ est une voie de réparation de l'ADN importante utilisée par les cellules eucaryotes, bien qu'elle soit sujette aux erreurs (c'est-à-dire que NHEJ peut induire une délétion génomique faible). (Dans la partie droite de ce schéma une lecture directe de PTC est une stratégie qui ne s'applique que pour la mutation donnant lieu à un codon d'arrêt. Des composés tels qu'Ataluren peuvent se lier au ribosome et au codon d'arrêt prématuré et remplacer le codon par un autre acide aminé dont le résultat final donne lieu à l'expression de la protéine complète.



Une dystrophine tronquée améliore le [phénotype dystrophique des souris mdx en réduisant l'inhibition de la SERCA induite par la sarcolipine](#). La réduction de l'expression des SLN permet ainsi d'améliorer la fonction musculaire et la pathologie des souris mdx dont on a favorisé par l'expression d'un gène modifié le remplacement de la dystrophine absente par une dystrophine tronquée (Delta 45-55). Un schéma issu de cet article original présente la cascade de signalisation qui va impliquer la sarcolipine. On retrouve en présence d'une dystrophine tronquée une activité du réticulum sarcoplasmique (SR) normale à condition de diminuer la présence de la sarcolipine comme cela est présenté ci-contre dans la partie droite de cette illustration.

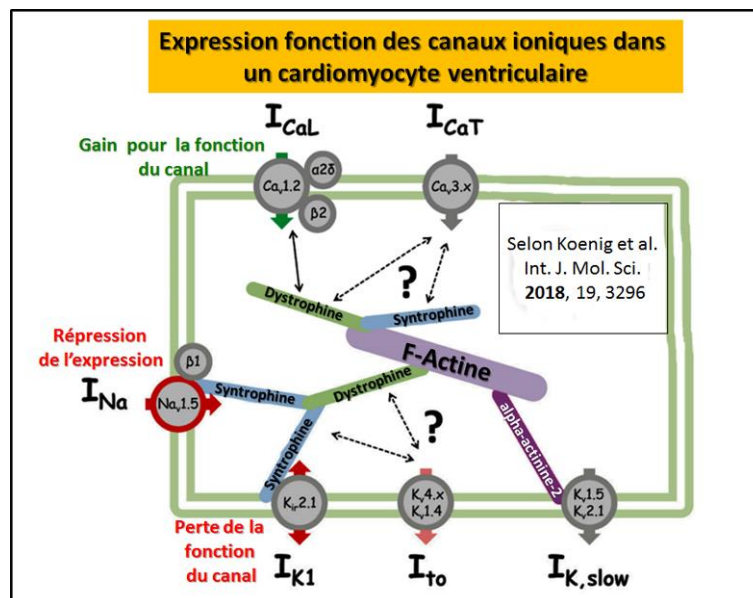


Du fait que l'**isoxoptérine urinaire est mesurable par HPLC, et peuvent être collectées par des méthodes non invasives et sans stress**, l'**isoxanthoptérine** peut offrir une alternative en tant que **biomarqueur sensible dans le cas de la DMD**. Il est alors possible de surveiller des perturbations spécifiques chez les patients atteints de DMD. En résumé, les données indiquent que les patients et les souris qui présentent **un déficit en dystrophine ont une concentration d'isoxanthoptérine urinaire élevée**. Les concentrations d'isoxanthoptérine semblent dépendre de la stabilité du complexe DGC qui ancre la dystrophine à la membrane. Cela semble avoir un **impact sur l'activité de l'enzyme xanthine oxydase** dans le muscle squelettique et donc sur le niveau de stress oxydatif au niveau des muscles chez les patients atteints de DMD. Une expression restaurée de la dystrophine spécifiquement au niveau du muscle squelettique provoque une régulation de l'activité de la xanthine oxydase chez les souris mdx, tandis que l'inhibition spécifique de la xanthine oxydase prévient l'impact du stress oxydatif induit chez l'animal déficient en dystrophine.

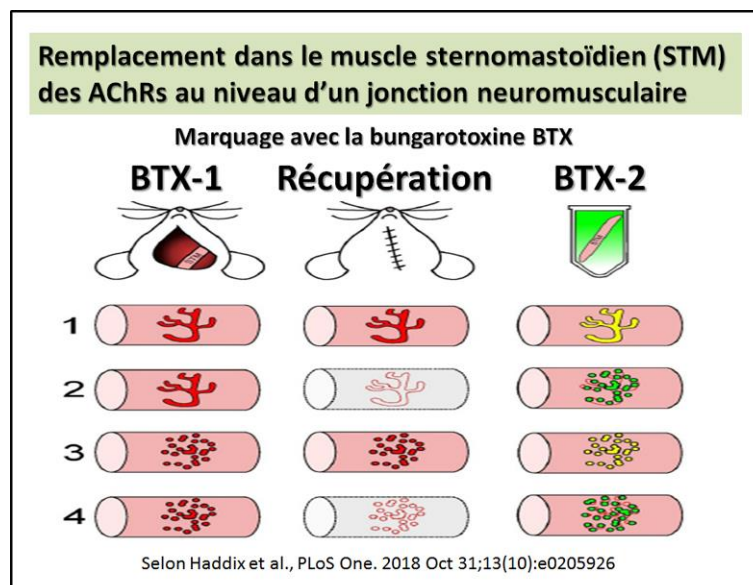


Les zones de répétitions de type spectrine dans la structure centrale de la dystrophine sont [des séquences de préférence pour une liaison unique](#) acceptant les adaptateurs comme les syntrophines qui expliquent le mystère de la façon dont la protéine nNOS μ se localise dans le sarcolemme. Un nouveau modèle pour la double exigence de la **répétition 17 de type spectrine sur la dystrophine pour la localisation du nNOS μ** et de l'**alpha-syntrophine** dans

le sarcolemme. La dystrophine recrute nNOS μ avec une localisation sarcolemmale ce qui permet au nNOS μ de s'opposer à la vasoconstriction sympathique locale et de favoriser la livraison aux muscles qui travaillent.

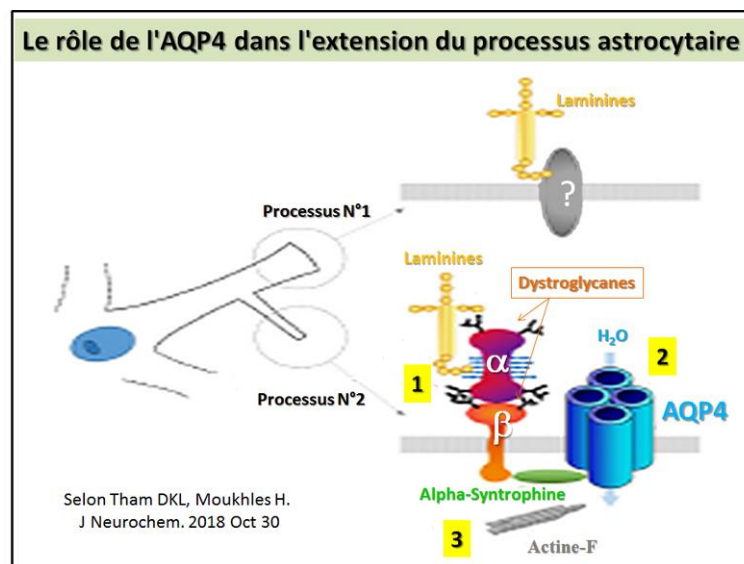


Cette étude rapporte que des anomalies du [canal ionique sarcolemmal dépendantes de la tension existent dans un cœur déficient en dystrophine](#). Cette analyse résume les connaissances actuelles sur les anomalies du sarcolemme dépendant de la tension musculaire et des propriétés des canaux ioniques dans le cœur dystrophique. Une large discussion détaillée permet de dresser une conclusion sur les mécanismes potentiellement sous-jacents, ainsi que leur pertinence physiopathologique. Une illustration résumant les effets du déficit en dystrophine sur le sarcolemme dépendant de la tension musculaire et sur l'expression et la fonction des canaux ioniques dans un cardiomyocyte ventriculaire est présentée dans l'article original en référence et se trouve traduite ci-contre.



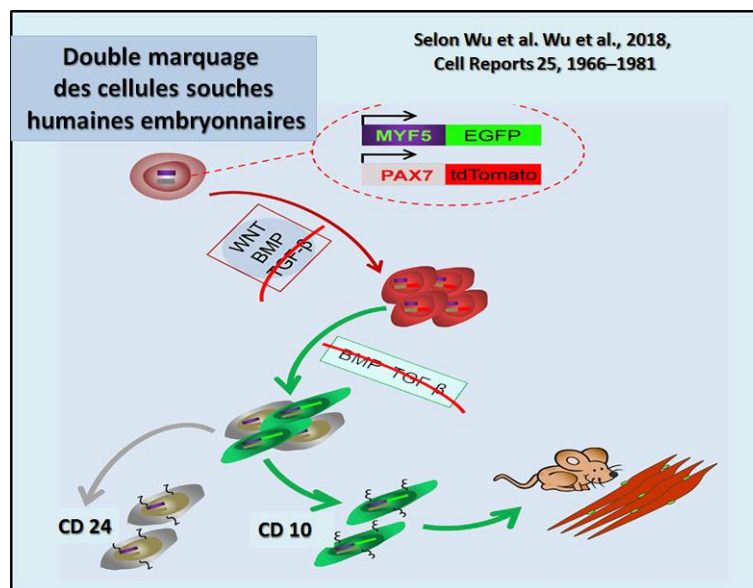
Les cycles de dégénérescence et de régénération des myofibres conduisent [au remodelage de la jonction neuromusculaire dans le modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les](#)

[mammifères](#). Cette étude et d'autres ont montré que les changements dans la structure du NMJ se produisent rapidement et irréversiblement. Les traitements actuels contre la DMD ne commencent généralement pas avant le début de la maladie au cours de laquelle des modifications de la morphologie de la NMJ ont déjà eu lieu. C'est pourquoi il paraît évident d'étudier le remodelage de la NMJ comme moyen d'atténuer ce remodelage ce qui pourrait ainsi modifier la progression de la maladie. Cela apparaît particulièrement le cas si des jonctions remodelées sont physiologiquement déficientes. Dans cette étude il est démontré que la séquence d'évènements qui conduit à des altérations des NMJ dépend du neurone moteur mais se trouve initiée au départ par des lésions musculaires. On va ainsi constater que ces anomalies des NMJ sont communes aux modèles animaux ne possédant pas de dystrophine exprimée au niveau de la membrane musculaire, et ce résultat s'applique probablement aussi aux humains atteints de DMD. Tous ces constats suggèrent qu'un élément supplémentaire pour le traitement efficace de la maladie serait en plus de la préservation de la dégénérescence musculaire d'induire une modification des changements qui se produisent dans l'innervation musculaire. Le muscle sténo mastoïdien (=STM) des souris a été exposé et marqué avec BTX-1 au jour 0. On a permis à l'animal de se remettre de la chirurgie pendant 10 jours, puis de l'euthanasier. Le muscle STM marqué a été disséqué de l'animal et ensuite subit un autre marquage avec BTX-2. La partie inférieure de (B) illustre quatre résultats prévus de l'expérience. En rouge figure la morphologie des agrégats AChR marqués par BTX-1 au jour 0 de l'expérience, tandis que sous la couleur verte figure le marquage avec BTX-2 au jour 10. La co-localisation de BTX-1 et BTX-2 est indiquée en jaune. Les myofibres intactes sont représentées par des tubes roses et une myofibre dégénérative par un tube gris. On observe 4 types de figure : **Le scénario 1** montre une jonction stable et continue. Le **scénario 2** présente une jonction fragmentée dynamique. Le **scénario 3** reflète une jonction fragmentée stable et le **scénario 4** possède un autre type de jonction fragmentée dynamique. L'illustration qui figure ci-contre résume ces différents types de scénario avec plus de détails consultables dans l'article original en référence.

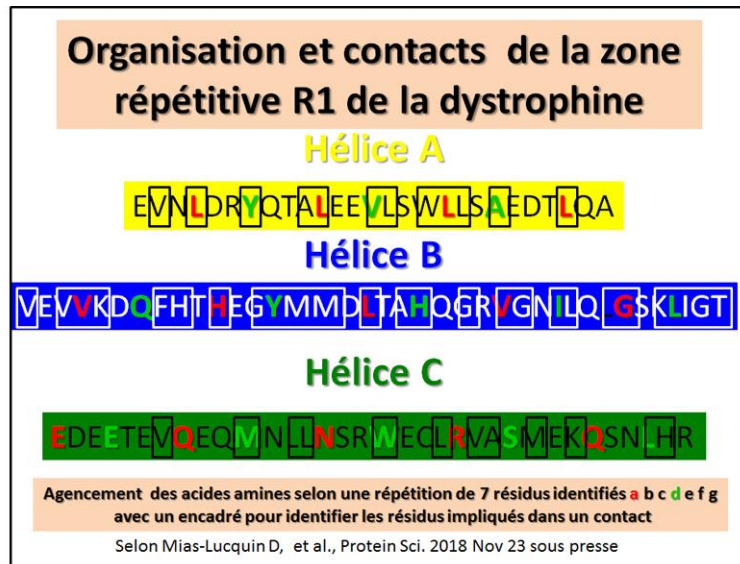


Cette nouvelle étude permet une [meilleure compréhension du rôle de l'AQP4 dans l'extension du processus astrocytaire](#). Il : Dans ce travail il est abordé les rôles du dystroglycane et de la forme alpha-syntrophine dans l'expression de l'aquaporine-4. L'extension du processus astrocytaire est proposée selon 2 types de processus indiqués comme de premier et/ou de second ordre dans les astrocytes dont la régulation implique différents mécanismes. La formation de processus astrocytaires de premier ordre (n°1) dépend des laminines. Cependant,

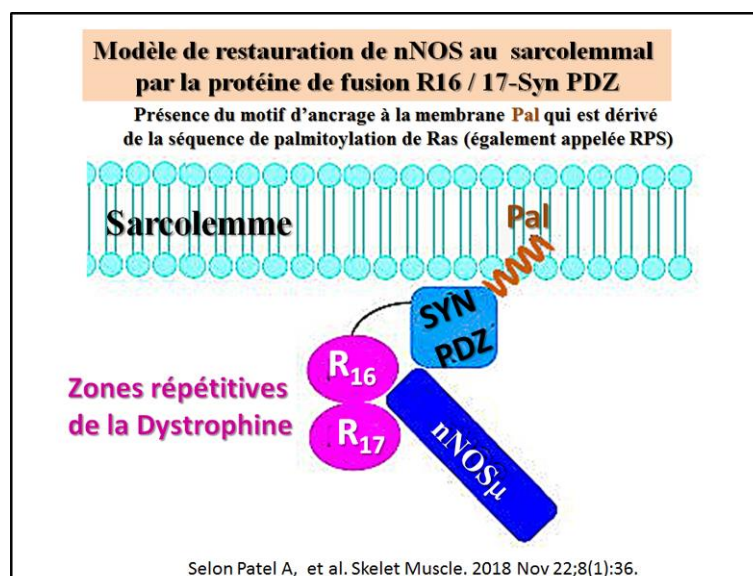
le récepteur et les effecteurs qui sont impliqués en aval restent actuellement inconnus. Le processus de second ordre (n°2), en revanche, nécessitent les laminines avec son récepteur, le dystroglycane (alpha-DG), lié à son partenaire dystroglycane (bêta-DG) en connexion avec l'alpha-syntrophine et l'aquaporine 4 (AQP4). Ce qui précède semble suggérer que le processus N°2 se forme via le mécanisme suivant: (1) La liaison entre laminines et alpha-DG ancre le complexe glycoprotéique de la dystrophine et les canaux AQP4 associés à la membrane. L'afflux d'eau qui entre via le canal de l'AQP4 (2) induit une expansion localisée de la membrane plasmique, qui est (3) ensuite consolidée par réarrangement cytosquelettique et établissement de nouveaux contacts focaux, régulés par une kinase d'adhésion focale (FAK). L'ensemble de ce processus figure dans une illustration issue de l'article original en référence (à consulter pour plus de détails) et se trouve présenté ci-contre.



Une nouvelle lignée de [cellules souches pluripotentes humaines \(hPSC\) peut bénéficier désormais d'un double marquage](#) qui va permettre un isolement futur plus facile des cellules progénitrices du muscle squelettique. Cette étude fournit des informations biologiques sur la myogénicité et **la différenciation des hPSC à l'aide d'une cellule possédant un double marquage** qui peut ainsi permettre de suivre la différenciation myogénique de manière plus améliorée et apporter une stratégie de purification plus performantes. Il s'agit des marqueurs PAX7 et MYF5 qui ont été choisis en raison de leurs rôles uniques dans la cellule souche musculaire, (voir détails et illustrations dans l'article en référence). Une illustration directement issue de la publication en référence est proposée ci-contre et résume la stratégie.

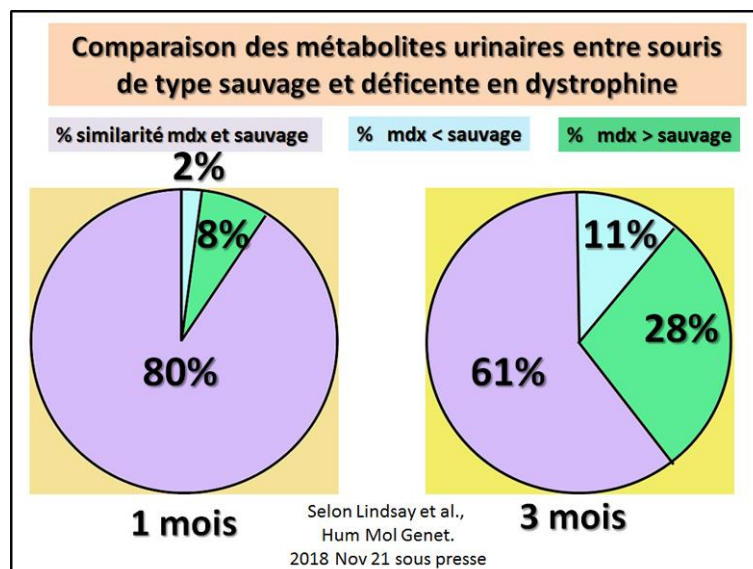


La cartographie fine des contacts hydrophobes réévalue l'organisation des trois premières répétitions de la partie centrale de la dystrophine (R1 à R3). C'est ici dans ce travail une [approche sur le comptage cumulatif d'implication d'acides aminés dans un contact hydrophobe](#) au sein de zones répétitives de la dystrophine en fonction de sa position dans la séquence des hélices HA, HB et HC, respectivement. Une couleur spécifique de la barre permet d'indiquer la répétition de la dystrophine (R1 en bleu, R2 en rouge et R3 en orange) dans laquelle ont été comptés les contacts hydrophobes et leur taille qui sont proportionnelle au nombre d'atomes impliqués dans le contact au niveau de l'organisation des structures situées à l'inter-hélice. Le schéma ci-contre résume la situation (plus de détail dans l'article original en référence). La séquence primaire de la zone répétitive R1 est rapportée ci-contre avec le détail pour les hélices HA, HB et HC. Il se trouve indiqué une alternance de **7 résidus** annotés respectivement par les lettres a, b, c, d, e, f, g,

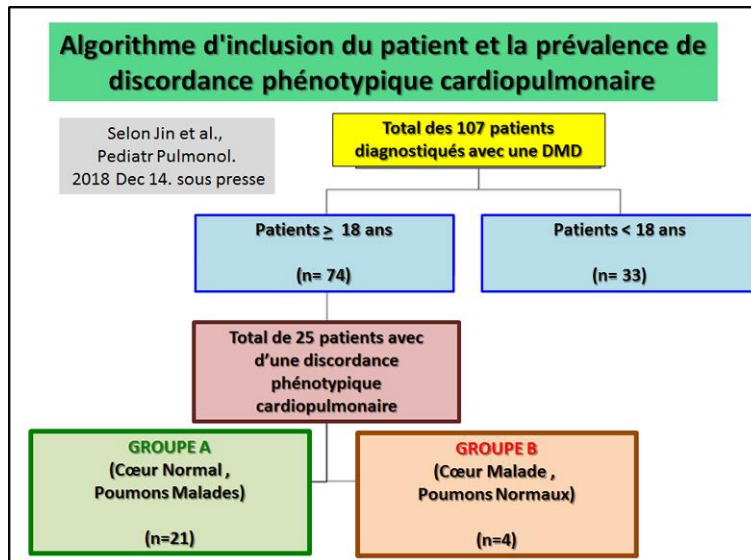


La protéine de fusion PDZ de la dystrophine R16 / 17-syntrophine permet de restaurer le nNOS μ sarcolemmal dans un muscle déficient en dystrophine. Un modèle de restauration pour le nNOS μ sarcolemmal a été réalisé avec la protéine de fusion PDZ R16 / 17-Syn. Cette [protéine de fusion R16 / 17-Syn PDZ est ancrée au sarcolemme par un motif de](#)

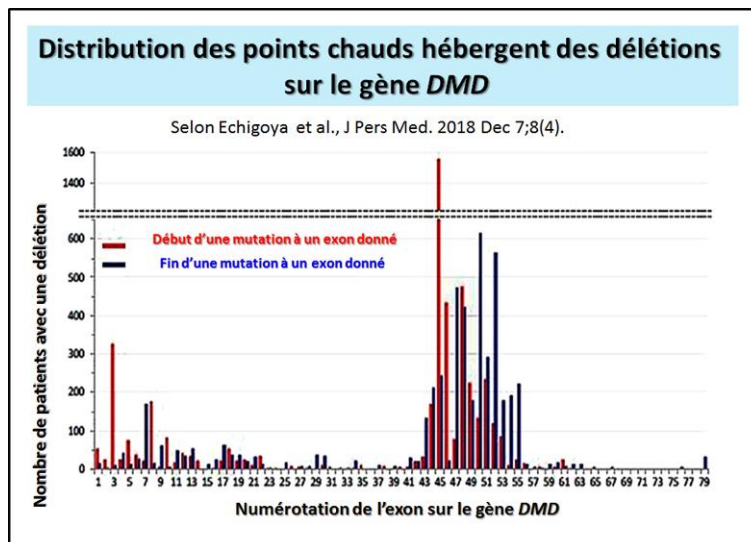
[ciblage membranaire \(Pal\)](#). Le motif Pal est **dérivé de la séquence de palmitoylation de Ras (également appelée RPS)** et a été utilisé avec succès pour l'ancrage membranaire. Les motifs répétitifs R16 / 17 et le domaine PDZ de la syntrophine présents dans la protéine de fusion interagissent avec le domaine nNOS μ PDZ pour ancrer nNOS μ au sarcolemme (voir schéma non tracé à l'échelle). Il faut noter qu'un nNOS μ activé existe en tant que dimère. À l'heure actuelle, on ignore comment les deux domaines PDZ du dimère nNOS μ interagissent avec la zone répétitive de la dystrophine R16 / 17 en y impliquant le domaine PDZ de la syntrophine. Il est possible qu'un domaine nNOS μ PDZ interagisse avec la zone répétitive de la dystrophine R16 / 17 et que l'autre domaine nNOS μ PDZ interagisse avec le domaine PDZ de la syntrophine. Il est également possible qu'un seul domaine PDZ de nNOS μ puisse interagir avec la zone répétitive de la dystrophine R16 / 17 et le domaine PDZ de la syntrophine. Pour des raisons de simplicité, le dimère nNOS μ activé a été représenté dans le schéma présenté (directement issu de l'article en référence) sous la forme d'une molécule unique dans un muscle déficient en dystrophine.



La **dystrophinopathie** est décrite dans cette [étude comme associée à un dysfonctionnement du métabolisme du cycle de Krebs](#). En fait cette étude que la supplémentation du cycle de Krebs dans un test de fatigue / récupération ex vivo affecte de manière significative les performances musculaires de la souris mdx, mais n'a aucun effet sur le muscle de type sauvage. Ces résultats suggèrent que l'affaiblissement métabolique global est associé à la progression de la maladie chez cette souris mdx et que les carences concernant le cycle de Krebs sont une conséquence en aval de la perte de dystrophine. Une illustration présentée ci-contre permet de visualiser et de comparer les différences dans les métabolites du cycle de Krebs à l'âge de 1 mois qui étaient inchangées tandis que les métabolites du cycle de Krebs étaient significativement plus faibles à trois mois chez la souris mdx par rapport à une souris saine.

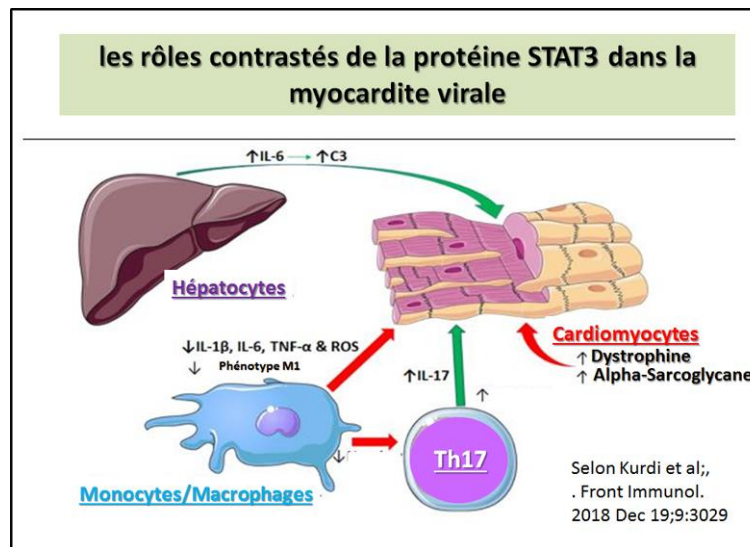


Cette analyse rapporte l'[existence d'une discordance phénotypique cardiopulmonaire qui est fréquente](#) dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Pour réaliser cette étude il est proposé un algorithme d'inclusion du patient et la prévalence de discordance phénotypique cardiopulmonaire chez la cohorte de patient dans son ensemble. Sur un ensemble de 107 patients DMD et cliniquement identifié on détermine seulement 25 patients qui présentent une discordance phénotypique cardiopulmonaire que l'on différencie en 2 groupes distincts. Pour 21 d'entre eux il est diagnostiqué un cœur normal mais des poumons malades, tandis que les 4 patients restants présentent un cœur malade avec des poumons normaux. UN schéma récapitulatif résume cette classification.

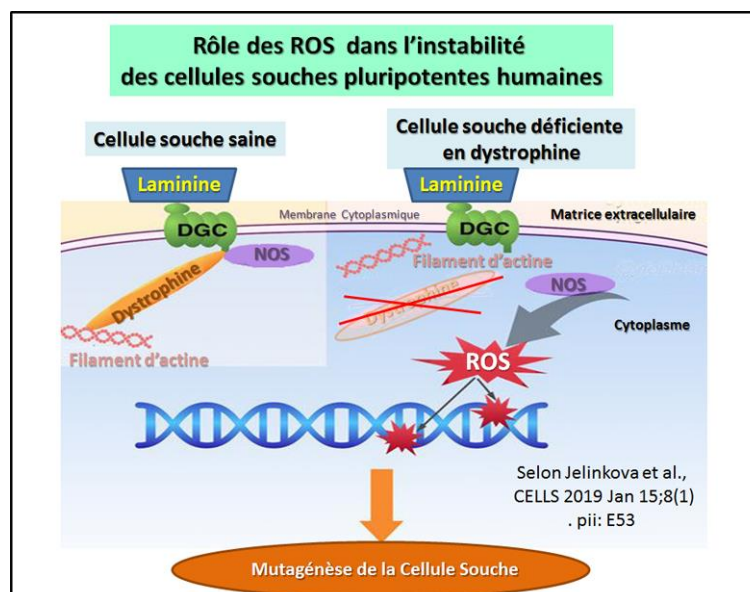


Dans ce travail on trouvera un ensemble des perspectives et défis qui concernent plus particulièrement les [différents types de saut multiple d'exons et en particulier la distribution des points chaud](#) sur le gène codant pour la dystrophine. Un schéma récapitulatif présente les principaux points chauds de mutations et de délétion sur le gène DMD comme situés aux 2 régions constituant l'extrémité proximale (exons 1 à 22) et distale (exons 43 à 55). Ces deux points chauds ont été trouvés à partir des données de 4929 patients de la base de données LOVD (au 22 juin 2018). Ces points chauds hébergent des délétions commençant ou se

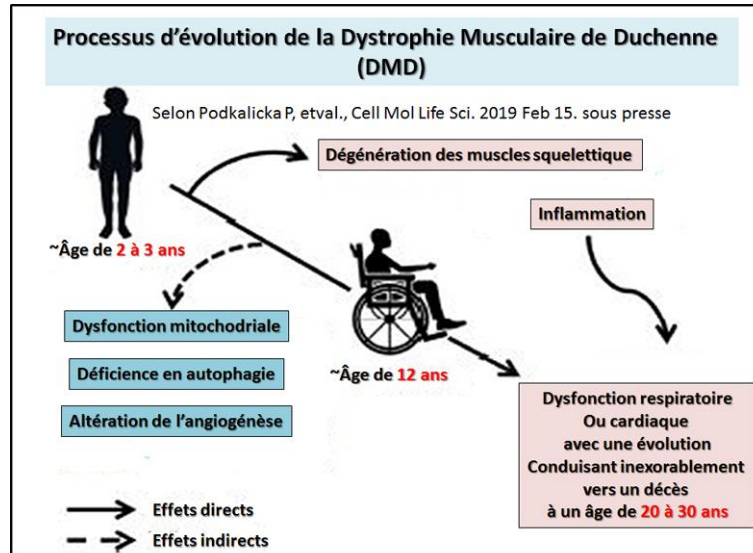
terminant à un exon donné, (consulter pour plus de détail l'article original en référence). Le schéma présent dans cette étude est retranscrit en français ci-contre.



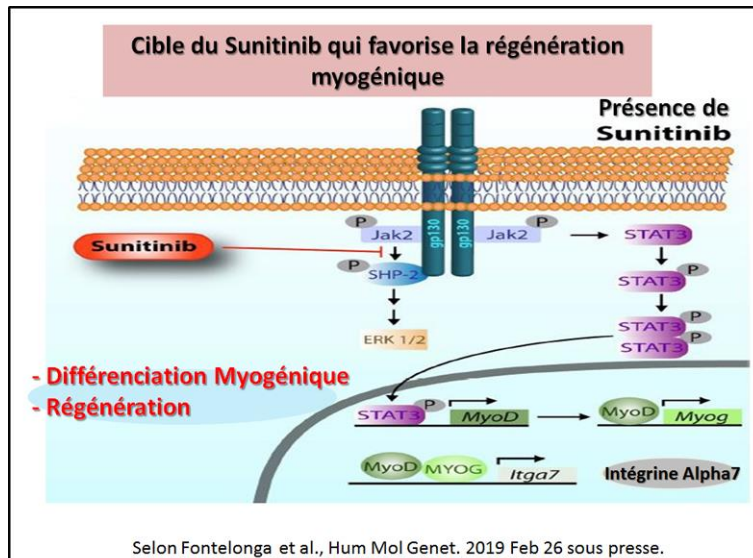
Cette étude permet de mieux comprendre [l'homéostasie dynamique dans la balance thiol/disulfure chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cela porte sur un ensemble de patients qui inclut 24 DMD et 22 sujets d'un groupe témoin en bonne santé. Les taux de thiol total, de thiol natif et de disulfure ont été mesurés et les rapports disulfure /thiol natif, disulfure /thiol total et thiol natif /thiol total ont été calculés chez les patients DMD et les sujets en bonne santé. La répartition par âge moyenne des patients et des sujets du groupe témoin en bonne santé était similaire. Les niveaux totaux de thiol, de thiol natif et de disulfure étaient **plus bas dans le groupe DMD que chez les témoins** sains. En conclusion, les marqueurs et les ratios ont été mesurés et calculés dans le sang et nous avons détecté que les taux de thiol total et de thiol natif étaient plus bas dans le groupe DMD que chez les témoins sains. Ces résultats indiquent que **l'homéostasie dynamique du thiol-disulfure peut être utilisée comme marqueur du stress oxydatif** dans les essais cliniques sur la DMD.



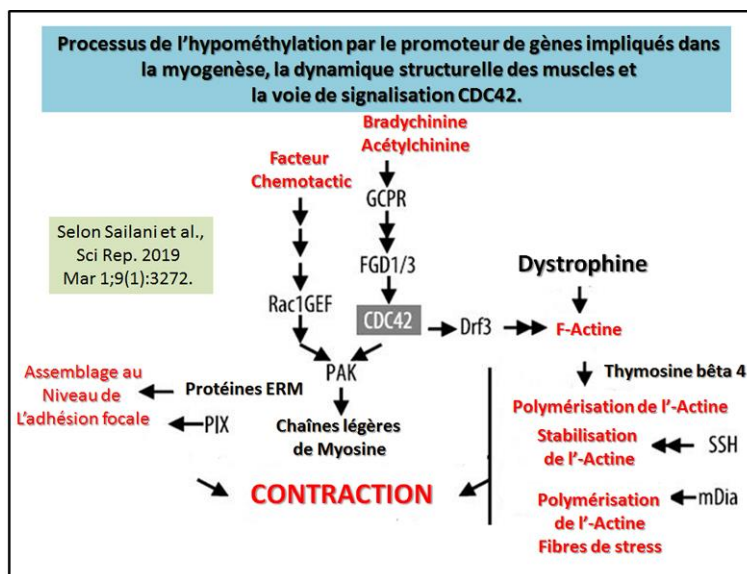
En 2019, dans ce travail il est démontré que le [déficit en dystrophine conduisait à l'instabilité génomique dans les cellules souches pluripotentes humaines](#) par un effet sur le stress oxydatif induit par la NO-synthase. Un schéma récapitulatif directement traduit de l'article en référence permet de résumer la situation et implique le rôle des ROS sur les molécules d'ADN.



Dans cette étude, en utilisant une valeur de douleur unique (EVA), une augmentation de la douleur a été rapportée chez les adultes MD (patients atteints d'une dystrophie musculaire (DM), i.e., DMD, LGMD, FSHD) par rapport à des patients contrôles sains (CTRL), sans différence claire entre les différents groupes de DM, [suggérant que la douleur est symptomatique du DM](#). L'utilisation de l'approche de la carte corporelle généralisée, et dans une plus grande mesure encore, de l'approche de la carte corporelle localisée, a permis d'identifier des zones spécifiques de douleur fréquente pertinentes pour chaque condition. Ces résultats indiquent que si l'approche généralisée couramment utilisée peut être utilisée pour identifier de larges régions anatomiques, l'approche localisée fournit une compréhension plus complète de la douleur, reflétant l'évaluation clinique, et devrait être utilisée dans les recherches futures. Comme l'illustre le diagramme présenté ci-contre qui est issu de ce travail, on peut résumer ainsi l'évolution de la pathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La progression de la DMD avance rapidement en raison de plusieurs facteurs directs et indirects. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent dès la petite enfance, **vers l'âge de 2 à 3 ans**, avec dégénérescence des muscles squelettiques et la faiblesse étant la principale cause de carence en dystrophine. Concomitamment, des cycles répétés de nécrose et de régénération des fibres musculaires déclenchent une forte réponse immunitaire. En conséquence, les patients perdent la capacité de **marcher vers l'âge de 12 ans** et finalement, **vers l'âge de 20 ans**, ils décèdent des suites d'un dysfonctionnement cardiaque ou respiratoire. Pourtant des tentatives de thérapies peuvent parfois **prolonger la vie de ces patient jusqu'à environ la trentaine**, mais comme il n'existe actuellement aucun traitement complet efficace pour les patients atteints de DMD, il est toujours nécessaire d'étudier de nouveaux processus et voies moléculaires qui pourraient jouer un rôle important dans la DMD. En conséquence, il a également été suggéré que le dysfonctionnement mitochondrial, ainsi que l'altération des processus d'autophagie et éventuellement d'angiogénèse, contribuaient à la progression de la maladie.



Le [sunitinib](#) favorise la régénération myogénique et [atténue la progression de la maladie chez le modèle murin mdx](#) de la dystrophie musculaire de Duchenne. Un mécanisme est proposé pour l'inhibition de SHP2-ERK1 / 2 et l'activation de STAT3 par Sunitinib. En réponse à une lésion musculaire, la gp130, médiée par Jak2, peut activer à la fois ERK1 / 2 et STAT3. Lors de la dimérisation du récepteur gp130 en réponse à la liaison du facteur de croissance, Jak2 liée de manière constitutive est activée et les phosphorylations transphosphorylent gp130 sur plusieurs résidus tyrosine (Y). P-Y759 recrute SHP-2 qui est phosphorylée par Jak2 et envoie des signaux via Grb2-Sos-Ras-Raf et MEK pour activer ERK1 / 2. Une fois activé, il a été démontré que ERK1 / 2 phosphorylait directement STAT3 au niveau d'un résidu sérine, empêchant ainsi la phosphorylation au niveau des résidus tyrosine et la translocation nucléaire (50). ERK1 / 2 devient la voie de signalisation prédominante favorisant la prolifération des cellules myogéniques. Le sunitinib inhibe l'activation de ERK1 / 2, potentiellement en: 1) empêchant l'association de SHP-2 avec gp130; 2) empêchant la phosphorylation de SHP-2 par Jak2. ERK1 / 2 non phosphorylée ne phosphoryle plus STAT3 au niveau de son résidu sérine, permettant ainsi la phosphorylation de la tyrosine et l'activation de STAT3 par Jak2. STAT3 dimérisé transloque dans le noyau où il favorise la transcription du facteur de transcription MyoD1, lequel peut favoriser la transcription de la sous-séquence de la myogénine (Myog). MyoD1 et MYOG peuvent alors promouvoir la transcription de l'intégrine $\alpha 7$ (Itga7). L'intégrine $\alpha 7$ favorise la différenciation et la fusion des myofibrilles, améliorant ainsi la régénération musculaire. Un tel diagramme est indiqué dans la représentation ci-contre issue directement de l'article en référence.



L'activité physique tout au long de la vie est [associée à l'hypométhylation des gènes impliqués](#) dans le métabolisme, la myogenèse, les propriétés contractiles et la résistance au stress oxydatif dans le muscle squelettique humain âgé. Une illustration résume le processus de l'hypométhylation par le promoteur de gènes impliqués dans la myogenèse, la dynamique structurale des muscles et la voie de signalisation du **CDC42**. Les produits de gènes avec des promoteurs significatifs > 30% hypométhylés chez les hommes physiquement actifs par rapport aux hommes inactifs. **Une case grise** indique la position de la voie de signalisation du CDC42. Les étapes du parcours sont indiquées par des flèches noires. Les produits finaux et les inducteurs de ce processus apparaissent en rouge.

Équation permettant de calculer l'indice de polyinsaturation (pi) et l'indice d'insaturation (ui)

$$pi = \frac{Lipid\ B}{\left(\frac{2}{3}\right) Lipid\ A}$$

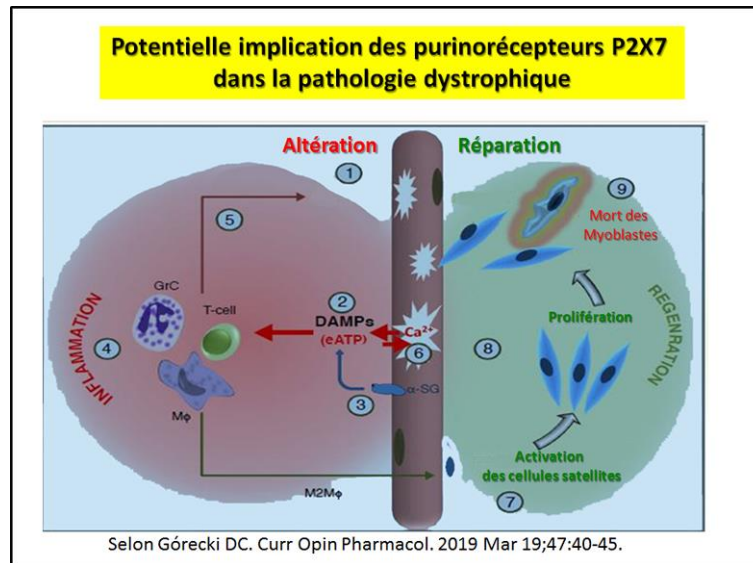
Selon McMullen et al.,
NMR Biomed.
2019 Mar 8:e4075.

D'après Mosconi et al.,
J Lipid Res.
2011;52:330-336.

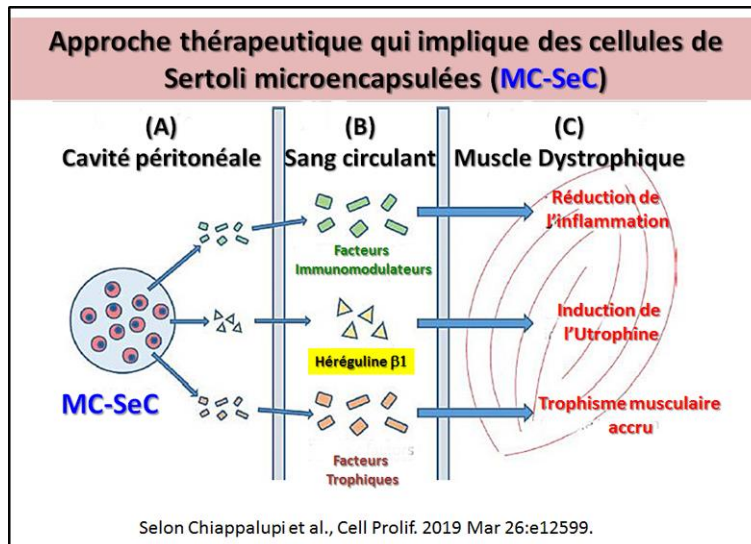
$$ui = \frac{Lipid\ C}{\left(\frac{2}{3}\right) Lipid\ A}$$

Dans ce travail sont indiquées des [modifications du profil métabolite et de la saturation lipidique dépendantes de l'âge chez les souris dystrophiques](#). En particulier furent utilisés des paramètres spécifiques. Les différents métabolites ont été quantifiés à l'aide de l'intégration des résonances du proton (1 H) résolues aux plages de déplacements chimiques définies dans les tableaux S1 (tissu) et S2 (sérum). L'indice de polyinsaturation (pi) et l'indice d'insaturation (ui) ont été calculés selon Mosconi et al en utilisant les équations indiquées dans l'article original en référence, où les valeurs sont pour ; Lipide A (CH3) qui est le pic à

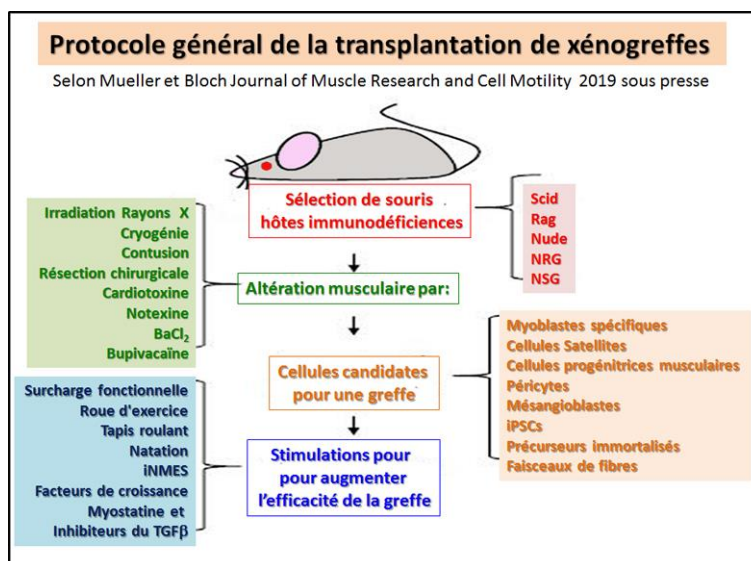
0,9 ppm, Lipide B (HC = CH-CH₂-HC) qui est le pic à 2,75 ppm et le Lipide C (HC = CH) qui est le pic à 5,4 ppm.



Le [purinorécepteur baptisé P2X7](#) semble [pouvoir être considéré comme cible thérapeutique dans les dystrophies musculaires](#) selon cette étude sérieuse. Un schéma simplifié résume la potentielle implication des purinorécepteurs P2X7 dans la pathologie dystrophique. La perte de dystrophine et /ou des sarcoglycans affecte les myofibres (1). Ainsi un muscle mourant libère de grandes quantités de signaux moléculaires associés au danger (DAMP = danger/damage associated molecular pattern), y compris l'ATP extracellulaire (eATP, 2), tandis qu'une carence en alpha-sarcoglycane (α-SG,3) va entraîner une réduction de l'hydrolyse de l'eATP. En conséquence des niveaux grandement élevés de l'eATP et des DAMP vont déclencher une inflammation chronique (4). Des cellules capables de s'infiltrer comme les lymphocytes T, les granulocytes (GrC), les cellules dendritiques et les macrophages (Mφ) causent alors des dommages supplémentaires aux myofibres (5), tandis que des niveaux chroniquement élevés de médiateurs inflammatoires affectent les fonctions du cerveau et des os. La formation intracellulaire de Ca²⁺ via un sarcolemme perméable et les anomalies des voies de signalisation du calcium exacerbent l'altération membranaire de la myofibre (6). L'inflammation induit une régénération musculaire en activant les cellules satellites (7), avec la prolifération ultérieure des myoblastes, et la migration vers des sites endommagés pour réaliser une réparation (8). Cependant, une inflammation chronique et des taux élevés de l'eATP réduisent la réparation du muscle dystrophique en favorisant les macrophages M2 pro-régénératifs (M2Mφ) et en affectant les fonctions des cellules myogéniques. En outre, les niveaux élevés de l'eATP associés au P2X7 jouent sur l'expression des cellules satellites et contribuent à la mort des myoblastes dystrophiques (9) ce qui réduit ainsi encore davantage la régénération musculaire. Le schéma ci-contre compile ces diverses étapes

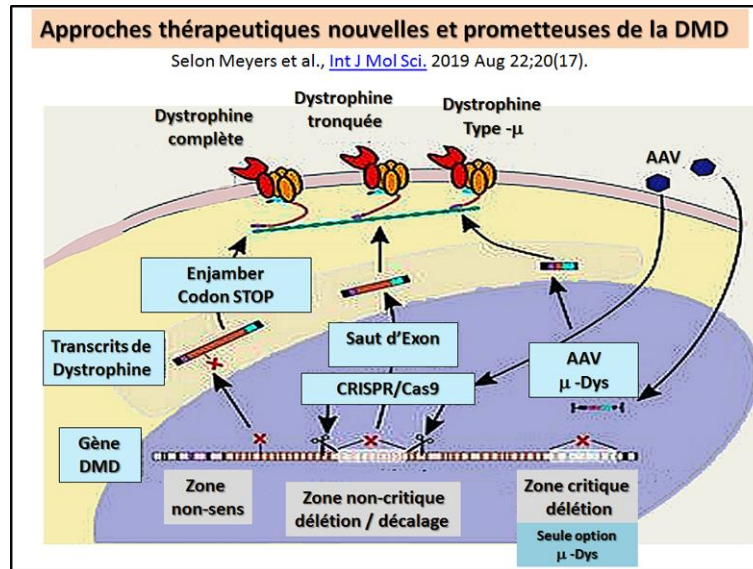


Dans ce travail il est formulé une nouvelle question : Les [cellules de Sertoli porcines représentent-elles une opportunité pour la dystrophie musculaire de Duchenne ?](#) Un schéma récapitule l'approche thérapeutique qui implique des cellules de Sertoli microencapsulées (MC-SeC). Une fois injecté dans la cavité péritonéale de la souris dystrophiques, les cellules MC - SeC libèrent un cocktail de facteurs comprenant des facteurs immunomodulateurs, l'héréguline $\beta 1$ et des facteurs trophiques. Dans le péritoine, les facteurs libérés par la SeC entrent dans la circulation systémique (B) par laquelle ils peuvent atteindre tous les compartiments des muscles squelettiques (y compris le muscle cardiaque). Au niveau des tissus musculaires, les facteurs libérés par les cellules SeC réduisent la réponse inflammatoire, induisent l'expression de l'utrophine et favorisent le trophisme musculaire (C), recouvrant ainsi la morphologie et la fonctionnalité musculaires. Il est à noter que grâce au système immunomodulateur des propriétés de la cellule SeC, la procédure ne nécessite pas d'immunosuppression pharmacologique. Ce schéma traduit de l'article en référence figure ci-contre.

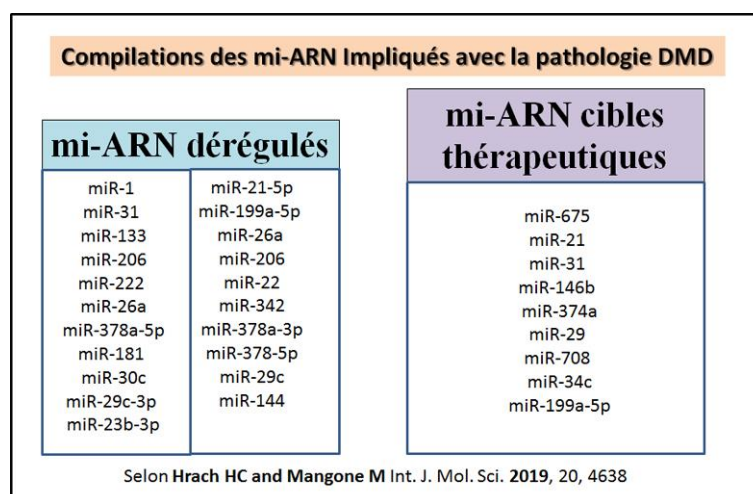


Dans cet article il est fait un bilan sur les [différents types de transplantation de cellules souches musculaires humaines normales ou pathologiques chez une souris spécifiquement sélectionnée](#) comme immunodéficente pour une xéngreffe. Un tel modèle dont le protocole

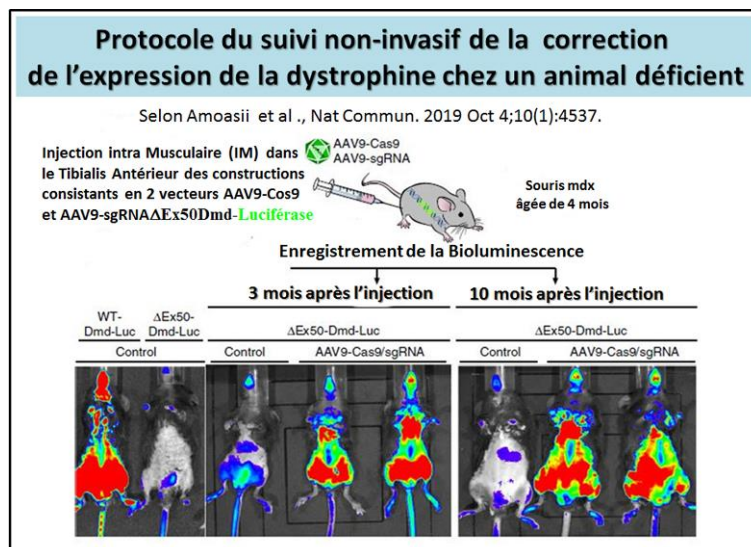
est indiqué dans une illustration didactique permet de suivre l'évolution de ces cellules humaines dans un environnement musculaire complet. De plus cela permet lorsque la cellule musculaire humaine implantée est dystrophique de mieux suivre dans un environnement musculaire les éventuels bienfaits et donc la mise au point de nouvelles stratégies pour corriger la pathologie concernée. L'illustration ci-contre est une adaptation en français de la figure N°1 de l'article original en référence.



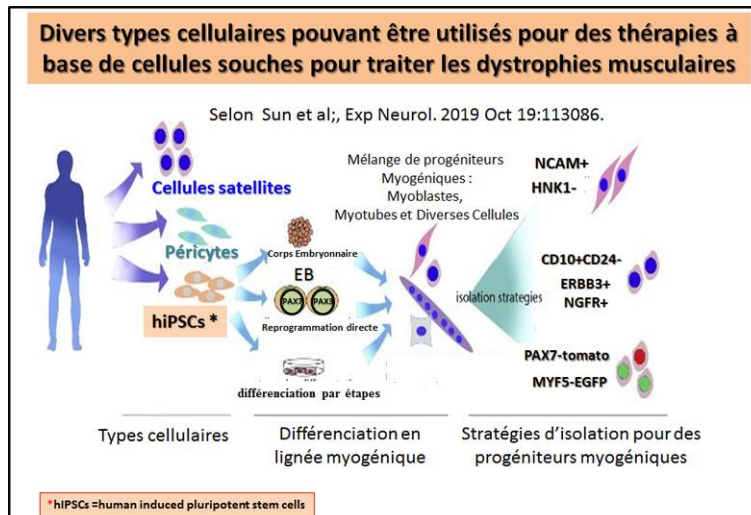
Un article récent porte sur [la physiopathologie cardiaque et l'avenir des thérapies cardiaques dans la DMD](#) (Dystrophie Musculaire De Duchenne). On trouve en particulier dans cette revue plusieurs approches thérapeutiques nouvelles et prometteuses pourraient protéger le cœur dystrophique, mais leurs limitations suggèrent que la gestion future de la cardiomyopathie dystrophique pourrait bénéficier de la combinaison de thérapies ciblées sur des gènes et de thérapies à base de petites molécules. Comprendre les bases mécanistiques de la cardiopathie dystrophique et les effets des thérapies actuelles et émergentes sera essentiel pour leur succès dans le traitement des patients atteints de DMD. Une illustration issue directement de l'article en référence résume les principales techniques de thérapies pour réintroduire l'expression de tout ou partie de la dystrophine absente d'un muscle DMD.



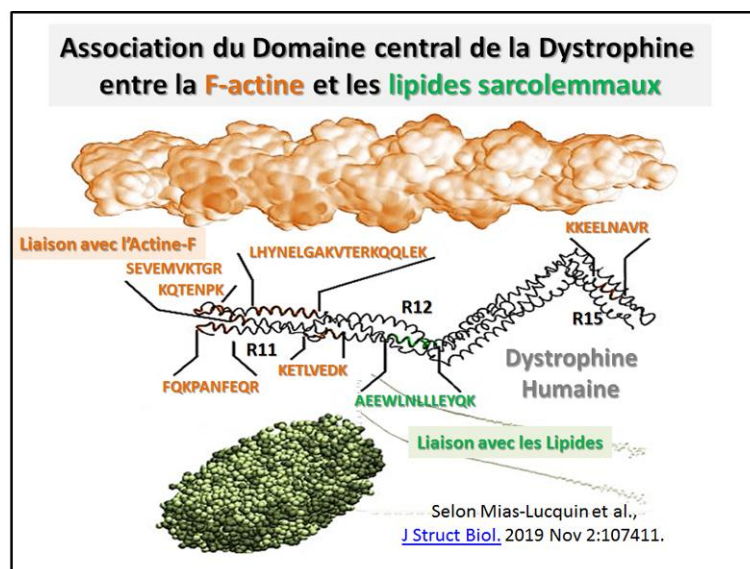
Mise à jour dans cet article du profil des [différents miARN pour permettre la détection et le traitement précoces](#) de la dystrophie musculaire de Duchenne. On trouve en particulier dans cet article un premier tableau qui indique l'ensemble connu des miARNs circulants qui ont actuellement été trouvés dérégulés dans le sérum de patients DMD et dans celui de femmes porteuses présentant des mutations affectant le cadre de lecture du gène codant pour de la dystrophine. Un second tableau permet de réunir les miARN qui peuvent être potentiellement manipulés comme cibles thérapeutiques dans le traitement thérapeutique de la DMD.



Une avancée bientôt applicable chez l'homme consisterait pratiquer [la surveillance non invasive in vivo de la correction de la dystrophine](#) comme chez une nouvelle souris modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne. C'est le thème de cet article original qui permet **d'envisager le passage par la biopsie comme une étape seulement optionnelle**. Il s'agit en fait de suivre la correction du cadre de lecture de la dystrophine en réalisant chez des souris dépourvues de l'exon 50, un point chaud mutationnel commun, suite à la délivrance de la machine d'édition de gènes CRISPR / Cas9 avec le virus adéno-associé et un couplage à la luciférase. La surveillance de la bioluminescence permet de révéler une restauration rapide et efficace de l'expression de la dystrophine dans les muscles squelettiques touchés ainsi également dans le cœur. Ces résultats fournissent un moyen non invasif sensible de surveiller la correction de la dystrophine chez des modèles murins de la DMD et offrent un protocole performant pour tester différentes stratégies visant à favoriser une amélioration de l'évolution de la pathogenèse de la DMD. Un schéma du protocole est indiqué ci-contre.

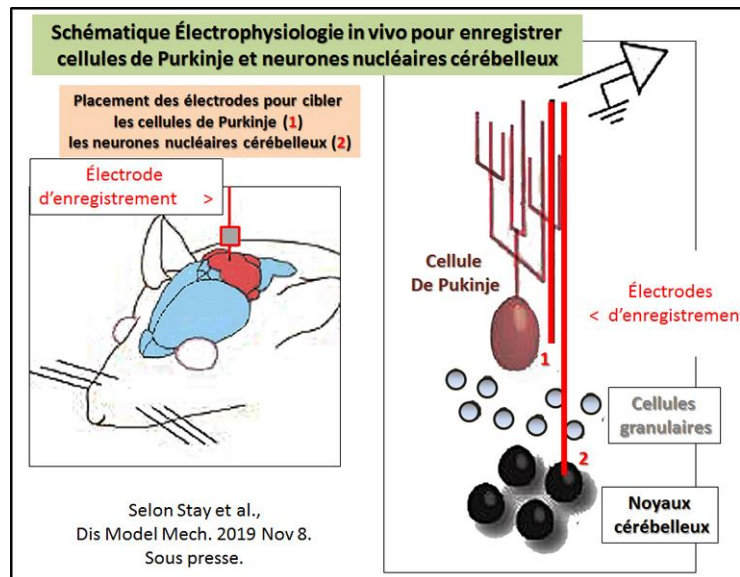


Au cours des dernières années, des techniques permettant d'obtenir des résultats de transplantation efficaces de cellules spécifiques à partir de hPSCs (human pluripotent stem cells) ont fait de gros progrès en particulier pour l'isolement qui s'est rapidement développé, de même que la différenciation de telles sources cellulaires. Dans la présente revue en regard du cas de la dystrophie musculaire de Duchenne, figure les méthodes actuelles d'engagement / différenciation myogénique de ces divers types de hPSCs pour tenter d'initier une thérapie cellulaire de cette pathologie musculaire. La description de l'état actuel des connaissances sur la variété des hPSCs disponibles pour réaliser des greffes de cellules myogéniques dans le cadre de la DMD, est ainsi présentée en détail avec un schéma didactique qui résume la situation comme cela est indiqué ci-contre.

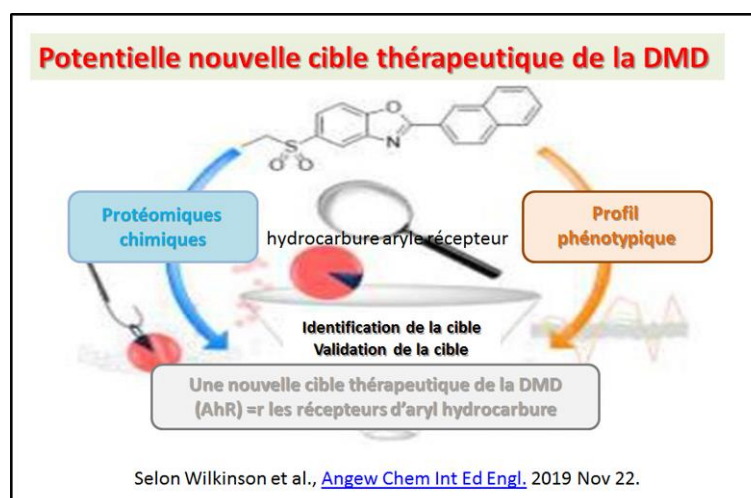


Cette nouvelle étude aborde le sujet suivant : Comment le domaine central de la dystrophine agit pour faire le pont entre la F-actine et les lipides sarcolemmaux. On découvre dans ce travail les diverses orientations relatives du domaine central de la dystrophine avec la F-actine et un modèle de membrane qui ont été obtenues à partir de la simulation d'associations sous des contraintes expérimentales. Des modèles SAXS (Le modèle de base SAXS utilisé pour le CG-MD est accessible via la base de données en ligne SASBDB à l'adresse suivante : <http://www.sasbdb.org/data/SASDB63/>) ont ensuite été construits pour un sous-domaine central étendu de R4 à R19, y compris le domaine liant l'actine ABD2. Les résultats globaux

sont compatibles avec un complexe ternaire potentiel F-actine / dystrophine / lipides membranaires. Cette description pour cette partie sélectionnée du complexe associé à la dystrophine qui relie la membrane des cellules musculaires et le cytosquelette ouvre la voie à une meilleure compréhension de la façon dont l'échafaudage musculaire des cellules est maintenu grâce à cette protéine essentielle. Un schéma complet donne l'illustration ci-contre provenant de l'article cité en référence. Il existe dans la partie centrale de la dystrophine une région avec **deux sites de liaison situés dans les deux répétitions R11 / R12 et R15 de la dystrophine centrale** qui sont impliqués dans l'interaction avec l'actine filamenteuse mais un **seul domaine d'interaction lipidique est présent dans la répétition R12** pour réaliser un modèle d'assemblage moléculaire avec une région membranaire lipidique.

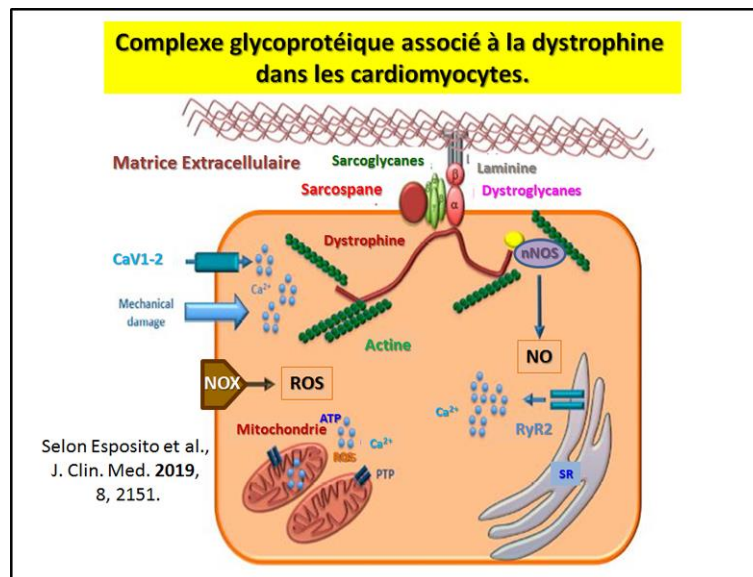


Dans cette étude de nouvelles données figurant sur la fonction du [circuit cérébelleux in vivo est perturbée dans un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne chez le mdx](#). Un schéma récapitulatif permet d'illustrer le protocole d'enregistrement électrophysiologique au niveau de ces cellules de Purkinje et au niveau de ses neurones cérébelleux chez la souris mdx anesthésiée.



La protéomique chimique et le profil phénotypique identifient [le récepteur d'hydrocarbure aryle en tant que cible moléculaire de l'ézutromide](#) modulateur de l'utrophine. Ainsi un

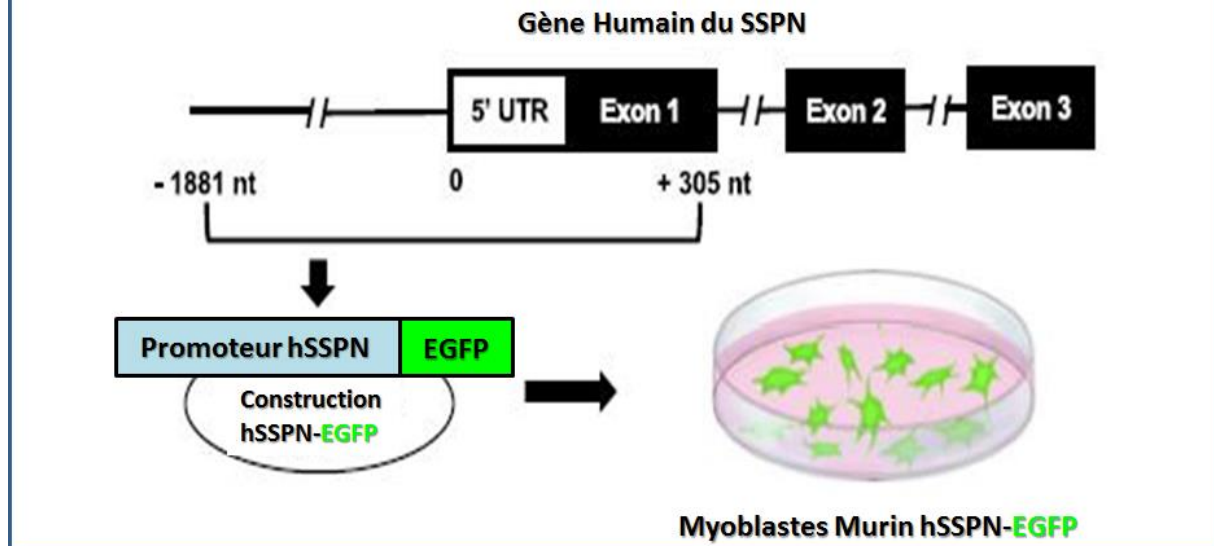
schéma récapitulatif présenté dans l'article en référence propose le processus de la protéomique chimique et du profil phénotypique avec le récepteur aryl hydrocarboné (AhR) qui est une cible de l'ézutromide, le premier modulateur de sa classe pour la protéine baptisée utrophine dans le but d'un traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. L'ézutromide se lie à l'AhR avec une constante KD apparente de 50 nM et fonctionne comme un antagoniste d'AhR. D'autres antagonistes d'AhR déjà rapportés ont également été capables d'augmenter le taux d'utrophine, montrant que cette voie, qui est actuellement en cours d'exploration dans d'autres applications cliniques, y compris oncologie et la polyarthrite rhumatoïde, pourraient également être exploitées dans les futures thérapies DMD.



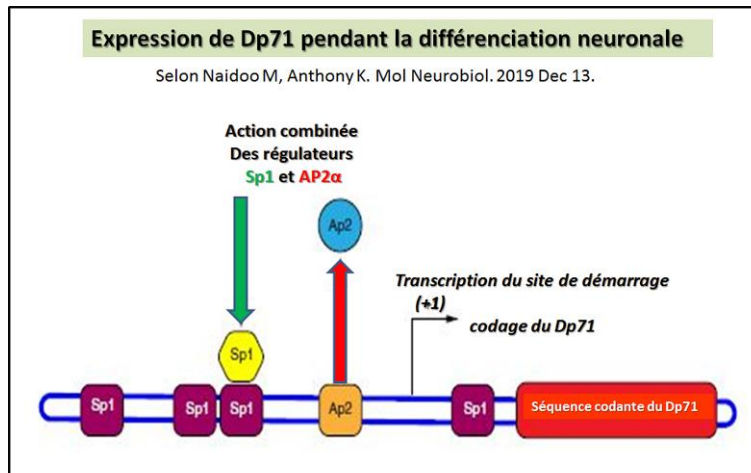
Une nouvelle étude propose le [développement d'anticorps à multiples facettes contre le glycopeptide de mucine \$\alpha\$ -dystroglycane](#) synthétique comme outils prometteurs pour le diagnostic des dystroglycanopathies. Une version française de l'illustration est présentée ci-contre pour la représentation schématisée du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine dans les cardiomyocytes. Les dystroglycannes, sarcoglycannes et autres protéines clés impliquées sont présentés. Avec respectivement nNOS: l'oxyde nitrique neuronal synthase, et le NO: oxyde nitrique, le Cav1.2: canal calcique de type L dépendant de la tension cardiaque, NOX: NADPH l'oxydase les ROS: espèces réactives de l'oxygène, le PTP: pore de transition de perméabilité, le RyR2: récepteur de la ryanodine de type 2, et le SR: réticulum sarcoplasmique.

Lignée de myoblastes biologiquement pertinentes pour une notification efficace de l'activité du gène codant pour le Sarcospane (SSPN).

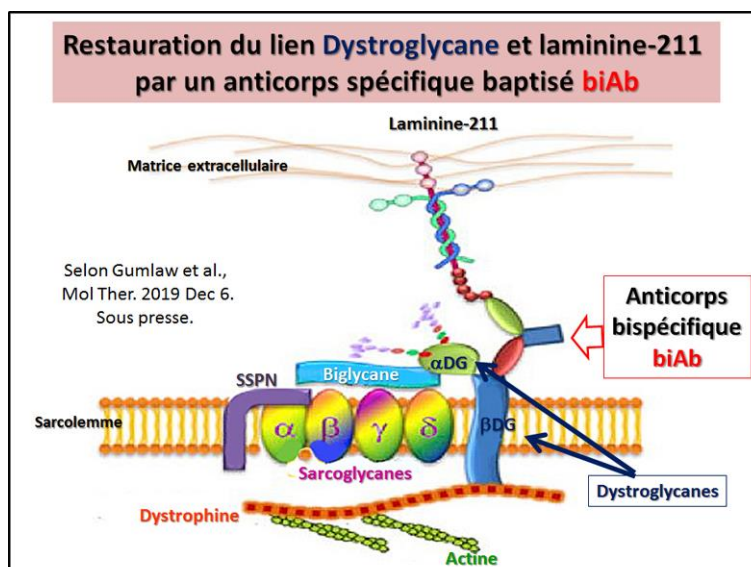
Selon Shu et al., Skelet Muscle. 2019 Dec 12;9(1):32



Il s'agit dans cet article de bien définir le développement d'un crible à haut débit pour [identifier les amplificateurs de petites molécules spécifique pour le sarcospane](#) en vue du traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. On y trouve en particulier le protocole pour la génération et la validation de la lignée de myoblastes biologiquement pertinentes qui montrent une notification efficace de l'activité du gène codant pour le sarcospane. La région promotrice du gène du sarcospane dans sa version humaine spécifique au niveau du muscle (hSSPN) a été prédite en utilisant les données de régulation du gène navigateur du génome UCSC. C'est avec l'utilisation traditionnelle de techniques de clonage, que l'on obtient une région A 2 kb du promoteur hSSPN ainsi prédit qui a été amplifiée et insérée dans un plasmide EGFP sans promoteur. Cette construction a été utilisée pour transfecter des lignées de cellules rapporteuses de myoblastes murins C2C12, qui ont ensuite été sélectionnées pour une transfection stable en utilisant une sélection d'antibiotiques. Les myoblastes confluent (jour 0, J0) sont passés de la prolifération aux milieux de différenciation et testés tous les deux jours pendant 8 jours (J2 à D8). Un schéma récapitulatif est présenté ci-contre avec plus de détails dans l'article original en référence.

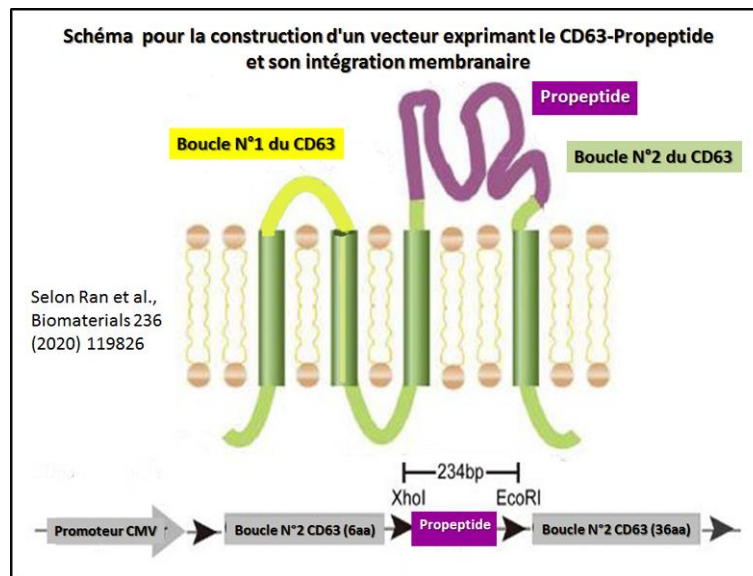


Dans ce bilan complet au jour d'aujourd'hui, il est question du [rapport entre la dystrophine Dp71 et la neuropathophysiologie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). On y trouve de nombreux schéma récapitulatifs sur la complexité des diverses version du Dp71 en résumant des données déjà présentées dans d'autres revues. Il est proposé un nouveau portrait-robot du Dp71 avec l'ensemble des domaines et interactions de ces derniers avec différentes entités comme cela est présenté ci-contre avec de nombreux détails supplémentaires dans l'article en référence.



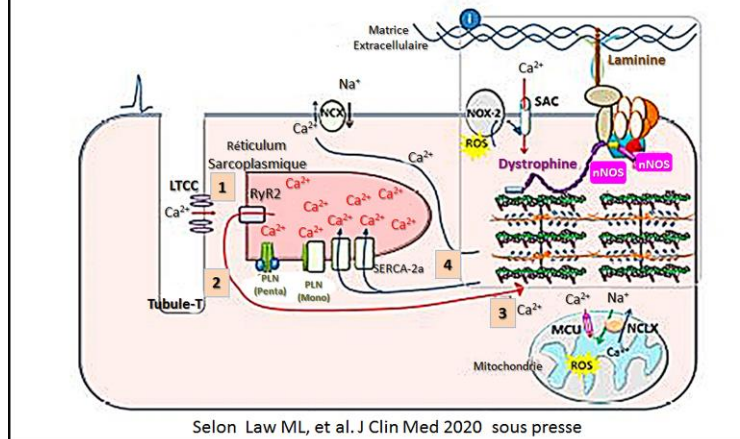
Dans ce travail figure [la restauration du lien entre le dystroglycane et la laminine-211](#) par un anticorps spécifique baptisé biAb, en tant qu'approche thérapeutique pour les alpha-dystroglycanopathies. Une illustration du complexe de dystroglycane (DG) avec la laminine implique une approche avec un anticorps bispécifique comme nouvel axe thérapeutique de la conséquence de la perte d'un tel lien au sein de la matrice extracellulaire. En effet dans le muscle normal, la laminine-211 se lie à l'alpha-DG via la région « Glycanes O-liés » présente sur la forme alpha du dystroglycane. Un manque de « Glycanes O-liés » sur l'alpha-DG entraîne la déconnexion de la laminine-211 de l'alpha-DG, provoquant une alpha-dystroglycanopathie. À l'aide d'un anticorps dit « biAb » conçu comme reconnaissant le domaine laminin-211 région LG4 / 5 et l'ECD du bêta dystroglycane, il est possible de rétablir le lien entre la laminine-211 et le bêta DG chez les patients atteints d'une alpha-dystroglycanopathie. Cette approche agit indépendamment des glycanes O-liés sur l'alpha

dystroglycane. Une illustration permet de résumer la situation comme cela est présenté ci-contre. (Plus de détails dans l'original de l'article en référence).

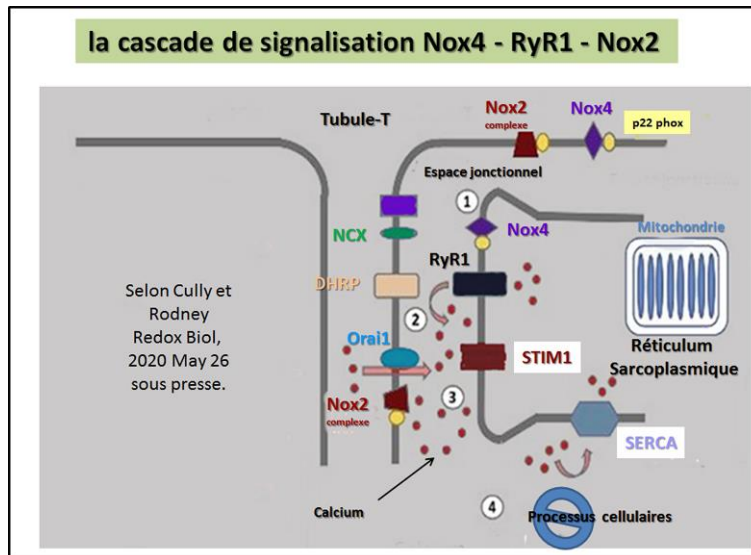


Cette analyse concerne les effets de la délivrance médiée par [les exosomes d'un propeptide particulier de myostatine sur la récupération fonctionnelle des souris mdx](#). C'est la démonstration que la stabilité sérique, et l'efficacité d'administration d'un propeptide particulier peuvent être considérablement améliorés en ancrant ce propeptide particulier à la surface des exosomes en fusionnant le domaine inhibiteur **du propeptide de myostatine dans la deuxième boucle extracellulaire de CD63 (EXOpro)**. Ainsi des administrations répétées d'EXOpro provoquent une accélération de la régénération et de la croissance musculaire, entraînant une augmentation significative de la masse musculaire avec un sauvetage fonctionnel sans aucune toxicité détectable au niveau des muscles des souris mdx. Notons le fait important suivant, le propeptide EXOpro a partiellement réhabilité la structure osseuse et favorisé la régénération osseuse chez les souris mdx. Ces résultats démontrent que l'ancrage aux exosomes a augmenté l'administration et la stabilité sérique du propeptide et a augmenté l'efficacité inhibitrice du propeptide myostatine fournissant ainsi une plate-forme de livraison pour une intervention à base de propeptide dans l'évolution de la pathologie DMD. Un schéma didactique, issu de l'article en référence, résume l'allure générale de la structure CD63 (EXOpro), comme cela est présenté ci-contre.

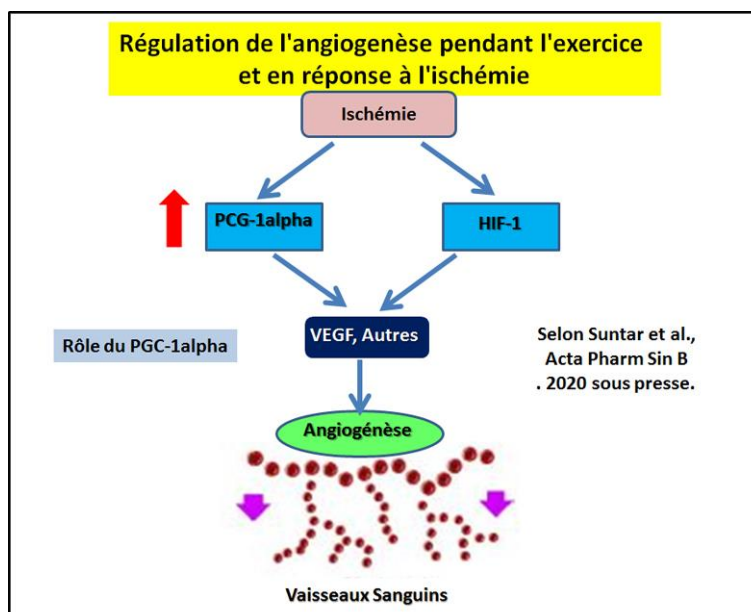
Couplage excitation-contraction normal dans les myocytes cardiaques.



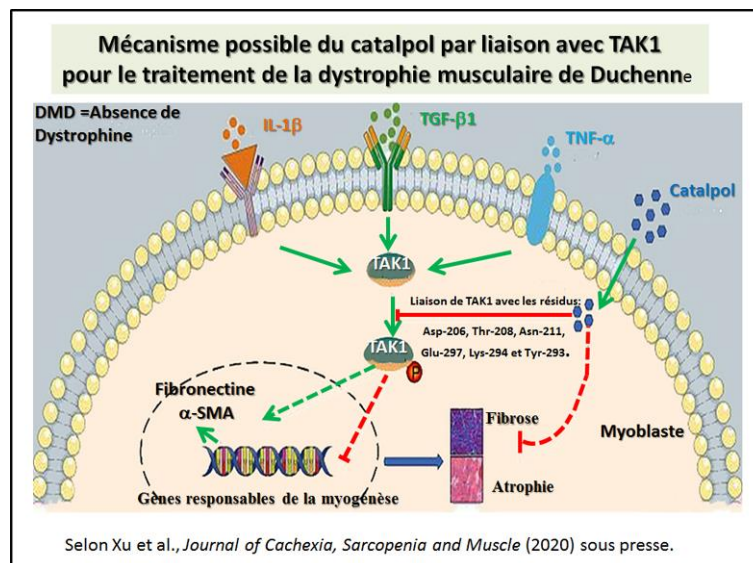
Cette analyse traite de ce qui est connu sur la base mécanique de [la perturbation des flux calciques observés au cours de la DCM, avec un accent sur la cardiomyopathie chez le patient DMD](#). De plus, une discussion porte sur les thérapies actuellement utilisées pour traiter la cardiomyopathie DMD, et passer en revue les stratégies thérapeutiques expérimentales ciblant les défauts observés des courants calciques au cours d'une DCM comme dans le cas de la cardiomyopathie du patient DMD. Ceci devrait permettre d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques en particulier dans le cas de la DMD avec cardiomyopathie. Une illustration didactique permet d'indiquer d'une part le couplage excitation-contraction normal dans les myocytes cardiaques. Il s'établit une dépolarisation membranaire qui va conduire à un petit afflux de calcium à travers le canal calcique de type L (LTCC / DHPR) (1), cette étape déclenche une plus grande libération de calcium du réticulum sarcoplasmique (SR) ce qui implique le récepteur de la ryanodine2 (RyR2) (2). Alors le calcium peut se lier ensuite aux myofilaments, ce qui permet de déclencher la contraction des myocytes proprement dite (3). Pendant la phase de relaxation, l'étape suivante est une recapture du calcium obtenue en pompant le calcium du cytoplasme vers le SR ce qui implique l'intervention du canal Serca2a ou de l'échangeur $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ (NCX) (4). Le phospholamban est présent pour réguler négativement l'activité du canal Serca2a. La signalisation β -adrénergique conduit à la phosphorylation du phospholamban (PLN) et il y a alors dissociation de Serca2a, augmentant le taux de recapture du calcium dans le SR. Dans le cas d'une physiologie normale l'étirement musculaire conduit à la production de NADPH oxydase 2 (NOX-2) et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui augmente l'entrée de calcium par les canaux activés par étirement (SAC). La dystrophine sert alors à stabiliser la sarcolemme pendant le stress répété de la contraction et de la relaxation des myocytes.



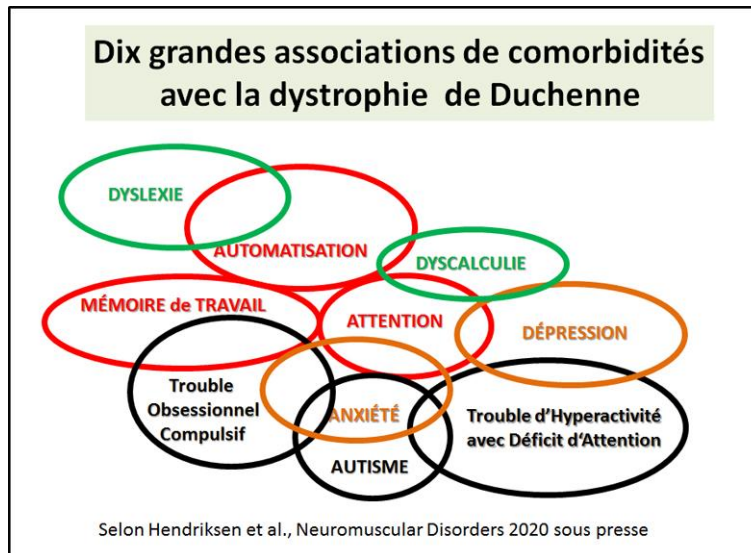
Cette nouvelle analyse permet de mettre en évidence que [la cascade de signalisation Nox4 – RyR1 – Nox2 présente des régulateurs de signalisation relative](#) à de micro-domaines dans le muscle squelettique. Un schéma simplifié issu de l'article en référence montre un modèle de la cascade d'interactions ROS / Calcium qui se produit dans le micro-domaine triadique du muscle squelettique. Dans la zone 1. le complexe Nox4 ROS contribue à une augmentation de la nitrosylation S du RyR1, entraînant une augmentation de la fuite de Calcium du RyR1 dans l'espace de jonction. Dans la zone 2. Une augmentation du Calcium dans l'espace de jonction en raison de la fuite de RyR1 le Calcium favorise l'activation et la production accrues du complexe entre Nox2 et ROS. Dans la zone 3 un afflux accru de Calcium depuis l'espace extracellulaire contribue également à l'activation de Nox2 et la production de ROS. Dans la zone 4 une augmentation du Calcium dans le cytoplasme en vrac et dans l'espace jonctionnel, en plus de l'augmentation du complexe entre ROS et Nox2 entraîne des altérations de l'autophagie, de la dégradation des protéines et d'autres fonctions cellulaires qui contribuent à la pathologie observée dans le muscle squelettique dystrophique.



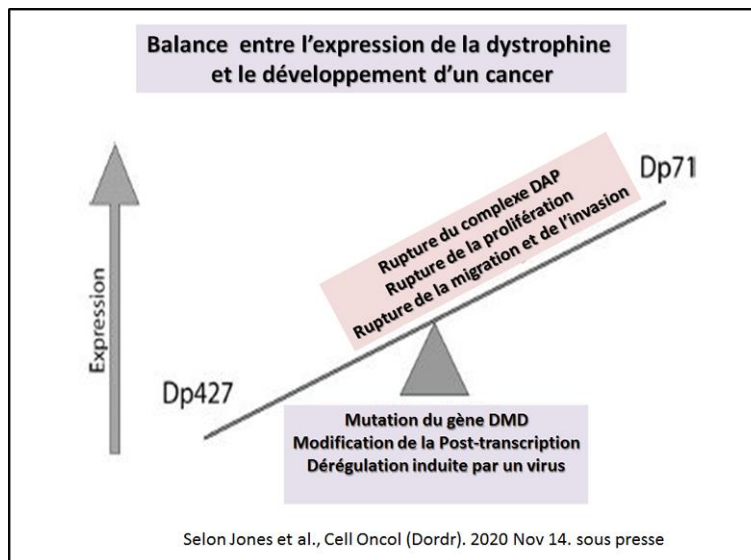
Cette nouvelle étude porte sur une meilleure définition du produit naturel, comme la PGC-1 de type alpha et son action en relation avec la dystrophie musculaire de Duchenne. De cette étude il est déduit en particulier un modèle spéculatif du [rôle du PGC-1alpha dans la régulation de l'angiogenèse pendant l'exercice et en réponse à l'ischémie](#) comme cela est illustré dans le diagramme issu de l'article en référence et présenté ci-contre. Les implications dans le cas de l'absence en dystrophine sont résumées dans la suite de cette étude (voir référence incluse).



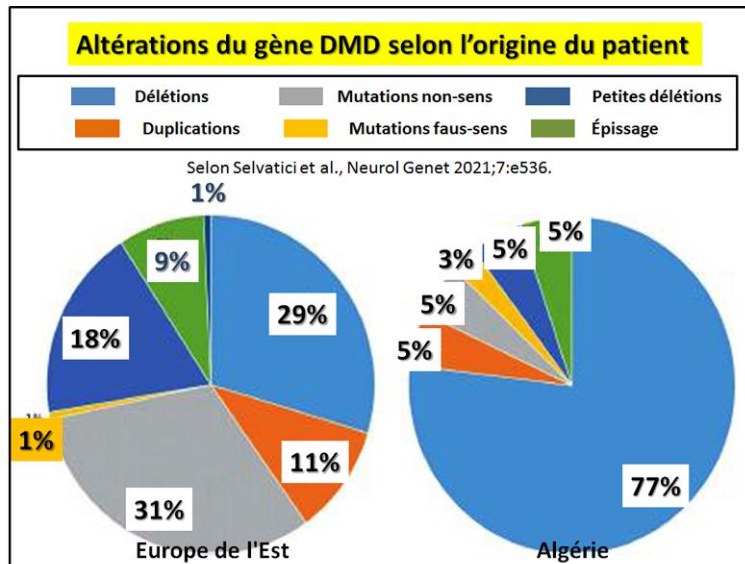
Ce nouveau travail met [en évidence un effet thérapeutique potentiel](#) du [catalpol](#) dans la **dystrophie musculaire de Duchenne révélé par la liaison avec TAK1**. Il est connu que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie musculaire progressive causée par la perte de dystrophine, qui entraîne une inflammation, une fibrose et l'inhibition de la différenciation des myoblastes dans le muscle squelettique. Issu de l'article en référence, il est présenté en français un diagramme schématisant le mécanisme possible **du catalpol** pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne par liaison avec TAK1 dans le muscle squelettique. Le TGF- β 1, l'IL-1 β et le TNF- α sont sécrétés par les macrophages dans le muscle dystrophique, ce qui entraîne la phosphorylation de TAK1. Une phosphorylation de TAK1 aggrave la fibrose musculaire et la dégénérescence musculaire dans la DMD. **Le catalpol améliore** la fonction musculaire dystrophique par liaison compétitive avec TAK1 ce qui permet d'éviter la sur-phosphorylation de TAK1, et va donc entraîner par la suite une réduction de la fibrose et une amélioration de la différenciation des myoblastes. De plus, dans ce travail il est déterminé que la position de liaison de TAK1 serait avec les résidus Asp-206, Thr-208, Asn-211, Glu-297, Lys-294 et Tyr-293.



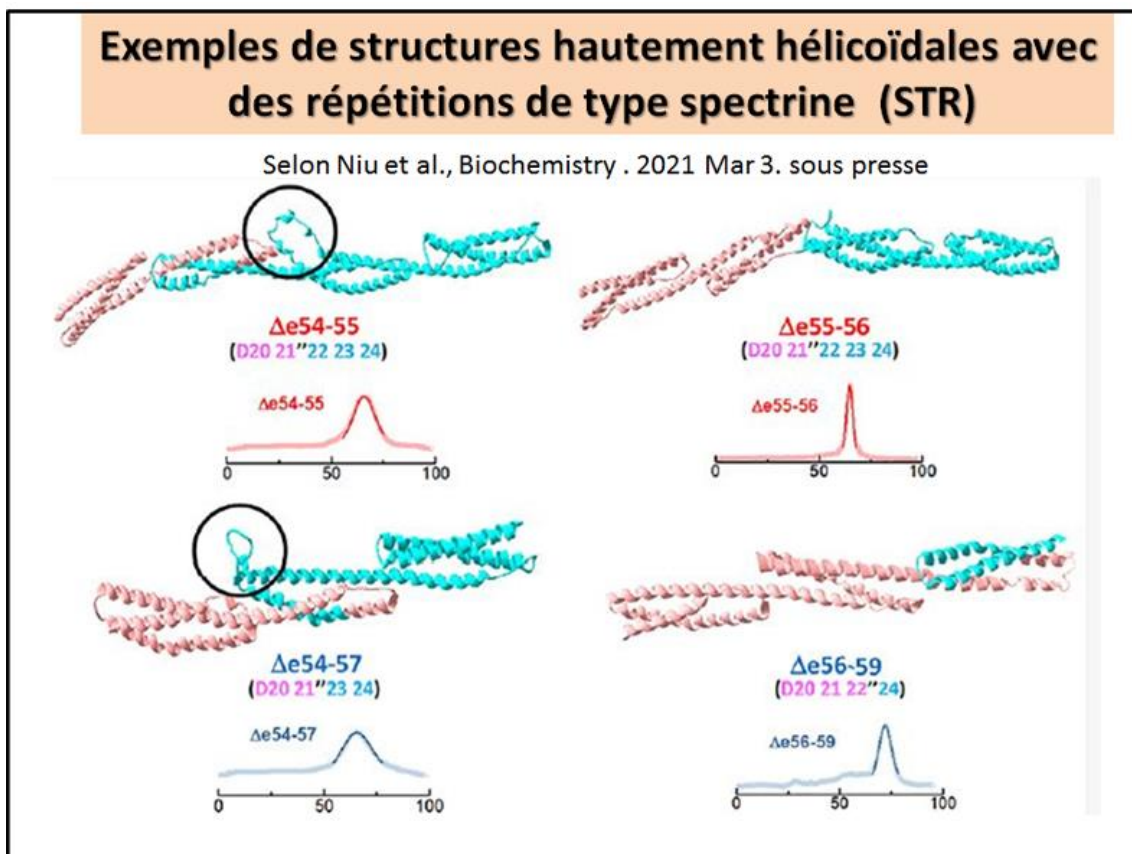
Ce rapport [concerne le 249ème atelier international ENM](#). Il rapporte des informations sur le rôle de la dystrophine cérébrale dans la dystrophie musculaire avec de larges détails et références sur les implications pour les soins cliniques et la recherche translationnelle. Une illustration résume dans l'article en référence les dix grandes associations de comorbidités avec la dystrophie de Duchenne (DMD). Dix domaines d'intérêt, répartis en quatre domaines colorés. Domaine d'apprentissage noir; domaine neurocognitif vert; domaine neuropsychiatrique rouge; et émotionnel; Orange.



Le gène de [la dystrophie musculaire de Duchenne et le cancer](#). La DMD est un gros gène avec 79 exons qui code pour la dystrophine, une protéine musculaire essentielle. L'utilisation de promoteurs alternatifs entraîne la production de plusieurs produits protéiques de dystrophine supplémentaires dont les rôles vont au-delà du muscle squelettique. Un modèle est proposé pour le processus selon lequel le développement d'un Cancer serait induit par la DMD. Il est fait l'hypothèse d'un équilibre entre les formes Dp427 et Dp71, des produits géniques qui influencent la progression de la maladie vers une néoplasie complète. Le gène DMD modifié altère les niveaux de produit ont des effets sur les signes distinctifs du cancer, tels que la prolifération et l'invasion, et cela va perturber le complexe protéique associé (DAPC) à la dystrophine. Un schéma de synthèse présent dans l'article original est rapporté ci-contre.



Le **diagnostic génétique** et l'identification des mutations sont désormais largement développés pour les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD) et Becker, qui sont dues à des mutations génétiques de la dystrophine (DMD). Cela permet diverses approches que ce soit pour la prévention des maladies ou pour programmer des thérapies personnalisées. Un schéma général donne un résumé sur le [paysage de génotype DMD liés à l'ethnicité dans les pays européens et non européens](#). Un tel schéma issu de l'article en référence est présenté ci-contre.

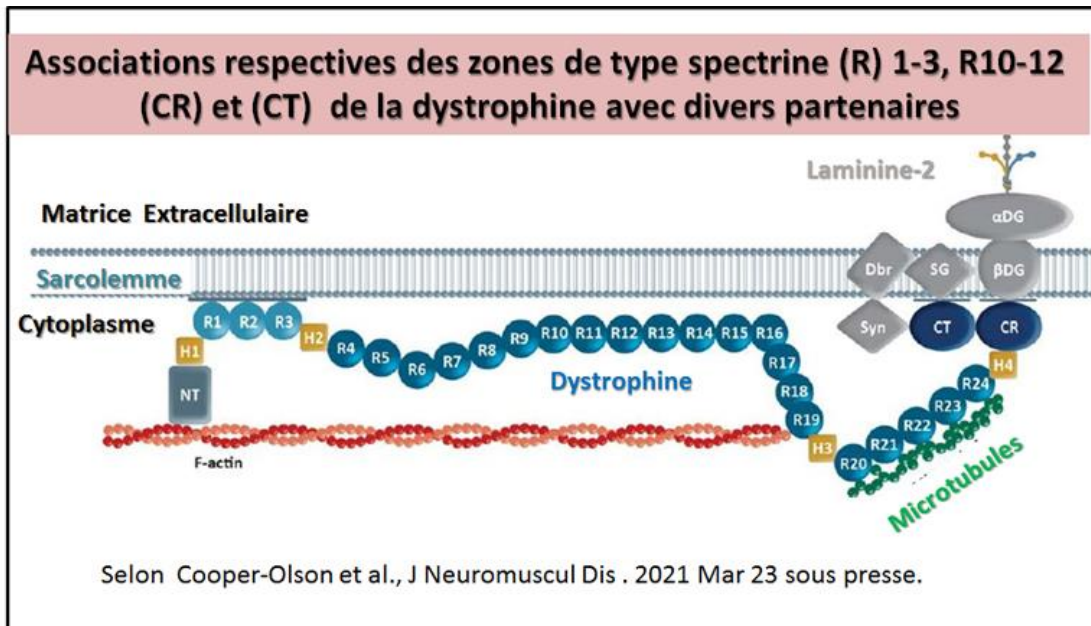


En 2021, une nouvelle étude permet de mieux comprendre [les perturbations structurelles des modifications induite par un saut d'exon dans diverses régions r de la dystrophine](#). Il est connu que le saut d'exon est une thérapie modificatrice d'un gène dans laquelle des analogues d'oligonucléotides masquent des exons spécifiques, les éliminant ainsi de la réalisation de de l'ARNm mature correspondant, et ainsi de la protéine apparentée. Cette étude a pour objectif principal de mieux comprendre le rôle du saut d'exon dans le processus de la restauration de l'expression des protéines par correction du cadre de lecture. Cependant, la protéine exprimée thérapeutiquement manque à la fois la région du défaut génétique sous-jacent et l'exon thérapeutiquement ignoré. La façon dont l'élimination d'une région du milieu d'une protéine affecte sa structure et sa fonction n'est pas claire. De nombreuses suppressions sous-jacentes différentes sont connues, et le saut d'exon peut être appliqué de nombreuses manières, dans certains cas de différentes manières au même défaut. Ceux-ci varient dans leur degré de perturbation grave, avec des conséquences cliniques possibles. Dans cette étude, Il est précisément étudié un panel systématique et complet de modifications d'exons dans une région de la dystrophine. Cela permet d'identifier pour la première fois les modifications d'exons qui sont peu perturbées et semblent garder la stabilité structurelle similaire à celle de la protéine de type sauvage. Il est ainsi indiqué les facteurs qui semblent être corrélés avec le degré de perturbation induit. Toutes les protéines ont montré des spectres CD avec deux pics à -222 et -208 nm, comme le montre la figure présentée ci-contre, ce qui est cohérent avec une structure hautement hélicoïdale avec des motifs constitués par des répétitions de type spectrine (STR-motifs ==spectrin-type repeat). La région N-terminale avant le site d'édition est en rose, et la région C-terminale après le site est en bleu. La structure STR dans le même schéma de coloration est également indiquée sous le nom de chaque modification.

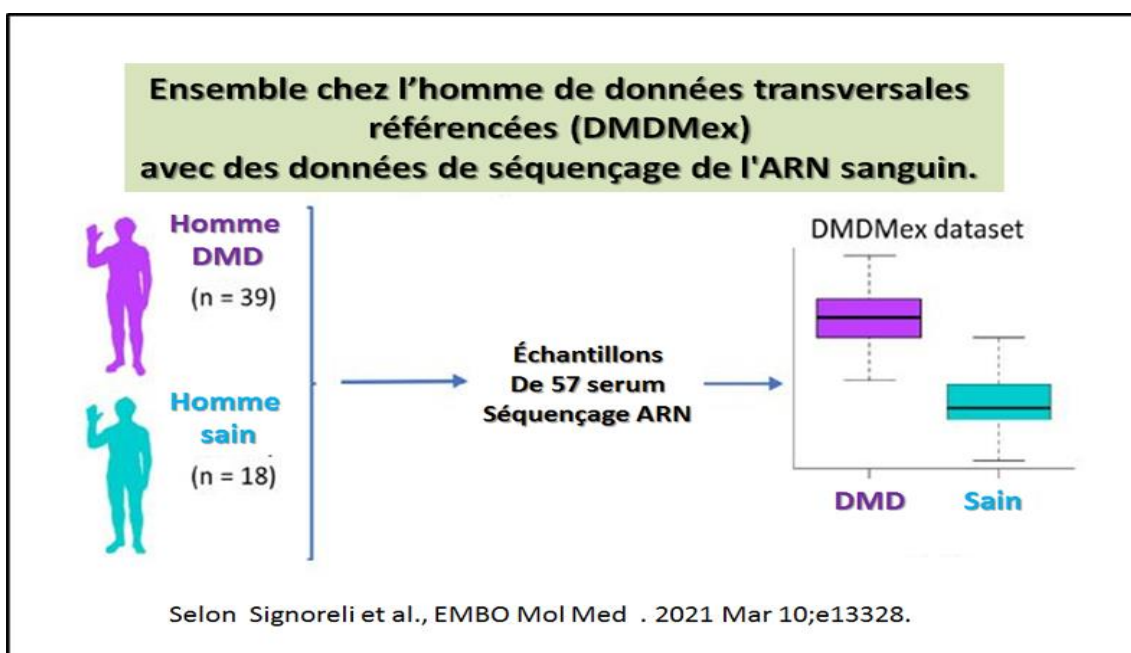
On trouvera en particulier une mise à jour de toutes les [corrections moléculaires de la dystrophie musculaire de Duchenne actuellement répertoriées](#) pour **programmer une potentielle modulation d'épissage et une édition d'un gène réparateur** potentiellement thérapeutique pour cette pathologie.

De même ce travail présente sous [une forme complète et récente toutes les modifications épigénétiques susceptible](#) de conduire à **programmer une régénération musculaire et une stratégie pour ralentir la progression** de la dystrophie musculaire de Duchenne.

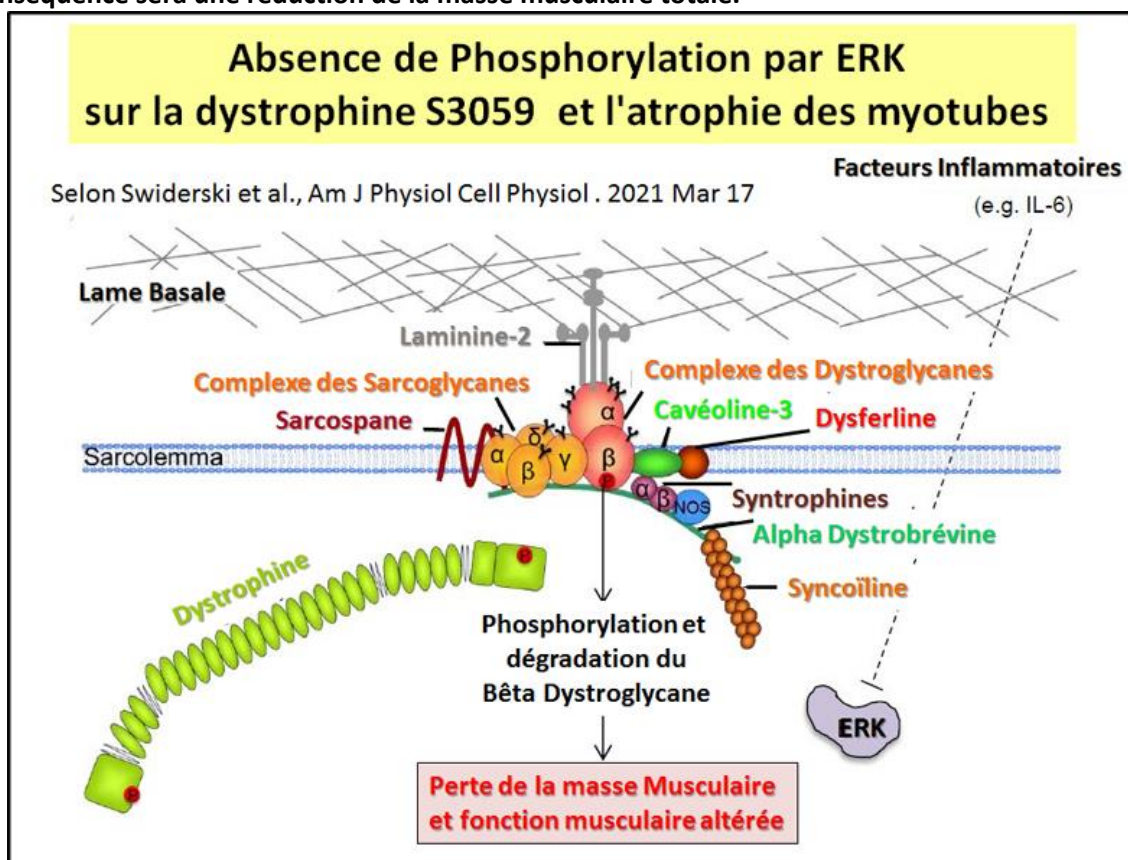
Cette nouvelle étude présente une évaluation des propriétés [de liaison aux lipides des domaines de répétition de type spectrine de la dystrophine recombinante R1-3](#). Le gène de la micro-dystrophine recombinante est conçu pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) en conservant les domaines de la dystrophine censés jouer des rôles fonctionnels clés tout en adaptant la capacité d'encapsidation des vecteurs viraux adéno-associés. . Cette analyse permet de proposer un modèle d'interaction entre dystrophine et sarcolemme (illustration ci-contre) . La liaison au sarcolemme est essentielle pour que la dystrophine protège le muscle des blessures induites par la contraction, et des preuves in vivo suggèrent que la dystrophine contient quatre domaines de liaison à la membrane. Cela inclus **les régions correspondants aux répétitions de type spectrine (R) 1-3, R10-12 mais aussi le domaine riche en cystéine (CR); et la zone dite du carboxyle-terminus (CT)** avec une association spécifique pour le filament d'actine mais également de microtubuline.



Une approche récente permet de définir [le profilage du transcriptome à partir du sang périphérique](#) ce qui offre la possibilité de surveiller la progression de la maladie chez les souris mais également les patients dystrophiques. Le traitement avec deux médicaments antisens hébergeant différents niveaux de récupération de la dystrophine a permis d'identifier des gènes associés à l'innocuité et à l'efficacité. Les résultats présentés prouvent que le séquençage de l'ARN sanguin peut servir d'outil pour évaluer la progression de la maladie chez les dystrophiques 18 sujets sains et 39 patients DMD. Ces résultats sont effectués au sein du laboratoire SMDM (Sociedad Mexicana de la Distrofia Muscular A.C INR-LGII, Ciudad de Mexico, Mexico). Cela a abouti à la collecte d'un ensemble de données transversales référencées (DMDMex) avec des données de séquençage de l'ARN sanguin. Une illustration résume chez l'homme la pertinence des résultats obtenus comme cela est présenté ci-contre.



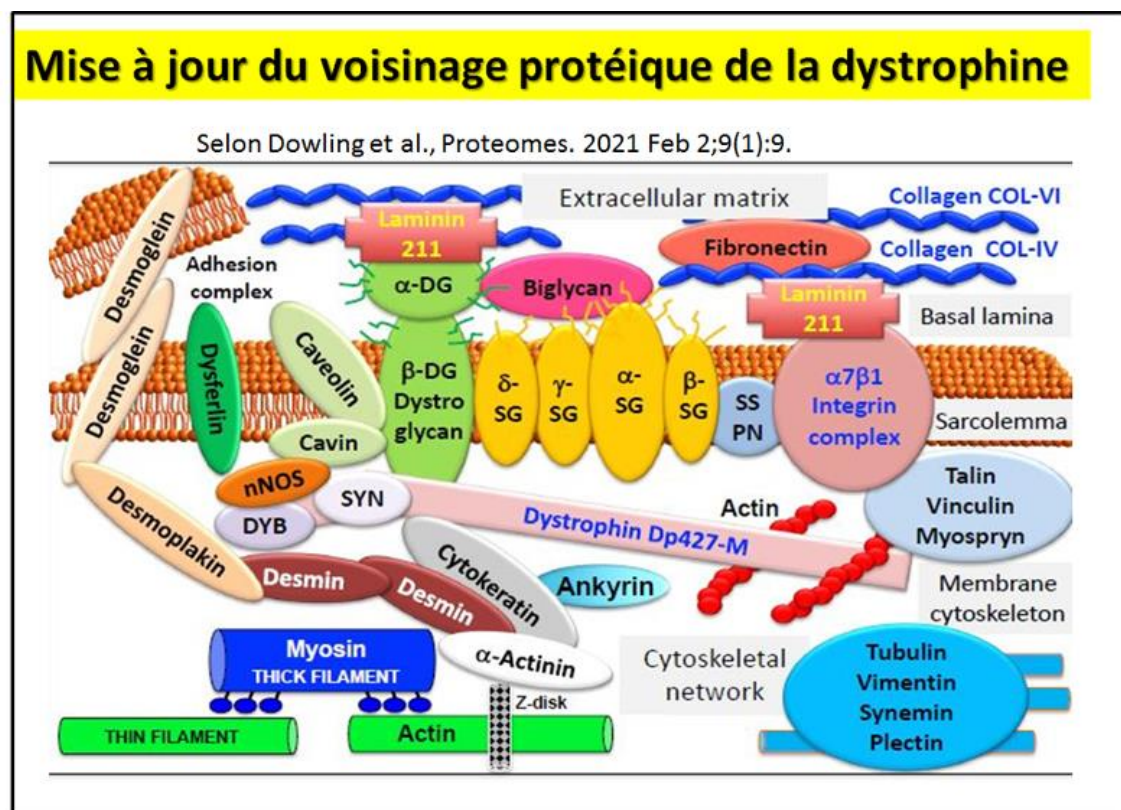
Une analyse précise est présentée dans ce travail sur [la phosphorylation de ERK et la dystrophine S3059](#) qui protègent contre l'atrophie des myotubes C2C12 associée à l'inflammation. La phosphorylation de la dystrophine sérine 3059 (S3059) améliore l'interaction entre la dystrophine et le bêta-dystroglycane. Les interventions qui augmentent la phosphorylation de la dystrophine S3059 pour favoriser une liaison plus forte de la dystrophine au bêta-dystroglycane peuvent avoir une importance vitale. Un mécanisme est proposé et cette illustration résume le processus par lequel la phosphorylation de la dystrophine S3059 protège contre la fonte musculaire induite par l'inflammation. Dans le muscle sain, la phosphorylation de la dystrophine S3059 est potentiellement médiée par l'ERK phosphorylée. La **phosphorylation de S3059 améliore l'interaction entre la dystrophine et le β -dystroglycane** pour augmenter la stabilité du DGC au niveau du sarcolemme et permet l'activation des voies de signalisation en aval du domaine CT de la dystrophine. **L'ensemble va permettre de maintenir stable la masse musculaire.** En présence de certains facteurs inflammatoires il est illustré ci-contre que les voies de signalisation encore à déterminer, **réduisent la phosphorylation de ERK, il y a alors détachement de la dystrophine du bêta dystroglycane et la conséquence sera une réduction de la masse musculaire totale.**



Il est question ici de résumer de nos jours [l'ensemble des thérapie combinée multi-médicaments axée sur les biomarqueurs](#) et essai de réutilisation chez des souris mdx **dont les muscles sont déficients en dystrophine**. En résumé, la dystrophie musculaire de Duchenne est initiée par un déficit en dystrophine, mais les voies physiopathologiques en aval telles que l'instabilité de la membrane, l'activation du NF κ B, le dysfonctionnement mitochondrial et l'induction des voies de fibrose TGF β sont censées entraîner le handicap. (pour en savoir plus consulter les nombreux tableau inclus dans l'article en référence).

Cette revue présente sous une forme de mise à jour toutes les découvertes réalisées autour du Professeur Giovanni Nigro et l'école de Naples. C'est une [contribution historique à la connaissance de l'implication cardiaque dans les dystrophies musculaires de Duchenne / Becker](#).

Dans cette revue «bilan actualisé» largement illustrée il est défini que [la dystrophine représente comme un nœud en tant qu'intégrateur de l'organisation du cytosquelette, de la transmission de force latérale, de la stabilité des fibres et de la signalisation cellulaire dans le muscle squelettique.](#) En effet ce fut la caractérisation bioanalytique systématique du produit protéique du gène DMD, défectueux dans le trouble pédiatrique de la dystrophie musculaire de Duchenne, qui a conduit à la découverte de la protéine membranaire cytosquelettique dystrophine. La combinaison de l'extraction tissulaire optimisée, du fractionnement subcellulaire, des stratégies avancées de co-purification des protéines, de l'immunoprécipitation, de la chromatographie liquide et de l'électrophorèse sur gel bidimensionnelle avec la protéomique moderne basée sur la spectrométrie de masse a confirmé la composition du complexe de dystrophine de base au niveau de la membrane du sarcolemme. Surtout, ces enquêtes biochimiques et spectrométriques de masse ont identifié des membres supplémentaires du réseau plus large de la dystrophine, notamment le biglycane, la cavine, la synémine, la desmogléine, la tubuline, la plakoglobine, la cytokératine et une variété de protéines de signalisation et de canaux ioniques, **en tant qu'intégrateur de l'organisation du cytosquelette, de la transmission de force latérale, de la stabilité des fibres et de la signalisation cellulaire dans le muscle squelettique.**



Cette nouvelle étude apporte des données supplémentaires sur les [Technologies CRISPR pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'usage de la technique CRISPR / Cas peut être utilisé pour réparer de manière permanente le gène DMD muté, conduisant à l'expression de la protéine codée, la dystrophine, dans des systèmes allant des cellules dérivées de patients DMD aux modèles animaux de DMD. Cependant, le développement d'approches thérapeutiques et de méthodes d'administration plus efficaces reste un défi majeur pour la DMD. Ici, **cette revue récapitule diverses stratégies thérapeutiques qui utilisent**

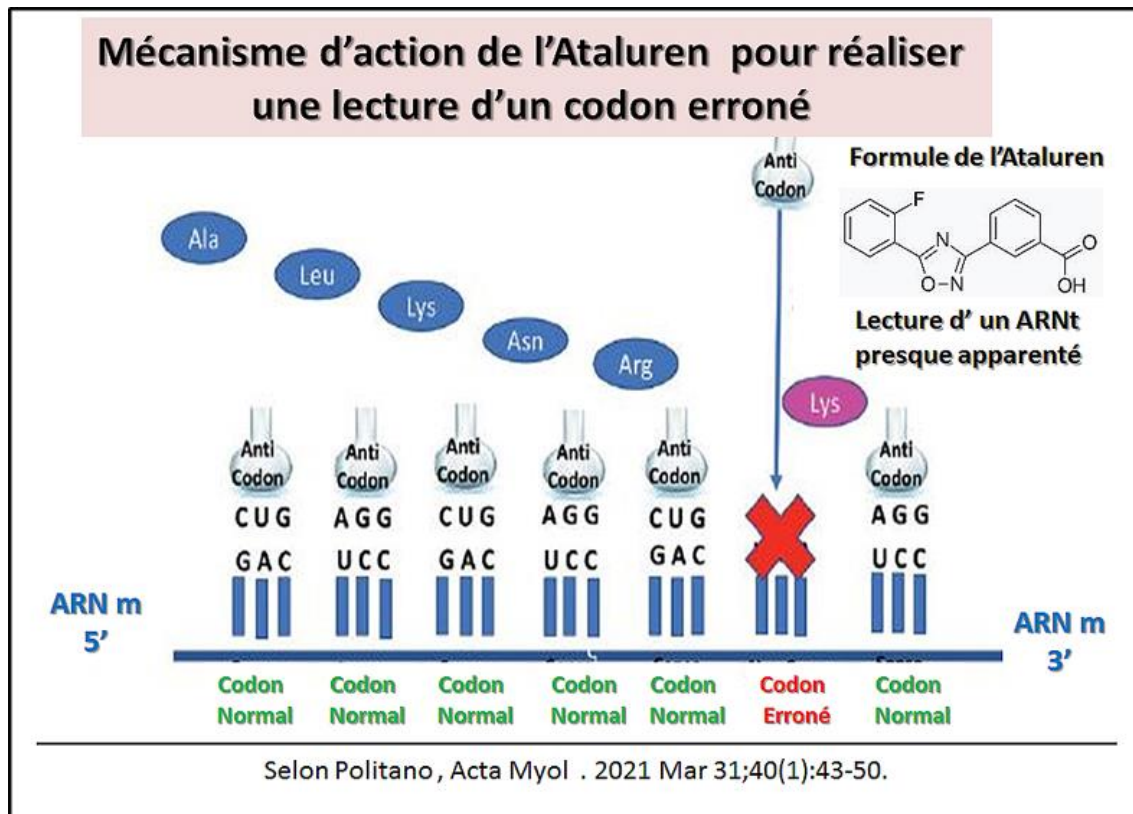
CRISPR / Cas pour corriger ou contourner les mutations DMD et discuter de leur potentiel thérapeutique, ainsi que des obstacles qui attendent les chercheurs dans ce domaine.

Ce travail original complète les études précédente sur [l'activation pharmacologique de SERCA ce qui va améliorer les phénotypes dystrophiques chez les souris mdx déficientes en dystrophine](#). Il est connu que la Sarco / réticulum endoplasmique Ca^{2+} -ATPase (SERCA) absorbe le Ca^{2+} cytosolique dans le réticulum sarcoplasmique (SR), mais son activité est diminuée dans le muscle dystrophique. Ici, il se trouve démontré **qu'un activateur allostérique de SERCA, le CDN1163, améliore** les phénotypes dystrophiques chez les souris mdx déficientes en dystrophine. L'administration du CDN1163 a empêché les dommages musculaires induits par l'exercice et a restauré la fonction mitochondriale. De plus, le traitement avec le CDN1163 pendant sept semaines a amélioré la force musculaire et réduit la dégénérescence musculaire et la fibrose chez les souris mdx. Ces résultats fournissent des preuves précliniques de preuve de concept que l'activation pharmacologique de SERCA pourrait être une stratégie thérapeutique prometteuse pour la DMD. De plus, **le CDN1163 a amélioré de manière surprenante la force musculaire chez les souris de type sauvage**, ce qui peut ouvrir la voie au traitement de la dysfonction musculaire.

Cette étude porte sur une [analyse histologique du muscle tibialis antérieur de la souris DMDmdx4Cv âgée de 1 à 24 mois](#). Le modèle de souris MDX-C57 / B6 ne montre pas les signes cliniques de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), bien qu'il présente les caractéristiques de la régénération musculaire et des altérations permanentes de la fonction musculaire. La souche DMDmdx4Cv présente très peu de myofibres révertantes positives pour la dystrophine, ce qui rend ce modèle adapté aux études sur les thérapies géniques et cellulaires. Le nombre de cellules satellites par myofibre ne variait pas dans le muscle de la souris de type sauvage (WT) alors qu'il restait élevé dans un muscle de souris DMD mdx4Cv et cela commence à diminuer de manière significative à 12 mois et 24 mois. La taille des myofibres n'était pas différente entre un animal sauvage WT et une souris DMD mdx4Cv sauf à 24 mois, quand elle a fortement diminué dans un muscle DMD mdx4Cv. La nécrose et le dépôt lipidique étaient rares pour un muscle DMD mdx4Cv. La fibrose n'a pas augmenté avec l'âge dans un muscle DMD mdx4Cv et était plus élevée que dans le cas d'un animal WT âgé de 6 à 12 mois. En conclusion, dans l'ensemble, les résultats montrent une forte diminution de la taille de la myofibre à 24 mois, et une capillarisation accrue jusqu'à 6 mois chez l'animal DMD mdx4Cv par rapport à l'animal de type WT. Ainsi, **une souris DMD mdx4Cv récapitule mal les caractéristiques histologiques d'un sujet humain DMD** et son utilisation doit tenir compte de l'âge des animaux en fonction du but de l'enquête.

Il est présenté ici les [divers aspects thérapeutiques de la signalisation cellulaire et de la communication en relation avec la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette sévérité phénotypique est due à des mutations dans le gène DMD, qui se traduisent par l'absence de protéine dystrophine fonctionnelle. Au départ, on pensait que la dystrophine était un transducteur de force. Dans cette revue, il est proposé une perspective plus large en considérant une DMD comme une maladie qui affecte les myofibres et les cellules souches musculaires (satellites), ainsi qu'un trouble dans lequel se produit une communication abrogée entre différents types de cellules. Il est proposé qu'en adoptant cette vision systémique, il est possible d'obtenir des traitements sûrs et holistiques qui peuvent restaurer une transmission de signal correcte et une expression du gène DMD dans les tissus malades.

Cette étude concerne une [approche de lecture pour "enjamber" les mutations pour fournir une stratégie thérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\)](#). Les dystrophinopathies sont des affections alléliques causées par des délétions, des duplications et des mutations ponctuelles dans le gène DMD, situé sur le chromosome X (Xp21.2). La lecture dite «RT» (= Read-Through) des mutations non-sens, grâce à sa capacité à contourner le codon stop prématuré et à agir sur pratiquement n'importe quelle région du gène de la dystrophine, indépendamment de l'emplacement où réside la mutation, est l'une de ces approches prometteuses. Cette revue non systématique montre les différentes étapes qui, passant de la levure à l'homme, ont permis d'utiliser cette approche innovante et performante pour traiter des maladies graves comme la dystrophie musculaire de Duchenne.



Ce travail présente [une possibilité de correction efficace des mutations de la dystrophie musculaire de Duchenne par SpCas9 et double ARNg](#). Sur la base de ce résultat de réparation prédictive, une délétion efficace dans le cadre d'une partie de l'exon 51 de la DMD a été obtenue dans des cellules HEK293T avec des plasmides exprimant SpCas9 et des ARNg doubles. Plus important encore, il est possible de corriger une mutation avec décalage du cadre de lecture dans les fibroblastes DMD humains (exon45del) avec des ribonucléoprotéines SpCas9-et double ARNg. Les fibroblastes DMD édités ont été transdifférenciés en myotubes par surexpression à médiation lentivirale d'un facteur de transcription MYOD humain. La restauration de l'expression de la DMD aux niveaux d'ARNm et de protéine a été confirmée dans les myotubes induits. Avec un développement ultérieur, la combinaison de fibroblastes de patients DMD corrigés par SpCas9- et double ARNg et de transdifférenciation peut fournir une stratégie thérapeutique valable pour traiter la DMD.

Cette analyse concerne de [nouvelles approches thérapeutiques de la dystrophie musculaire de Duchenne par rapport à d'anciennes stratégies](#). Alors que la progression de la maladie est ralentie par l'utilisation de prednisone ou d'autres corticostéroïdes, il existe plusieurs autres piste thérapeutiques. **La thérapie de remplacement génique, qui est l'un des points focaux de cette revue, est apparue comme le traitement potentiel le plus prometteur de la DMD, bien que des stratégies alternatives basées sur l'ARN aient été employées pour les patients présentant des variantes pathogènes spécifiques.** Bien que des défis demeurent, bon nombre de ces nouvelles approches thérapeutiques sont prometteuses pour traiter cette maladie dévastatrice.

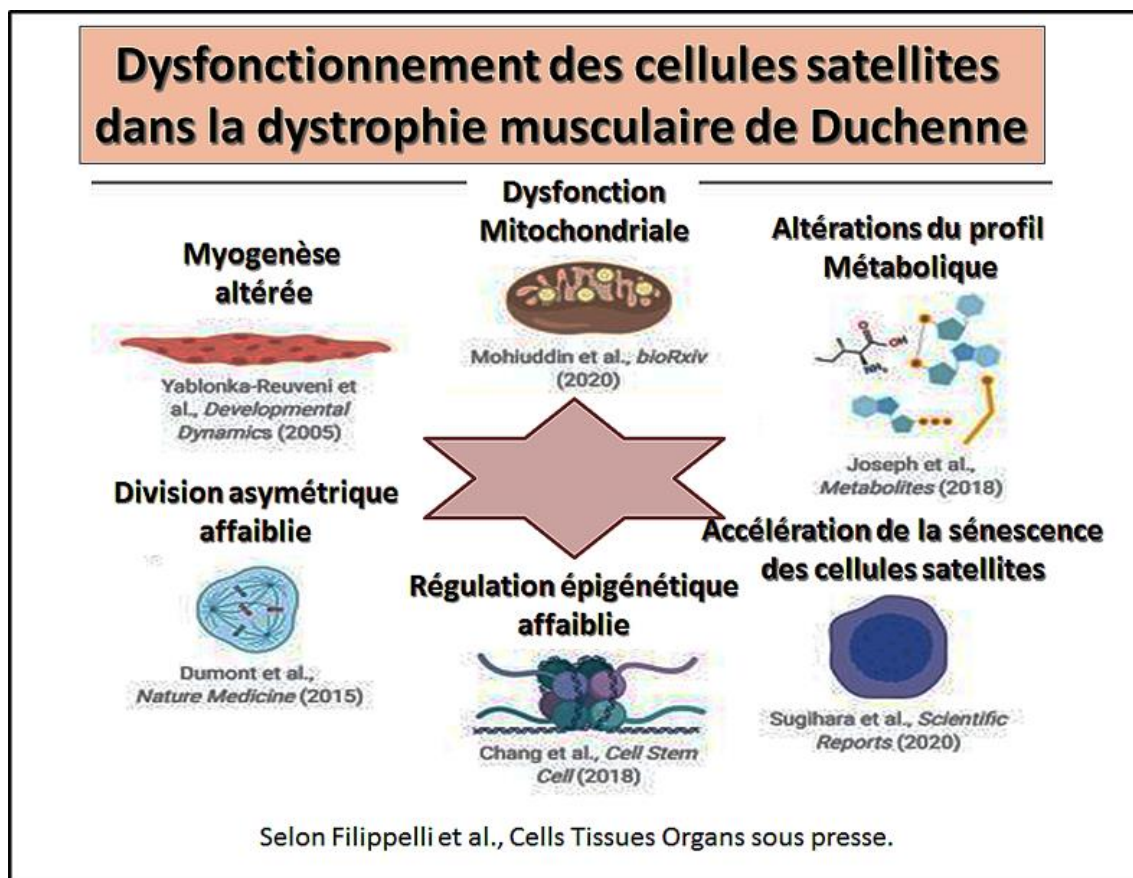
Cette étude rapporte les [études précliniques d'augmentation de la dose établissent une gamme thérapeutique pour le saut d'exon 2 DMD médié par l'U7snRNA](#). Il a ainsi selon ces études été développé une approche de saut d'exon U7snRNA basée sur un virus adéno-associé (AAV) dirigée vers l'exon 2, dont les duplications représentent 10% de toutes les mutations de duplication DMD. La suppression de l'exon 2 entraîne l'utilisation d'un site d'entrée interne au ribosome (IRES = ribosome entry site) de l'exon 5 qui permet la traduction commençant dans l'exon 6 d'une protéine de dystrophine hautement protectrice, offrant une large fenêtre thérapeutique pour le traitement. À la fois intramusculaire et systémique l'administration de ce vecteur sur le modèle de souris Dup2 entraîne une expression robuste de la dystrophine et **une correction des défauts physiologiques musculaires, permettant une augmentation de la dose pour établir un putatif dose efficace minimale pour un essai clinique humain.**

Le travail présenté ici porte sur la [mdistribution anormale du calcium dans la dystrophie musculaire de Duchenne, avec des détails sur le mécanismes et les thérapies potentielles](#). Des études émergentes ont suggéré que le ciblage des protéines et / ou mécanismes de gestion du calcium pourrait être une stratégie thérapeutique prometteuse pour la DMD. Ici, se trouve dans ce travail un aperçu mis à jour **des rôles mécanistes du sarcolemme, du réticulum sarcoplasmique / endoplasmique et des mitochondries dans l'élévation anormale et soutenue des niveaux de calcium intracellulaire (Ca²⁺ i)** et leurs implication dans la pathogenèse de la DMD. La discussion indique également les approches actuelles visant à **restaurer l'homéostasie du calcium en tant que thérapies potentielles pour la DMD.** (Voir en particulier le schéma chez le DMD de **la mitochondrie altérée dans sa fonction**).

Cette étude rapporte un [cas particulier d'une nouvelle suppression du gène de la dystrophine](#) chez un patient **sans symptômes musculaires**. Pour identifier de petites mutations chez les patients MLPA-négatifs, un séquençage de nouvelle génération (NGS) a été effectué. L'analyse des séquences a révélé une nouvelle délétion dans le cadre (c.1049_1051delAAG). Cela a identifié que l'étiologie de la cardiomyopathie du patient était atteinte d'un dystrophie musculaire (DM). Dans ce cas, méthodologie de séquençage d'ADN ; **la technique NGS a révélé des délétions non signalées du gène DMD**, de manière surprenante chez l'homme avec une légère élévation transitoire de la CK (créatine Kinase) et sans symptômes liés aux muscles. Par conséquent, l'évaluation clinique ne doit pas se limiter à l'examen cardiaque, car les cardiomyopathies représentent une interface difficile entre la cardiologie et de nombreux autres troubles. À l'ère de la médecine de précision, un travail diagnostique détaillé, y compris des tests génétiques basés sur le séquençage dit NGS, est essentiel pour un diagnostic précis, une estimation pronostique et un traitement personnalisé.

La revue indiquée en référence donne une solution pour [renforcer les cellules souches musculaires en vue d'un traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Dans l'ensemble, les résultats

présentés ici indiquent que les cellules souches musculaires DMD sont dysfonctionnelles et ont un potentiel de régénération altéré. Bien que les progrès récents en matière de vecteurs adéno-associés et de mécanismes à médiation oligonucléotidique antisens pour la thérapie génique se soient révélés prometteurs sur le plan clinique, les stratégies thérapeutiques actuelles pour la dystrophie musculaire ne ciblent pas efficacement les cellules souches musculaires et ne traitent pas les déficiences de la fonction des cellules souches musculaires. Ici, la discussion porte sur les mérites de **la restauration de la fonction des cellules souches musculaires endogènes dans le muscle en dégénérescence** en tant que stratégie de médecine régénérative viable pour atténuer la DMD. Une illustration issue de l'article en référence résume les diverses dysfonctions répertoriées au niveau des cellules souche chez le patient Duchenne comme indiqué dans le schéma ci-contre.



Dans ce travail il est analysé la [dysrégulation comme dépendant de l'âge de la vascularisation musculaire et de la récupération du flux sanguin après ischémie des membres postérieurs chez la souris MDX](#) comme **modèle animal de la dystrophie musculaire de Duchenne**. Ainsi il apparait que la récupération de perfusion entravée après une ischémie des membres postérieurs (HLI) était associée à une réponse inflammatoire et régénérative émoussée ce qui était évident chez les souris dystrophiques âgées de 12 semaines. Par conséquent, ces résultats renforcent l'hypothèse d'un dysfonctionnement angiogénique dépendant de l'âge chez les souris dystrophiques. En conclusion, **ce travail suggère que les souris mdx plus âgées constituent un modèle approprié pour les études précliniques évaluant l'efficacité des thérapies vasculaires visant à la restauration de l'angiogenèse fonctionnelle** pour atténuer la gravité de la DMD.

Selon cette analyse il existe bien [des substrats neuronaux qui représentent des profils neuropsychologiques pour la dystrophynopathie](#). C'est une étude pilote de l'imagerie par

tractographie de diffusion. Malgré la limitation de la taille de l'échantillon, les résultats présentés soutiennent **l'hypothèse de l'implication d'une boucle cérébelleuse-thalamo-corticale pour le profil neuropsychologique de la DMD**, comme le tractus cérébelleux-thalamique (CTT) et le Cortico-Ponto-Le tractus cérébelleux (CPCT) qui est impliqué dans le réseau et les structures cérébrales associées sont connues pour être impliquées dans les fonctions exécutives. Ces résultats suggèrent que la connectivité modifiée de la substance blanche (MW) et l'organisation réduite des fibres dans les tractus cérébelleux, probablement en raison du manque de dystrophine dans le cerveau, peuvent rendre moins efficaces certaines fonctions neuropsychologiques chez les enfants atteints de dystrophinopathies. L'étude multicentrique plus large pourrait aider à mieux établir le rôle de la connectivité cérébelleuse dans le profil neuropsychologique des dystrophinopathies, **en identifiant d'éventuels nouveaux biomarqueurs diagnostiques et pronostiques.**

L'analyse protéomique permet d'[identifier les principales différences dans les interactomes cardiaques de la dystrophine](#) et **de la micro-dystrophine**. Cette étude fournit la première analyse comparative de complexes protéiques purifiés assemblés in vivo par une dystrophine pleine longueur et une construction de micro-dystrophine thérapeutique. Cela a révélé des perturbations dans les protéines baptisées cavines et dans la signalisation ERK qui peuvent contribuer à la cardiomyopathie DMD. Ces nouvelles connaissances sont importantes pour les efforts continus de prévention et de traitement des maladies cardiaques chez les patients atteints de DMD.

Le sujet de cette étude porte sur les préoccupations concernant les [implications thérapeutiques de la dystrophine à très bas niveau](#).

Une analyse matrilineaire [des mutations du gène DMD dans une cohorte multigénérationnelle du sud de l'Inde](#) à l'aide du séquençage de panel de gènes DMD. En conclusion de cette étude il est rapporté ici des observations sur le modèle d'hérédité des mutations du gène DMD dans des échantillons de matrilignage sur quatre générations. De plus, ces données suggèrent que le panel de gènes DMD qui a été conçu pour cette étude peut être couramment utilisé comme test génétique unique pour identifier toutes les variantes du gène DMD chez les patients DMD et les mères porteuses.

Il s'agit dans ce travail de [la conception adaptative bayésienne pour les essais cliniques sur la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'essai incorpore une augmentation du placebo en utilisant des données placebo provenant d'essais cliniques antérieurs. Une étude de simulation approfondie a été menée pour comprendre les caractéristiques de fonctionnement de l'essai. Cette conception d'essai a été sélectionnée pour le programme de réunion pilote de conception d'essais innovants complexes de la FDA des États-Unis et l'expérience de ce programme est résumée.

Le sujet de cette analyse concerne [la surexpression de STARS \(Striated Muscle activator of Rho signalisation\) chez la souris mdx améliore la capacité fonctionnelle musculaire et régule le cytosquelette d'actine et les voies de phosphorylation oxydative](#). Le criblage protéomique, suivi d'une analyse d'enrichissement des voies, a identifié que la surexpression de hSTARS (activateur du muscle strié humain de signalisation Rho) entraînait 31 protéines régulées à la hausse et 22 protéines régulées à la baisse appartenant aux voies du cytosquelette d'actine et de la phosphorylation oxydative (OXPHOS). Ces voies sont altérées dans le muscle dystrophique et régulent les processus vitaux pour la fonction musculaire. L'augmentation de la protéine STARS (Striated Muscle activator of Rho signalisation) dans le muscle

dystrophique améliore la production de force musculaire, potentiellement via une régulation synergique de la structure du cytosquelette et de la production d'énergie.

Selon ce travail il apparaît que de [faibles niveaux de dystrophine humaine empêchent le remodelage électrophysiologique et structurel cardiaque dans un modèle de souris de la dystrophie de Duchenne](#). Par conséquent l'étude présentée indique que le remodelage électrique cardiaque chez les souris nulles hDMDdel52 a précédé le développement d'altérations structurelles. Contrairement à hDMDdel52-nul, les souris hDMDdel52-low ont montré des caractéristiques électrophysiologiques et structurelles similaires aux souris hDMD, indiquant la prévention du phénotype DMD cardiaque par de faibles niveaux de dystrophine humaine. Ces résultats sont potentiellement pertinents pour le développement de stratégies thérapeutiques visant à restaurer l'expression de la dystrophine dans la DMD.

Cette analyse porte sur le [protocole de contraction musculaire volontaire et magnétiquement stimulée chez les hommes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Divers paramètres sont présentés comme la sécurité, la faisabilité, la fiabilité et la validité. L'ensemble des résultats indiquent que cela est un protocole de contractions volontaires maximales multiples (MVC) et de contractions stimulées, ces 2 types de contractions étaient faisables et sûres, 96% des participants ayant terminé le protocole avec <7% de diminution de la force sur l'une ou l'autre mesure pour les mâles DMD et témoins ($P \geq 0,074$). En discussion il apparaît que **les résultats de cette étude soutiennent que ce protocole est une méthode sûre, faisable, fiable et valide** pour mesurer la force et l'excitabilité des extenseurs du poignet chez les hommes atteints de DMD.

Cette analyse traite de [l'effet à long terme de la mini-dystrophine humaine chez les souris transgéniques mdx ce qui semble améliorer la fonction physiologique musculaire](#). La morphologie du muscle dystrophique exprimant le gène de la mini-dystrophine humaine a été améliorée et les noyaux centraux ont été réduits. L'intégrité de la membrane de la myofibre a été testée par le test de colorant bleu Evans. Une amélioration de la course sur un tapis roulant et de la force de préhension a été observée chez les souris transgéniques à 6 mois. La force tétanique et la force spécifique du muscle tibial antérieur (TA) étaient significativement augmentées aux âges de 6, 10 et 20 mois. La pseudohypertrophie n'a pas été trouvée améliorée dans le muscle TA à 10 et 20 mois par rapport au groupe de souris lignée C57 de type sauvage (WT). Cette étude a démontré que les effets à long terme de la mini-dystrophine humaine **amélioraient efficacement la pathologie et amélioraient les fonctions des muscles dystrophiques dans le modèle de souris transgénique DMD**.

Il est question dans cette étude de [la mécanique des muscles squelettiques déficients en dystrophine chez les très jeunes souris et des effets de l'âge](#). Par rapport aux témoins, 1) l'extensibilité et la compliance musculaires étaient plus élevées à la fois le long de la direction de la fibre et transversalement à la direction de la fibre chez les souris MDX et 2) le module élastique relâché était plus grand dans les diaphragmes déficients en dystrophine. En outre, le stress musculaire contractile isométrique a été réduit en présence et en l'absence de stress passif des fibres transversales. Il a été également examiné l'effet de l'âge sur les relations longueur-tension du diaphragme et le constat est que les muscles du diaphragme de souris MDX âgées de 9 mois étaient significativement moins souples et moins extensibles que ceux des muscles de très jeunes souris MDX. Ces données suggèrent que l'âge de la souris MDX est un déterminant de **la mécanique passive du diaphragme; au stade pré-fibrotique / pré-nécrotique, l'extensibilité et la compliance musculaires, ainsi que la viscoélasticité et la contractilité musculaire sont altérées**, conséquences de l'absence de dystrophine.

La perte d'expression de la [dystrophine dans le muscle squelettique est associée à la sénescence des macrophages et des cellules endothéliales comme le démontre l'étude en référence](#) Ici, en utilisant des souris C57-mdx (8 semaines) et D2-mdx (4 semaines et 8 semaines), deux modèles murins de DMD, il apparaît que des cellules présentant des marqueurs canoniques de la sénescence se trouvent dans le muscle squelettique. Les souris D2-mdx âgées de 8 semaines, qui présentent une pathologie musculaire sévère, avaient un plus grand nombre de cellules sénescents associées à des zones d'inflammation qui étaient principalement des macrophages Cdkn1a-positifs tandis que dans le muscle de souris C57-mdx, les populations sénescents étaient des cellules endothéliales et des macrophages localisés à myofibrilles nouvellement régénérées. Il est intéressant de noter que ce schéma était similaire au muscle de type sauvage (WT) blessé à la cardiotoxine (CTX) qui a connu une réponse sénescence transitoire. Le muscle dystrophique a démontré des régulations à la hausse significatives dans les gènes de la voie de la sénescence (Cdkn1a (p21), Cdkn2a (p16INK4A), Trp53 (p53)) qui étaient en corrélation avec la quantité de cellules positives pour SA-b-Gal. Ces résultats mettent en évidence **un rôle sous-exploré de la sénescence musculaire** pour les muscles dystrophiques murins.

Dans ce travail il est question de l'[édition de base précise et efficace in vivo chez la souris dystrophique adulte](#). Ici, cela concerne la modification de l'éditeur de base d'adénine ciblant le NG (iABE-NGA) pour surmonter ces défis et pour démontrer la grande efficacité d'éditer avec précision une mutation de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez la souris adulte. L'administration systémique d'AAV9-iABE-NGA entraîne une restauration de la dystrophine et une amélioration fonctionnelle. À 10 mois après le traitement AAV9-iABE-NGA, un sauvetage presque complet de la dystrophine est mesuré dans les cœurs de souris mdx4cv avec jusqu'à 15 % de sauvetage dans les fibres musculaires squelettiques. Les activités hors cible restent faibles et aucune toxicité évidente n'est détectée. **Cette étude met en évidence la promesse d'une édition de base permanente à l'aide d'iABE-NGA pour le traitement des maladies monogéniques.**

Cette étude porte sur l'infection à l'[entérovirus 71 a induit une dépolarisation de l'aquaporine-4 en augmentant l'activité de la métalloprotéinase-9 de la matrice](#). Dans la présente étude, il a été découvert que l'infection à l'entérovirus 71 (EV71) induisait une **dépolarisation de l'AQP4 dans le cerveau de la souris et a démontré que le β -dystroglycane (β -DG), le composant clé du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC) qui ancre AQP4 à l'astroglie pieds finaux, s'est dégradée lors de l'infection. Une activité ou une expression élevée de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9) lors de l'infection a été trouvée dans des échantillons de cerveaux de souris et de liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients. L'inhibition de l'activité de MMP9 par SB-3CT a sauvé la désintégration de β -DG et réduit la dépolarisation d'AQP4. L'œdème cérébral induit par une infection virale a également été amélioré par le traitement au SB-3CT chez la souris.**

Une analyse est présentée sur la [phase 3 mondiale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, des effets de l'Edasalonexent chez des patients pédiatriques atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Les résultats de l'essai PolarisDMD sont analysés en détail. En conclusions le traitement avec l'Edasalonexent a été généralement bien toléré avec un profil de sécurité gérable à la dose de 100 mg/kg/jour. Bien que l'Edasalonexent n'ait pas atteint une signification statistique pour l'amélioration des critères d'évaluation fonctionnels primaires et secondaires pour l'évaluation de la DMD, l'analyse en sous-groupes a suggéré que l'Edasalonexent **peut ralentir la progression de la maladie s'il est initié avant l'âge de 6 ans.**

Le sujet développé dans ce travail concerne [l'expression à médiation vectorielle de la kinase spécifique du muscle \(Muscle Specific Kinase =MuSK\) qui permet de restaurer une force spécifique aux muscles dans le modèle murin mdx](#) de la dystrophie musculaire de Duchenne. Les muscles injectés avec AAV-MuSK ont affiché une réduction de 10 % du nombre de fibres avec des noyaux centralisés ($p = 0,0015$). Ces résultats chez les souris mdx suggèrent que **l'augmentation de l'expression de MuSK peut réduire l'incidence de la régénération des fibres musculaires et améliorer la force** des muscles déficients en dystrophine.

Le sujet abordé ici traite d'[l'Évaluation ouverte d'Eteplirsén chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#), ce qui correspond à un traitement susceptible de sauter l'exon 51 (= essai PROMOVI). Les événements indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et sans rapport avec l'eteplirsén. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient les maux de tête et les vomissements ; aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement. En conclusions, cette vaste étude multicentrique contribue au corpus croissant **de preuves pour l'eteplirsén, confirmant un effet thérapeutique positif, un profil de sécurité favorable et un ralentissement de la progression de la maladie par rapport à l'histoire naturelle.**

Dans ce travail il est révélé que [des Dystrophines spécifiques s'associent sélectivement aux synapses inhibitrices et excitatrices du cervelet de la souris](#) et **leur perte modifie l'expression des purinocepteurs P2X7 et des médiateurs pro-inflammatoires**. L'immunoréactivité pour les produits du gène DMD tronqué a été ciblée sur les dendrites distales des cellules de Purkinje (PC) adjacentes ou chevauchant le signal des sous-unités des récepteurs GluA1, GluA4, GluN2A et GluD2. L'immunoréactivité P2X7R était localisée dans les profils gliaux de Bergmann adjacents à l'immunoréactivité PC-dystrophine. L'ablation de tous les produits du gène DMD a coïncidé avec une diminution de l'expression de l'ARNm pour Gria2, Gria3 et Grin2a et une augmentation de l'immunoréactivité de GluD2. Enfin, **les souris sans dystrophine ont montré une diminution de l'expression de l'ARNm cérébral de P2rx7 et de plusieurs médiateurs inflammatoires**. Ces données suggèrent que les PC ciblent différentes isoformes de dystrophine vers des populations de synapses moléculairement et fonctionnellement distinctes. **Contrairement au muscle, la dystrophinopathie cérébrale entraîne un affaiblissement du système immunitaire local.**

L'étude présentée porte sur [la restauration de l'expression des protéines dans les affections neuromusculaires](#). C'est un examen évaluant **l'état actuel du saut/inclusion d'exons et des thérapies géniques pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et dans l'atrophie musculaire spinale (SMA)**. Les thérapies antisens existantes se concentrent respectivement sur le muscle squelettique pour la DMD et les motoneurons pour l'amyotrophie spinale. Grâce à des techniques innovantes, telles que la conjugaison de peptides et le saut d'exons multiples, ces thérapies pourraient être optimisées en termes d'efficacité et d'applicabilité. En revanche, la thérapie de remplacement génique n'est administrée qu'une seule fois aux patients pendant le traitement. Actuellement, seul l'onasemnogene abeparvovec pour la SMA a été approuvé. Les lacunes en matière de sécurité restent un défi majeur pour la thérapie génique. Néanmoins, **la thérapie génique pour la DMD a un fort potentiel pour restaurer l'expression de la dystrophine chez les patients**. À la lumière des améliorations fonctionnelles prometteuses, les thérapies antisens et géniques sont **sur le point d'améliorer la vie des patients atteints de DMD et de SMA**.

L'étude indique que [l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du casimersen](#) chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne **sont susceptible de permettre le saut de l'exon 45**. Ceci est un essai de titration de dose randomisé, en double aveugle, et contrôlé par placebo. En discussion il apparaît que le Casimersen a été bien toléré chez les participants atteints de DMD susceptible de sauter l'exon 45. La plupart des EIAT étaient légers, sans gravité et sans rapport avec le casimersen. L'exposition plasmatique était proportionnelle à la dose sans suggérer une accumulation plasmatique. **Ces résultats appuient d'autres études sur le casimersen chez cette population.**

L'étude présentée porte sur la [livraison supramoléculaire de nanosubstrat pour appliquer la technique de CRISPR/Cas9 dans un cas de disruption ou délétion d'un gène](#). La perturbation d'un gène induite par CRISPR/Cas9, est dépendante de la dose et du temps, et se trouve ici examinée plus en détail dans une lignée cellulaire U87 (GFP-U87) exprimant la protéine fluorescente verte (GFP). L'utilité d'une formulation SMNP (=supramolecular nanoparticles) optimisée dans la co-délivrance de la protéine Cas9 et de deux ARNs qui ciblent la suppression des exons 45-55 (708 kb) du gène de la dystrophine est démontrée. Des mutations dans cette région conduisent à la dystrophie musculaire de Duchenne, une grave maladie génétique de fonte musculaire. La livraison efficace de ces cargaisons de délétion de gènes est observée dans une lignée cellulaire de cardiomyocytes humains (AC16), des cellules souches pluripotentes induites et des cellules souches mésenchymateuses.

Cette étude indique une [absence de variation d'épissage hors cible significative avec un vecteur U7snRNA ciblant les duplications de l'exon 2 du gène DMD](#). Le filtrage du transcriptome pour les différences d'épissage lié au traitement n'a entraîné que 16 variations d'épissages locales (LSV) candidates hors cible. Seul un seul LSV candidat hors cible a été trouvé dans les deux tissus et s'est produit au niveau d'un exon de cassette variable déjà connu. En revanche, quatre LSV représentaient une correction significative sur la cible de l'épissage de l'exon 2 Dmd et l'analyse du transcriptome a montré une correction du dérèglement génique connu pour la dystrophine. Il est alors conclu que **l'absence d'épissage hors cible induite par le traitement avec le vecteur U7-ACCA soutient le développement clinique continu de cette approche.**

L'article indique ici que [l'effet à long terme de la mini-dystrophine humaine chez les souris mdx transgéniques améliore la fonction physiologique des muscles](#). Les souris expérimentales ont été divisées en quatre groupes comprenant : dystrophine + VEGF combinés, dystrophine uniquement, VEGF uniquement et contrôle PBS. Après 2 mois, l'expression génique et l'analyse histologique des muscles temporalis ont montré une amélioration synergique de la pathologie et de la fonction du muscle temporal, coïncidant avec une restauration accrue des complexes protéiques associés à la dystrophine et de la nNOS dans le groupe combiné dystrophine + VEGF. Il a été également observé une infiltration cellulaire inflammatoire significativement réduite, une nucléation centrale et une fibrose dans le groupe combiné dystrophine + VEGF. Cela permet de démontrer **l'efficacité d'un traitement combiné à la dystrophine médiée par rAAV et au VEGF des muscles temporaux dans un modèle de souris DMD.**

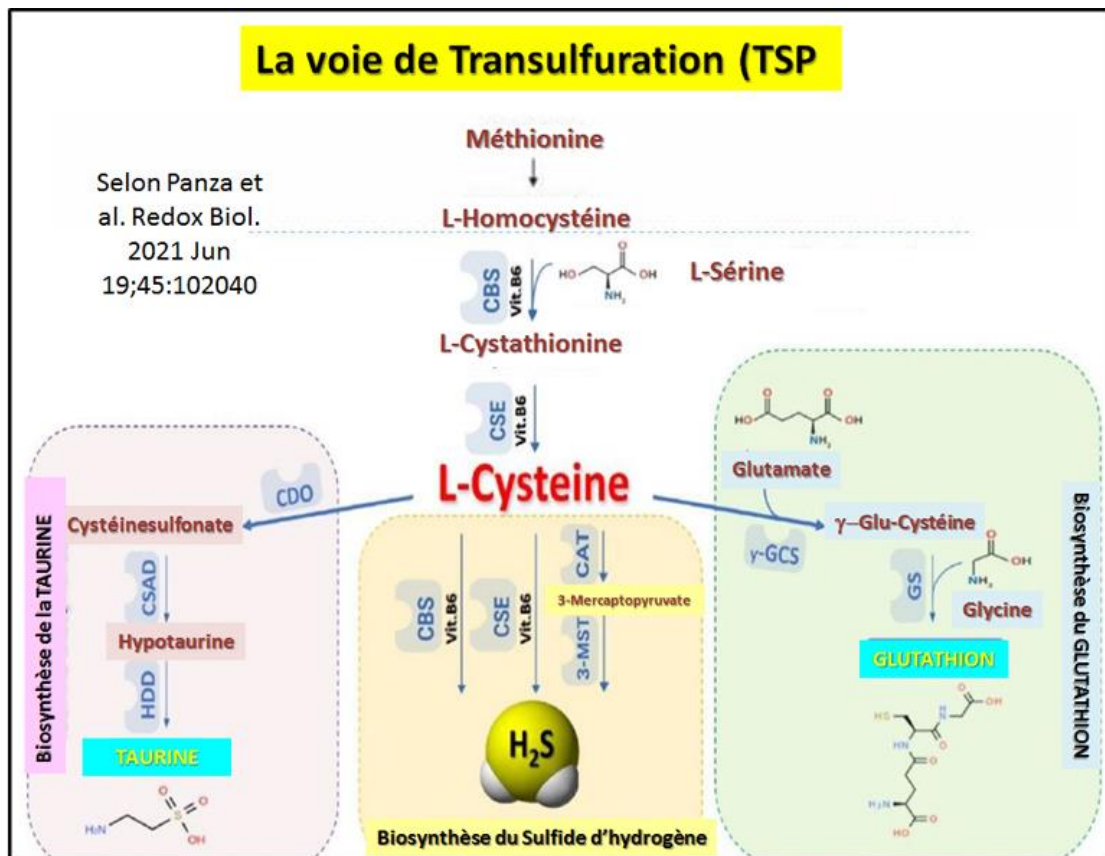
Il est observé dans ce travail l'existence [d'une augmentation de LRP4 qui diminue les déficits neuromusculaires dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le transgène LRP4 a augmenté la force musculaire, ainsi qu'une transmission neuromusculaire améliorée

chez les souris mdx. De plus, il a été trouvé que l'expression de LRP4 atténue les fragments NMJ et la dénervation chez les souris mdx. Mécaniquement, cde travail démontre que la surexpression de LRP4 augmentait l'activité de MuSK et l'expression des protéines complexes glycoprotéiques associées à la dystrophine chez les souris mdx. Dans l'ensemble, Ces résultats suggèrent que **l'augmentation de LRP4 améliore à la fois la fonction et la structure du NMJ chez les souris mdx et que la signalisation. La protéine baptisée Agrine pourrait servir de nouvelle stratégie thérapeutique dans la DMD.**

Cette étude rapporte que la [thérapie génique combinée via le VEGF \(=Vascular endothelial growth factor\) et la mini-dystrophine améliore de manière synergique les pathologies du muscle temporal des souris dystrophine/utrophine à double knock-out](#). Les souris expérimentales ont été divisées en quatre groupes comprenant : dystrophine + VEGF combinés, dystrophine uniquement, VEGF uniquement et contrôle PBS. Après 2 mois, l'expression génique et l'analyse histologique des muscles temporalis ont montré une amélioration synergique de la pathologie et de la fonction du muscle temporal, coïncidant avec une restauration accrue des complexes protéiques associés à la dystrophine **et de la nNOS dans le groupe combiné dystrophine + VEGF**. Il est ainsi également observé une infiltration cellulaire inflammatoire significativement réduite, une nucléation centrale et une fibrose dans le groupe combiné dystrophine + VEGF. Ces résultats démontrent l'efficacité **d'un traitement combiné à la dystrophine médiée par rAAV et au VEGF des muscles temporaux dans un modèle de souris DMD.**

Cette revue met à jour la [vision multiforme du problème cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La corrélation entre l'atteinte cardiaque et les mutations affectant des isoformes spécifiques de la dystrophine, peut fournir une gestion cardiaque spécifique à la mutation et de nouvelles approches thérapeutiques pour les patients atteints de CM (=cardiomyopathie). Néanmoins, le succès du traitement cardiaque pose un grand défi et peut nécessiter une thérapie combinée pour lutter contre la carence en dystrophine et ses séquelles (critiques dans la pathogenèse de la DMD). **Cette revue localise le problème cardiaque à multiples facettes au cours de la DMD, en équilibrant les connaissances sur la science fondamentale, les efforts translationnels et la manifestation clinique de la cardiopathie dystrophique.** On y trouve de nombreuses illustrations mises à jour avec les connaissances actuelles sur le sujet.

Cette analyse rapporte des [informations nouvelles sur la pathologie cellulaire du cœur humain dans la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\)](#). Cela représente un enseignements tirés de la modélisation in vitro. Cela a principalement un impact sur l'évolution d'un tissu musculaire fonctionnel entraînant une faiblesse musculaire et plus tard un handicap sévère chez de jeunes patients de sexe masculin entraînant un décès prématuré. Les patients au stade final développent une cardiomyopathie dilatée conduisant finalement à une insuffisance cardiaque ou respiratoire comme cause de décès. Cette revue traite des avancées récentes dans la modélisation de la pathologie DMD in vitro. Il **décrit en détail les anomalies moléculaires trouvées aux niveaux cellulaires et organoïdes. La pathologie in vitro est comparée à celle retrouvée chez les patients.** De même, les inconvénients et les limites des modèles actuels sont discutés.



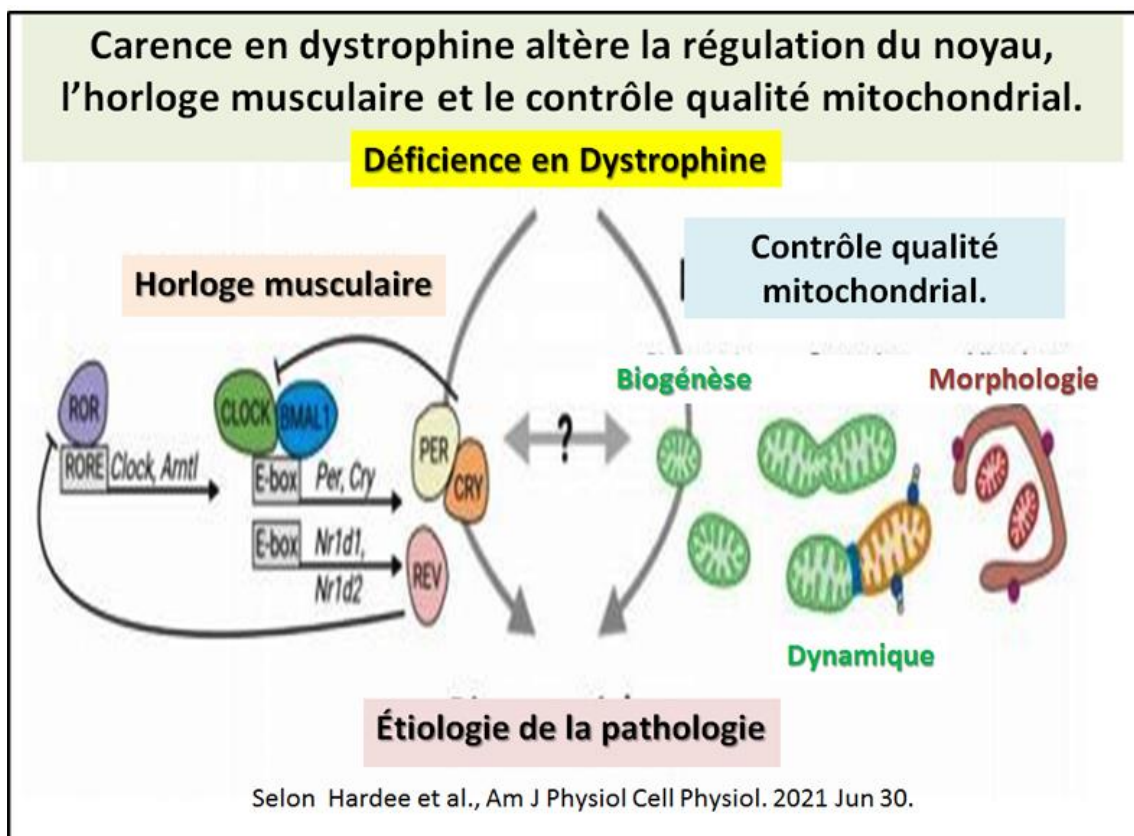
Il est question dans cet article de [proposer une édition de base in vivo précise et efficace chez la souris dystrophique adulte](#). Il est ainsi modifié l'éditeur de base d'adénine ciblant le NG (iABE-NGA) pour surmonter ces défis et démontrer la grande efficacité d'éditer avec précision une mutation de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez la souris adulte. L'administration systémique d'AAV9-iABE-NGA entraîne une restauration de la dystrophine et une amélioration fonctionnelle. À 10 mois après le traitement AAV9-iABE-NGA, un sauvetage presque complet de la dystrophine est mesuré dans les cœurs de souris mdx4cv avec jusqu'à 15 % de sauvetage dans les fibres musculaires squelettiques. Les activités hors cible restent faibles et aucune toxicité évidente n'est détectée. Cette étude met en évidence la promesse d'une édition de base permanente à l'aide d'iABE-NGA pour le traitement des maladies monogéniques.

Cette étude porte sur la **dystrophie musculaire de Duchenne**, maladie musculaire qui implique [une activité défectueuse de la voie de transsulfuration](#). Il est ainsi rapporté un fait important, le traitement avec de l'hydrosulfure de sodium (NaHS), un donneur de H₂S couramment utilisé, récupère complètement l'activité locomotrice altérée chez les souris mdx âgées de 7 et 17 ans. Il s'agit d'un effet attribuable à l'expression réduite des marqueurs pro-inflammatoires et à la restauration de l'autophagie dans les tissus musculaires squelettiques. En conclusion, cette étude **révèle une activité défectueuse de la voie TSP dans la DMD** et met en évidence le rôle des **donneurs de H₂S pour une thérapie adjuvante nouvelle et sûre pour traiter les symptômes de la DMD**. Une illustration issue de l'article en référence permet de mieux comprendre le processus de la voie de transsulfuration (TSP). (en évolution.)

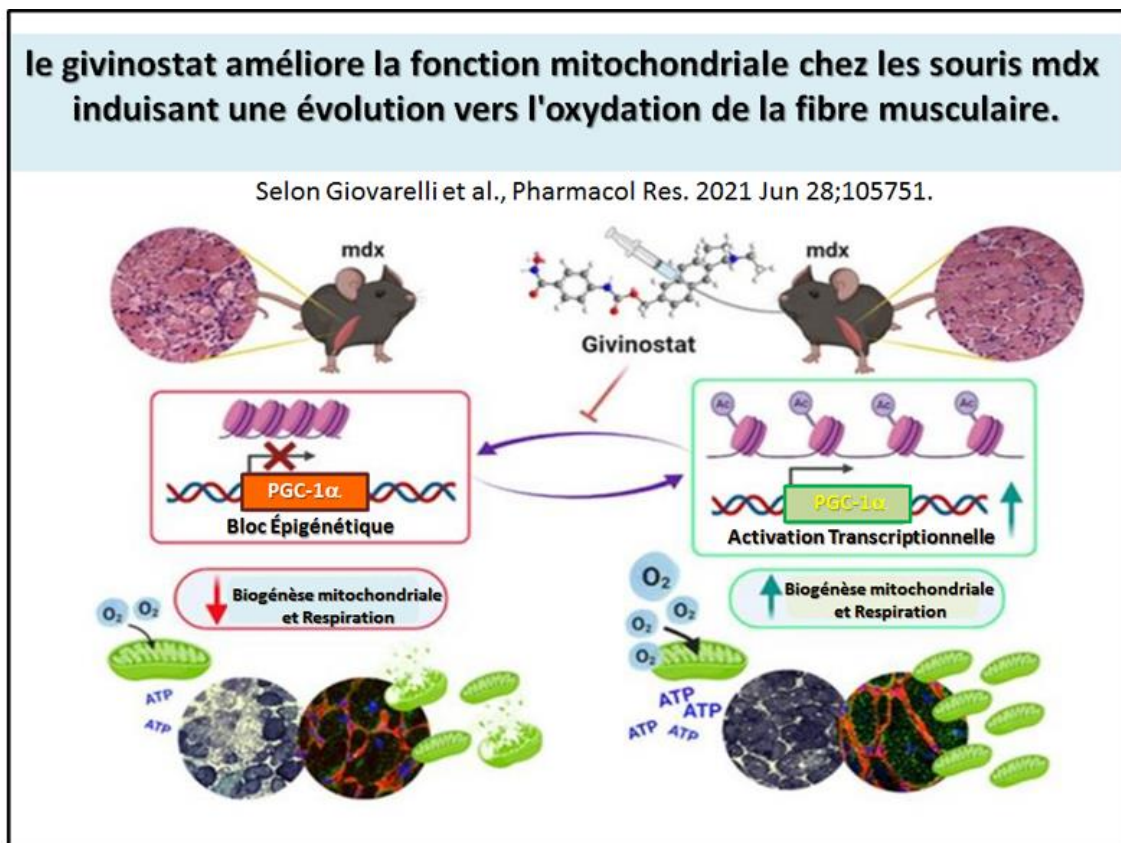
Une nouvelle étude indique qu'un [traitement anti-ADAMTS1 a soulagé le dysfonctionnement musculaire et la fibrose chez les souris dystrophiques](#). Les résultats ont montré que l'entité **ADAMTS1**

était augmentée dans le muscle gastrocnémien des souris mdx et le sérum des patients DMD. Le traitement anti-ADAMTS1 a augmenté la transcription de Versican mais a supprimé l'expression de la protéine de Versican. En outre, il est décrit dans ce travail que l'anti-ADAMTS1 améliorait la force musculaire, le diaphragme et les fonctions des muscles longs extenseurs des orteils chez les souris mdx. Pendant ce temps, la fibrose musculaire et les dommages ont été atténués chez les souris dystrophiques traitées par anti-ADAMTS1. En résumé, l'anticorps anti-ADAMTS1 a soulagé le dysfonctionnement musculaire et la fibrose chez les souris dystrophiques. Il est suggéré que l'entité **ADAMTS1 est une cible potentielle pour le développement de nouvelles thérapies biologiques pour la DMD.**

Une nouvelle étude porte sur [la susceptibilité liée à l'âge et relative aux lésions musculaires après mécano thérapie chez les rats se remettant d'une atrophie de désuétude](#). Une précédente étude a déjà montrée que la mécano thérapie à charge modérée (4,5 N) améliore la récupération de la masse musculaire après une atrophie chez les rats adultes, mais pas chez les adultes plus âgés. Cependant, il y avait un nombre plus élevé de petites fibres musculaires présentes chez les adultes plus âgés, mais pas chez les rats adultes, ce qui s'explique par une multiplication par 16 de la fréquence des petites fibres exprimant la chaîne lourde de la myosine embryonnaire. Une nucléation centrale élevée, une abondance de cellules satellites et des fibres de dystrophine -/laminine + n'étaient présentes chez les rats adultes plus âgés qu'après 7,6 N, tandis que 4,5 N n'ont induit de dommages à aucun âge. En conclusions **il apparait que l'âge est une variable importante lorsque l'on considère la charge utilisée pendant la mécano thérapie** et que la rigidité transversale liée à l'âge peut prédisposer les personnes âgées à des dommages pendant la période de récupération après une atrophie de désuétude.



Cette analyse rapporte que le fait d'observer une carence en dystrophine va en fait être un résultat qui se traduit par [une perturbation de l'expression de l'horloge musculaire et du contrôle de la qualité mitochondriale chez les souris mdx](#). Ainsi les résultats présentés suggèrent que la carence en dystrophine chez les souris mdx altère la régulation de l'horloge centrale et le contrôle de la qualité mitochondriale, ce qui est pertinent pour la DMD et les troubles associés. Une illustration issue de l'article en référence et présentée ci-contre, résume la **carence en dystrophine dans les muscles des souris mdx ce qui altère la régulation du noyau, l'horloge musculaire et le contrôle qualité mitochondrial**.



Cette étude rapporte que [le givinostat, agit comme activateur métabolique réversant le déficit de biogenèse mitochondriale dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il est ainsi clairement établi qu'il existe deux phases temporellement distinctes de dommages mitochondriaux avec un épuisement de la masse mitochondriale aux stades précoces et une accumulation de mitochondries dysfonctionnelles à des stades ultérieurs, conduisant à un modèle de fibres oxydatives différent, chez les souris mdx jeunes et adultes. Il est également observé une altération progressive de la biogenèse mitochondriale associée à une désacétylation accrue du promoteur du coactivateur gamma 1 (PGC-1 α) du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes. Une telle désacétylation des histones est inhibée par [le givinostat](#) qui **modifie positivement le profil épigénétique du promoteur PGC-1 α , soutenant la biogenèse mitochondriale et le changement de type de fibre oxydative**. Ici est ainsi présenté la démonstration que le givinostat exerce des effets pertinents au niveau mitochondrial, agissant comme un agent de remodelage métabolique capable de promouvoir efficacement la biogenèse mitochondriale dans le muscle dystrophique. Une illustration issue de l'article en référence, résume que le givinostat **améliore la fonction mitochondriale chez les souris mdx induisant une évolution vers l'oxydation de la fibre musculaire**.

Dans cette étude il est question d'aborder [la fonction motrice longitudinale dans les variantes pathogéniques proximales versus distales de la DMD](#): Le temps jusqu'à la perte de la marche et les mesures chronométrées de la fonction motrice des membres supérieurs et inférieurs sur une période de dix ans étaient comparables entre les garçons avec des variantes pathogènes de la DMD proximale (n = 53) et distale (n = 101). L'âge a eu un effet significatif sur plusieurs critères de jugement de la fonction motrice. Les garçons de moins de 7 ans (n = 49) ont montré un gain fonctionnel tandis que les garçons de 7 ans et plus (n = 71) ont diminué, quelle que soit la localisation du variant pathogène de la dystrophine. Dans la discussion il est indiqué que **le déclin longitudinal de la fonction motrice supérieure et inférieure est indépendant** de la localisation proximale par rapport à la localisation distale des variantes pathogènes de la DMD.

C'est ici une étude qui se concentre [la voie de la modélisation de la cardiomyopathie dans la dystrophie musculaire](#). L'objectif critique des systèmes microphysiologiques in vitro est de reproduire plus précisément le microenvironnement observé in vivo. Une méthodologie révolutionnaire impliquant la connexion de plusieurs systèmes microphysiologiques composés de différents tissus représenterait une évolution vers une modélisation précise des maladies du corps sur puce pourrait conduire à une expansion critique de ce qui est connu sur les réponses inter-organes à la maladie et les nouvelles thérapies qui ont le potentiel de remplacer les modèles animaux. Dans cette revue, il y est **particulièrement étudié la génération, le développement et l'application de modèles cellulaires, animaux et potentiels bio-imprimés actuels**, dans l'étude des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la cardiomyopathie liée à la dystrophine dans le sens d'une médecine personnalisée.

L'étude présentée porte sur [la prednisolone comme susceptible de sauver les phénotypes de la dystrophie musculaire de Duchenne dans le muscle squelettique dérivé de cellules souches pluripotentes humaines in vitro](#). Le traitement des cultures myogéniques avec de la prednisolone (le traitement standard pour la DMD) peut considérablement sauver les défauts de contraction, de fusion et de ramification de la force dans les lignées DMD iPSC. Cela soutient que la prednisolone agit directement sur les fibres musculaires, remettant en cause l'opinion largement répandue selon laquelle ses effets bénéfiques sont causés par des propriétés anti-inflammatoires. Ce travail présente **un modèle humain in vitro pour étudier l'apparition de la pathologie DMD** et tester de nouvelles approches thérapeutiques.

Ici **on va trouver une revue** qui présente [les bases moléculaires et cellulaires des troubles génétiques héréditaires des muscles squelettiques](#). Le sous-ensemble des troubles neuromusculaires qui affectent le muscle squelettique sont appelés myopathies ou dystrophies musculaires et sont dus à des variantes des gènes codant pour les protéines musculaires. Beaucoup de ces protéines assurent la stabilité structurelle des myofibres ou fonctionnent dans la régulation de l'intégrité du sarcolemme, tandis que d'autres sont impliquées dans le renouvellement des protéines, le trafic intracellulaire, la manipulation du calcium et l'excitabilité électrique - des processus qui assurent la résistance des myofibres au stress et leur activité principale dans la contraction musculaire. Dans cette revue, **il est discuté de la façon dont les défauts des protéines musculaires provoquent un dysfonctionnement musculaire et, finalement, des maladies, en mettant l'accent sur les pathologies les plus courantes**, les mieux comprises et qui fournissent le plus d'informations sur la biologie musculaire.

Une nouvelle étude révèle que [des altérations pathologiques du tractus gastro-intestinal sont identifiées avec un modèle porcin de DMD](#). Dans l'étude il est utilisé le système CRISPR/Cas9

combiné à la technologie de transfert nucléaire somatique (SCNT) pour établir un modèle porcin de DMD et exploré leurs altérations pathologiques. Il est ainsi découvert que la perturbation génétique de l'expression de la dystrophine entraînait des altérations morphologiques du tractus gastro-intestinal, affaiblissait la capacité de digestion et d'absorption du tractus gastro-intestinal, et menait finalement à la malnutrition et au dysfonctionnement gastrique chez les porcs DMD. En conclusions **ce travail fournit des informations importantes sur la pathogenèse de la DMD et met en évidence la nécessité de considérer le dysfonctionnement gastro-intestinal comme une cible thérapeutique supplémentaire** pour les patients atteints de DMD.

Dans cette étude il est rapporté que [le miR-339-5p produit par les cardiomyocytes est susceptible de jouer un rôle dans la cardiomyopathie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La suppression de miR-339-5p était associée à une expression accrue de MDM2, GSK3A et MAP2K3, qui sont des gènes impliqués dans d'importantes voies de signalisation sensibles au stress. Ainsi, le knockdown de miR-339-5p étudié dans ce travail, a conduit à une protection mitochondriale et à une réduction de la mort cellulaire dans les DMD-iCM, **indiquant que miR-339-5p est impliqué dans la modulation directe de la réactivité au stress**. Ensemble, ces résultats identifient un mécanisme potentiel par lequel miR-339-5p exosomal peut moduler les voies de signalisation cellulaire qui sont importantes pour des réponses de stress robustes. De plus, ces miRs exosomaux peuvent fournir des cibles spécifiques et importantes relatives à la maladie pour de futurs progrès thérapeutiques et pour la gestion et le diagnostic de la cardiomyopathie DMD

Le sujet de cet article est la [thérapie cellulaire exprimant la dystrophine humaine \(DEC\) comme capable d'améliorer la fonction des muscles cardiaques, respiratoires et squelettiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a été précédemment rapporté des améliorations fonctionnelles corrélées à une expression accrue de la dystrophine après la transplantation de cellules chimériques exprimant la dystrophine (DEC) d'origine myoblastique dans les modèles murins mdx de DMD. Dans cette étude, il est ainsi démontré que la transplantation systémique intra-osseuse de cellules humaines DEC dérivées de myoblastes de donneurs normaux et atteints de DMD, augmentait l'expression de la dystrophine dans les muscles cardiaques, respiratoires et squelettiques du modèle murin mdx/scid de DMD. La greffe de DEC était corrélée à la préservation de la fraction d'éjection et du raccourcissement fractionnel à l'échocardiographie, à l'amélioration de la fonction respiratoire à la pléthysmographie et à l'amélioration de la force et de la fonction des muscles squelettiques des membres. **Une fonction améliorée a été associée à une histopathologie musculaire améliorée, révélant une pathologie mdx réduite, une fibrose, une diminution de l'inflammation et une morphologie et une architecture musculaires préservées**. Ces résultats confirment que les DEC génèrent un effet protecteur systémique dans les organes cibles affectés par la DMD. Par conséquent, les DEC représentent une nouvelle approche thérapeutique avec le potentiel de préserver ou d'améliorer la fonction multiorganique des muscles squelettiques, cardiaques et respiratoires essentiels au bien-être des patients atteints de DMD.

Au cours de cette étude il s'agit d'[évaluer la reproductibilité de la liaison d'anticorps marqués en imagerie par spectrométrie d'immuno-masse multiplexée quantitative](#). Il est ainsi décrit ici un protocole pour étudier les effets du multiplexage sur la liaison reproductible en utilisant les protéines musculaires, **la dystrophine, le sarcospane et la myosine** comme modèle, avec des anticorps conjugués **avec des réactifs Maxpar® avant l'application histologique aux sections de quadriceps murin** en utilisant des protocoles d'immunomarquage standard et l'imagerie avec LA-ICP-MS. Les

anticorps ont chacun été appliqués individuellement à huit sections et multiplexés à huit autres sections. Les concentrations moyennes des analyses de lanthanide ont été déterminées, avant que les analyses statistiques n'aient révélé qu'il n'y avait pas de différence significative entre l'application individuelle et multiplexée des anticorps. Ces analyses fournissent un cadre pour assurer la reproductibilité de la liaison des anticorps pendant l'IMSI multiplexé, ce qui permettra une exploration quantitative des interactions protéine-protéine et fournira une **meilleure compréhension des processus biologiques fondamentaux au cours des états sains et malades.**

Le sujet de cet article porte sur [la MLPA suivi d'un NGS comme cible pour détecter des mutations dans le gène de la dystrophine de patients péruviens suspectés de DMD/DMB](#). Les résultats présentés concernent : L'âge moyen du diagnostic était de 9,8 ans, ce qui suggère un délai pour le diagnostic et les soins en temps opportun. Il a ainsi été trouvé des mutations causales de la DMD chez 125 patients : 72 (57,6 %) délétions/duplications d'exons (41,6 % délétions, 16,0 % des duplications) et 53 (42,4 %) mutations ponctuelles (27,2 % de non-sens, 9,6 % de petits insertion/délétion et 5,6 % d'épissage site). En conclusion : En raison de notre bagage génétique, il est attendu la découverte d'un nombre plus élevé de mutations causales nouvelles et récurrentes dans l'échantillon présenté. Les résultats ont montré 16% de nouvelles mutations, similaires à d'autres populations bien étudiées.

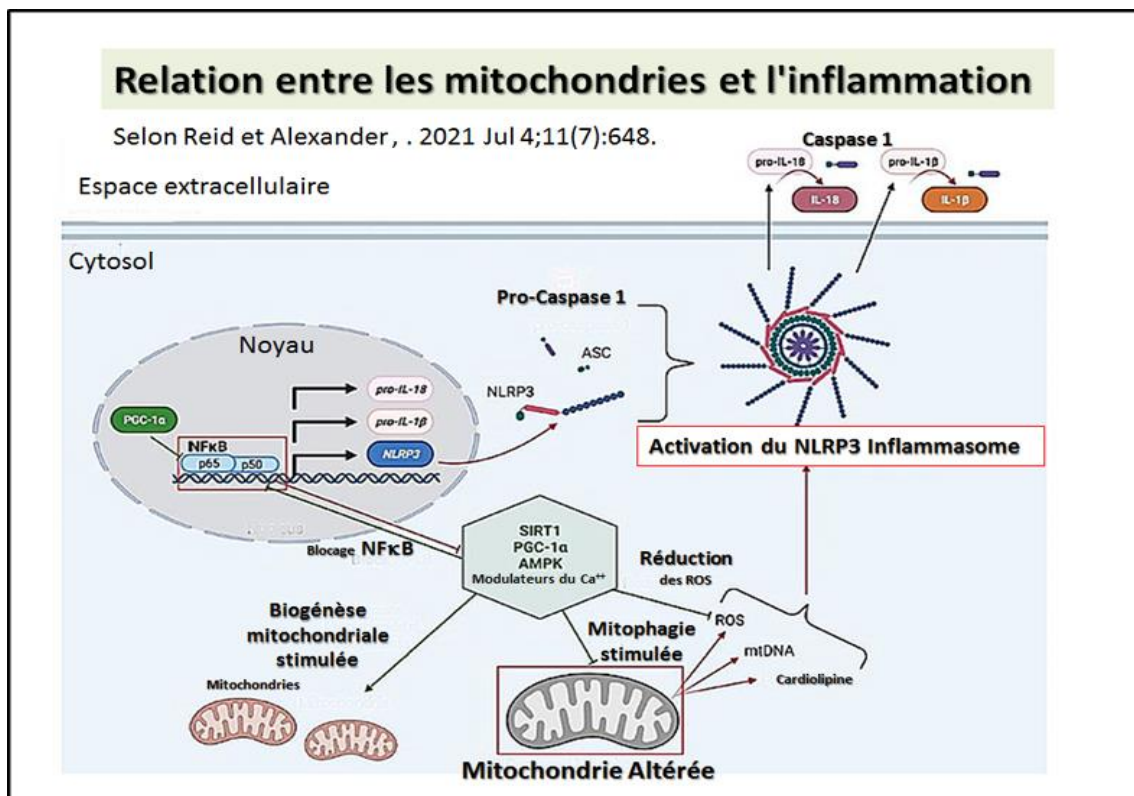
L'analyse présentée ici concerne la [Dystrophine et la métalloprotéinase 9 dans l'ischémie myocardique et selon une étude immunohistochimique post-mortem](#). L'étude a révélé que la dystrophine et la MMP-9 présentaient une expression différente dans le groupe 1 et le groupe 2 en tant que, respectivement, différents degrés d'épuisement de la coloration du sarcolemme et augmentation de l'immunopositivité interstitielle et des granulocytes. De plus, la perte de coloration de la dystrophine et l'immunopositivité C5b-9 étaient plus importantes par rapport à l'augmentation de MMP-9. La dystrophine et la MMP-9 semblaient être des marqueurs immunohistochimiques utiles pour la détection des lésions ischémiques myocardiques. Cependant, la comparaison des quatre marqueurs a suggéré que la perte de dystrophine pourrait être considérée comme un marqueur plus précoce.

Le sujet de cet article est [la restauration de l'expression de la dystrophine chez la souris en supprimant une mutation non-sens par l'incorporation d'acides aminés non naturels](#). Il est ainsi démontré l'existence d'une restauration partielle de l'expression de la dystrophine dans des myoblastes primaires différenciés (à partir d'un modèle de souris mdx et d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne) et **la restauration de la fonction musculaire dans deux modèles de souris : les souris mdx, via l'administration virale de l'ARNt-synthase-ARNt modifié. apparier par voie intrapéritonéale ou intramusculaire et de l'acide aminé non naturel associé par voie intrapéritonéale ;** et des souris produites en croisant des souris mdx et des souris transgéniques avec une paire intégrée chromosomiquement, via l'administration intrapéritonéale de l'acide aminé non naturel. L'incorporation d'acides aminés non naturels pour restaurer l'expression des protéines endogènes pourrait être explorée à des fins thérapeutiques.

Dans cette étude il est traité de [la perte de p16/Ink4a ce qui entraîne une fréquence élevée de rhabdomyosarcome dans un modèle rat de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a déjà été rapporté que l'ablation génétique de p16 par croisement de rats knock-out p16 (rats p16-KO) améliorait le phénotype dystrophique d'un modèle de rat de dystrophie musculaire de Duchenne (rats Dmd-KO). Cependant, les rats p16/Dmd double knock-out (rats dKO) ont développé de manière inattendue un sarcome. Dans la présente étude, il a été élevé des rats

p16-KO, Dmd-KO et dKO jusqu'à l'âge de 11 mois. Douze des 22 rats dKO ont développé un RMS pléomorphe après l'âge de 9 mois, tandis qu'aucun des rats p16-KO et Dmd-KO n'a développé de tumeur. Les néoplasmes étaient liés au tissu musculaire squelettique avec des bordures indistinctes et caractérisés par une prolifération diffuse de cellules pléomorphes qui avaient un cytoplasme éosinophile et des noyaux atypiques avec anisocaryose. **Dans presque tous les cas, les cellules tumorales ont exprimé par immunohistochimie des marqueurs myogéniques**, notamment la desmine, la MyoD et la myogénine. Le clonage de cellules individuelles à partir de cellules tumorales primaires a permis d'obtenir 20 clones de cellules RMS positifs pour le Pax7-négatif et MyoD-positif. Ces résultats ont démontré que **le double knock-out de p16 et de la dystrophine chez le rat conduit au développement du RMS pléomorphe**, fournissant un modèle animal qui peut être utile pour étudier le mécanisme de développement du RMS pléomorphe.

Le sujet de cette recherche concerne [les protéines membranaires augmentent avec l'effet de combat répété](#). Lorsqu'ils sont exprimés par rapport au couple isométrique avant la blessure du premier épisode, les déficits du couple isométrique après la blessure au cours du deuxième épisode (38 %) ne différaient pas du premier (36 % ; $p = 0,646$) et ont été atténués au cours des trois épisodes à six (plage de 24 à 15 % ; $p 0,014$). Les teneurs en dystrophine, -sarcoglycane et junctophiline n'ont pas changé immédiatement après un seul épisode de 50 CEC maximales ($p 0,155$); cependant, à la suite d'épisodes répétés, les teneurs en dystrophine, β -sarcoglycane et junctophiline ont toutes augmenté par rapport aux muscles qui ont terminé un ou aucun épisode de contractions ECC ($p 0,003$). En conclusion de cette étude : L'EBR représente une mesure physiologique de la plasticité des muscles squelettiques. Ici, il est ainsi **démontré que des épisodes répétés de contractions ECC augmentent les teneurs en dystrophine, -sarcoglycane et junctophiline et atténuent les déficits de couple post-lésion**. Compte tenu de nos résultats, l'accumulation de protéines associées à la membrane contribue probablement aux adaptations de force observées après des épisodes répétés de contractions ECC.



Une nouvelle étude qui porte sur [l'interaction de la mitophagie et de l'inflammation dans la dystrophie musculaire de Duchenne\(DMD\)](#). Il n'y a actuellement pas de remède contre la DMD, bien que les thérapies géniques de remplacement de la dystrophine et les approches par saut d'exon soient poursuivies dans les essais cliniques. Le dysfonctionnement mitochondrial est l'un des premiers changements cellulaires observés dans les fibres musculaires DMD, survenant avant l'apparition de la maladie musculaire et progressant avec la gravité de la maladie. Cela se voit par une fonction mitochondriale réduite, une morphologie mitochondriale anormale et une mitophagie altérée (dégradation des mitochondries endommagées). Les mitochondries dysfonctionnelles libèrent des niveaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui peuvent activer des voies pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-6. **La mitophagie altérée dans la DMD entraîne une augmentation de l'inflammation et aggrave encore la pathologie de la maladie, mise en évidence par une augmentation des dommages musculaires et une augmentation de la fibrose.** Cette revue se concentrera sur l'interaction critique entre la mitophagie et l'inflammation dans la dystrophie musculaire de Duchenne en tant que mécanisme pathologique, et décrira à la fois les cibles thérapeutiques candidates et établies qui régulent ces voies. On y trouve en particulier comme présenté ci-contre, un schéma de la relation entre les mitochondries et l'inflammation. Les inflammasomes NF κ B et NLRP3 sont les principales sources d'inflammation dans la DMD car elles activent les cytokines pro-inflammatoires. Les mitochondries endommagées peuvent s'activer avec ces mécanismes inflammatoires par sa libération excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), d'ADN mitochondrial (mtDNA), et de cardiolipine. Des études ont montré que la mitophagie est altérée dans la DMD, ce qui contribue à l'inflammation chronique comme activé par des mitochondries défectueuses. L'accumulation de preuves suggère que l'amélioration de la mitophagie et/ou le ciblage des cascades secondaires causées par des mitochondries défectueuses (par exemple, ROS), entraîneront une réduction de l'inflammation et une augmentation globale dans la pathologie musculaire dystrophique. Au centre sont mis en évidence certains modulateurs clés qui ont été montrés affectant la mitophagie, les cascades médiées par les ROS et l'inflammation, représentant ainsi des cibles thérapeutiques pour la DMD.

Dans cet article, les [modifications du nombre de noyaux des fibres musculaires sont analysés au cours de la croissance postnatale](#). Cela est important à suivre durant la thérapie génique AAV pour la dystrophie musculaire. Une régénération médiée par des cellules satellites a lieu pour réparer et remplacer les fibres musculaires nécrotiques, mais comme les fibres musculaires régénérées manquent encore de dystrophine, elles subissent d'autres cycles de dégénérescence et de régénération. La thérapie génique AAV est une approche prometteuse pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. Mais pour qu'une dose unique, par exemple d'AAV codant pour la dystrophine, soit efficace, **les myonoyaux traités doivent persister, produire suffisamment de dystrophine et un nombre suffisant de noyaux doit être ciblé.** Ce dernier point est crucial car le vecteur AAV reste épisomique et ne se réplique pas dans les cellules en division. Ici, dans cet article on trouve la description et la comparaison sur la croissance du muscle squelettique chez les rongeurs et chez l'homme et cela est suivi par une discussion sur les preuves que la nécrose et la régénération des myofibres la perte de génomes viraux dans le muscle squelettique. De plus, la croissance musculaire devrait conduire à la dilution des noyaux transduits, en particulier en cas d'intervention très précoce, mais il n'est pas clair si la croissance pourrait entraîner une dystrophine insuffisante pour empêcher la dégradation des fibres musculaires. Ce dernier point devrait faire l'objet d'études futures.

Cette récente [analyse porte sur les gènes circadiens comme biomarqueurs exploratoires dans la DMD](#). L'étude présente les résultats comparatifs sur le modèle de souris mdx et celui des patients. Il y est en fait constaté que **CSNK1E, SIRT1 et MYOG** sont régulés à la hausse dans les biopsies de patients DMD, conformément aux données mdx. Il y est également démontré que leurs protéines sont détectables et mesurables dans le plasma des patients DMD. Il est alors suggéré que CSNK1E, SIRT1 et MYOG **pourraient représenter des biomarqueurs circadiens exploratoires** dans la DMD.

Selon ce travail il existe des Indices [d'autophagie défectueuse dans le muscle entier et dans les fractions enrichies en lysosomes de muscle chez les souris D2-mdx âgées](#). En effet plus particulièrement au sein de la fraction enrichie en lysosomes (LEF) des muscles de ces souris, il a été découvert que la dégradation des autophagosomes était similaire entre les groupes. De plus, ces données suggèrent un pool lysosomal élargi, bien qu'altéré, dans le muscle dystrophique. Notamment, ces données indiquent un degré de spécificité musculaire ainsi qu'une spécificité de modèle en ce qui concerne le dysfonctionnement autophagique dans les muscles dystrophiques. **La stimulation de l'autophagie dans les muscles dystrophiques peut être prometteuse pour les patients atteints de DMD en tant que thérapie potentielle**, cependant, il sera essentiel de choisir le modèle et les muscles appropriés qui récapitulent le plus étroitement les résultats des patients humains pour développer davantage ces thérapies.

Une nouvelle revue fait [le point sur la Dystrophie musculaire de Duchenne](#). Plusieurs points sont résumés comme suit Des mutations du gène de la dystrophine entraînent une dégénérescence et une faiblesse progressives des fibres musculaires. Cette faiblesse peut se présenter initialement avec des difficultés de déambulation mais progresse progressivement à un point tel que les patients atteints sont incapables d'effectuer les activités de la vie quotidienne et doivent utiliser des fauteuils roulants. Les complications cardiaques et orthopédiques sont fréquentes et le décès survient généralement dans la vingtaine en raison d'une faiblesse des muscles respiratoires ou d'une cardiomyopathie. La thérapie actuelle est centrée sur le traitement par glucocorticoïdes et la physiothérapie pour prévenir les complications orthopédiques.

Ce rapport présente un nouveau cas particulier. Il s'agit d' [l'identification du mosaïcisme maternel de bas niveau dans le gène de la dystrophine par la technique dite de « Droplet Digital Polymerase Chain Reaction »](#). L'analyse par réaction en chaîne de **la polymérase numérique par gouttelettes d'échantillons de sang périphérique** a révélé des allèles mutants de 3,53 % dans les cellules sanguines maternelles. Il est ainsi rapporté ici un cas de mosaïcisme maternel de bas niveau confirmé par une réaction en chaîne de la polymérase numérique de gouttelettes dans des échantillons de sang périphérique, qui révèle l'existence d'un mosaïcisme de la lignée germinale. La réaction en chaîne par polymérase d'écart combinée à la réaction en chaîne par polymérase numérique de gouttelettes fournit des informations sur la détection du mosaïcisme de la lignée germinale.

Cette étude porte sur une [hétérogénéité phénotypique intrafamiliale liée à une nouvelle variante du site d'épissage DMD](#). Il a ainsi été identifié un nouveau **variant de site d'épissage c.2803+5G>C (NM_004006) ClinVar VCV000803902, situé dans l'intron 22 du gène DMD** chez une famille brésilienne qui présente une large hétérogénéité phénotypique et histologique. L'un des sujets avait un phénotype typique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), tandis que les autres avaient une dystrophie musculaire de Becker (DMO). L'atteinte cardiaque était remarquable chez certains des patients DMD, mais pas chez le patient DMD. L'analyse Western blot du muscle squelettique a

révélé des taux de calséquestrine beaucoup plus faibles chez le patient le plus gravement atteint par rapport à son frère, dont le phénotype est la DMO, mettant en évidence le rôle potentiel des protéines impliquées dans l'homéostasie calcique du muscle squelettique dans les degrés différentiels de dystrophinopathies.

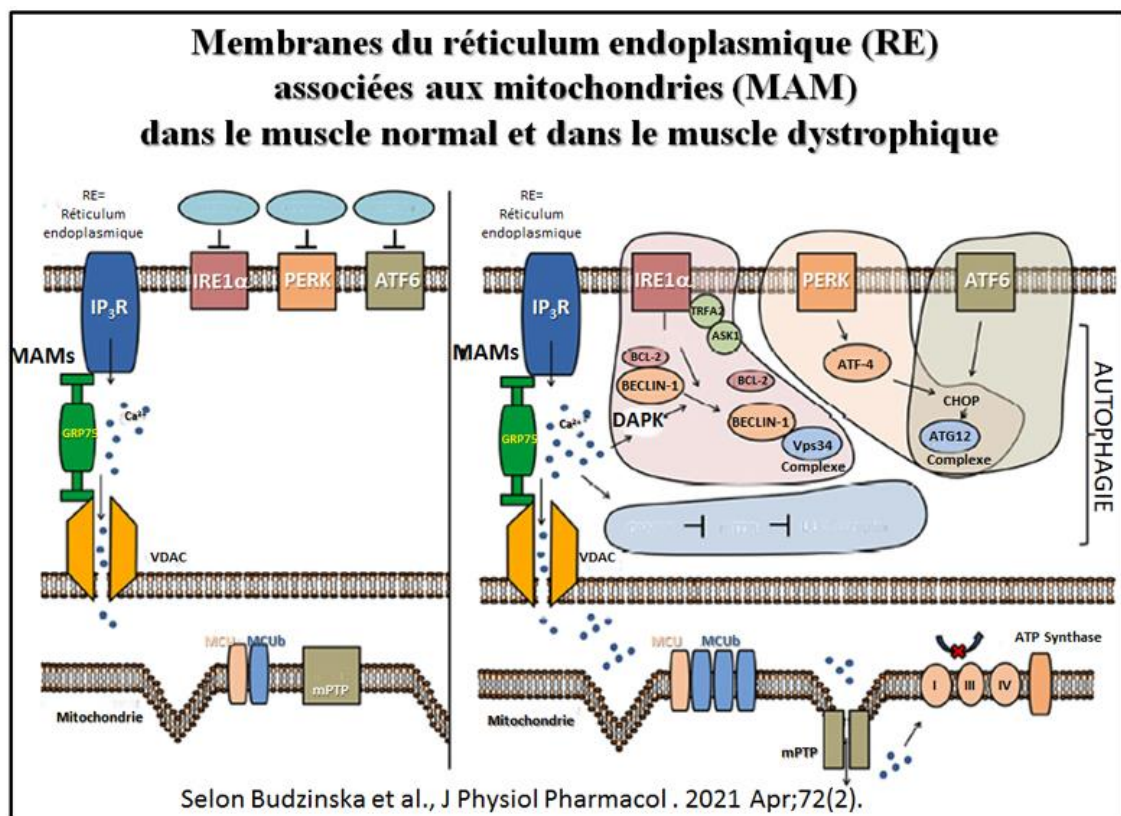
L'analyse présentée ici indique une [possible restauration de l'expression de la dystrophine chez la souris](#) en supprimant une mutation non-sens par l'incorporation d'acides aminés non naturels. Il est démontré chez l'animal, **l'existence d'une restauration partielle de l'expression de la dystrophine dans des myoblastes primaires différenciés** (à partir d'un modèle de souris mdx et d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne) et la restauration de la fonction musculaire dans deux modèles de souris : les souris mdx, via l'administration virale de l'ARNt-synthase-ARNt modifié. apparier par voie intrapéritonéale ou intramusculaire et de l'acide aminé non naturel associé par voie intrapéritonéale ; et des souris produites en croisant des souris mdx et des souris transgéniques avec une paire intégrée chromosomiquement, via l'administration intrapéritonéale de l'acide aminé non naturel. Il est ainsi suggéré que **l'incorporation d'acides aminés non naturels pour restaurer l'expression des protéines endogènes pourrait être explorée à des fins thérapeutiques.**

Cette étude indique que [la myoédition cardiaque atténue les anomalies cardiaques dans les modèles humains et murins de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) En conclusion de ce travail, il a été montré que la correction médiée par CRISPR/Cas9 de la DMD Δ Ex44 atténue les anomalies structurales, fonctionnelles et transcriptionnelles compatibles avec la cardiomyopathie dilatée, quelle que soit la façon dont le cadre de lecture de la protéine est restauré. Il est ainsi démontré que ces effets s'étendent à l'édition postnatale chez les iPSC-CM et les souris. **Ces résultats fournissent des informations clés sur l'utilité de l'édition du génome en tant que nouvelle thérapeutique pour la cardiomyopathie associée à la DMD.**

L'article ci-dessous présente [le muscle dystrophique déficient en Rev-erb \$\alpha\$ comme susceptible de donner une réponse myogénique accrue,](#) une formation accrue de néo-myofibre et une réponse inflammatoire atténuée. Dans les **myoblastes mdx dépourvus de Rev-erb α** , la différenciation myogénique a été augmentée avec une régulation positive de la signalisation Wnt et des voies prolifératives, suggérant que la perte de l'inhibition de Rev-erb α de ces processus a contribué à l'amélioration de la myogenèse régénérative. Collectivement, ces résultats ont révélé que **la perte de la fonction Rev-erb α protège le muscle dystrophique des blessures en favorisant la réparation myogénique,** et l'inhibition de son activité peut avoir des utilités thérapeutiques pour la dystrophie musculaire.

Cette analyse confirme et révèle un [rôle spécifique des mitochondries dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le manque de dystrophine affecte la fonction myogénique cellulaire et les organites associés. Le déficit en dystrophine entraîne une dérégulation intracellulaire du Ca²⁺, un dysfonctionnement mitochondrial et induit une production élevée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En raison des découvertes actuelles, les mitochondries peuvent également être une cible potentielle pour le traitement de la DMD. Dans cette revue, **il a été tenté de donner un aperçu du rôle des mitochondries dans la perpétuation de la maladie DMD.** Ci-dessous est présenté un diagramme schématisant les membranes du réticulum endoplasmique (RE) associées aux mitochondries (MAM) dans le muscle normal (partie gauche) et dans le muscle dystrophique (partie

droite) avec quelques modifications, observées dans les voies d'autophagie activées dans le muscle dystrophique. (Partie droite) : le stress du RE peut déclencher l'autophagie via les voies de signaux Ca^{2+} , IRE1 α , PERK et ATF6. Voie dépendante de CAMKK/AMPK qui soulage l'inhibition de mTOR dans l'ULK1. Le complexe est activé par le Ca^{2+} libéré par la lumière du RE via l'IP3R. Ca^{2+} active DAPK et favorise la phosphorylation de beclin-1. L'activation d'IRE1 α provoque la formation d'un complexe avec TRAF2 et ASK1, qui induit l'activation en aval de JNK. La phosphorylation de Bcl-2 médiée par JNK entraîne la dégradation du complexe beclin-1/Bcl-2 et laisse libre beclin-1 pour former le Complexe Vps34-beclin-1. L'activation de PERK induit l'autophagie via la régulation transcriptionnelle d'Atg12 et d'ATF4- l'activation de CHOP médiée induit le complexe Atg12.



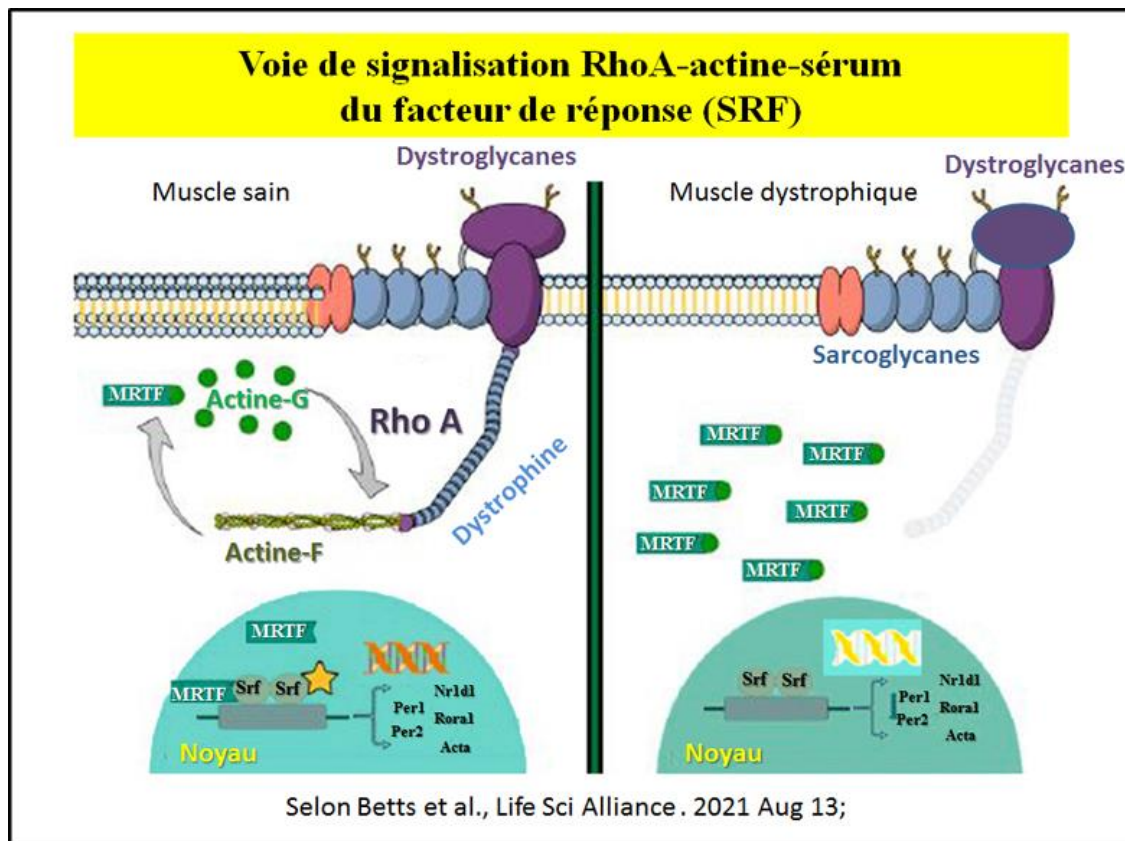
Une mise à jour est faite dans cette analyse sur [l'administration précoce de L-arginine chez les souris néonatales mdx retarde l'apparition de la dystrophie musculaire](#) dans le muscle tibial antérieur (TA). En conclusion de cette étude, il est établi que la L-arginine semblerait empêcher la destruction musculaire progressive via la régulation positive de l'utrophine chez les souris néonatales mdx. Des souris néonatales Mdx ont reçu une injection intrapéritonéale quotidienne de 800 mg/kg de L-arginine pendant 6 semaines, tandis que des souris témoins ont reçu une injection de sérum physiologique. Les expériences suivantes ont été réalisées sur le muscle tibial antérieur (TA) : contractilité musculaire et résistance aux contraintes mécaniques ; nucléation centrale et nucléation périphérique, quantification de l'utrophine et de la créatine kinase ainsi qu'un dosage de l'oxyde nitrique (NO). Ces résultats montrent que **l'administration précoce de L-arginine chez les souris néonatales mdx empêche la destruction du muscle tibial antérieur (TA)**. Cependant, cette

amélioration était liée à la production d'oxyde nitrique (NO) plutôt qu'à la régulation positive attendue de l'utrophine.

Il est question ici de [l'architecture musculaire qui est associée au remplacement de la graisse musculaire dans les dystrophies musculaires de Duchenne et Becker](#). Les muscles DMD et DMD avec de longues fibres et **les muscles DMD avec de grande section transversale physiologique** (physiological cross-sectional area=PCSA) **étaient associés à une augmentation de la fraction de graisse**. L'effet de la longueur des fibres était plus fort dans les muscles avec un PCSA plus grand. En discussion : L'architecture musculaire peut expliquer la physiopathologie de la dégénérescence musculaire dans les dystrophinopathies, dans lesquelles les muscles proximaux avec une masse plus importante (longueur de fibre × PCSA) sont plus sensibles, confirmant l'observation clinique d'une progression temporelle proximale-distale. Ces résultats permettent de mieux comprendre le rôle mécanique dans la physiopathologie des dystrophies musculaires. **En fin de compte, ces nouvelles informations peuvent être utilisées pour aider à soutenir la sélection des thérapies actuelles et le développement de futures thérapies.**

Il est rapporté ici qu'une [imagerie par résonance magnétique musculo-squelettique chez le modèle chien DE50-MD](#) peut permettre de mieux comprendre l'évolution de la dystrophie musculaire de Duchenne. **Les volumes musculaires normalisés et le muscle global T2 ont révélé des différences significatives entre les groupes longitudinalement et devraient être utiles pour déterminer l'efficacité des traitements dans ce modèle** avec une puissance appropriée et de faibles tailles d'échantillon. Les changements musculo-squelettiques reflètent ceux des patients DMD et d'autres modèles canins.

L'étude porte sur une [nouvelle implication de la dystrophine dans la signalisation SRF \(=serum-response-factor\) circadienne périphérique](#). Plus précisément, il est ainsi démontré l'existence des rapports F/G-actine réduits, des niveaux de MRTF altérés, une horloge centrale dérégulée et des gènes cibles en aval, et une baisse -régulation de gènes circadiens clés dans des biopsies musculaires de patients Duchenne hébergeant un ensemble de mutations. En outre, il est démontré que la dystrophine est absente dans le SCN des souris dystrophiques qui présentent un comportement locomoteur circadien perturbé, **indiquant une signalisation du SCN perturbée**. Par conséquent, la dystrophine est une composante importante de la voie RhoA-actine-SRF et un nouveau médiateur de la signalisation circadienne dans les tissus périphériques, dont la perte entraîne une dérégulation circadienne. On va trouver ci-dessous un schéma illustrant **la voie de signalisation RhoA-actine-sérum du facteur de réponse (SRF)**. Dans le muscle sain, les signaux systémiques activent RhoA dans les tissus périphériques qui à son tour régule le cycle de la polymérisation (actine filamenteuse (F)) et de la dépolymérisation (actine globulaire (G)) d'actine. Pendant le stade de dépolymérisation, la G-actine se lie préférentiellement à un facteur de transcription lié à la myocardine (MRTF). Cependant, lorsque cela passe à la phase de polymérisation, le pool d'actine G diminue et le facteur MRTF non lié transfère dans le noyau et influence l'expression de la SRF. L'activation SRF régule transcription des gènes cibles du SRF, y compris dans le noyau les gènes **d'horloge Per1 et Per2**, ainsi que secondaire les gènes d'horloge en boucle **Rora1 et Nr1d1** et des gènes comme **Acta** cytosquelettique. Lorsque la dystrophine est absente, la F-actine n'est pas stable et la cellule se déplace vers le stade dépolymérisé. La G-actine se lie au MRTF et donc la transcription SRF est entravée.



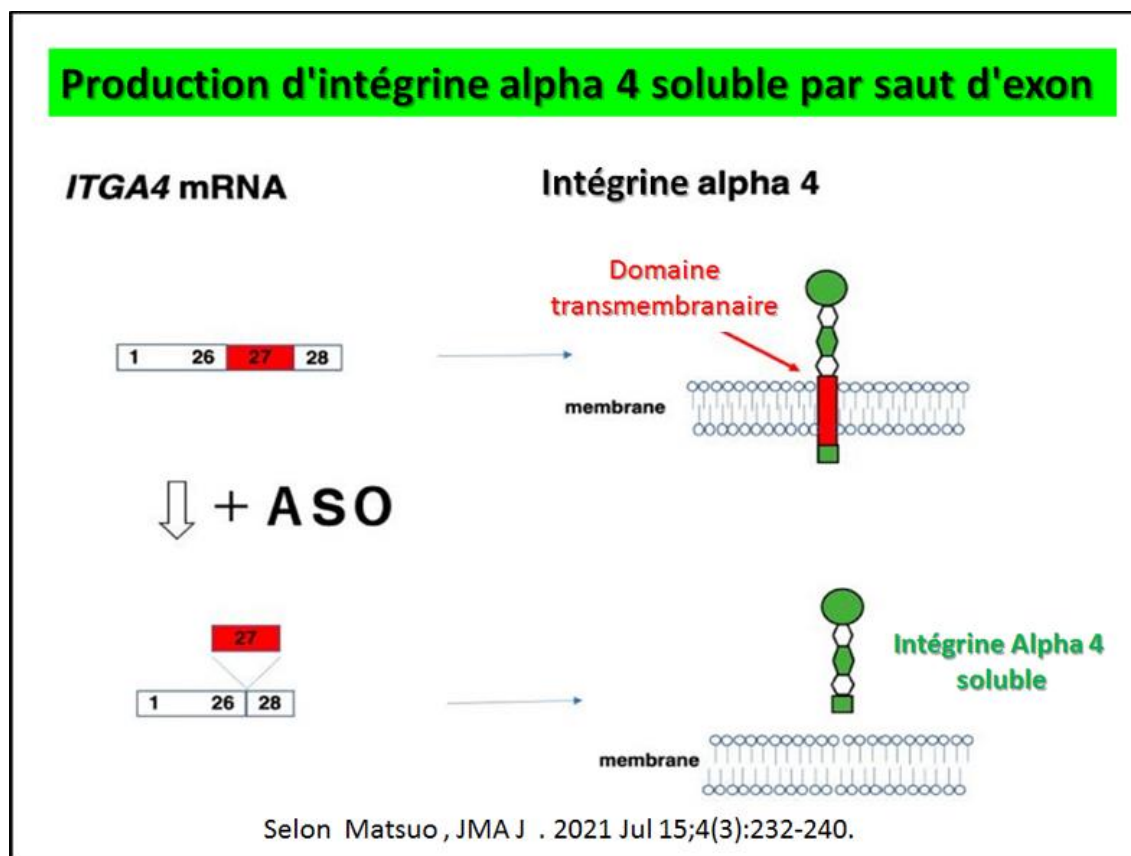
L'étude présente une [nouvelle implication cardiaque chez les femmes avec des variants du gène de la dystrophine pathogène](#). Cette étude montre qu'une atteinte cardiaque, affectant à la fois la structure et la fonction du cœur, est retrouvée chez plus des 2/3 des femmes atteintes d'une variante DMD pathogène. L'étude prend en charge le dépistage cardiaque précoce, y compris l'ECG, l'Holter et l'imagerie cardiaque, dans ce groupe de porteurs, afin que **les symptômes liés aux variantes pathogènes de la DMD puissent être reconnus et qu'un traitement approprié puisse être initié**. Des études longitudinales sont nécessaires pour évaluer la morbidité et la mortalité liées aux variantes uniques et pathogènes de la DMD chez les femmes.

L'étude indique que [la protéine CIP cardiaque régule la cardiomyopathie dystrophique](#). Les analyses du transcriptome à l'échelle du génome révèlent que les voies moléculaires impliquant la fibrogénèse et le stress oxydatif sont affectées dans la cardiomyopathie dystrophique médiée par la CIP. Mécaniquement, il a été constaté que le CIP interagit avec la dystrophine et la calcineurine pour supprimer la voie calcineurine-NFAT, ce qui entraîne une diminution de l'expression de Nox4, un élément clé de la voie du stress oxydatif. La surexpression de Nox4 accélère le développement de la cardiomyopathie dystrophique chez les souris mdx. Cette étude indique que la CIP est un modificateur de la cardiomyopathie dystrophique et une cible thérapeutique potentielle pour cette maladie dévastatrice.

Une nouvelle information explique mieux le système de stimulation intracardiaque sans sonde : [suivi de 20 mois dans la dystrophie musculaire de Duchenne adulte](#). Un bloc auriculo-ventriculaire important peut survenir chez certains patients. L'implantation d'un stimulateur cardiaque traditionnel peut être difficile chez les patients ayant subi une trachéotomie et sous ventilation mécanique permanente à domicile. Ici se **trouve rapporté le premier cas**

d'implantation réussie d'un système de stimulation intracardiaque transcathéter sans sonde chez un DMD adulte en fauteuil roulant et sous ventilation mécanique permanente à domicile.

Cette revue porte sur les approches de [thérapies antisens par saut d'exon à médiation oligonucléotidique : médecine de précision se propageant à partir de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Récemment, cette stratégie de médecine de précision a été radicalement transformée pour le traitement émergent d'un seul patient avec un seul ASO, ce qui représente un aspect futur de la thérapie par saut d'exon médiée par ASO pour les maladies extrêmement rares. Ici, l'invention de la thérapie par saut d'exon à médiation ASO pour la DMD et les applications actuelles des thérapies à saut d'exon à médiation par ASO sont passées en revue, et les perspectives futures de cette stratégie thérapeutique sont discutées. Cette vue d'ensemble encouragera les études sur la thérapie par saut d'exon médiée par l'ASO et contribuera en particulier au développement de traitements pour les maladies non curables. Dans ce travail on trouve une illustration de cette méthode qui permet d'obtenir la production d'intégrine alpha 4 soluble par saut d'exon. L'intégrine alpha 4 est codée par le gène ITGA4, qui produit un ARNm composé de 28 exons (en haut à gauche). L'intégrine alpha 4 est localisée à la membrane (en haut à droite) via un domaine transmembranaire codé dans l'exon 27 (en haut à gauche). L'ASO induit un saut de l'exon 27 et donne un ARNm avec de supprimé l'exon 27 (en bas à gauche) ce qui produit une protéine intégrine alpha 4 avec une suppression du domaine transmembranaire et donc sous une forme soluble une nouvelle protéine apparentée à l'intégrine alpha 4 (en bas à droite).



Cette nouvelle publication concerne les [cellules souches/progénitrices neurales embryonnaires comme modèle pour caractériser l'expression de la dystrophine et des protéines associées à la dystrophine au cours de la différenciation neuronale ou astrocytaire](#). Cela va contribuer à la compréhension de l'expression et de la fonction des dystrophines et des protéines associées aux dystrophines au cours de la différenciation neuronale ou astrocytaire des cellules souches/progénitrices neurales (NSPC).

Dans ce travail il est découvert que [les anthocyanes favorisent l'apprentissage par la modulation des protéines liées à la plasticité synaptique](#) dans un modèle animal de vieillissement. Ensemble, ces résultats suggèrent que la consommation d'anthocyanes purifiées améliore l'apprentissage spatial et la coordination motrice chez les animaux âgés et peut être attribuée à la modulation des protéines synaptiques clés, qui soutiennent l'intégrité et le maintien de la fonction synaptique.

Ce récent travail concerne une mise à jour sur la [validation des biomarqueurs de chimiokines dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La pathogenèse est déclenchée par l'instabilité du sarcolemme due au manque d'expression de la protéine dystrophine, entraînant un afflux de Ca^{2+} , l'apoptose des fibres musculaires, l'inflammation, la nécrose musculaire et la fibrose. En particulier, trois chimiokines n'étaient pas significativement élevées chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (DMO), une forme plus légère de dystrophinopathie, par rapport à une ANOVA à un facteur à un groupe témoin, mais sont restées significativement élevées dans le groupe DMD du même âge ($p < 0,05$). **CCL2 et CCL18 mais pas CXCL10 diminuaient avec l'âge chez les patients DMD**, alors que les trois chimiokines restaient inchangées avec l'âge chez les DMO et les témoins. Seul le CCL2 a montré une association significative avec le temps nécessaire pour gravir quatre marches dans le groupe DMD ($r = 0,48$, $p = 0,038$) et approchait une association significative avec les résultats rapportés par les patients dans le groupe DMD ($r = 0,39$, $p = 0,058$). **En outre, CCL2 s'est avéré élevé dans un sérum du modèle de souris mdx de la DMD**, par rapport au modèle de souris de type sauvage. Cette étude suggère que CCL2 pourrait être un biomarqueur candidat approprié pour des études de suivi afin de démontrer son importance physiologique et son utilité clinique dans la DMD.

On trouve dans cette étude des [approches multiomiques pour découvrir les complexités de la cardiomyopathie associée à la dystrophine \(DAC\)](#). De nouvelles perspectives sont clairement nécessaires pour répondre efficacement aux questions sans réponse concernant l'identification de lectures authentiques et efficaces de l'occurrence et de la gravité des DAC. Une voie potentielle vers de nouvelles percées thérapeutiques consiste à combiner l'analyse multiomique avec des modèles de précision précliniques avancés. Cette revue présente **les découvertes fondamentales faites à l'aide de modèles pertinents de DAC** et comment les approches omiques (ensemble des « technologies permettant d'appréhender dans leur globalité des systèmes biologiques complexes) ont été intégrées à ce jour.

On découvre aujourd'hui comment [mieux suivre l'évolution de la maladie des membres supérieurs relative au saut de l'exon 53](#) chez les patients éligibles atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. Il est ainsi démontré que le déclin continu de la force des membres supérieurs, de la fonction et de la structure musculaire mesurée par IRM peut être mesuré de manière fiable chez les garçons ambulatoires et non ambulatoires atteints de DMD avec une moyenne de réponse standard (SRM) élevée et de fortes corrélations entre les résultats. **Ces résultats suggèrent qu'une**

combinaison de force de préhension et de la fraction de graisse (FF) peut être utilisée pour prédire des étapes évolutives motrices importantes.

Il apparaît aujourd'hui dans cet article que la [protéine baptisée \(C-X-C motif chimiokine ligand 12\) semble bien être une cible thérapeutique potentielle dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Étonnamment, un seul gène, CXCL12 (C-X-C motif chimiokine ligand 12), était à la fois une cible glucocorticoïde et un DEG. Une analyse d'enrichissement de la voie de l'encyclopédie de Kyoto des gènes et des génomes, une analyse de l'enrichissement des termes de l'ontologie des gènes et une analyse de l'enrichissement de l'ensemble de gènes ont été effectuées. Un réseau d'interaction protéine-protéine a été construit et les gènes pivots ont été identifiés à l'aide de la base de données Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING) et de Cytoscape. Des voies enrichies impliquant les DEG, y compris CXCL12, ont été associées à la réponse immunitaire et à l'inflammation. Les niveaux de CXCL12 et de son récepteur CXCR4 (C-X-C motif chemokine receptor 4) ont augmenté chez les souris atteintes de dystrophie musculaire liée à l'X (mdx) (modèles DMD) mais sont devenus considérablement réduits après un traitement à la prednisone. La metformine a également réduit l'expression de CXCL12 et CXCR4 chez les souris mdx. **En conclusion, la voie CXCL12-CXCR4 peut être une cible potentielle pour le traitement de la DMD.**

Cette analyse confirme et [démontre la signification fonctionnelle du gain de fonction H19 lncRNA dans la différenciation des muscles squelettiques et les effets anti-obésité](#). Il a déjà été démontré que **le H19 humain et murin s'associait à la DMD et que le H19 GOF présentait une interaction accrue avec la DMD par rapport au WT H19**. La DMD s'est associée à la sérine/thréonine-protéine kinase MRCK alpha (MRCK α) et à la -synucléine (SNCA) dans l'iPSC-SkMC dérivée de patients atteints de DMO. L'inhibition de la phosphorylation de la DMD médiée par MRCK α et SNCA a contrarié l'interaction entre H19 et la DMD. Ces événements de signalisation ont conduit à une meilleure différenciation des cellules musculaires squelettiques et à la fusion des myotubes. L'administration d'AGR-H19-Rgof a amélioré la masse musculaire, les performances musculaires et le taux métabolique de base des souris WT. De plus, les souris traitées avec AGR-H19-Rgof présentaient une résistance à l'obésité induite par le HFD ou la carence en leptine. En conclusion : Cette étude a suggéré **l'importance fonctionnelle du mutant H19 GOF dans l'amélioration des performances musculaires et les effets anti-obésité**.

Cet article traite de [la variabilité des déficits neurologiques chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne ce qui peut s'expliquer par des différences dans les complexes glycoprotéiques de la dystrophine dans le cerveau et le muscle](#). Ainsi comme il est bien connu qu'il existe plusieurs isoformes de dystrophine qui se combinent avec un ensemble de protéines complètement différent de celui du muscle par rapport à la situation dans les neurones, cela pour former plusieurs complexes différents contenant de la dystrophine. De plus, il apparaît que la perte de dystrophine n'affecte pas l'expression des DAP. L'hétérogénéité des complexes contenant de la dystrophine et l'expression continue des DAP se traduiront par des complexes contenant de la dystrophine plus stables dans le cerveau DMD. Les muscles subissent plus de stress que les neurones lorsqu'ils subissent des contractions. Ceci, combiné au fait que les neurones ont une meilleure capacité à tamponner les augmentations de calcium, **toutes ces considérations suggèreraient que les neurones sont moins susceptibles d'être endommagés par la perte de dystrophine.**

Ce travail indique [diverses thérapeutiques basées sur l'édition de gènes, l'immunologie et les iPSC pour la dystrophie musculaire](#). Outre les thérapies mentionnées ci-dessus, les cellules souches pluripotentes induites constituent également une nouvelle approche ouvrant la voie à un traitement personnalisé. Ces cellules souches pluripotentes permettent la régénération d'un grand nombre de progéniteurs myogéniques régénératifs qui peuvent être administrés aux patients atteints de dystrophie musculaire et qui aident à la récupération des fibres musculaires perdues. Dans cette revue, il a été **résumé les thérapies basées sur l'édition de gènes, l'immunologie et les cellules souches pluripotentes induites pour le traitement** de la dystrophie musculaire.

Une nouvelle revue porte sur [la dystrophie musculaire liée à TRAPPC11 avec hypoglycosylation de l'alpha-dystroglycane](#) dans les muscles squelettiques et le cerveau. Ce rapport suggère que des mutations récessives de TRAPPC11 sont liées à des dystrophies musculaires **avec hypoglycosylation de l'alpha-dystroglycane**. L'implication cérébelleuse structurelle qui se trouve pour la première fois rassemblée ici, ressemble à la neuropathologie rapportée dans les troubles congénitaux de la glycosylation (CDG) liés à l'azote, tels que PMM2-CDG, suggérant des défauts dans de multiples voies de glycosylation dans cette condition.

Il a été rapporté que les [cellules souches mésenchymateuses \(CSM\) sécrètent des facteurs solubles nécessaires à la croissance et à la régénération des muscles squelettiques](#). Il a été induit des cellules de type MSC (iMSC) à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) et examiné les effets des iMSC sur la prolifération et la différenciation de cellules myogéniques humaines et sur la prise de greffe de cellules myogéniques humaines dans le muscle tibial antérieur (TA) de souris NSG-mdx4Cv, un modèle de DMD immunodéficient en dystrophine. Il a été également examiné les cytokines sécrétées par les iMSC et testé leurs effets sur la prise de greffe des cellules myogéniques humaines. Ces résultats indiquent que **les iMSCs sont un nouvel outil pour améliorer la prise de greffe des progéniteurs myogéniques** dans le muscle dystrophique.

Comme **le démontre cette étude** il est établi que [les sous-formes de la dystrophine Dp71 se localisent dans les mitochondries des cellules humaines](#). Des myocytes en culture primaire provenant de trois patients atteints de dystrophinopathie ont montré différents niveaux d'expression mitochondriale de la Dp71. De manière cohérente, les niveaux d'ARNm étaient différents dans toutes les cellules, reflétant le contenu protéique, ce qui indique une accumulation prédominante de la Dp71. Il a été démontré que la dystrophine est localisée dans la fraction mitochondriale humaine, spécifiquement sous forme de sous-formes de Dp71. Les myocytes dérivés de **patients atteints de dystrophinopathie présentaient différents niveaux de Dp71 mitochondriale**, avec une expression plus élevée révélée dans les myocytes dérivés de patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (BMD).

Il s'agit ici de la mise au point d'une [nouvelle génération et caractérisation d'une lignée de cellules souches pluripotentes induites \(ZSYDNI001-A\) provenant d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne portant une délétion de l'exon 51](#) dans le gène DMD. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire héréditaire courante caractérisée par une fonte et une faiblesse musculaires progressives. La DMD est causée par des mutations du gène DMD, entraînant un dysfonctionnement de la dystrophine. Il a ainsi été générée une cellule souche pluripotente induite (iPSC) à partir d'un patient atteint de DMD portant une délétion de l'exon 51 dans le gène DMD. **Cette lignée d'iPSC peut servir de modèle pour étudier la pathogenèse et la thérapeutique de la DMD.**

Comme le démontre cette étude le [Sarcospane augmente la capacité de liaison de l' \$\alpha\$ -dystroglycane à la laminine pour améliorer la DMD indépendamment de Galgt2](#). Il est ainsi constaté que la perte combinée de Galgt2 et de la dystrophine réduisait l'expression de l'utrophine ; cependant, elle n'interférait pas avec le sauvetage de la maladie par le sarcospane. Ces données révèlent une dépendance partielle du sarcospane vis-à-vis de Galgt2 pour la régulation de l'utrophine. De plus, **le sarcospane modifie la diaphonie entre les complexes d'adhésion en diminuant l'association de l'intégrine β 1D avec les complexes de dystroglycane**. En conclusion, le sarcospane a pour fonction de recâbler les connexions entre la cellule et la matrice en renforçant l'adhésion et la signalisation cellulaires, ce qui, à son tour, augmente la résilience de la membrane des myofibres.

Une récente étude indique que le [virus de la fièvre de Lassa se lie au matriglycane](#) - un polymère de xylose et de glucuronate alternés – **présent sur l' α -Dystroglycane**. Le virus de la fièvre de Lassa (LASV) peut provoquer des fièvres hémorragiques potentiellement mortelles pour lesquelles il n'existe actuellement aucun vaccin ou traitement ciblé. Le LASV infecte préférentiellement les endothéliums vasculaires et les cellules phagocytaires professionnelles, ce qui suggère que l'entrée virale nécessite des facteurs supplémentaires spécifiques aux cellules. Dans cette revue, il est précisé que le travail de Stefan Kunz qui **détaille le mécanisme moléculaire de la liaison du LASV** et en conséquence il est formulé des exigences sur des récepteurs potentiels, comme les tyrosines kinases, pour l'internalisation par mimétisme apoptotique.

Ce travail rapporte une caractérisation détaillée de [la neuropathologie de type maladie d'Alzheimer dans la dystrophie musculaire de Duchenne à l'aide du modèle de souris DBA/2J mdx](#). Ainsi, dans cette étude, il a été examiné la fonction cognitive chez des souris mdx C57 et D2 appariées selon l'âge, ainsi que chez leurs témoins WT respectifs. Ces résultats montrent que les souris C57 mdx âgées de 8 à 12 semaines ne présentaient aucune différence dans le temps d'exploration lorsqu'elles étaient soumises à un test de reconnaissance de nouveaux objets. En revanche, les souris D2 mdx appariées selon l'âge ont passé moins de temps à explorer l'ensemble des objets ainsi que l'objet nouveau, ce qui suggère une altération de la mémoire de reconnaissance. Les **analyses biochimiques du cerveau des souris D2 mdx ont révélé un taux plus élevé d'APP β et d'APP soluble dans le cortex**

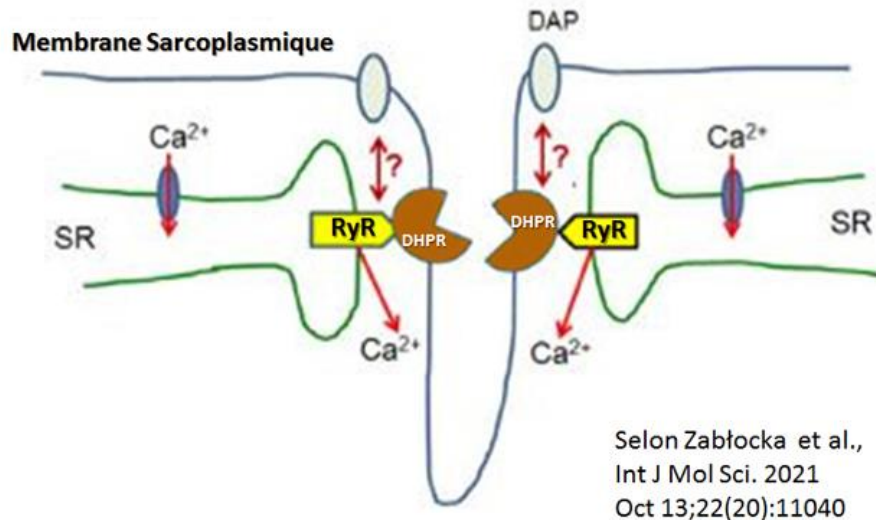
préfrontal des souris mdx par rapport aux souris WT, et un taux plus faible d'APP α soluble dans l'hippocampe, ce qui suggère une évolution vers l'amyloïdogenèse et une pathogenèse similaire à celle de la maladie d'Alzheimer. En outre, notre étude démontre l'utilité du modèle D2 mdx dans l'étude des troubles cognitifs.

Ce travail concerne une [modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique d'un oligomère de peptide pénétrant les cellules, le phosphorodiamidate morpholino, chez la souris mdx.](#) L'évaluation des performances du modèle par le biais de graphiques d'adéquation, de contrôles prédictifs visuels et d'une estimation précise des paramètres a révélé des ajustements robustes des données de pharmacocinétique plasmatique et de pharmacodynamique musculaire. Le modèle a estimé une demi-vie tissulaire des PPMO de 5 jours - un paramètre utile pour déterminer la longévité des PPMO dans les tissus et leur accumulation limitée après des doses multiples. En outre, **le modèle a décrit avec succès l'expression de la dystrophine après une dose unique et l'accumulation de la protéine associée après des doses multiples** (accumulation multipliée par ~ deux de la première à la dernière dose).

Cette analyse porte sur une [co-occurrence rare de dystrophie musculaire de Duchenne, d'hypoplasie congénitale des surrénales et de déficience en glycérol kinase due au syndrome de délétion génétique contiguë Xp21](#). C'est le cas d'un enfant atteint du syndrome de délétion génétique contiguë qui a été initialement diagnostiqué comme ayant une insuffisance surrénale primaire isolée probablement due à une hypoplasie surrénale congénitale. Plus tard, il a été confirmé qu'il était également atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne et d'un déficit en glycérol kinase. Ce rapport de cas **souligne l'importance d'une évaluation et d'une identification préventives des défauts génétiques lorsque les patients présentent des maladies apparemment sans rapport**, ce qui pourrait aider à diagnostiquer avec précision les syndromes de délétion génétique contiguë.

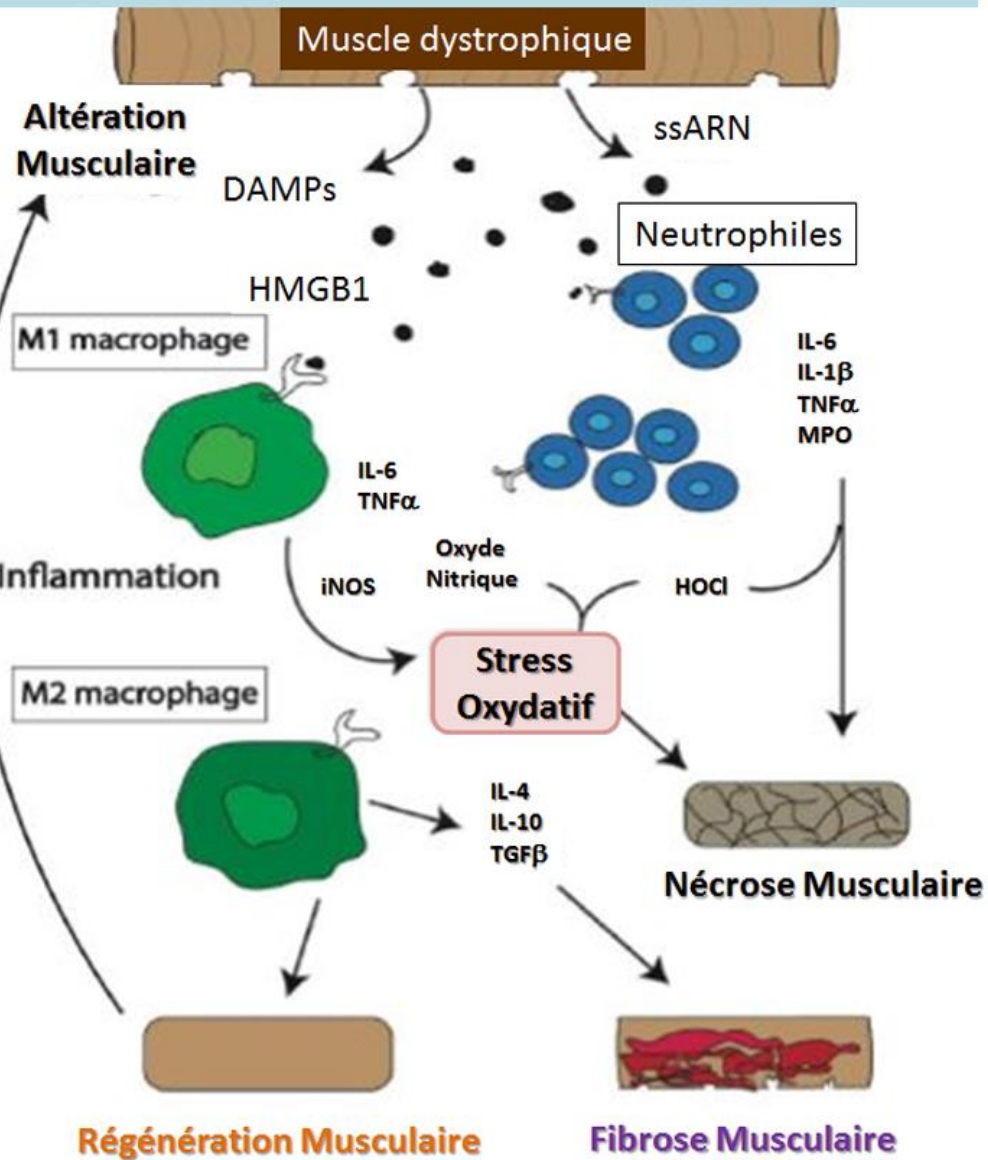
L'étude porte sur [l'activité contractile des myotubes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines induites : Un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Comme on ne sait pas si la fonction contractile des myotubes dérivés de cellules iPS à gène réparé peut être restaurée. **Il a donc étudié la maturation des myotubes en culture par stimulation par impulsions électriques et examiné l'effet de la réparation génique en observant le comportement contractile des myotubes.** L'activité de contraction des myotubes dérivés de cellules iPS dont le gène de la dystrophine a été réparé a été améliorée par la culture par stimulation électrique. **La méthode des cellules iPS utilisée dans cette étude pour évaluer l'activité contractile des muscles est une technique utile pour analyser le mécanisme de la pathogenèse** des maladies musculaires héréditaires et pour évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments et de la thérapie génique.

Canaux calciques de type L des myofibres squelettiques (DHPR/LTCC) localisés dans des régions sélectionnées de la membrane sarcoplasmique interagissent avec les récepteurs de ryanodine (RyR)



On va rapporter dans ce travail de nouveaux détails sur [la perturbation de l'homéostasie calcique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Cela est décrit ici comme un mécanisme commun derrière des conséquences diverses. Il apparait dans les myoblastes, les lymphocytes, les endothéliocytes et les cellules mésenchymateuses et myogéniques, des anomalies calciques qui ne peuvent pas être clairement attribuées à la perte d'interaction entre la dystrophine et les protéines de la boîte à outils du calcium. Néanmoins, les mutations du gène DMD dans ces cellules entraînent des défauts importants et les anomalies calciques sont un symptôme de la phase précoce de développement de cette pathologie. **L'altération de l'homéostasie calcique semblant sous-tendre de multiples anomalies de la DMD**, la compréhension de cette altération pourrait conduire au développement de nouvelles thérapies. En effet, il semble possible d'atténuer l'impact de l'homéostasie calcique anormale et du phénotype dystrophique en l'absence totale de dystrophine. Cela ouvre ainsi de nouvelles voies de traitement pour cette maladie incurable. Un schéma, présenté ci-contre, résume la situation dans un Muscle squelettique. Lors de l'excitation, les canaux calciques de type L des myofibres squelettiques (DHPR/LTCC) localisés dans des régions sélectionnées de la membrane sarcoplasmique interagissent avec les récepteurs de ryanodine

Événements immunologiques consécutifs aux lésions musculaires dans la DMD



Selon Tulangekar et al., Biomedicines 2021 Oct 1;9(10):1366.

Il est question dans cette revue de l'inflammation dans la dystrophie musculaire de Duchenne. C'est [une Exploration du rôle des neutrophiles dans les lésions et la régénération musculaires](#). Les neutrophiles sont l'une des premières cellules immunitaires à être recrutées dans le muscle endommagé et constituent la première ligne de défense en cas de blessure ou d'infection des tissus. Les neutrophiles peuvent favoriser l'inflammation en libérant des cytokines et des composés pro-inflammatoires, notamment la myéloperoxydase (MPO) et l'élastase

neutrophile (NE), qui entraînent un stress oxydatif et qui joueraient un rôle dans la prolongation de l'inflammation dans la DMD. Dans cette revue, il est ainsi fournis une vue d'ensemble des rôles de la réponse immunitaire innée, avec un accent particulier sur les mécanismes utilisés par les neutrophiles pour exacerber les dommages musculaires et entraver la régénération dans la DMD. Ci dessous est présenté un schéma des événements immunologiques consécutifs aux lésions musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Une réponse inflammatoire est activée dans les cellules musculaires dystrophiques, et les cellules immunitaires, y compris les neutrophiles, sont activées.

[Les \$\alpha\$ -dystrobrévines jouent un rôle clé dans le maintien de la structure et de la fonction de la matrice extracellulaire-signification de l'échec de l'élimination des protéines artériopathies](#) comme le démontre clairement cette nouvelle étude . Dans les tissus post-mortem humains, il a été observé une augmentation significative de l' α -DB vasculaire avec le CAA (CAA vrs. Old $p < 0,005$, CAA vrs. Young $p < 0,005$). Dans le modèle murin de déficience en α -DB, il fut observé des modifications précoces de l'ECM vasculaire (collagène IV et épaissement de la BM) qui se sont traduites par une efficacité réduite de l'IPAD. Ces résultats soulignent **le rôle important de l' α -DB dans le maintien de la structure et de la fonction de l'ECM**, en particulier en tant que voie d'écoulement de l'ISF et des solutés hors du cerveau par l'IPAD.

[L'analyse moléculaire complète du gène DMD augmente la valeur diagnostique des dystrophinopathies](#) : ici est présenté une étude pilote dans une cohorte de patients du sud de l'Italie.. Quarante patients précédemment analysés ont été recrutés dans cette étude et ré-analysés en utilisant la procédure en une étape basée sur le **séquençage de nouvelle génération** (NGS). Les résultats du NGS ont été comparés à ceux de l'amplification multiplex par sonde dépendante de la ligature (MLPA) / PCR multiplex et/ou séquençage Sanger. La plupart des exons supprimés/dupliqués et des mutations ponctuelles précédemment identifiés ont été confirmés par NGS et une mutation ponctuelle pathogène supplémentaire (une variante non-sens) a été identifiée. Ces résultats montrent que **cette stratégie basée sur le NGS surmonte les limites des méthodes traditionnellement utilisées** et est facilement transférable aux procédures de diagnostic de routine, augmentant ainsi le pouvoir diagnostique de l'analyse moléculaire de la DMD.

L'analyse présentée dans ce travail concerne [les cellules de Sertoli \(SeC\) qui améliorent la différenciation myogénique, réduisent les marqueurs fibrogènes et induisent l'expression de l'Utrophine dans les myoblastes humains DMD](#). Dans l'ensemble, ces résultats montrent que les SeC sont dotés d'effets promyogènes et antifibrotiques sur les myoblastes dystrophiques, soutenant davantage leur utilisation potentielle dans le traitement des patients atteints de DMD. Ces données suggèrent également que les approches basées sur **les SeC pourraient être utiles pour améliorer la phase précoce de la régénération musculaire**, pendant laquelle les myoblastes doivent proliférer de manière adéquate pour remplacer la masse musculaire endommagée.

Selon cette nouvelle approche il apparaît qu'une [ablation partielle des cellules progénitrices non myogéniques \(NMPC\) serait favorable comme approche thérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les cellules stromales mésenchymateuses (MSC) exprimant les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) sont activées dans le muscle au cours de la progression de la DMD et donnent naissance à des FAP favorisant la progression de la DMD. Il a été émis l'hypothèse que le **dysfonctionnement musculaire dans la DMD pourrait être retardé par une déplétion génétique ou pharmacologique des FAP dérivées des MSC**. Dans le muscle DMD, les CSMs et les cellules stromales adipeuses (ASC) résidentes servent de source de progéniteurs fibroadipogènes (FAP) qui favorisent la fibrose, suppriment l'activité des cellules progénitrices musculaires (MPC) et favorisent la pathogenèse de la DMD. La fibrose, supprime l'activité des cellules progénitrices musculaires (MPC) et favorisent la pathogenèse de la DMD. L'ablation des MSC en prolifération (par thérapie génique suicide TK/GCV) ou des ASC (avec D-CAN) devrait supprimer la progression de la DMD.

Dans cette analyse il est rapporté que [l'Extensor carpi ulnaris \(ECU\) présente un changement inattendu de type de fibre, de lent à rapide, chez les chiens atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Pour caractériser rigoureusement les propriétés contractiles du muscle ECU, **il a été développé un nouveau test in situ**. La force tétanique et de contraction, la vitesse de contraction et de relaxation, et la résistance à la perte de force induite par une contraction excentrique étaient significativement diminuées chez les chiens affectés. De manière intrigante, le temps jusqu'au pic de tension et le temps de demi-relaxation étaient significativement plus courts chez les chiens affectés. La cinétique contractile a prédit un changement imprévu de type de myofibre, de lent à rapide, qui fut confirmé au niveau des protéines et des transcriptions. Cette étude a établi une base pour étudier les interventions thérapeutiques à long terme et à un stade avancé chez les chiens dystrophiques. Le changement inattendu de type de myofibre souligne la complexité du remodelage musculaire chez les grands mammifères dystrophiques.

La perturbation de la [signalisation PI3K/Akt affecte la modulation de l'autophagie dans les myoblastes déficients en dystrophine comme l'indique cette nouvelle étude](#). En culture, les myoblastes dfd13 n'ont pas atteint la différenciation terminale. L'expression de PTEN a été profondément augmentée dans les myoblastes dfd13 tout au long de la journée de différenciation, indiquant par la suite une perturbation de la régulation PI3K/Akt/mTOR. En outre, le rictor-mTORC2 a également été trouvé inactivé dans cet événement. Cette occurrence a provoqué une mauvaise régulation de FoxO3 qui conduit à une activation plus élevée des gènes liés à l'autophagie dans les myoblastes dfd13. La formation d'autophagosomes a augmenté car LC3B-I/II a montré une accumulation lors de la différenciation. Cependant, le rapport entre la lipidation des LC3B et le flux autophagique a diminué, ce qui présente des caractéristiques dystrophiques. La conclusion de l'étude est la suivante. La perturbation de la voie PTEN-PI3K/Akt déclenche une formation excessive d'autophagosomes et réduit ensuite le flux autophagique dans les myoblastes déficients en dystrophine. Ces résultats sont importants pour comprendre les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Il semble donc que **certaines manipulations au sein de sa**

signalisation régulatrice rapportées dans cette étude pourraient aider à restaurer l'homéostasie musculaire et atténuer la progression de la maladie.

Ce rapport présente en détail l'[efficacité thérapeutique d'une nouvelle toxine botulique identifiée dans la souche CCUG 7968](#). Notamment, la toxine INI101 a moins diffusé dans le tissu musculaire adjacent que le BTX, ce qui indique que la toxine INI101 peut réduire les effets secondaires potentiels dus à la diffusion dans les tissus normaux. **La toxine INI101 isolée de la nouvelle souche CCUG 7968 est un produit biopharmaceutique significatif nouvellement identifié**, comparable au BoNT/A conventionnel dans le domaine médical. POINTS CLÉS : - La neurotoxine botulique de type A (BoNT/A, INI101) a été identifiée à partir de la souche CCUG 7968. - La toxine INI101 a montré une sécurité similaire et une efficacité thérapeutique comparable à celle de la BoNT/A conventionnelle, à la fois in vitro et in vivo. - La toxine INI101 est un produit biopharmaceutique significatif comparable au BoNT/A conventionnel dans le domaine médical.

Il est rapporté dans cette étude que la [Resolvine-D2 cible les cellules myogéniques et améliore la régénération musculaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les résultats présentés in vitro ont montré que la Resolvine-D2 favorise le basculement des macrophages vers leur phénotype anti-inflammatoire et augmente leur sécrétion de facteurs pro-myogéniques. De plus, la Resolvine-D2 cible directement les cellules myogéniques et favorise leur différenciation et l'expansion du pool de cellules progénitrices myogéniques, ce qui conduit à une myogenèse accrue. Ces effets sont annulés lorsque le récepteur Gpr18 est désactivé, neutralisé ou bloqué par l'antagoniste pharmacologique O-1918. En utilisant différents modèles murins de DMD, nous avons montré que **la Resolvine-D2 cible à la fois l'inflammation et la myogenèse**, ce qui conduit à une amélioration de la fonction musculaire par rapport aux glucocorticoïdes. Globalement, cette étude préclinique a permis d'identifier une nouvelle approche thérapeutique plus puissante que le traitement de référence de la DMD.

Cette analyse porte sur [la quantification de la dystrophine et de la mini-dystrophine par spectrométrie de masse dans le muscle squelettique pour le développement de la thérapie génique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#).-Les données ont montré que l'expression de la dystrophine dans les tissus de la dystrophie musculaire de Becker et de la DMD, normalisée par rapport à la moyenne des tissus témoins non dystrophiques (n = 20), était respectivement de 4-84,5% (moyenne 32%, n = 20) et de 0,4-24,1% (moyenne 5%, n = 20). Dans un modèle de rat DMD, le tissu du biceps fémoral de rats déficients en dystrophine traités avec AAV9.hCK.Hopti-Dys3978.spA, un vecteur de virus adéno-associé contenant un transgène de mini-dystrophine, a montré une augmentation dose-dépendante de l'expression de la mini-dystrophine 6 mois après la dose, dépassant les niveaux de dystrophine de type sauvage à des doses élevées. Les données de validation ont montré que la précision inter- et intra-essai était $\leq 20\%$ ($\leq 25\%$ à la limite inférieure de quantification [LLOQ]) et que l'erreur relative inter- et intra-essai était de $\pm 20\%$ ($\pm 25\%$ à la LLOQ). L'IA-LC-MS/MS quantifie avec précision la dystrophine/mini-dystrophine chez l'homme et les espèces précliniques **avec une sensibilité suffisante pour une application immédiate dans les essais précliniques/cliniques**.

Dans ce travail il est question du [gène DMD et des approches thérapeutiques pour restaurer la dystrophine](#). Après l'identification de la cause génétique et de la physiopathologie de la maladie, des thérapies personnalisées innovantes ont émergé. Celles-ci peuvent être classées en deux groupes principaux : (1) les thérapies visant à restaurer la dystrophine au niveau du sarcolemme ; (2) les thérapies traitant les conséquences secondaires de la déficience en dystrophine. Dans cette revue, il est apporté un aperçu de la corrélation génotype-phénotype de la DMD et des principales approches visant à restaurer la dystrophine, comme la lecture du codon stop, le saut d'exon, la thérapie génique à médiation vécérielle et les stratégies d'édition du génome, dont certaines sont basées sur des médicaments orphelins approuvés. Enfin, la revue présente **le potentiel clinique de nouvelles stratégies combinant des thérapies pour corriger le défaut génétique et d'autres approches**, ciblant la cascade pathologique secondaire en aval due à la déficience en dystrophine.

Il apparaît dans cette étude que [l'état de repos dominé par le processus « Donnan » des fibres musculaires squelettiques contribue à la résilience et à la longévité des fibres dystrophiques](#). (I.e. = robust Pump-Leak/Donnan (P-L/D) ion homeostatic process) . Simultanément, cette combinaison maintient l'excitabilité des fibres à un niveau bas et minimise les dépenses en pompe. En tant que cellules multinucléées à longue durée de vie et mécaniquement actives, les fibres musculaires squelettiques ont évolué pour faire face au surmenage, aux déchirures sarcolemmales, aux crises ischémiques, etc. ; la frugalité de leur état d'équilibre dominé par le processus Donnan leur permet de maintenir les réserves de pompe surdimensionnées qui les rendent résilientes pendant ces inévitables urgences transitoires. Ici, les variantes du modèle P-L/D confrontées à une insulte ou à une lésion de type DMD (faible puissance de la pompe, surstimulation, canaux Nav et cation non étanches) montrent comment se développe une surcharge sodique "non osmotique" chronique (observée chez les patients DMD). L'insulte/l'atteinte homéostatique ionique très grave de la DMD provoque des tirs spontanés (et, par conséquent, un couplage excitation-contraction indésirable) qui provoquent un gonflement cytotoxique. Par conséquent, l'augmentation de la puissance de la pompe opérationnelle et/ou la diminution des fuites des canaux sodiques et cationiques devraient contribuer à prolonger la longévité des fibres DMD.

Cette étude concerne plus particulièrement la [Dystrophie musculaire de Becker](#). C'est un rapport de cas, une revue de la littérature et une analyse des gènes pivots différentiellement exprimés. L'examen systématique a révélé les manifestations cliniques et les points de mutation du gène de la dystrophine. L'analyse ontologique des gènes a montré que l'organisation de la matrice extracellulaire et l'organisation de la structure extracellulaire avec enrichissement des gènes régulés à la hausse coexistent dans trois ensembles de données. Ce travail présente le premier rapport sur l'implication de TUBA1A dans le développement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Cette étude fournit des implications importantes pour la pratique clinique, en dévoilant **le mécanisme potentiel de la progression de la DMB/DMD, et fournit de nouvelles cibles thérapeutiques**.

L'analyse présentée porte sur le [profil protéomique des types de fibres dans le muscle squelettique humain : une étude protéomique d'une seule fibre](#). Ainsi il est démontré ici que de nombreuses protéines musculaires, y compris des protéines dont la fonction est inconnue, sont sélectivement enrichies dans des types de fibres spécifiques, indiquant des implications potentielles dans la

physiopathologie musculaire. Cela renforce l'idée que la protéomique des fibres uniques, **ainsi que les approches récemment développées pour la protéomique des cellules uniques, seront déterminantes pour explorer et quantifier l'hétérogénéité** des cellules musculaires.

Cet article présente la [perte d' \$\alpha\$ -actinine-3 ce qui confère une protection contre les dommages causés par la contraction excentrique dans les muscles EDL à contraction rapide de souris dystrophiques mdx âgées en réduisant la ramification pathologique des fibres](#). Chez la souris dKO âgée, nous avons constaté une réduction marquée de la complexité de la ramification des fibres, corrélée à la protection contre le déficit de force induit par la contraction excentrique. Les branches complexes dans les fibres du LDE de la souris dKO âgée (28 %) étaient considérablement réduites par rapport aux fibres du LDE de la souris mdx âgée (68 %). Ce qui est en corrélation avec une perte de force graduelle sur trois contractions excentriques pour les muscles dKO (~35 % après la première contraction, ~ 66 % dans l'ensemble) par rapport à une chute abrupte chez la souris mdx lors de la première contraction excentrique (~73 % après la première contraction, ~ 89 % après trois contractions). Chez les dKO, la protection contre les dommages causés par les contractions excentriques était liée à un doublement de la densité de la pompe SERCA1 dans le LDE. Il est ainsi proposé que **l'augmentation du métabolisme oxydatif des fibres glycolytiques à contraction rapide caractéristique du polymorphisme nul (R577X) et l'augmentation des protéines de la pompe SR Ca²⁺ réduisent la ramification des fibres musculaires et diminuent la susceptibilité aux lésions excentriques** dans les dystrophinopathies.

Dans cette approche il est question de la [déficience en dystrophine qui affecte les propriétés des astrocytes humains et leur réponse aux dommages](#). Tous les astrocytes DMD testés ont présenté une morphologie, une activité proliférative et une expression AQP4 altérées. De plus, ils n'ont montré aucun changement morphologique en réponse aux stimuli inflammatoires et leur nombre était significativement inférieur à celui des astrocytes sains stimulés. Enfin, les astrocytes DMD semblent être plus sensibles que les témoins aux dommages oxydatifs, comme le montre l'augmentation de leur mort cellulaire. Les défauts comportementaux et métaboliques des astrocytes DMD étaient cohérents avec la dérégulation des voies génétiques partagées par les lignées avec différentes mutations, comme le démontre l'analyse RNA-seq globale. Ensemble, le modèle DMD fournit des preuves de l'altération de la fonction des astrocytes dans la DMD, suggérant que les réponses défectueuses des astrocytes peuvent contribuer à la déficience neurale et pourraient fournir des cibles thérapeutiques potentielles supplémentaires. Voir une illustration détaillée qui résume la situation en fin de l'article en référence

Cette analyse porte sur l'[administration systémique chronique de curcumine ce qui antagonise la sarcopénie et la présarcopénie murines](#). Le muscle soléaire de la souris âgé C57BL10ScSn est traité à la curcumine ce qui a préservé la taille des myofibres de type 1 et augmenté celles de type 2A, tandis que le muscle EDL chez l'adulte a maintenu les valeurs du nombre total de myofibres et de la composition des types de fibres. D'un point de vue mécanique, la curcumine n'a que partiellement empêché les changements liés à l'âge dans le niveau de protéines et la distribution subcellulaire des principaux composants et régulateurs des costamères. En revanche, elle a eu un effet sur les cellules satellites, en maintenant les niveaux adultes de maturation des myofibres dans le soléus régénéré

âgé et en augmentant le pourcentage de cellules satellites isolées et positives pour la MyoD dans les muscles des membres postérieurs âgés. Par conséquent, **le traitement à la curcumine prévient avec succès la présarcopénie et le développement de la sarcopénie en améliorant l'engagement et le recrutement des cellules satellites.**

Dans ce travail il est observé une [plasticité et une densification des microtubules qui est réduite dans la cardiomyopathie liée à la dystrophie musculaire](#). Des jeunes souris déficientes en Fktn ne présentent pas de réponse hypertrophique compensatoire au stress hémodynamique et développent rapidement une insuffisance cardiaque avec dilatation des chambres et dysfonctionnement contractile. Chez ces souris, la signalisation Ca²⁺-calcineurine était déjà élevée dans des conditions physiologiques, et les axes MEF2-HDAC essentiels à la réponse hypertrophique étaient incapables de fonctionner dans des conditions de stress. L'élimination aiguë de Fktn a provoqué un dysfonctionnement cardiaque sévère et une mortalité accélérée avec un dysfonctionnement contractile des myocytes et des réseaux Golgi-microtubules désordonnés, qui ont été améliorés par un traitement à la colchicine. L'analyse des puces à ADN dans des cœurs témoins et déficients en Fktn suggère que l'élimination de Fktn a un impact sur le profil d'expression des gènes liés au Golgi, et que le mécanisme pathologique du dysfonctionnement cardiaque induit par l'élimination de Fktn recoupe en partie celui des maladies neurodégénératives. **Ces données révèlent que la fukutine est cruciale pour le maintien de la physiologie des myocytes afin de prévenir l'insuffisance cardiaque et, par conséquent, les résultats peuvent conduire à des stratégies d'intervention..**

Il est constaté et confirmé suite à cette étude que [l'entraînement isométrique améliore la résistance à la fatigue dans le muscle déficient en dystrophine](#). De plus, l'augmentation du nombre de fibres positives au bleu Evans a été significativement réduite par l'entraînement ISO (=contractions isométriques) dans les muscles mdx52. En revanche, l'entraînement ISO n'a pas rétabli une réduction de la quantité de SH3 et du domaine 3 riche en cystéine dans les muscles mdx. Ainsi, ces données suggèrent que la fonction mitochondriale est altérée dans les muscles déficients en dystrophine, ce qui est probablement induit par une autophagie défectueuse due à une activation persistante d'Akt. **L'entraînement ISO inhibe l'activation aberrante d'Akt**, probablement en régulant à la hausse l'expression de PGC-1 α , ce qui améliore la fonction mitochondriale et donc la résistance à la fatigue des muscles déficients en dystrophine.

Il est par ailleurs constaté que la perte de [la fonction électrophysiologique du plasmalemme induite par la contraction dépend du complexe glycoprotéique de la dystrophine](#) (=DGC=Dystrophin Glycoprotein Complex). En comparant des lignées de souris présentant des quantités et des fonctionnalités variables de dystrophine et d'autres protéines DGC, il a été observé que (1) lorsque toutes les DGC sont intactes, la génération et la conduction du potentiel d'action plasmalemale sont maintenues, (2) la déficience de la protéine DGC β -sarcoglycane est aussi perturbante pour l'excitabilité plasmalemale que la déficience en dystrophine et, (3) quelques DGC fonctionnellement intactes sont préférables à aucune. **Ces résultats soulignent le rôle important que joue la DGC dans le maintien de l'excitabilité plasmalemale** et qu'une synergie collective (via chaque protéine DGC)

est nécessaire pour que ce complexe fonctionne correctement pendant les contractions excentriques.

Cet article rapporte le cas du [diagnostic tardif de dystrophie musculaire de Becker dû à des troubles sous-jacents du développement](#). En conclusion de ce travail il est indiqué que : Chez les patients atteints de BMD, les troubles du développement peuvent potentiellement entraver l'accès à un traitement médical approprié. La BMD est un diagnostic différentiel important pour les enfants handicapés physiques présentant des troubles du développement. Les interventions intellectuelles et psychologiques précoces et l'évaluation des complications sont importantes pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients.

Il est rapporté dans cette étude que [l'ataluren retarde la perte d'ambulation et le déclin respiratoire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne à mutation non-sens](#). Les résultats et la conclusion de l'étude sont : L'association Ataluren plus SoC a été associée à un retard de 2,2 ans de l'âge au moment de la perte d'autonomie ($p = 0,0006$) et à un retard de 3,0 ans du déclin de la capacité vitale forcée prédite à $<60\%$ chez les patients non ambulatoires ($p = 0,0004$), par rapport au SoC. L'association Ataluren plus SoC retarde la progression de la maladie et profite aux patients ambulatoires et non ambulatoires atteints de DMD.

On va trouver ici un bilan sur les [leçons à tirer des développements cliniques interrompus dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le changement du test de marche de 6 minutes (TM6) par rapport à la ligne de base était de $-99,0$ m pour les patients traités par golodirsén contre $-181,4$ m pour les contrôles externes ($P = 0,067$), et une perte de la déambulation est survenue dans 9% contre 26% ($P = 0,21$). La CVF% p a diminué de $8,4\%$ sur 3 ans chez les patients traités par golodirsén, ce qui se compare favorablement aux taux rapportés dans la littérature. Cette étude fournit **des preuves de l'activité biologique du golodirsén et de sa sécurité à long terme dans une population DMD en déclin** et suggère un bénéfice fonctionnel par rapport aux contrôles externes.

Dans cet article il s'agit de [données de sécurité et d'efficacité à long terme du Golodirsén chez les patients ambulatoires atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et susceptibles de sauter l'exon 53](#) : Un premier essai de phase 1/2, multicentrique, en deux parties, ouvert, sur l'homme. Cette étude fournit **des preuves de l'activité biologique du golodirsén et de sa sécurité à long terme dans une population DMD en déclin** et suggère un bénéfice fonctionnel par rapport aux contrôles externes.

Une nouvelle étude qui porte sur [les progéniteurs myogéniques squelettiques expansés in vitro à partir de tératomes dérivés de cellules souches pluripotentes ont une grande capacité de prise de greffe](#). En 37 jours de culture, les progéniteurs myogéniques squelettiques dérivés de tératome étaient extensibles jusqu'à un milliard de fois. Comme leurs homologues fraîchement triés, les cellules expansées exprimaient PAX7 et étaient capables de former des myotubes multinucléés in vitro. Il est important de noter que ces cellules ont conservé un fort pouvoir de régénération in vivo. Lors de la transplantation, les cellules expansées ont formé de nouvelles fibres DYSTROPHIN+ qui ont

reconstitué jusqu'à 40% du volume du muscle tibialis anterior et ont repeuplé le pool de cellules souches musculaires. Cette étude démontre ainsi la possibilité de produire de grandes quantités de cellules myogéniques squelettiques greffables pour la transplantation.

Cet article rapporte des données sur le [Rhabdomyosarcome chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien qu'il existe une littérature adéquate décrivant séparément la DMD et le rhabdomyosarcome (RMS), il n'y a pas encore eu de revue complète de la littérature étudiant la possibilité que les patients atteints de DMD puissent avoir un risque plus élevé de développer un RMS et d'autres tumeurs myogéniques. Il est présenté ici le cas d'un enfant atteint de DMD qui a développé un RMS alvéolaire et cela permet de passer en revue la littérature sur la susceptibilité au développement de tumeurs myogéniques en cas de mutation du gène DMD.

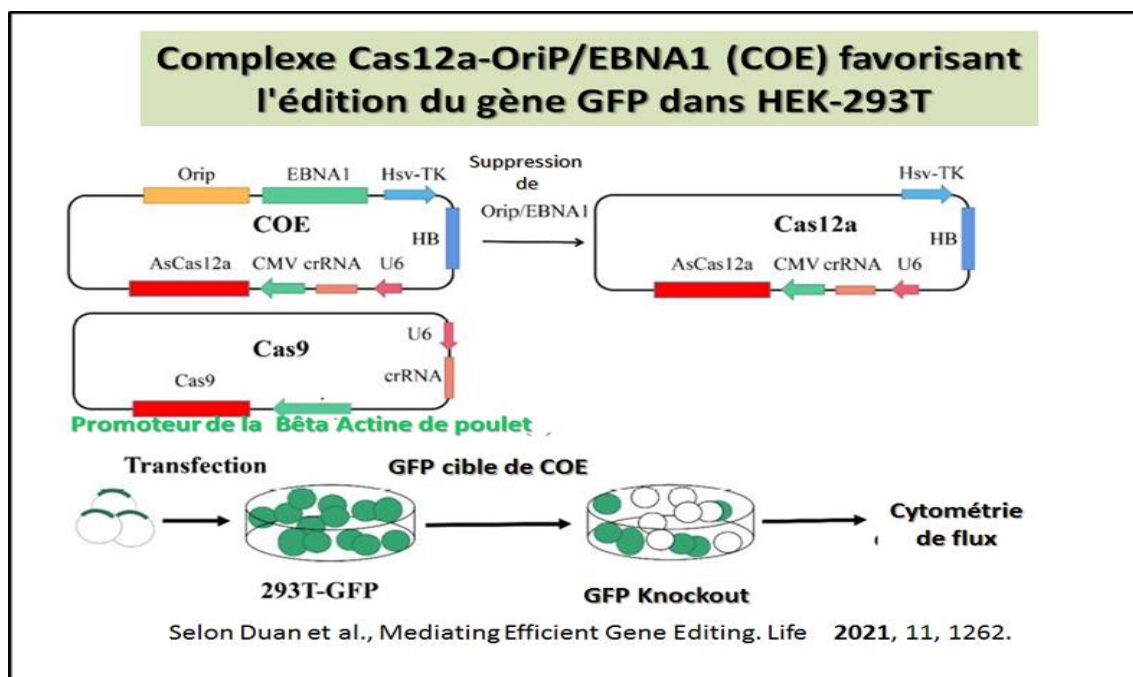
Le sujet de ce travail rapporte un [assemblage incomplet du complexe protéique associé à la dystrophine dans des cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites cultivés en 2D et en 3D](#). Les résultats présentés ont été comparés avec des tissus cardiaques humains adultes et des cardiomyocytes isolés. Il est alors constaté que, de manière similaire aux cardiomyocytes adultes, les hiPSC-CM expriment la dystrophine, en accord avec les études précédentes sur la maladie de Duchenne. La β -dystroglycane était également exprimée, mais, contrairement aux résultats obtenus dans les cardiomyocytes adultes, aucun des sarcoglycanes ni l' α -dystroglycane ne l'étaient, malgré la présence de leur ARNm. En conclusion, malgré l'expression robuste de la dystrophine, l'absence de plusieurs autres composants protéiques du DAPC met en garde contre le recours aux protocoles couramment utilisés pour la maturation des hiPSC-CM pour l'évaluation fonctionnelle du DAPC complet.

Il est présenté en détail le processus de l'[édition du gène de la dystrophine par le système CRISPR/Cas9 dans une lignée cellulaire de muscle squelettique humain \(HskMC\)](#). Les principaux résultats sont les suivants: Les données ont montré une édition réussie du gène DMD par la délétion des exons 48 à 53 et la correction du cadre de lecture dans les cellules éditées. Malgré une grande délétion dans le gène DMD édité, les données de la PCR en temps réel et de la coloration immunofluorescente ont démontré l'expression réussie de la dystrophine tronquée dans les cellules éditées. En conclusion, cette étude a démontré que l'élimination des exons 48-53 par le système CRISPR / Cas9 n'a pas modifié l'expression du gène DMD en raison de la préservation du cadre de lecture du gène.

Le sujet de cette recherche concerne les [réponses immunitaires spécifiques de Cas9 compromettent la thérapie CRISPR locale et systémique par AAV dans plusieurs modèles canins dystrophiques](#). Le traitement entraîne initialement une restauration robuste de la dystrophine chez les chiens affectés, mais il induit également une inflammation musculaire et des réponses humorales et de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques de Cas9 qui ne sont pas empêchées par le promoteur spécifique du muscle et par une suppression immunitaire transitoire à la prednisolone. Chez les chiens normaux,

l'expression de Cas9 par l'AAV induit des réponses immunitaires similaires, bien que plus faibles. En revanche, d'autres vecteurs thérapeutiques (micro-dystrophine et SERCA2a) et rapporteurs (phosphatase alcaline, AP) entraînent une expression persistante sans induire d'inflammation musculaire. Ces résultats suggèrent que **l'immunité de Cas9 peut représenter une barrière critique pour la thérapie AAV-CRISPR chez les grands mammifères.**

Dans cette étude il est indiqué que le [système CRISPR/Cas12a épisomal est utilisé pour l'édition efficace de gènes](#). Ce système d'édition de gènes dit « COE », a été conçu et construit sur la base de CRISPR/Cas12a et OriP/EBNA1, et son efficacité d'édition a été évaluée dans des cellules 293T de rein embryonnaire humain (HEK-293T) par cytométrie de flux et analyse du polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP). Le COE a été nucléofecté dans des iPSCs, puis l'efficacité de l'édition a été vérifiée par une réaction en chaîne par polymérase et un séquençage Sanger. Les principaux résultats sont les suivants: Avec l'extension du temps, le COE permet de générer des taux d'insertion ou de délétion allant jusqu'à 90% dans les cellules HEK-293T. De plus, la délétion d'un fragment de 2,5 kb contenant l'Exon 51 du gène de la dystrophine (DMD) dans des iPSCs a été réalisée avec une grande efficacité ; sur 14 clones analysés, 3 étaient positifs. De plus, les iPSCs dépourvues de l'Exon 51 et dérivées de cardiomyocytes présentaient des profils d'expression similaires à ceux des iPSCs spécifiques de patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). De plus, il n'y avait aucun résidu de chaque composant du plasmide dans les cellules d'édition. En conclusion, **cette étude a permis de mettre au point un système d'édition de gènes nouveau, efficace et sûr, le COE**, qui constitue un outil puissant pour l'édition de gènes. Un schéma présenté ci-contre résume la situation le complexe Cas12a-OriP/EBNA1 (COE) favorise l'édition du gène GFP dans HEK-293T. Le schéma résume le protocole de la conception du système de contrôle COE, Cas12a, et Cas9 de la conception du système de contrôle. Le COE contient le promoteur U6 (U6), l'ARN CRISPR (crRNA), le promoteur CMV (CMV), Cas12a, l'hygromycine B (HB), et les éléments OriP/EBNA1. Le système Cas12a a été conçu en retirant les éléments OriP/EBNA1 de l'EOC.



Ce travail indique et confirme que [la dystrophine est présente dans l'intestin du rat néonatal et adulte](#). Ainsi chez les rats néonataux et adultes, l'intestin distal exprimait 2,5 fois plus de protéine Dp71 que la partie proximale ($p < 0,01$). Cette différence régionale n'a pas été observée dans l'ARNm de la Dp71. Au cours des deux étapes, l'immunoréactivité de la Dp était prédominante dans la musculature, où elle était co-localisée avec aSMA et HuC/HuD. Les conclusions de ce travail indiquent chez les rats néonataux et adultes, **que la Dp71 était bien exprimée de façon maximale dans l'intestin distal**. Avec l'observation que **la Dp71 peut être exprimée par les neurones myotériques**, cela justifie un changement de paradigme dans le traitement des comorbidités gastro-intestinales.

Pour ce travail il est question d'une [évaluation intramusculaire d'oligonucléotides antisens chimériques verrouillés/2'OMéthyl-modifiés pour le saut ciblé de l'exon 23 chez la souris Mdx](#). Comme de nouvelles modifications d'acides nucléiques et de nouvelles conceptions d'AON sont continuellement développées pour améliorer le profil de bénéfice clinique des médicaments actuels dans le pipeline DMD. Il a été conçu une série d'AON de 15 et 20 polymères, composés de nucléotides modifiés par du 2'O-Méthyl (2'OMe) et de l'acide nucléique verrouillé (LNA) dans différents pourcentages, et évalué leur efficacité à induire le saut de l'exon 23 et la restauration de la dystrophine dans les muscles injectés localement de souris mdx. Il est ainsi démontré que les AONs LNA/2'OMe avec une composition de 30% de LNA étaient significativement plus efficaces pour induire le saut d'exon et la restauration de la dystrophine dans les muscles mdx traités, par rapport à un AON 2'OMe précédemment testé et aux chimères LNA/2'OMe avec des compositions de LNA inférieures ou supérieures. Ces résultats **soulignent le potentiel thérapeutique des AONs LNA/2'OMe**, ouvrant la voie à de nouvelles expérimentations pour évaluer leur profil bénéfice-toxicité après administration systémique.

Il apparaît dans cette étude récente de nouvelles informations sur [la mesure de la transmission latérale de la force dans le muscle extenseur de la patte d'oiseau de souris jeunes et âgées](#). Des études réalisées sur des muscles de rat ont montré que l'efficacité de la transmission latérale de la force diminue avec l'âge. Ici, la transmission latérale de la force a été mesurée à l'aide du muscle extenseur du grand dorsal de souris jeunes et âgées. La dépendance à l'égard de la transmission longitudinale a augmenté dans le vieux muscle, et on a constaté une tendance à la baisse de l'efficacité de la transmission latérale de la force dans le vieux muscle par rapport au jeune muscle. On a constaté une augmentation notable du volume du tissu conjonctif dans le vieux muscle ; cependant, il n'y a pas eu de changement significatif dans l'expression de la dystrophine, une molécule critique pour le lien entre le cytosquelette des myofibrilles et la matrice extracellulaire. **Cette étude démontre la mesure de la transmission latérale de la force dans les muscles de souris et que l'altération de la propriété de transmission de la force peut sous-tendre la faiblesse musculaire liée à l'âge.**

Dans ce travail il est indiqué que le [complexe Orai1-STIM1 régule la mobilisation accrue du Ca²⁺, conduisant à des phénotypes de dystrophie musculaire de Duchenne contractiles dans les cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients](#). Il a ainsi été découvert que plusieurs inhibiteurs des canaux Ca²⁺ fonctionnant par stockage (SOC) empêchaient efficacement la surcharge en Ca²⁺ et

identifié que STIM1-Orai1 est une cible moléculaire des SOC. Ces résultats ont été confirmés en démontrant que les inhibiteurs de STIM1-Orai1, CM4620, AnCoA4 et GSK797A, empêchaient la surcharge en Ca²⁺ dans les myotubes dystrophiques. Enfin, il est évalué dans ce travail l'ensemble des activités du CM4620, de l'AnCoA4 et du GSK7975A à l'aide d'un modèle précédemment rapporté qui récapitule un déclin de la performance contractile des muscles, semblable à la fatigue, dans la DMD. Les trois produits chimiques ont amélioré le déclin des performances contractiles, ce qui indique que la modulation de la surcharge en Ca²⁺ médiée par STIM1-Orai1 est efficace pour corriger les phénotypes contractiles. **En conclusion, les SOC sont des contributeurs majeurs à la surcharge en Ca²⁺ dépendant de la déficience en dystrophine par l'intermédiaire de STIM1-Orai1** comme médiateurs moléculaires. La modulation de l'activité de STIM1-Orai1 a permis d'améliorer le déclin de la performance contractile dans la DMD.

Comme l'indique cette étude il semble possible de provoquer [la restauration de la β-dystroglycane et la progression de la pathologie chez la souris mdx dystrophique](#) Ici figurent l'ensemble des résultats et implication d'une étude à orientation clinique avec une nouvelle formulation orale de Dasatinib. La cSrc-TK représente une cible thérapeutique prometteuse. Chez les souris mdx, un traitement sous-cutané de 4 semaines avec le Dasatinib (DAS), un inhibiteur pan-Src-TKs approuvé comme agent anti-leucémique, a augmenté la β-DG musculaire, avec une amélioration minimale des indices morphofonctionnels. Dans ce travail, l'utilisation de la nouvelle formulation de DAS a confirmé son principal mécanisme d'action en amont, en réduisant la phosphorylation de la β-DG et en restaurant ses niveaux de manière dose-dépendante dans les muscles du diaphragme et des gastrocnémiens. Cependant, elle a modestement amélioré la fonction neuromusculaire in vivo, la force musculaire ex vivo et l'histopathologie, bien que la récupération partielle de l'élasticité musculaire et la diminution des taux plasmatiques de CK et de LDH suggèrent une stabilité sarcolemmale accrue des muscles dystrophiques. Cette étude à visée clinique soutient l'intérêt de cette nouvelle formulation de DAS adaptée à la pédiatrie pour une exposition et une sécurité appropriées et pour l'amélioration de l'expression de la β-DG. **Ce dernier mécanisme n'est cependant pas suffisant à lui seul pour avoir un impact sur la progression de la pathologie.** Des analyses approfondies seront consacrées à l'élucidation du mécanisme limitant l'efficacité du DAS dans les contextes dystrophiques, tout en évaluant sa synergie potentielle avec les thérapies moléculaires basées sur la dystrophine.

On va identifier dans cette étude une [nouvelle analyse automatisée par immunofluorescence pour la quantification sensible et précise de la dystrophine dans les biopsies musculaires](#). Cette méthode démontre la sensibilité et la reproductibilité de cette approche de quantification sur une large gamme d'expression de la dystrophine dans des échantillons de patients atteints de dystrophinopathie et de témoins sains, avec une concordance inter-opérateurs élevée. En conclusion, alors que les efforts pour restaurer l'expression de la dystrophine dans le muscle dystrophique amènent de nouvelles thérapies potentielles dans les essais cliniques, **cette méthodologie représente un outil précieux pour une analyse efficace et précise de la dystrophine** et d'autres marqueurs musculaires qui reflètent l'efficacité du traitement.

On va trouver dans cette étude une [histoire naturelle d'un modèle de souris surexprimant l'isoforme Dp71 de la dystrophine](#). Ici, il a été utilisé des souris del52;WT pour comprendre comment la

surexpression de Dp71 affecte les phénotypes des muscles squelettiques et cardiaques. Outre le gène *Dmd* de la souris, les souris *del52;WT* sont hétérozygotes pour un transgène humain DMD complet, dont l'exon 52 a été supprimé, ce qui devrait permettre l'expression de Dp71 uniquement dans le muscle. Ainsi, les souris *del52;WT* surexpriment la Dp71 par le biais des gènes de la dystrophine humaine et murine. Il a été observé une protéine Dp71 élevée chez les souris *del52;WT*, significativement plus élevée que celle du type sauvage dans le cœur mais pas dans le *tibialis anterior*. De plus, les souris *del52;WT* avaient un muscle squelettique généralement normal mais une fonction cardiaque altérée, présentant une dysfonction systolique significative dès l'âge de 3 mois. Aucune anomalie histologique n'a été trouvée dans le *tibialis anterior* et le cœur. Ces résultats suggèrent que **la surexpression de Dp71 peut avoir des effets plus néfastes sur le cœur que sur les muscles squelettiques**, ce qui permet de mieux comprendre le rôle de Dp71 dans la DMD.

Cette nouvelle étude porte sur [un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne chez le porc miniature avec suppression de l'exon 52 et évaluation du saut d'exon](#). L'expression de l'ARNm délété de l'exon 52 et la déficience en dystrophine ont été confirmées dans les muscles squelettiques et cardiaques de porcs DMD. En conséquence, les protéines associées à la dystrophine n'ont pas pu être recrutées au sarcolemme. Les porcs DMD ont présenté un début de maladie précoce avec une dégénérescence musculaire squelettique sévère à l'échelle du corps et une faible croissance accompagnée d'une anomalie physique, mais sans phénotype cardiaque évident. Il est ainsi également démontré que dans les cellules primaires des muscles squelettiques de porcs DMD, le gène DMD de porc génétiquement modifié avec **suppression de l'exon 52 permet d'évaluer le saut de l'exon 51 ou 53 avec la PMO et sa technologie avancée, la PMO conjuguée à un peptide**. Les résultats montrent que les porcs DMD développés ici peuvent être un modèle animal de grande taille approprié pour évaluer l'efficacité du saut d'exon *in vivo*.

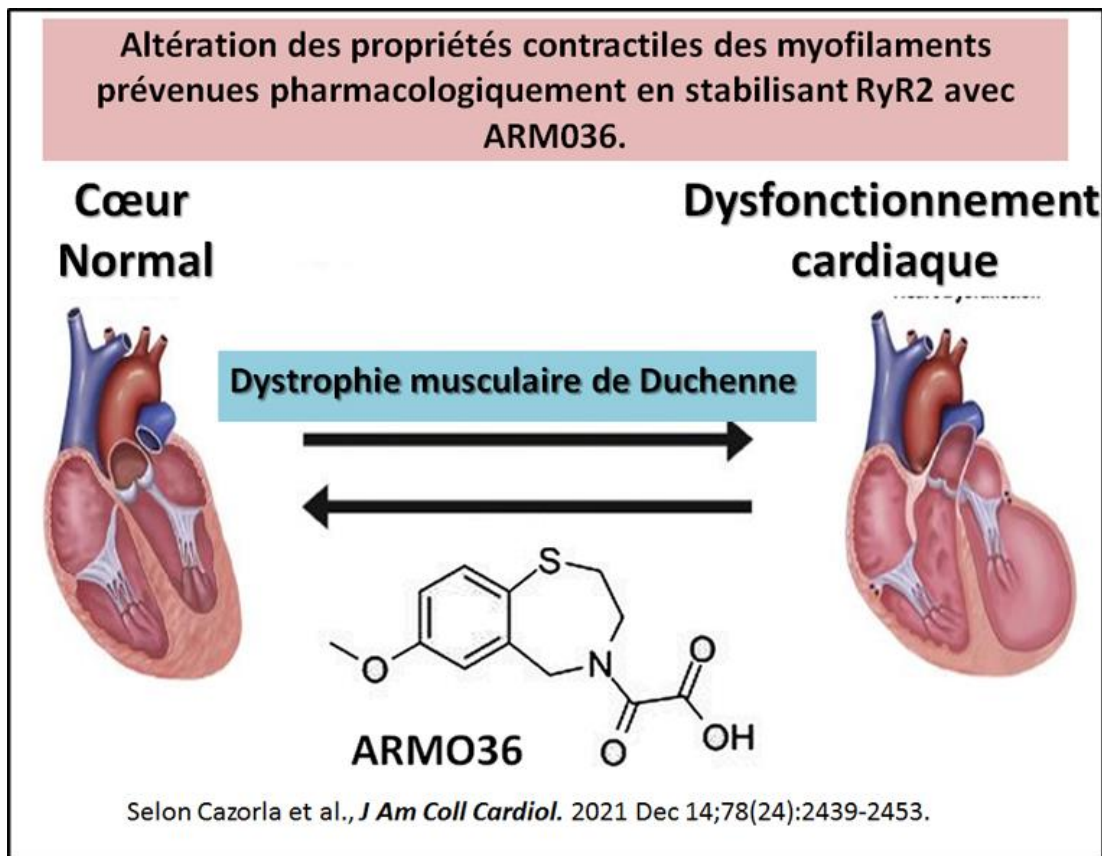
Dans cette analyse figure la description de [l'existence d'une faible immunogénicité du LNP permet l'administration répétée de l'ARNm CRISPR-Cas9 dans le muscle squelettique de la souris](#). Il est ainsi rapporté ici un système de nanoparticules lipidiques (LNP) chimiquement défini qui est capable de délivrer l'ARNm et l'ARNg Cas9 dans le muscle squelettique par des injections intramusculaires répétées. Bien que les expressions de la protéine Cas9 et du sgRNA soient transitoires, notre système LNP a pu induire un saut d'exon génomique stable et restaurer la protéine dystrophine dans un modèle de souris DMD qui possède une séquence d'exon humanisée. En outre, l'administration de notre LNP par perfusion dans les membres permet de cibler plusieurs groupes musculaires. **L'administration répétée et la faible immunogénicité de notre système LNP sont des caractéristiques prometteuses pour un véhicule de livraison de CRISPR-Cas9** pour traiter les troubles du muscle squelettique.

Cette étude rapporte [l'existence d'une altération de la fonction des muscles squelettiques et cardiaques chez les souris DBA/2J mdx](#). L'étude apporte un focus sur l'entraînement par intervalles à haute intensité. Il est ainsi caractérisé l'ensemble des fonctions musculaires squelettiques et cardiaques chez les souris D2-mdx mâles et femelles par rapport aux groupes témoins. Il y est également évalué l'impact de l'entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT) sur ces muscles chez les femelles et les mâles. Le HIIT a été effectué 5 fois par semaine pendant un mois sur un tapis roulant motorisé. La production de force isométrique maximale spécifique et la faiblesse ont été mesurées dans le muscle *tibialis anterior* (TA). Les souris D2-mdx mâles et femelles sédentaires ont produit une force maximale absolue et spécifique inférieure à celle des souris témoins. Les souris

dystrophiques ont montré une diminution de la génération de force lors de stimulations répétitives par rapport aux témoins. Cette réduction était plus importante chez les souris D2-mdx mâles que chez les femelles. De plus, les mâles D2-mdx entraînés ont montré une amélioration de la génération de force après la cinquième contraction d'allongement par rapport aux mâles D2-mdx sédentaires. De plus, les mesures échocardiographiques ont révélé une diminution du volume end-diastolique du ventricule gauche, du volume d'éjection du ventricule gauche et du diamètre end-diastolique du ventricule gauche chez les souris D2-mdx mâles et femelles sédentaires. Dans l'ensemble, ces résultats ont montré une grave altération de la fonction musculaire chez les souris D2-mdx femelles et mâles par rapport aux témoins. **Le HIIT (entraînement par intervalles à haute intensité) peut retarder la perte de force, en particulier chez les souris D2-mdx mâles.**

Une nouvelle revue porte sur l'[histopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne en corrélation avec les changements dans les biomarqueurs protéomiques](#). Cette revue se concentre sur la complexité des modifications du muscle squelettique dans la dystrophie musculaire liée à l'X et décrit les altérations biologiques et histologiques des cellules en corrélation avec les variations protéomiques telles qu'évaluées par les analyses de spectrométrie de masse. Cette étude comprend un aperçu général de la manipulation des échantillons, des protocoles de fractionnement subcellulaire et des approches protéomiques modernes utilisant des méthodes d'électrophorèse sur gel et de chromatographie liquide pour une séparation efficace des protéines avant la spectrométrie de masse. Le profilage protéomique du muscle diaphragme dystrophique et hautement fibrotique est décrit comme un exemple **pour identifier rapidement de nouveaux marqueurs protéomiques de changements histopathologiques complexes au cours de la dégénérescence des muscles squelettiques**. L'utilité potentielle de nouveaux marqueurs protéiques est examinée en relation avec les principaux signes histopathologiques **pour établir des approches améliorées de diagnostic**, de pronostic et de suivi thérapeutique dans le domaine de la dystrophinopathie.

Il est rapporté ici l'ensemble des [caractéristiques cliniques et génétiques de jeunes garçons n'ayant jamais reçu de glucocorticoïdes et atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette étude décrit les caractéristiques cliniques et génétiques d'un échantillon de jeunes garçons atteints de DMD et n'ayant jamais reçu de glucocorticoïdes. **Un seuil bas pour le test CK peut conduire à un diagnostic plus précoce. Les effets d'une faible taille avant traitement sur la croissance et la taille des adultes doivent être étudiés plus avant.** Les effets d'une faible taille avant traitement sur la croissance et la taille des adultes doivent être étudiés plus avant. Ces résultats peuvent favoriser une reconnaissance plus précoce de la DMD et éclairer la conception des futurs essais cliniques.



Cette brillante étude porte sur la [stabilisation des récepteurs de la Ryanodine ce qui améliore la fonction ventriculaire gauche chez les chiens juvéniles atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'échocardiographie conventionnelle a montré des dimensions du ventricule gauche et une fraction d'éjection normales chez des chiens âgés de 6 mois atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Il est intéressant de noter que l'échocardiographie bidimensionnelle avec suivi de taches a révélé une diminution de la déformation longitudinale globale et la présence de segments hypokinétiques chez les chiens GRMD traités par placebo. Les mesures monocanal ont révélé une probabilité d'ouverture du RyR2 à un faible niveau de Ca²⁺ au repos plus élevée dans les cardiomyocytes des chiens GRMD que chez les témoins. **L'ARM036 a empêché ces dysfonctionnements in vivo et in vitro chez les chiens GRMD.** La sensibilité du myofilament au Ca²⁺ était accrue dans les cardiomyocytes perméabilisés du GRMD à courte longueur de sarcomère. L'ARM036 n'a eu aucun effet sur ce paramètre. La cinétique du cycle des ponts croisés a été altérée dans les myocytes GRMD et s'est rétablie avec le traitement par l'ARM036, ce qui coïncide avec le niveau de glutathionylation de la protéine de liaison à la myosine-C-S. Les conclusions de cette étude sur les chiens GRMD qui présentent un dysfonctionnement précoce du ventricule gauche associé à une altération des propriétés contractiles des myofilaments sont évidentes et démontrent que ces anomalies ont été **prévenues pharmacologiquement en stabilisant RyR2 avec ARM036.** Une illustration issue de cette étude résume la situation comme cela est présenté sur le schéma ci-dessus.

L'étude présentée ici porte sur [les récepteurs de la Ryanodine squelettique qui apparaissent comme impliqués dans l'altération de la différenciation myogénique chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La suppression de l'expression de RYR1 à l'aide d'un si-ARN spécifique dans un contrôle sain a induit un retard de différenciation similaire. Dans les myotubes DMD, la concentration intracellulaire de Ca²⁺ au repos a augmenté, mais la libération de Ca²⁺

médiée par RYR1 n'a pas été modifiée par rapport aux myotubes témoins. L'incubation avec le stabilisateur d'interaction RYR-calstabine S107 a réduit la concentration de Ca²⁺ au repos dans les myotubes DMD à des valeurs de contrôle et **a amélioré la liaison de calstabine1 au complexe RYR1**. Le S107 a également amélioré la différenciation myogénique dans la DMD. En outre, la concentration intracellulaire de Ca²⁺ était corrélée à la fibrose endomysiale, qui est le seul paramètre myopathologique associé à un mauvais résultat moteur chez les patients atteints de DMD. Cela suggère une relation potentielle entre le dysfonctionnement de RYR1 et la déficience motrice. Cette étude met en évidence la fuite de Ca²⁺ médiée par RYR1 dans les myotubes humains DMD et son rôle clé dans la déficience de la différenciation myogénique. **La stabilisation de RYR1 pourrait constituer une stratégie thérapeutique complémentaire intéressante dans la DMD.**

Cependant avec cette nouvelle étude on possède une [mise à jour des stratégies de correction génétique pour la dystrophie musculaire de Duchenne et leur impact sur le cœur](#). Les concepts scientifiques clés de cette revue sont les suivants : De nombreuses stratégies de traitement génétique sont mises en œuvre pour traiter la DMD. Comme la plupart des tests précliniques se sont concentrés sur le muscle squelettique, il existe un manque de connaissances sur les effets attendus de ces approches sur la correction génétique cardiaque et la progression de la cardiomyopathie dans la DMD. En conclusion **il y a bien des études supplémentaires qui apparaissent nécessaires.**

Une originale piste d' un [nouvel oligonucléotide antisens figure dans ce travail comme quoi le casimersen serait bénéfique pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la DMD, un nouveau traitement connu sous le nom de thérapie par saut d'exon à médiation antisens s'est révélé très prometteur. La thérapie par saut d'exon induit le saut d'exons mutés, rétablissant le cadre de lecture dans les transcrits de la dystrophine et donnant lieu à un produit protéique tronqué mais partiellement fonctionnel. En février 2021, Sarepta Therapeutics a reçu l'approbation accélérée de la Food and Drug Administration (FDA) pour **son nouvel oligonucléotide antisens, le casimersen (nom de marque Amondys 45)**. Le casimersen cible l'exon 45 du gène de la dystrophine et devrait permettre de traiter environ 8 % de la population des patients atteints de DMD. La poursuite de l'approbation de ce médicament dépendra des résultats cliniques satisfaisants d'un essai de phase III en cours. Cet article résume les données précliniques et cliniques actuellement disponibles pour le casimersen, en mettant l'accent sur la pharmacocinétique et la sécurité.

Pour cette nouvelle étude il est question d'étudier [le TRPC3, mais pas le TRPC1, comme une bonne cible thérapeutique pour le traitement autonome ou complémentaire de la DMD](#). Comme attendu à partir des épisodes de type hyperthermie maligne observés chez plusieurs rats DMDmdx, les altérations de l'homéostasie calcique ont été confirmées par des mesures d'augmentations précoces de [Ca²⁺]_c et de SPCa dans les fibres musculaires. Les niveaux de protéines TRPC3 et TRPC1 ont augmenté chez les rats DMDmdx. Ceci a été observé dès l'âge de 1,5 mois pour la TRPC3 mais seulement à l'âge de 7 mois pour la TRPC1. Un déplacement léger mais fiable du poids moléculaire apparent de la TRPC3 a été observé dans les muscles des rats DMDmdx. La localisation intracellulaire des deux canaux n'était pas altérée. Il a donc été concentré une attention particulière sur le TRPC3. **L'application de Pyr10, un inhibiteur spécifique de TRPC3, a aboli les différences entre les valeurs de SPCa mesurées dans les muscles WT et DMDmdx.** Enfin, il est ainsi démontré qu'un traitement à base de rAAV-microdystrophine induisait une forte expression de microdystrophine mais

n'empêchait que partiellement les altérations de l'homéostasie calcique, la force des muscles squelettiques et l'augmentation de la protéine TRPC3. Les conclusions de l'étude sont les suivantes: L'ensemble de ces résultats montre que la correction de l'expression et/ou de l'activité du canal TRPC3 semble être **une approche prometteuse en tant que thérapie unique ou complémentaire** basée sur le rAAV pour traiter la DMD.

Il est décrit dans cette étude que [L'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, est susceptible de prévenir la fonte musculaire chez les souris mdx et celles présentant un déficit sévère en dysferline](#). Le traitement de souris DMD et LGMD2B sévères avec l'ézétimibe a complètement prévenu les signes cliniques de dysfonctionnement ambulateur (0 % d'incidence contre 33 % pour le traitement par véhicule ; $P < 0,05$). Les analyses histologiques ont révélé que l'ézétimibe a réduit l'infiltration fibro-graisseuse jusqu'à 84 % et 63 % dans les muscles triceps ($P \leq 0,0001$) et gastrocnémiens ($P \leq 0,003$) sévèrement atteints, ce qui a entraîné une rétention respective de 1,9 fois et 2,2 fois de la zone de myofibrilles saines ($P \leq 0,0001$). En conclusion : **Le cholestérol exacerbe la dystrophie musculaire (DM) des rongeurs**. L'inhibition spécifique de l'absorption du cholestérol par l'ézétimibe peut atténuer en toute sécurité la gravité de la DM humaine et retarder le décès.

Ce nouvel article porte sur une [prédiction électrocardiographique du rehaussement tardif du gadolinium détecté par la résonance magnétique cardiaque dans la dystrophie musculaire de Becker](#) (BMD). Actuellement aucune description des anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) de surface dans la BMD n'a été réalisée. Cette étude représente la plus grande étude sur les anomalies électrocardiographiques dans la BMD, et c'est la première étude à corréler **les résultats de l'ECG chez les patients atteints de BMD avec le dysfonctionnement cardiaque et la fibrose sur la CMR** (imagerie par résonance magnétique cardiaque).

La nouvelle étude apporte des données sur [la combinaison de l'expression des protéines et des données moléculaires susceptibles d'améliorer la caractérisation des mutations des dystrophinopathies](#). Le spectre mutationnel du gène DMD a été établi par MLPA pour les variantes de nombre de copies importantes, suivi par une analyse HRM (=high resolution melting curve) pour les mutations ponctuelles et le séquençage des échantillons avec un profil de fusion anormal. La MLPA a révélé 30 délétions (75%) et trois duplications (7,5%). L'analyse HRM a permis de détecter sept mutations ponctuelles (17,5 %). Il est ainsi rapporté ici **l'existence de quatre nouvelles petites mutations (c. 8507G>T, c.3021delG, c.9563_9563+1insAGCATGTTTATGATACAGCA, c.7661-60T>A) dans le gène DMD**. Ces travaux montrent que le cadre de lecture ouvert de la traduction de l'ADN et la localisation de la mutation influencent tous deux l'expression de la dystrophine et le phénotype de sévérité de la maladie (voir schéma figure N°1). L'algorithme proposé utilisé dans cette étude démontre sa précision pour la caractérisation des patients atteints de dystrophinopathie.

Il est question ici d'une étude sur l'analyse de la [durée de vie concernant la morphologie des muscles à contraction rapide chez la souris dystrophique mdx et de son impact sur la fonction contractile](#). Catastrophiquement, les groupes de souris plus âgées ont perdu ~80 % de leur force maximale après une contraction excentrique (CE) de 20 % de contrainte, la plus grande perte de ~92 % ayant été enregistrée chez des souris mdx sénescences de 22 mois. Parmi les groupes d'âge avancé, il y avait une récupération minimale de la force ~24% après 120 min, corrélée à une augmentation spectaculaire du nombre et de la complexité des fibres ramifiées. Ces données soutiennent le modèle à deux phases où un "point de basculement" est atteint lorsque les fibres ramifiées se rompent irrévocablement sur la CE. **Ces résultats ont des implications importantes pour les études précliniques sur les médicaments et les stratégies de sauvetage génétique.** (Voir également le résumé illustré dans la figure 12 de l'article en référence).

Cette revue effectuée au japon, [concerne le profil pharmacologique du viltolarsen pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le **viltolarsen est un médicament spécifique de mutations spécifiques** et sera efficace pour 8 % des personnes atteintes de **DMD porteuses de mutations susceptibles d'être sautées dans l'exon 53**. Cette revue résume le profil pharmacologique du viltolarsen, les essais cliniques importants et les défis, en mettant l'accent sur la contribution des patients et des chercheurs japonais à son développement.

Il est question dans cette analyse de la [déficience en MMP-10 ce qui aggrave le phénotype de la maladie chez les souris dystrophiques âgées](#). Il fut ainsi examiné l'**effet histopathologique de l'ablation de MMP-10** chez des souris mdx âgées, à la fois dans les muscles des membres postérieurs et les tissus cardiaques. Il est alors constaté que la perte de MMP-10 compromet le taux de survie des souris mdx âgées, les muscles squelettiques et cardiaques développant une réponse inflammatoire chronique. Ces résultats indiquent que MMP-10 est impliquée dans la progression de la dystrophie musculaire sévère, identifiant ainsi un nouveau domaine de recherche qui pourrait **conduire à de futures thérapies** pour les muscles dystrophiques.

Il apparaît dans cette étude que le [spectre phénotypique de la dystrophinopathie est plus particulièrement due aux duplications de l'exon 2 de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Ainsi les résultats sont les suivants : Parmi les 66 sujets Dup2 (UDP=40, Italie=26), 61% ont été classés comme DMD, 9% comme IMD, et 30% comme BMD. **L'âge médian à la dernière observation était de 15,4 ans [IQR 8,79-26,0], et 75 % étaient sous corticostéroïdes depuis au moins 6 mois.** L'âge au moment du LOA (Loss Of Ambulation =perte de mobilité) différait significativement entre les sujets atteints de DMD Dup2 et les témoins historiques non atteints de DMD Dup2 ($p < 0,001$). La spirométrie valide était limitée mais suggérait un retard dans le déclin typique lié à l'âge de la capacité vitale forcée, et 24 des 55 sujets avec des données cardiaques adéquates avaient une cardiomyopathie.

Une récente étude présente une [caractérisation 3D sans étiquette de la fibrose cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne en utilisant l'imagerie SHG \(=second harmonic generation\) du tissu dégagé](#). Ainsi le présent travail souligne l'intérêt de combiner la microscopie SHG multiphotonique et la compensation tissulaire pour la caractérisation du réseau de fibrose en 3D dans un organe sans marqueur. **Cela pourrait être un outil pertinent pour caractériser le remodelage du tissu fibrotique en relation avec la progression de la maladie** et/ou pour évaluer l'efficacité des stratégies thérapeutiques dans les études précliniques dans le modèle DMD ou d'autres maladies cardiomyopathiques liées à la fibrose.

Cette nouvelle **étude en 2022**, concerne [l'édition CRISPR/Cas9 de progéniteurs myogéniques directement reprogrammés](#) ce qui va permettre de restaurer l'expression de la dystrophine dans un modèle murin de dystrophie musculaire. Les cellules souche de type iMPCs DMD donnent facilement naissance à des myofibres multinucléées qui expriment les marqueurs des muscles squelettiques matures ; cependant, elles n'expriment pas la dystrophine. En utilisant une approche basée sur le saut d'exon avec CRISPR/Cas9, il est alors indiqué **une correction génétique de la mutation de la dystrophine dans les iMPCs DMD et la restauration de l'expression de la protéine in vitro**. En outre, la greffe d' iMPCs DMD corrigés dans les muscles de souris dystrophiques a restauré l'expression de la dystrophine et a contribué au réservoir de cellules souches musculaires. Collectivement, ces résultats font état d'un nouveau modèle cellulaire in vitro pour la DMD et l'utilisent conjointement avec l'édition de gènes pour restaurer l'expression de la dystrophine in vivo.

Le sujet de cette étude porte sur [l'altération de l'activation de la \$\mu\$ -calpaïne par le rhTNFR:Fc](#) ce qui réduit la perturbation membranaire induite par « les lésions graves » dans le cœur. La cardiomyopathie de stress est une complication clinique majeure après une lésion grave. Les brûlures ont considérablement augmenté l'absorption cellulaire du bleu Evans, indiquant une perturbation de l'intégrité de la membrane, et cet effet a également été inversé par le MDL28170. Comparées à celles du groupe témoin, les cellules cardiaques du groupe traité au plasma de brûlé étaient plus sujettes aux dommages, comme l'indique une diminution marquée de la viabilité cellulaire et une augmentation de la libération de LDH et de l'apoptose. Il est à noter que ces altérations ont été atténuées par le siRNA CAPN1. De plus, après avoir **neutralisé le TNF- α avec le rhTNFR:Fc, l'activité des calpaïnes a été bloquée et la fonction cardiaque a été améliorée**. En conclusion, Cette étude permet d'identifier la μ -calpaïne comme un déclencheur de la perturbation membranaire grave induite par les lésions dans le cœur et fournit des preuves pour l'application de rhTNFR:Fc pour inhiber la calpaïne pour la cardioprotection.

Une nouvelle analyse s'attache à une [intégration du séquençage du génome entier \(WGS= Whole-Genome Sequencing\) dans la génétique clinique](#). Cela représente un nouveau réarrangement structurel perturbateur identifié dans le gène de la dystrophine (DMD). Ces résultats ont conduit à l'application du séquençage du génome entier (WGS) à faible couverture, révélant un possible réarrangement impliquant l'intron 74 de la DMD et une région située en amont du gène PRDX4. La PCR au point de rupture et le séquençage Sanger

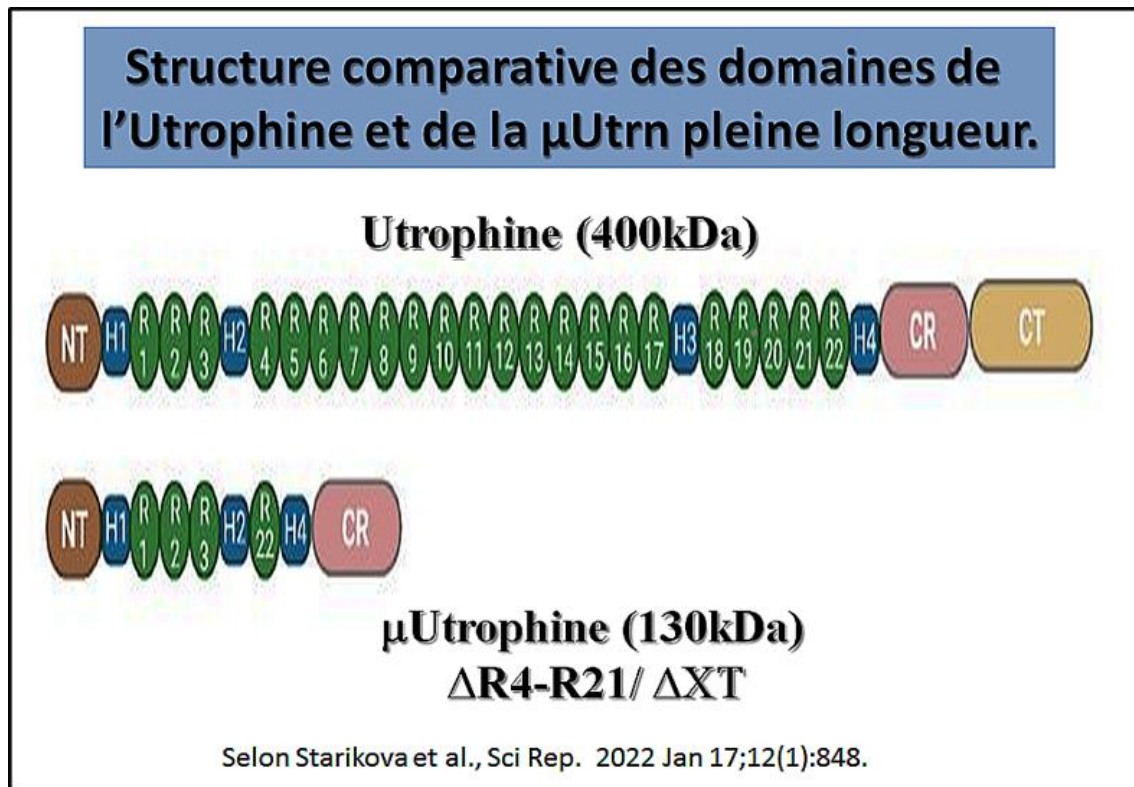
ont confirmé la présence d'une inversion génomique de ~8 Mb. Des transcrits DMD aberrants ont ensuite été identifiés, dont certains contenaient des segments de la région située en amont de PRDX4. Outre l'élargissement du spectre mutationnel de la maladie, cette étude **renforce l'importance de l'analyse des transcrits dans le diagnostic des dystrophinopathies** et montre comment le WGS a un rôle légitime dans la génétique des laboratoires cliniques.

On va trouver dans ce manuscrit une [validation des chiens DE50-MD comme modèle pour le phénotype cérébral de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). À l'aide d'une batterie de tests cognitifs, il est bien détecté un phénotype neurocognitif chez les chiens DE50-MD, notamment une réduction de l'attention, de la résolution de problèmes et de l'exploration de nouveaux objets. Grâce à une combinaison d'immunoélectrophorèse capillaire, d'immunomarquage, de qPCR et d'hybridation in situ RNAScope, nous montrons que l'expression régionale de la dystrophine dans le cerveau canin adulte reflète celle de l'homme, et que le **chien DE50-MD n'a pas d'expression de la protéine dystrophine complète (Dp427) mais conserve l'expression des deux isoformes plus courtes exprimées dans le cerveau, Dp140 et Dp71**. Ainsi, le chien DE50-MD est un modèle préclinique pertinent pour étudier les conséquences de la déficience en Dp427 dans le cerveau et pour développer des stratégies thérapeutiques pour les séquelles neurologiques de la DMD.

Il est actuellement découvert dans cette [analyse que le GCN5 maintient l'intégrité musculaire en acétylant YY1 pour favoriser l'expression de la dystrophine](#). Ainsi le rapport suivant indique qu'un knockout de GCN5 (Gcn5skm^{-/-}) spécifique au muscle réduit l'expression des protéines musculaires structurelles clés, y compris la dystrophine, entraînant une myopathie. On a alors découvert que GCN5 acétylait YY1 au niveau de deux résidus (K392 et K393), perturbant l'interaction entre la région du doigt de zinc de YY1 et l'ADN. Ces résultats ont été confirmés par des données humaines, y compris une corrélation négative observée entre l'expression du gène YY1 et le diamètre des fibres musculaires. Collectivement, GCN5 régule positivement l'intégrité musculaire par le maintien de l'expression des protéines structurelles via l'inhibition de YY1 dépendant de l'acétylation. Ces travaux **mettent en évidence le rôle de l'acétylation des protéines dans la régulation de la santé musculaire et doivent être pris en compte dans la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques** visant à préserver la santé des muscles en cas de myopathie ou de vieillissement.

Au cours de cette étude il est découvert que la [méclozine améliore la pathologie des muscles squelettiques et augmente les forces musculaires chez les souris mdx](#). Des rapports précédents montrent que l'inhibition de la phosphorylation de la protéine ERK1/2 améliore les fonctions musculaires chez les modèles de souris pour la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et la cachexie cancéreuse, ainsi que chez les souris mdx. Il a ainsi été précédemment montré, avec d'autres, que **la meclozine bloque la phosphorylation de ERK1/2 dans les cellules en culture**. Il est ainsi actuellement démontré que la meclozine diminuait la phosphorylation de ERK1/2 dans les muscles des souris mdx mais pas dans ceux des souris de type sauvage. Il

s'agit probablement d'un des mécanismes sous-jacents des effets de [la méclozine](#) sur les souris mdx.



Une récente étude propose un [nouveau potentiel thérapeutique avec la microutrophine optimisée s'avère hautement fonctionnelle au niveau du codon pour une expression spécifique au muscle](#). Cette étude de toxicité approfondie chez des rats de type sauvage n'a pas révélé de changements indésirables associés à l'administration de rAAV9 à haute dose et à la surexpression de μ Utrn optimisée par codon humain. De plus, il a été vérifié que **les promoteurs spécifiques aux muscles MHCK7 et SPc5-12 entraînent un niveau suffisant d'expression de rAAV9- μ Utrn pour améliorer le phénotype dystrophique chez les souris mdx**. Ces résultats permettent d'envisager le développement clinique de la μ Utrn humaine optimisée au niveau du codon, combiné à des promoteurs spécifiques du muscle, comme thérapie génique sûre et efficace pour la DMD. Un schéma inclus ci-contre présente une conception de séquences codant pour μ Utrn. Dans cette illustration figure la structure **comparative des domaines des protéines utrophine et μ Utrn** pleine longueur. La configuration du domaine de μ Utrn Δ R4-R21/ Δ CT ressemble étroitement à celle de la microdystrophine R4-R23/ Δ CT et consiste en un domaine de liaison à l'actine N-terminal, seulement la charnière n°1, les répétitions de type spectrine 1-3, puis la seconde charnière N°2, une répétition de type spectrine 22, la charnière n°4, et le domaine riche en cystéine (CR).

Cette étude concerne la [séquence d'ARN dans les cellules souches urinaires relative à la DMD ce qui a permis de reconnaître des signatures de transcription liées au muscle et d'aborder l'identification de mutations atypiques par séquençage du génome entier](#). Le profil complet des transcriptions DMD réalisé dans les USC (=Urinary stem cells) de trois personnes DMD non diagnostiquées a permis de détecter trois anomalies d'épissage, qui ont été décryptées et confirmées comme des variations

pathogènes par séquençage du génome entier (WGS). Cette approche génomique combinée a permis d'identifier trois mutations DMD atypiques et complexes dues à une variation intronique profonde et à deux grandes inversions, respectivement. Les trois mutations affectent l'épissage du gène DMD et provoquent un manque de production de la protéine dystrophine, et l'une d'entre elles génère également des gènes et des transcrits de fusion uniques. Une caractérisation plus poussée des USC à l'aide d'une nouvelle technologie de tri cellulaire (Celector) a mis en évidence la variabilité des types de cellules et la représentation d'isoformes DMD spécifiques aux cellules. Cette approche **globale des USC a permis de démêler les caractéristiques de l'ARN, de l'ADN et des cellules spécifiques et a démontré que les USC constituent un outil solide pour étudier et diagnostiquer la DMD.**

Dans ce nouvel article il [est rapporté l'existence d'une diversité des mutations du gène de la dystrophine et une évolution de la maladie dans une cohorte contemporaine de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Sur 436 hommes atteints de DMD, 324 (74,3 %) ont subi un test génétique. Les délétions étaient le type de mutation le plus courant (256, 79 %), suivies des mutations ponctuelles (45, 13,9 %) et des duplications (23, 7,1 %). Il y avait 131 combinaisons de mutations, la plupart des mutations étant situées le long des exons 45 à 52. Le nombre d'exons supprimés variait entre 1 et 52, avec une médiane de 3 exons supprimés (IQR 1-6). Les sujets dont les mutations commençaient aux positions d'exon 40-54 avaient un début d'arythmie plus tardif, survenant à l'âge médian de 25 ans (IC 95 % 18-∞), $p = 0,01$. La perte d'ambulation est survenue plus tard, à l'âge médian de 13 ans (IC 95 % : 12-15), chez les sujets présentant des mutations ayant débuté entre les exons 55-79, $p = 0,01$. **Il n'y avait pas d'association entre le type ou la localisation de la mutation et l'apparition de la dysfonction cardiaque.** Ainsi il est indiqué que une relative variabilité génétique de la DMD et son association avec la chronologie des résultats cliniques. Les modificateurs génétiques peuvent expliquer une partie de la variabilité phénotypique.

Par ailleurs il est rapporté dans cette étude par [quel processus les mécanismes et les conséquences de la désinhibition des cellules de Purkinje cérébelleuses dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) se caractérise principalement par un affaiblissement musculaire progressif dû à des mutations génétiques dans le gène de la dystrophine. La dystrophine est également normalement exprimée dans le système nerveux central (SNC) et les patients atteints de DMD présentent une série de déficits cognitifs non progressifs. La physiopathologie des neurones du SNC due à la perte de dystrophine et la fonction de la dystrophine dans les neurones sont encore mal comprises. En utilisant les PC cérébelleux comme modèle, il a été constaté que la perte de dystrophine perturbe spécifiquement le nombre et la force des connexions synaptiques inhibitrices, **ce qui suggère que la dystrophine participe à la formation et/ou au maintien de ces synapses.** Ces travaux permettent de mieux comprendre la fonction de la dystrophine dans le SNC et d'établir le dysfonctionnement neuronal et synaptique qui pourrait sous-tendre les déficits cognitifs dans la DMD.

Une récente découverte permet avec ce travail, [d'identifier de nouveaux candidats pour une interaction avec le Gamma-sarcoglycane \(Sgcg\) dans les membranes musculaires murines.](#) Les résultats présentés confirment que la protéine connue sous le terme « protein-phosphatase-1-catalytic-subunit-beta (Ppp1cb, PP1b) and Na⁺-K⁺-Cl⁻-co-transporter NKCC1

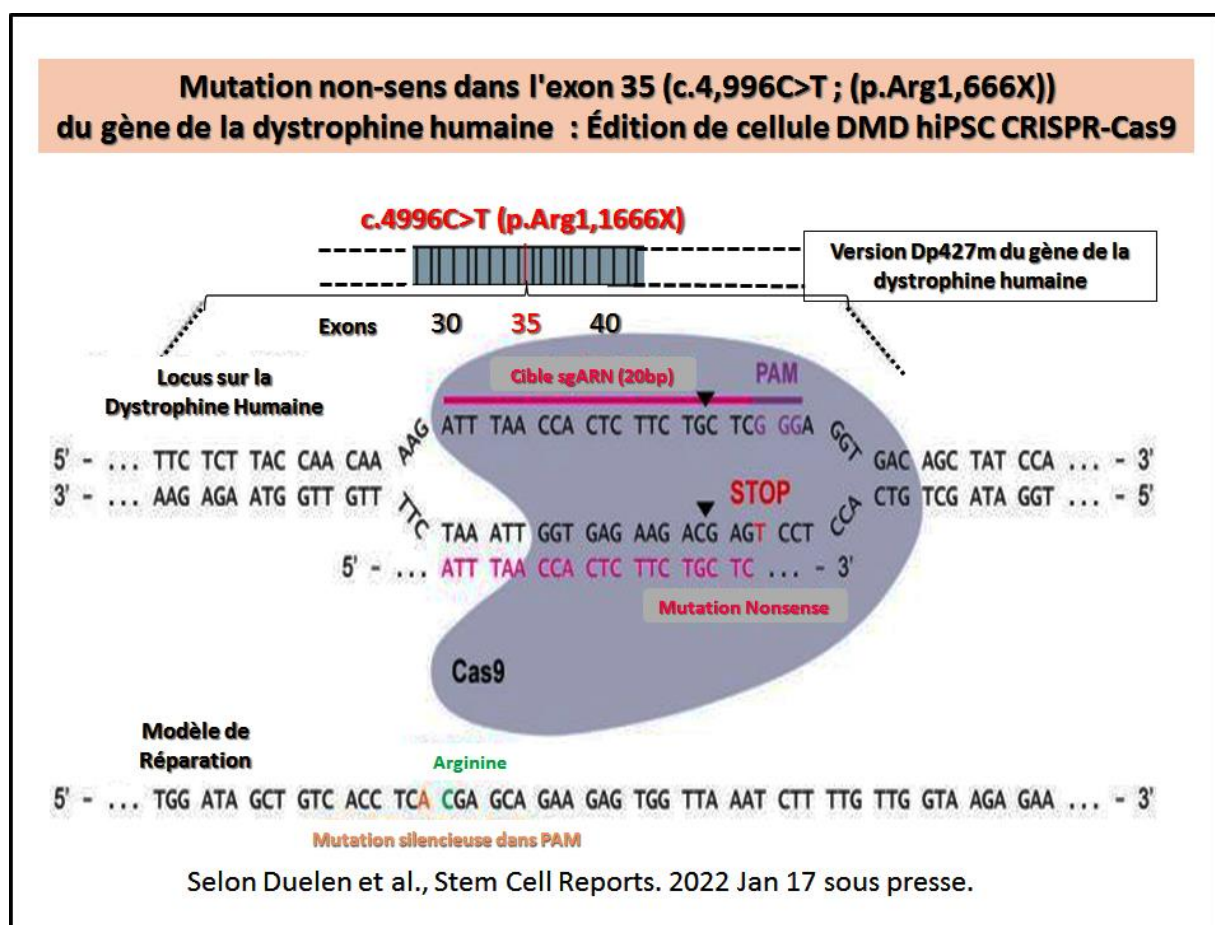
(SLC12A2) » , est un nouveau candidat pour une signalisation associée au « sarcoglycan complex « (SC)-. De plus, les identités **d'autres candidats interagissant avec le SC suggèrent des moyens par lesquels le SC et NKCC1, ainsi que d'autres partenaires du Sgcg tels que le l'archivilline**, peuvent réguler la signalisation de survie médiée par les kinases et le Ca++ dans le muscle squelettique.

Cette récente investigation permet [une mise à jour sur le domaine des Dystrophinopathies à déclenchement tardif](#). La dystrophinopathie est un spectre de dystrophies musculaires résultant d'une déficience absolue ou relative de la dystrophine - une protéine essentielle à l'intégrité des fibres musculaires. Elle comprend une forme grave appelée dystrophie musculaire de Duchenne, une forme légère appelée dystrophie musculaire de Becker et une dystrophie musculaire intermédiaire. La dystrophie musculaire de Becker est une dystrophie musculaire à déclenchement tardif et à progression lente, causée par des délétions ou des duplications du gène de la dystrophine. Les personnes atteintes de ce type de dystrophie tardive à progression lente ont une espérance de vie de 60 ans. Dans cette étude il est rapporté qu'**un patient d'une quarantaine d'années a présenté cette maladie avec une duplication de l'exon 2 dans le gène de la dystrophine**. (voir détails dans l'article en référence).

Ce récent travail concerne plus particulièrement une [nouvelle évaluation de la fonction musculaire après la transplantation de myoblastes dérivés de hiPSC chez des souris dystrophiques](#). Les récentes avancées technologiques en matière de cellules souches pluripotentes induites et d'édition du génome ont ouvert de nouvelles perspectives dans ce domaine. L'une des clés pour traduire efficacement ces nouvelles technologies en avantages cliniques est d'utiliser des critères d'évaluation pertinents pour les études précliniques. Étant donné que les muscles dystrophiques sont sensibles aux lésions induites par la contraction, l'évaluation de leur résistance aux contractions excentriques répétées est un résultat optimal pour évaluer leur récupération fonctionnelle après la transplantation de cellules. Ce protocole décrit **la procédure pour générer des myoblastes dérivés de cellules souches pluripotentes induites, transplanter ces cellules dans le muscle squelettique de souris dystrophiques immunodéprimées et évaluer la fonction musculaire in situ en mesurant la résistance du muscle transplanté à des contractions excentriques répétées**. Protocole de base 1 : Génération de myoblastes dérivés de hiPSC. Protocole de base 2 : Transplantation de myoblastes dérivés de hiPSC dans le muscle squelettique de souris dystrophiques. Protocole de base 3 : Évaluation de la fonction musculaire in situ. (Voir une illustration correspondante dans l'article en référence).

Puis l'on va trouver une publication qui rapporte une [étude détaillée du rôle du déficit en isoforme de la dystrophine dans la fonction motrice](#) de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les effets attendus des mutations de la DMD sur la production de l'isoforme de la dystrophine lors de l'examen des modèles de déficience motrice de la DMD et les implications pour la pratique clinique et les essais cliniques. Ces nouvelles données suggèrent **une relation complexe entre les isoformes de la dystrophine exprimées dans le cerveau et la fonction motrice de la DMD**.

Une étude intéressante montre [la possibilité d'une surexpression des dystrophines Dp40 et Dp40\(L170P\) susceptible de modifier la croissance des neurites et le profil d'expression des protéines des cellules PC12](#). Une analyse par électrophorèse sur gel bidimensionnelle a montré que le profil d'expression des protéines était modifié dans les cellules PC12-Dp40L170P différenciées par le facteur de croissance des nerfs par rapport à celui des cellules témoins (PC12 Tet-On). Les protéines α -internexine et S100a6, impliquées dans la structure du cytosquelette, étaient régulées à la hausse. L'expression des protéines membranaires associées aux vésicules a augmenté dans les cellules PC12-Dp40 différenciées, contrairement aux cellules PC12-Dp40L170P, tandis que la chaîne légère du neurofilament a diminué dans les deux cellules différenciées. Ces résultats suggèrent que **Dp40 joue un rôle important dans la différenciation neuronale des cellules PC12 par la régulation des protéines impliquées dans les neurofilaments et l'exocytose des vésicules synaptiques**, fonctions qui pourraient être affectées dans les cellules PC12-Dp40L170P.



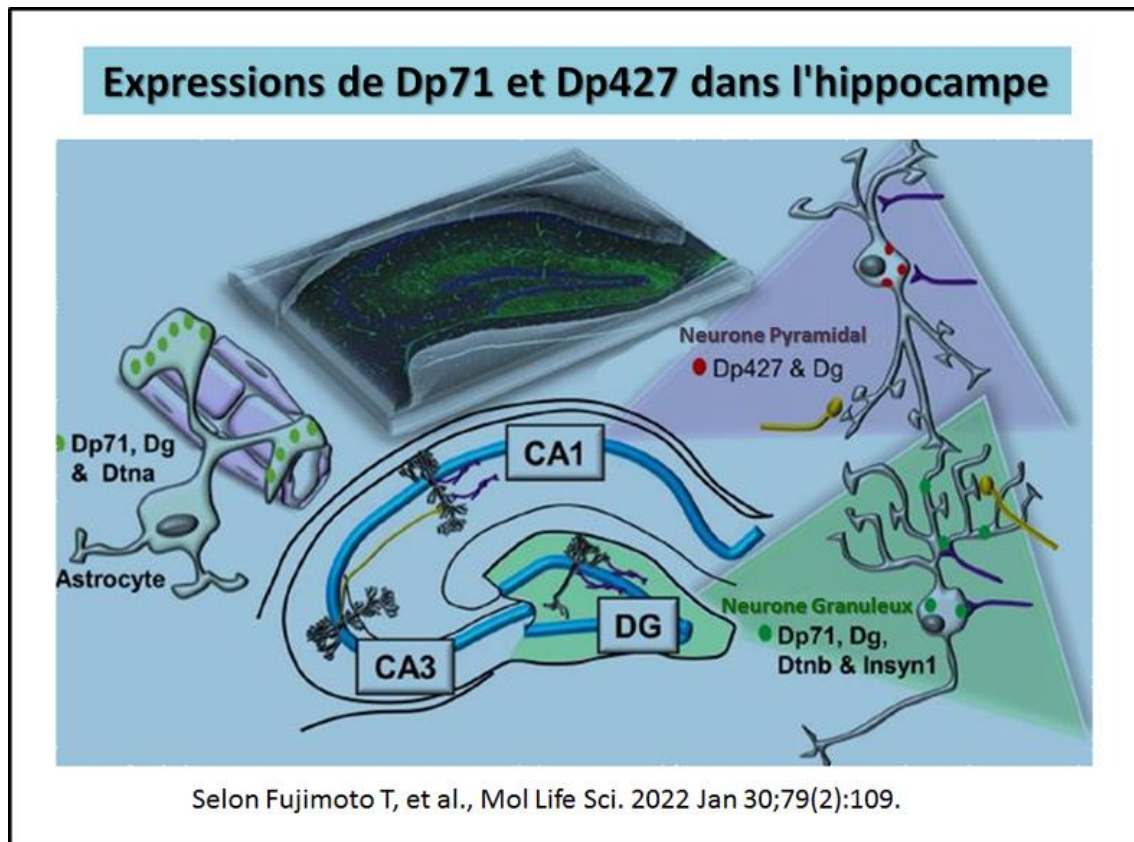
Dans cette étude on va trouver un nouveau [modèle de cellule dite « iPSC » humaine \(hiPSC DMD\) qui révèle un rôle central de NOX4 et du stress oxydatif dans la cardiomyopathie de Duchenne](#). Les cardiomyocytes (CMs) différenciés à partir de hiPSCs DMD ont montré une mort cellulaire prématurée accrue due à des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaires significativement élevées résultant de mitochondries dépolarisées et d'une augmentation de la NADPH oxydase 4 (NOX4). **La correction de la Dystrophine par CRISPR-Cas9 a rétabli des niveaux normaux de ROS**. La réduction des ROS par la N-acétyl-L-cystéine (NAC), l'ataluren (PTC124) et l'idébénone a amélioré la survie des hiPSC-CM. Il est ainsi démontré que le stress oxydatif dans les hiPSC-CMs DMD a été contrecarré

en stimulant la production d'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP peut se lier à NOX4 et inhiber partiellement la production de ROS. Compte tenu de la complexité et des réponses précoces au stress cellulaire dans la cardiomyopathie DMD, il est suggéré de cibler la production de ROS et de prévenir les effets néfastes de NOX4 sur les CM DMD comme stratégie thérapeutique prometteuse. Une illustration permet de présenter le sgRNA de 20 nt (ATTTAACCACTCTTCTGCTC) qui est utilisé pour induire la DSB (=double-stranded breaks, ruptures double-brin) médiée par Cas9 (indiqué par les triangles noirs). Le modèle de réparation du donneur contenant la correction génétique de la mutation non-sens du gène de la dystrophine est également représenté.

Dans cette étude il est présenté des [analyses lipidomiques qui révèlent des altérations spécifiques de la phosphatidylcholine dans le muscle dystrophique Mdx](#). Afin de vérifier notre hypothèse, nous avons effectué des analyses lipidomiques complètes de la PC et de la phosphatidyléthanolamine (PE) dans plusieurs muscles (extenseur des doigts, gastrocnémien et soléaire) et déterminé les altérations spécifiques à la mdx. Les altérations de la PC 34:1 et de la PC 34:2 ont été étroitement surveillées depuis la période néonatale jusqu'à l'âge adulte, ainsi que chez des souris élevées avec plusieurs régimes alimentaires dont les graisses variaient. **La PC 34:1 était naturellement élevée dans le muscle du nouveau-né et a diminué jusqu'à l'âge de ~3 semaines (âge d'apparition de la maladie), puis est restée faible dans les muscles WT mais était plus élevée dans les muscles mdx régénérés.** Parmi les types de muscles, le soléaire a montré un profil phospholipidique distinctif avec des altérations mdx précoces et diminuées. Le régime alimentaire a été un facteur majeur d'impact sur les rapports PC 34:1/PC 34:2 car les altérations spécifiques à la mdx du PC 34:2 mais pas du PC 34:1 dépendaient strictement du régime alimentaire. Notre étude identifie un taux élevé de PC 34:1 comme une caractéristique biochimique constante du muscle mdx régénéré et indique que les approches nutritionnelles sont également efficaces pour modifier la composition des phospholipides.

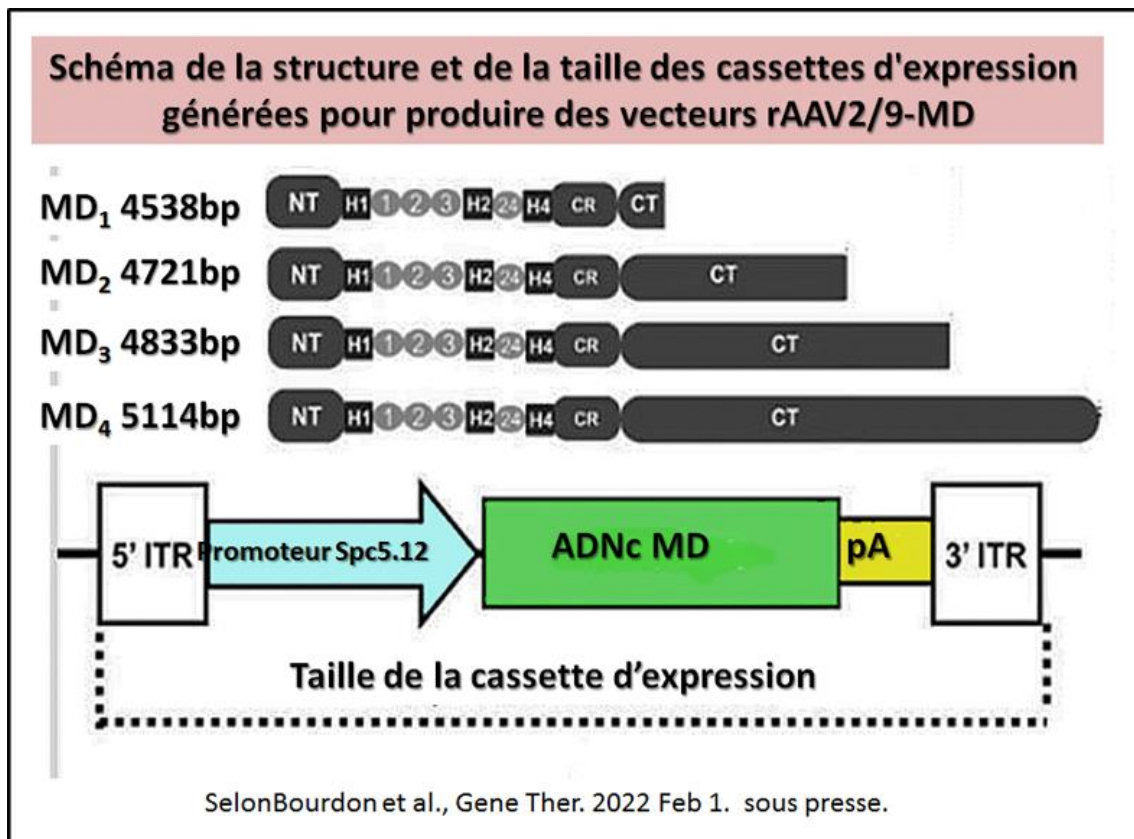
Cette nouvelle étude porte sur la [thérapie génique médiée par le virus adéno-associé \(AAV\) appliqué à la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Dans ce scénario, l'une des stratégies thérapeutiques les plus prometteuses pour la DMD est représentée par la thérapie génique médiée par le virus adéno-associé (AAV). La thérapie génique de la DMD repose sur l'administration de micro-dystrophine exogène, une version miniature du gène de la dystrophine dépourvue de domaines inutiles et codant pour une protéine de dystrophine tronquée, mais fonctionnelle. La persistance limitée du transgène représente l'un des problèmes les plus importants qui compromettent la transposition des stratégies de remplacement du gène de la DMD du laboratoire au chevet du patient. Il est ainsi examiné ici de manière critique les études précliniques et cliniques de la thérapie génique par AAV dans la DMD, en se concentrant sur la persistance à long terme du transgène dans les tissus transduits, qui peut affecter profondément l'efficacité et la durabilité du remplacement du gène dans la DMD. Il y est également **discuté du rôle joué par la suractivation du système immunitaire de l'hôte dans la limitation de l'expression à long terme du matériel génétique**. Dans cette perspective, d'autres études visant à mieux élucider la nécessité d'une

suppression immunitaire chez les sujets traités par AAV sont justifiées afin de permettre un traitement à vie chez les patients atteints de DMD.



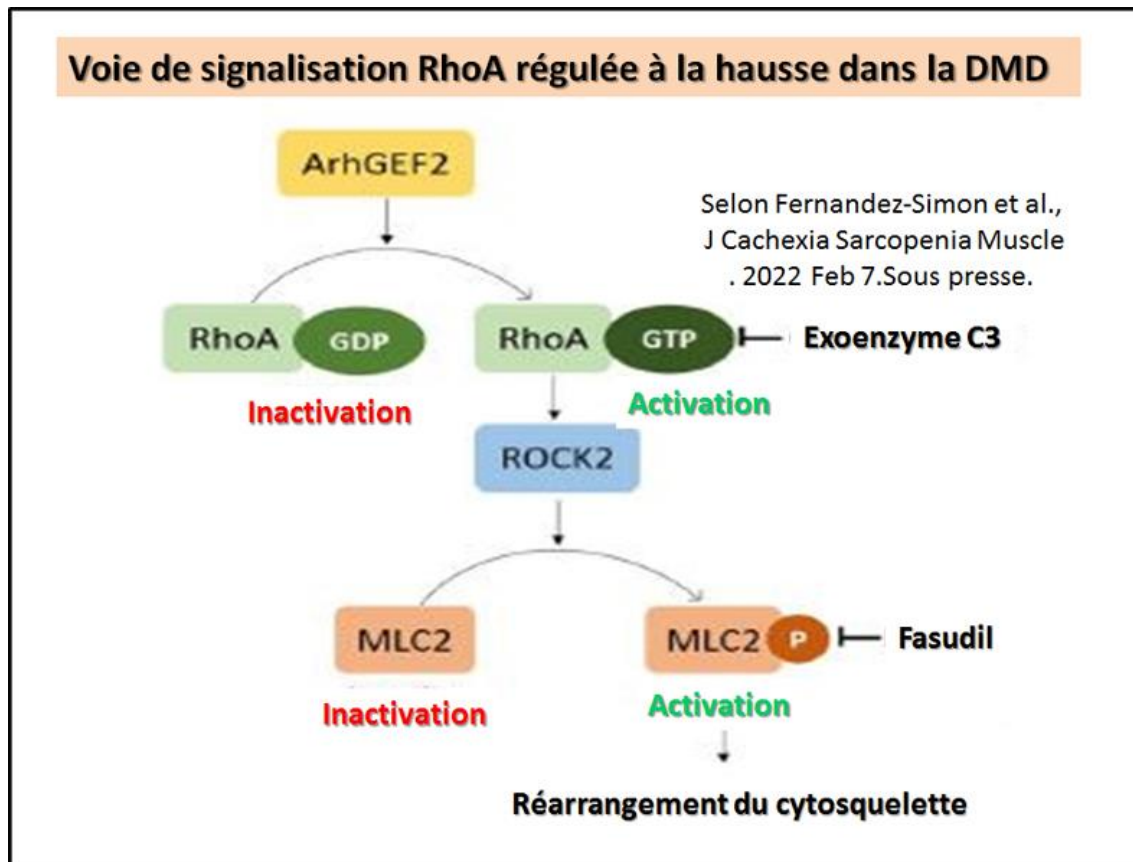
Il est présenté dans cette analyse la possibilité [d'obtenir une génération de souris à insertion de marqueurs spécifiques du produit court de la dystrophine](#). Plus particulièrement cela permet de localiser les complexes glycoprotéiques avec le Dp71 qui sont distincts au niveau de la jonction postsynapse inhibitrice et de la glie limitante. Un examen précis utilisant la culture primaire d'hippocampe a validé la localisation exclusive de Dp71 au niveau du compartiment postsynaptique inhibiteur mais pas au niveau de la synapse excitatrice dans les neurones. Il est également effectué une analyse de l'interactome et constaté que la Dp71 formait des complexes moléculaires distincts, c'est-à-dire que la Dp71 associée à la synapse interagissait avec le dystroglycane (Dg) et la dystrobrevine β (Dtnb), tandis que la Dp71 associée à la glie interagissait avec le Dg et la dystrobrevine α (Dtna). Ainsi, ces données indiquent que la Dp71 et ses partenaires de liaison sont pertinents pour la fonction postsynaptique inhibitrice des neurones granuleux de l'hippocampe et la nouvelle souris transgénique Dp71 fournit un outil précieux pour comprendre les expressions et fonctions physiologiques précises de la Dp71 et de ses protéines d'interaction in vivo et in vitro. Une illustration schématique montre les **expressions de Dp71 et Dp427 dépendantes du type de cellule dans l'hippocampe**. Dp71 et Dp427 sont exprimées dans les postsynapses inhibitrices des neurones granulaires du gyrus denté de l'hippocampe et des neurones pyramidaux CA1, respectivement. Le complexe glycoprotéique Dp71 associé à la synapse comprend Dtnb et Insyn1, tandis que le complexe glycoprotéique Dp71 associé à la glie comprend Dtna. Le violet représente les interneurons GABAergiques qui innervent les neurones granuleux ou les neurones pyramidaux et forment des synapses inhibitrices sur leurs somatos et leurs dendrites. Le jaune montre les interneurons glutamatergiques qui innervent les neurones granuleux ou pyramidaux et forment des

synapses excitatrices qui innervent les neurones granuleux ou pyramidaux et forment des synapses excitatrices.



Une nouvelle étude donne des [informations supplémentaires sur l'évaluation du domaine carboxy-terminal de la dystrophine pour la thérapie génique de la micro-dystrophine dans les muscles cardiaques et squelettiques dans le modèle de rat DMD\(mdx\)..](#) Jusqu'à maintenant, le domaine CT est connu pour recruter les α 1- et β 1-syntrophines et l' α -dystrobrevine, une partie du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC), qui est un médiateur de signalisation et de structure des cellules musculaires. Dans cette étude, il a été exploré l'impact de l'inclusion du domaine CT de la dystrophine sur $\Delta R4-23/\Delta CT$ MD (MD1), chez des rats DMDmdx, ce qui permet des évaluations pertinentes aux niveaux musculaire et cardiaque. Il a été démontré par LC-MS/MS que l'expression de MD1 est suffisante pour restaurer les interactions à un niveau physiologique de la plupart des partenaires du DAPC dans les muscles squelettiques et cardiaques, et **que l'inclusion du domaine CT augmente le recrutement de certains partenaires du DAPC à des niveaux supra-physiologiques.** En parallèle, il fut démontré que l'inclusion du domaine CT n'améliore pas l'efficacité thérapeutique de MD1 sur les pathologies musculaires et cardiaques de la DMD. Ces travaux mettent en évidence de nouvelles preuves du potentiel thérapeutique de MD1 et renforcent la pertinence de ce candidat pour la thérapie génique de la DMD. Une **représentation schématique de la structure et de la taille des cassettes d'expression générées pour produire des vecteurs rAAV2/9-MD.** Chaque séquence d'ADNc MD a été sous-clonée dans un plasmide pAAV contenant le promoteur synthétique musculaire Spc5.12 de 323 pb, un signal de polyadénylation synthétique de 49 pb et une séquence de marqueurs d'ADN. Spc5.12 synthétique, un signal de polyadénylation synthétique de 49pb, et deux séquences répétées terminales inversées (ITR) flanquantes de 130 pb provenant du sérotype AAV. 130 pb provenant de l'AAV de sérotype 2. La taille des cassettes d'expression MD1, MD2, MD3

et MD4 résultantes étaient respectivement de 4538 pb, 4721 pb, 4833 pb et 5114 pb. et 5114 pb, respectivement.



Il est question dans cette étude de [la signalisation RhoA/ROCK2 est renforcée par PDGF-AA dans les cellules progénitrices fibro-adipogènes](#) avec ses implications pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Ces résultats suggèrent que le PDGF-AA favorise l'activation de la voie RhoA dans les FAPs des patients DMD. Cette voie pourrait être impliquée dans l'activation des FAPs favorisant leur prolifération, leur migration et la réorganisation de l'actine, ce qui représente le début du processus fibrotique. **L'inhibition de la voie RhoA pourrait être considérée comme une cible thérapeutique potentielle pour la fibrose musculaire** chez les patients atteints de dystrophies musculaires. Le schéma ci-dessus représente la voie RhoA qui est régulée à la hausse dans la DMD et PDGF-AA l'active. Cette voie moléculaire de la signalisation RhoA/ROCK2 en aval de ArhGEF2 catalyse le remplacement de RhoA-GDP en RhoA-GTP, contrôlant l'activation de RhoA. RhoA lié au GTP active la protéine baptisée «Rho-associated Coiledcoil-forming protein Kinase» de sigle (ROCK), une sérine/thréonine kinase qui régule le remodelage des filaments d'actines par la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine (MLC).

Cette étude porte sur les réponses de [sursaut dans la dystrophie musculaire de Duchenne : un nouveau biomarqueur de la déficience en dystrophine du cerveau](#). La réponse moyenne de conductance cutanée non conditionnée était plus importante dans le groupe Duchenne que dans le groupe témoin (différence moyenne de 3,0 μ S (1,0, 5,1) ; P = 0,004), associée à une bradycardie significative induite par la menace uniquement dans le groupe de patients (différence moyenne de -8,7bpm (-16,9, -0,51) ; P = 0,04). Les participants du groupe Duchenne ont trouvé la tâche plus aversive que les témoins, avec un taux d'arrêt précoce plus élevé pendant la phase d'extinction (26 %

dans le groupe Duchenne contre 0 % chez les témoins ; $P = 0,007$). Cette étude fournit la première preuve que les garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne présentent une augmentation similaire des réponses de sursaut non conditionné à la menace par rapport à la souris mdx, qui chez la souris répond à la restauration de la dystrophine cérébrale. **Cette étude apporte un nouvel éclairage sur la neurobiologie qui sous-tend les comorbidités neuropsychiatriques complexes de la dystrophie musculaire de Duchenne et définit une mesure objective de ce phénotype du SNC**, ce qui sera précieux pour les futures études de restauration de la dystrophine ciblant le SNC.

Dans cette analyse on va trouver des informations nouvelles sur la [comparaison de l'expression de la dystrophine après édition de gènes et remplacement chez un modèle animal préclinique âgé de la DMD](#). L'édition génétique a permis de restaurer le cadre de lecture de la dystrophine dans ~1,3 % des génomes et dans jusqu'à 4,0 % des transcrits de la dystrophine après l'excision d'une région de 105 kb contenant une mutation et couvrant les exons 6-8. Cependant, les niveaux d'expression de la dystrophine qui en résultent et les effets sur la pathologie musculaire étaient plus importants avec l'utilisation du transfert de gène de la micro-dystrophine. Cette étude démontre que notre stratégie de délétion multi-exon spécifique au muscle peut corriger une région fréquemment mutée du gène de la dystrophine chez un modèle DMD de grand animal âgé, mais souligne que des améliorations supplémentaires sont nécessaires pour atteindre des efficacités comparables à celles de l'AAV-micro-dystrophine. Ces observations indiquent également que **l'efficacité du traitement et l'état de la pathologie musculaire au moment de l'intervention sont liés, ce qui suggère la nécessité d'optimisations méthodologiques supplémentaires liées à l'âge** et à la progression de la maladie pour parvenir à une application clinique pertinente des thérapies basées sur CRISPR à tous les patients atteints de DMD.

Au cours de cette analyse il est indiqué des [données nouvelles sur les rôles distincts du complexe dystrophine-glycoprotéine : alpha-dystrobrevine \(\$\alpha\$ -dbn \)et alpha-syntrophine \(\$\alpha\$ -syn \)dans le maintien de l'appareil postsynaptique de la synapse neuromusculaire](#). Il a été montré que chez les souris doublement hétérozygotes, les NMJ présentent des phénotypes synaptiques normaux et aucun signe de dystrophie musculaire. Cependant, chez les souris doublement knock-out (α -dbn $^{-/-}$; α -syn $^{-/-}$), le phénotype synaptique (la densité, le turnover et la distribution des AChRs au sein des branches synaptiques) est plus sévèrement altéré que chez les mutants simples α -dbn $^{-/-}$ ou α -syn $^{-/-}$. De plus, les souris mutantes doubles et simples α -dbn $^{-/-}$ présentent une fatigue plus sévère induite par l'exercice et des réductions plus importantes de la force de préhension que les souris mutantes simples α -syn $^{-/-}$ et de type sauvage. Enfin, il a été montré que la surexpression du transgène α -syn-GFP dans les muscles du double mutant restaure principalement les extensions anormales d'AChRs contenant une membrane qui s'étendent au-delà des gouttières synaptiques et qui sont dépourvues de plis synaptiques, tandis que la surexpression d' α -dbn restaure essentiellement la dispersion anormale d'agrégats d'AChRs patchy dans les crêtes des plis synaptiques. Dans l'ensemble, **ces données suggèrent que α -syn et α -dbn agissent dans des voies parallèles et exercent des fonctions distinctes sur l'organisation structurelle postsynaptique des NMJs**.

Par ailleurs, ce travail rapporte que [le sunitinib inhibe la phosphorylation de STAT3 dans le muscle cardiaque et prévient la cardiomyopathie dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Récemment, il a été montré qu'une petite molécule approuvée par la Food and Drug Administration (FDA), le sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase à cibles multiples, peut atténuer

les maladies du muscle squelettique en augmentant la capacité myogénique, l'intégrité de la membrane cellulaire et en améliorant la fonction du muscle squelettique par la régulation de la voie de signalisation liée à STAT3. Il a été démontré que l'activation chronique de STAT3 favorise l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaques. Dans cette étude, il a été examiné les effets d'un traitement à long terme par sunitinib sur la pathologie et la fonction cardiaques. Ces résultats montrent que **le traitement par sunitinib réduit la phosphorylation de STAT3 dans le muscle cardiaque des souris mdx, améliore la fonction électrique cardiaque, augmente le débit cardiaque et le volume systolique, réduit l'hypertrophie ventriculaire, réduit les lésions membranaires des cardiomyocytes, le dépôt de tissu fibrotique et diminue légèrement l'inflammation cardiaque.** Ensemble, ces études soutiennent l'idée que le sunitinib pourrait servir de nouveau traitement pour ralentir la progression de la cardiomyopathie dans la DMD.

Dans cette analyse il y a existence d'une [prévalence mondiale de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker](#) : Ici figure un examen systématique et une méta-analyse. Un total de 25 articles impliquant 901 598 055 personnes ont été inclus. La prévalence mondiale de la dystrophie musculaire a été estimée à 3,6 pour 100 000 personnes (IC 95 2,8-4,5 pour 100 000 personnes), la prévalence la plus importante étant celle des Américains, soit 5,1 pour 100 000 personnes (IC 95 3,4-7,8 pour 100 000 personnes). Selon l'analyse des sous-groupes, la prévalence de la DMD et de la BMD a été estimée à 4,8 pour 100 000 personnes (IC 95 3,6-6,3 pour 100 000 personnes) et 1,6 pour 100 000 personnes (IC 95 1,1-2,4 pour 100 000 personnes), respectivement. En conclusion de cette analyse indique que connaître la prévalence précise d'une maladie génétique permet de prédire avec plus de précision la probabilité de prévenir sa survenue dans les familles. La prévalence globale de la DMD et de la BMD était très élevée, ce qui indique qu'il est urgent d'accorder une plus grande attention au dépistage prénatal et au conseil génétique pour les familles ayant des antécédents positifs.

Dans cette étude il est fait le bilan de l'[utilisation de petits modèles animaux pour la maladie de Duchenne et paramètres afin d'évaluer l'efficacité du traitement antisens](#). L'utilisation d'oligonucléotides antisens (AON) pour modifier les mutations hors cadre du gène de la DMD, appelée saut d'exon, est actuellement considérée comme l'un des traitements les plus prometteurs pour les patients atteints de DMD. Le développement de cette stratégie progresse rapidement, et les AONs conçus pour sauter les exons 51 et 53 ont reçu une autorisation accélérée aux États-Unis. Dans un cadre préclinique, le modèle de souris mdx, porteur d'une mutation ponctuelle dans l'exon 23 du gène murin de la DMD qui empêche la production de la protéine dystrophine, est apparu comme un outil précieux, et il est largement utilisé pour étudier les approches thérapeutiques in vivo de la DMD. Il est ainsi décrit **ici une méthodologie d'administration intraveineuse d'AONs ciblant la dystrophine par la veine caudale de souris mdx**. En outre, figurent ici des détails sur les analyses fonctionnelles les plus pertinentes à réaliser chez des souris vivantes, ainsi que les tests histopathologiques et moléculaires les plus informatifs pour évaluer l'effet de ce traitement.

Dans cet article il est question [d'analyse génétique de quarante patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne MLPA \(=MLPA ; Multiplex ligation-dependent probe amplification\) négative par séquençage de l'ensemble de l'exome](#). Des variantes pathogènes ont été détectées dans le gène de la DMD chez 36/40 des patients (90 %), et 4/40 d'entre eux

(10 %) n'ont pas été diagnostiqués. L'analyse du séquençage de l'ensemble du génome (=WES ; Whole-exome sequencing) a révélé que la variante non-sens était le type le plus courant dans notre étude (23/36 des cas). En outre, 12/36 des cas présentaient une variante de décalage de cadre, et l'un des patients présentait une variante d'épissage probablement pathogène dans le gène DMD. Les tests de portage ont révélé que 21/40 des mères présentaient la variante identifiée. Par conséquent, la plupart des variants étaient hérités (58,3 %), tandis que 19/40 étaient de novo (41,7 %). La présente étude a démontré l'importance de réaliser des WES pour détecter les mutations ponctuelles responsables de la maladie chez les patients DMD négatifs à l'amplification par sonde dépendante de la ligature multiplex et pour identifier les femmes porteuses. En raison des défis réglementaires, le développement clinique des approches thérapeutiques prend du temps et peut ne pas être disponible pour tous les patients dans un avenir proche. Il semble donc que les techniques utilisées pour détecter avec précision les variants responsables de la maladie chez les mères porteuses constituent une solution plus efficace pour prévenir l'augmentation de la prévalence de la DMD.

Cette nouvelle analyse porte sur [l'expression du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne est un marqueur pronostique indépendant du gliome de bas grade mutant IDH \(=isocitrate déshydrogénase\)](#). L'effet de l'expression de la dystrophie musculaire de Duchenne (=DMD) sur la survie globale n'est apparu que dans les cas de mutants de l'isocitrate déshydrogénase (=IDH). Les patients atteints de gliomes de bas grade (=LGG) non co-déplétés en 1p/19q ont pu être stratifiés en groupes DMD élevé/faible. La durée médiane de survie globale des patients du groupe DMD élevé était presque deux fois moins longue que celle du groupe DMD faible. L'expression des produits génétiques individuels de la DMD, Dp71, Dp71ab et Dp427m, était également associée de manière significative à la survie globale dans le LGG, ce qui a des effets biologiques différentiels pertinents pour la pathogenèse du LGG. L'analyse de l'expression différentielle des gènes et des voies identifie des processus biologiques dérégulés liés à la biogenèse des ribosomes, à la signalisation synaptique, au développement neurologique, à la morphogenèse et aux voies immunitaires. Les gènes couvrant la quasi-totalité du chromosome 1p sont régulés à la hausse chez les patients présentant une forte expression globale de la DMD, de la Dp71 et de la Dp427m, ce qui aggrave les chances de survie de ces patients. Il est ainsi confirmé par immunohistochimie que la protéine dystrophine est exprimée de manière variable dans les tissus tumoraux des LGG et, dans l'ensemble, et **la démonstration est faite que l'expression de la DMD a une utilité potentielle en tant que marqueur pronostique indépendant qui peut stratifier davantage les LGG mutants IDH pour identifier ceux qui risquent d'avoir une mauvaise survie**. Cette connaissance peut améliorer la stratification du risque et la gestion du LGG.

Une étude démontre que [l'administration simultanée de simvastatine ne renforce pas les effets bénéfiques de la thérapie génique dans le modèle de souris mdx pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'efficacité de la thérapie génique pour la DMD est entravée non seulement par des problèmes techniques incomplètement résolus, mais probablement aussi en raison de la nature progressive de la DMD. On soupçonne en effet que certaines des pathologies secondaires, qui évoluent avec le temps chez les patients atteints de DMD, ne sont pas entièrement corrigées par la restauration de l'expression de la dystrophine. Il a été ainsi

récemment identifié des perturbations de la voie du mévalonate et du métabolisme du cholestérol chez les patients DMD. En tirant parti du modèle mdx pour la DMD, il est ensuite démontré que certaines de ces perturbations sont améliorées par le traitement avec la simvastatine, un médicament qui réduit le taux de cholestérol. Dans la présente étude, il a été testé si la combinaison de la restauration de l'expression de la dystrophine et du traitement à la simvastatine pouvait avoir un effet bénéfique additif dans le modèle mdx. Il y a confirmation que les effets positifs de la microdystrophine et de la simvastatine lorsqu'elles sont administrées séparément, mais pour autant aucun effet additif n'est détectable du fait de leur combinaison. **Ainsi, la présente étude ne soutient pas un effet bénéfique additif en combinant la restauration de la dystrophine avec une normalisation métabolique par la simvastatine.**

Dans cette étude il est question de la [description d'une macroglossie chez un porc diagnostiqué comme une dystrophie musculaire de Becker due à une insertion de pseudoexon de la dystrophine dérivée de l'intron 26](#). Il est ainsi rapporté un cas de dystrophie musculaire de Becker chez un porc mâle castré, de race mixte, âgé de 6 mois, détecté avec une macroglossie dans un centre d'inspection des viandes. Le porc présentait une langue sévèrement élargie s'étendant à l'extérieur de sa bouche. La langue était ferme et pâle avec des muscles décolorés. L'examen histologique a révélé une fibrose sévère, un remplacement des graisses, ainsi qu'une nécrose, une dégénérescence et une régénération des myofibrilles. L'immunofluorescence a montré un marquage focal et très faible de la dystrophine au niveau du sarcolemme des myocytes de la langue. **L'analyse de l'ARNm de la dystrophine a montré une insertion de 62 paires de bases entre les exons 26 et 27. L'insertion provenait de l'intron 26.** Sur la base de ces résultats, nous avons diagnostiqué le cas comme étant une dystrophie musculaire de Becker - le premier cas connu de dystrophie musculaire induite par l'insertion d'un pseudo-exon chez l'animal.

Il est rapporté dans cet article l'existence d'un [roubles épileptiques dans les dystrophies musculaires de Becker et de Duchenne](#). C'est en fait un examen systématique et une méta-analyse. Les études d'observation de participants atteints de DMB/DMD estimant la prévalence de l'épilepsie ont été incluses. Le résultat principal était la prévalence de l'épilepsie, et le résultat secondaire était le ratio de prévalence en tenant compte du génotype. Une méta-analyse à effets aléatoires a été réalisée pour la prévalence de l'épilepsie. Huit études ont été incluses dans l'examen systématique et la méta-analyse. La prévalence de l'épilepsie était de 7 % (IC 95 % 3-11 %) dans la DMB, de 5 % (IC 95 % 2-8 %) dans la DMD et de 5 % (IC 95 % 3-7 %) dans l'estimation globale. Aucune association n'a été observée entre le site de la mutation et la prévalence de l'épilepsie. **Le syndrome BMD/DMD est fortement associé à la prévalence de l'épilepsie, avec une prévalence plus élevée dans les populations BMD/DMD que dans la population générale, probablement en raison des altérations de Dp427.** Les preuves actuelles ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle Dp140 ou Dp71 affectent le risque d'épilepsie.

Dans cette analyse il est question de [la surcharge en fer et de l'altération de la manipulation du fer qui contribuent à la pathologie dystrophique dans les modèles de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les muscles de souris dystrophiques présentent des niveaux de fer accrus et des

protéines liées au fer dérégulées qui sont associées à la pathologie dystrophique. Les niveaux de fer musculaire ont été manipulés par chélation du fer et par une alimentation enrichie en fer. La chélation du fer a réduit la fibrose et les espèces réactives de l'oxygène (ROS), mais a également supprimé les protéines contenant de l'hème et l'activité mitochondriale. Inversement, **la supplémentation en fer a augmenté la ferritine et les protéines contenant de l'hème mais n'a pas modifié les ROS, la fibrose ou l'activité mitochondriale.** D'autres études sont nécessaires pour examiner la contribution de la dégradation de la ferritine dans la dérégulation de l'homéostasie du fer dans la DMD.

Cette nouvelle étude propose d'utiliser la [technique CRISPR/Cas9 exprimé transitoirement ce qui va induire la dystrophine de type sauvage in vitro dans les myoblastes de patients DMD porteurs de duplications.](#) L'étude montre ici que l'expression d'une seule nucléase CRISPR/Cas9 ciblant une région génomique au sein d'une duplication DMD peut restaurer la production de dystrophine de type sauvage in vitro. Il est ainsi évalué l'étendue de la réparation de la dystrophine après l'expression constitutive et transitoire de la nucléase en transduisant des myoblastes dérivés de patients DMD avec des vecteurs lentiviraux intégrateurs ou en les électroporant avec des plasmides exprimant CRISPR/Cas9. En comparant les données génomiques, les transcriptions et les protéines, nous avons observé que l'expression continue et transitoire de la nucléase entraîne une restauration d'environ 50 % de la protéine dystrophine dans les myoblastes traités. Ces données démontrent qu'un profil d'expression transitoire élevé de Cas9 contourne son exigence d'expression continue dans la cellule pour cibler les duplications de la DMD. Cette étude de **preuve de concept permet donc de progresser vers une stratégie d'édition de gènes cliniquement pertinente pour la restauration de la dystrophine in vivo**, en mettant en évidence des considérations importantes pour optimiser les futures approches thérapeutiques.

Cette analyse porte sur la génération d'un [mutant de la dystrophine chez le chien par transfert nucléaire à l'aide de cellules somatiques médiées par CRISPR/Cas9.](#) Récemment, les golden retrievers ont été suggérés comme un modèle animal utile pour l'étude de la dystrophinopathie humaine, mais ce modèle présente des limites en raison de la difficulté à maintenir le fond génétique en utilisant la reproduction conventionnelle. Dans cette étude, il a été généré avec succès un chien mutant de la dystrophine en utilisant le système CRISPR/Cas9 et le transfert nucléaire de cellules somatiques. Le chien mutant de la dystrophine présentait des phénotypes tels qu'un taux élevé de créatine kinase sérique, une déficience en dystrophine, des anomalies des muscles squelettiques, un électrocardiogramme anormal et un refus de se déplacer. Ces résultats indiquent que **les cellules donneuses dotées de CRISPR/Cas9 pour un gène spécifique, combinées à la technique de transfert nucléaire de cellules somatiques, peuvent produire efficacement un chien mutant de la dystrophine**, ce qui contribuera au développement réussi de médicaments de thérapie génique pour les chiens et les humains.

Il est présenté dans cet article [une empreinte moléculaire des patients atteints de BMD et dépourvus d'une partie du domaine central de la dystrophine.](#) L'étude visait à déterminer quelles protéines pourraient contribuer à préserver la fonction musculaire chez ces patients. Les patients ont été subdivisés, en fonction de l'absence ou de la présence de délétions dans la région D8, **en deux groupes, BMD1 et BMD2.** Les extraits musculaires ont été analysés par

DIGE 2-D, LC-ESI-MS/MS sans marquage et par « Ingenuity pathway analysis » (IPA). Des niveaux accrus de protéines typiques des fibres rapides et de protéines impliquées dans la réorganisation du sarcomère caractérisent le BMD2. L'IPA des ensembles de données protéomiques a indiqué chez BMD2 la prévalence de la glycolyse et de la gluconéogenèse et un flux correct à travers le cycle TCA leur permettant de maintenir à la fois le métabolisme et la jonction d'adhérence épithéliale. Une analyse DIGE 2-D a révélé une augmentation des protéoformes acétylées des protéines " moonlighting " aldolase, émolase et glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase qui peuvent cibler le noyau favorisant le recrutement des cellules souches et la régénération musculaire. Dans le **BMD2**, l'immunoblotting a indiqué des niveaux plus élevés de myogénine et des **niveaux plus faibles de PAX7 et de SIRT1/2 associés** à un ensemble de protéines identifiées par la protéomique comme étant impliquées dans le maintien de l'homéostasie musculaire.

Cette recherche porte sur [le miR-378 qui affecte les perturbations métaboliques dans le modèle mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'absence de miR-378 chez les animaux mdx a atténué ces effets avec une clairance du glucose plus rapide dans un test de tolérance au glucose (GTT) et une normalisation des niveaux de glycogène hépatique. L'absence du miR-378 a également restauré l'expression de gènes régulant l'homéostasie lipidique, tels que Acly, Fasn, Gpam, Pnpla3, et Scd1. En conclusion, il est rapporté ici pour la première fois que **la perte du miR-378 entraîne une augmentation du métabolisme systémique des souris mdx**. Avec la découverte précédente, démontrant une atténuation des symptômes de la DMD liés aux muscles, il est proposé que **l'inhibition du miR-378 puisse représenter une nouvelle stratégie pour atténuer les symptômes multifformes de la DMD**.

Dans cet article il est question de [la CD38-NADase comme étant un nouveau contributeur majeur au phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les niveaux de NAD⁺ musculaire ont également été entièrement restaurés, tandis que les niveaux des deux principaux produits de CD38, le nicotinamide et l'ADP-ribose, ont été réduits, dans le cœur, le diaphragme et les membres. Dans les cardiomyocytes de souris mdx/CD38^{-/-}, l'activité pathologique spontanée du Ca²⁺ a été réduite, ainsi que dans les myotubes de patients atteints de DMD traités par isatuximab (SARCLISA®), un anticorps monoclonal anti-CD38. Enfin, **le traitement de souris mdx et déficientes en utrophine-dystrophine (mdx/utr^{-/-}) avec des inhibiteurs du CD38 a permis d'améliorer les performances des muscles squelettiques**. Ainsi, il est fait la démonstration que **le CD38 contribue activement à la physiopathologie de la DMD**. Il est alors proposé qu'une intervention thérapeutique sélective anti-CD38 pourrait être très pertinente à développer pour les patients atteints de DMD.

Cette analyse propose une étude sur [l'effet du dénosumab sur la santé osseuse de patients adultes atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker](#). La dystrophie musculaire de Duchenne/Becker (DMD/BMD) est causée par une perte de dystrophine entraînant une faiblesse musculaire. Les glucocorticoïdes sont utilisés pour retarder la perte de force musculaire mais entraînent fréquemment une ostéoporose et des fractures. Les bisphosphonates sont le médicament de choix, et les données sur l'efficacité du dénosumab sont limitées. Il est ici analysé le cas de deux patients qui ont été traités par dénosumab et dont la densité osseuse était stable ou améliorée, sans effets secondaires. En conclusion : **Le dénosumab peut être envisagé pour le traitement de**

l'ostéoporose chez les adultes atteints de DMD/BMD, notamment lorsque la réponse aux bisphosphonates n'est pas satisfaisante.

Ce nouveau travail porte sur la [régulation à la hausse de la tumeur de Wilms 1 dans les cellules épicrodiques augmente la fibrose cardiaque chez les souris dystrophiques..](#) La démonstration est faite dans ce travail que la régulation positive du gène de la tumeur de Wilms 1 (Wt1) dans les cellules épicrodiques augmente la fibrose cardiaque et altère la fonction cardiaque chez des souris mdx âgées de 8 mois et dépourvues du composant ARN de la télomérase (mdx/mTR-/-). Les niveaux d'IkBa et de p65 phosphorylés ont augmenté de manière significative dans les cœurs dystrophiques mdx/mTR-/- et l'expression de Wt1 a diminué dans l'épicrode des souris mdx/mTR-/- lorsque le facteur nucléaire kB (NF-kB) et l'inflammation ont été inhibés par la metformine. Cela démontre que l'expression de Wt1 dans les cellules épicrodiques dépend de l'activation du NF-kB déclenchée par l'inflammation. La metformine a efficacement prévenu la fibrose cardiaque et amélioré la fonction cardiaque chez les souris mdx/mTR-/-. Cette étude démontre que la régulation à la hausse de Wt1 dans les cellules épicrodiques contribue à la fibrose dans les cœurs dystrophiques et que l'inhibition du NF-kB par la metformine peut améliorer la pathologie, montrant ainsi un potentiel clinique pour la cardiomyopathie dystrophique. Perspective translationnelle : La cardiomyopathie est une cause majeure de mortalité chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Des traitements prometteurs par saut d'exon font leur apparition en clinique, mais obtenir une expression suffisante de la dystrophine dans le cœur s'est avéré difficile. La présente étude montre que **la régulation à la hausse de la tumeur de Wilms 1 (Wt1) dans les cellules épicrodiques est principalement responsable de la fibrose et du dysfonctionnement cardiaques des souris dystrophiques et probablement des patients atteints de DMD**. La metformine prévient efficacement la fibrose cardiaque et améliore la fonction cardiaque chez les souris dystrophiques, représentant ainsi une option de traitement pour les patients DMD en plus des thérapies existantes.

Cette nouvelle analyse présente une [analyse automatisée par immunofluorescence pour une quantification sensible et précise de la dystrophine dans les biopsies musculaires.](#) Cette méthode démontre la sensibilité et la reproductibilité de cette approche de quantification sur une large gamme d'expression de la dystrophine dans des échantillons de patients atteints de dystrophinopathie et de témoins sains, avec une concordance inter-opérateurs élevée. En conclusion : Alors que les efforts pour restaurer l'expression de la dystrophine dans le muscle dystrophique amènent de nouvelles thérapies potentielles dans les essais cliniques, **cette méthodologie représente un outil précieux pour une analyse efficace et précise de la dystrophine et d'autres marqueurs musculaires** qui reflètent l'efficacité du traitement.

Une nouvelle analyse porte sur [la prise en charge cardiorespiratoire de la dystrophie musculaire de Duchenne : thérapies émergentes, génétique neuromusculaire et nouveaux défis cliniques.](#) Le traitement de la DMD évolue rapidement, avec l'émergence de nouvelles options thérapeutiques génétiques et moléculaires, dont la prolifération a favorisé la perception que la DMD est une maladie potentiellement curable. Cependant, les données concernant les résultats respiratoires et cardiaques sont rares et les preuves disponibles ne sont pas uniformément positives. Les patients qui partagent un génotype de la dystrophine (DMD) peuvent présenter des phénotypes cardiorespiratoires très divergents ; les modificateurs génétiques de l'expression du gène de la DMD sont une cause probable de la variabilité et de la discordance phénotypiques respiratoires et cardiaques. Dans ce numéro de Personal View, il est apporté un aperçu des traitements nouveaux et émergents de la DMD, en

soulignant les limites de la recherche actuelle et en envisageant des stratégies pour intégrer les évaluations cardiorespiratoires dans les essais cliniques. Il y est exploré comment les modificateurs génétiques pourraient être utilisés pour prédire l'histoire naturelle cardiorespiratoire et comment la manipulation de ces modificateurs pourrait représenter une stratégie thérapeutique prometteuse. Enfin, **figure dans cette étude un bilan sur l'évolution du rôle des médecins respiratoires, des cardiologues et des cliniciens des soins intensifs en première ligne d'un nouveau paysage clinique stimulant.**

Dans cette nouvelle analyse il est question de la [transplantation de cellules souches musculaires dérivées d'iPSC humaines dans le diaphragme de souris modèles de dystrophie musculaire de Duchenne](#). En ce qui concerne les cellules transplantées, les cellules satellites primaires ont été envisagées, mais la pénurie de donneurs limite leur application clinique. Il a été précédemment développé un protocole qui différencie les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) en MuSCs (iMuSCs). Pour améliorer la fonction respiratoire des patients atteints de DMD, la transplantation de cellules dans le diaphragme est nécessaire mais difficile, car le diaphragme est fin et se déplace rapidement. Dans cette étude, nous avons exploré la transplantation d'iMuSCs dans le diaphragme. Tout d'abord, il a été démontré que l'injection directe de cellules dans le diaphragme de la souris était possible. Ensuite, pour améliorer la prise de greffe des cellules transplantées dans un diaphragme en mouvement rapide, il a été mélangé des solutions de polymères d'acide hyaluronique, d'alginate et de gélatine à la suspension cellulaire. Le constat fut qu'**une solution d'acide hyaluronique dissous à 20 % et de gélatine dissoute à 80 % améliorait la prise de greffe**. Ainsi, ce travail a établi une méthode de transplantation de cellules dans le diaphragme de souris et montré qu'une solution injectable d'acide hyaluronique et de gélatine permet la prise de greffe des iMuSCs dans le diaphragme.

Dans ce travail il est abordé [l'ensemble des altérations synaptiques comme trait neurodéveloppemental de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'aspect le plus pertinent, qui caractérise les troubles neurologiques associés à la DMD, est basé sur les altérations morpho-fonctionnelles des connexions synaptiques sélectives dans les zones cérébrales affectées. Cette caractéristique pathologique établit une corrélation entre les conditions neurologiques de la DMD et d'autres troubles neurologiques graves, tels que la schizophrénie, l'épilepsie et les troubles du spectre autistique, entre autres. Cette revue aborde l'organisation et le rôle du complexe dystrophine-dystroglycane dans les muscles et les neurones, en se concentrant sur l'aspect neurologique de la DMD et sur les altérations synaptiques morphologiques et fonctionnelles les plus pertinentes, dans les systèmes nerveux central et autonome, décrites dans la pathologie et ses modèles animaux.

Il existe selon cette étude un appel de [variantes basé sur le transcriptome et la découverte d'ARNm aberrants améliorent l'efficacité du diagnostic des maladies neuromusculaires](#). Il est indiqué que le séquençage du transcriptome peut permettre d'identifier 38,1 % des variants pathogènes provenant exclusivement des transcriptomes musculaires, ce qui représente un taux de diagnostic plus élevé que celui obtenu par l'analyse des exomes (34,9 %). La découverte de variants provoquant un épissage aberrant a permis l'application d'OSA aux cellules dérivées du patient, offrant ainsi une approche thérapeutique adaptée à chaque patient. Les données RNA-Seq ont en outre permis de regrouper les échantillons en fonction de profils d'expression génique distincts correspondant à des paramètres cliniques, ce qui

confère des **avantages supplémentaires par rapport au séquençage de l'exome**. En conclusion il est présenté que le diagnostic des NMD (=neuromuscular disorders) basé sur l'ARN-Seq permet d'augmenter le taux de diagnostic et de fournir des informations sur le statut pathogène, qui ne sont pas facilement accessibles par l'analyse de l'exome.

Cette revue [donne un nouvel aperçu sur la cardiomyopathie dilatée](#). Le but de cet aperçu est de sensibiliser les cliniciens à la base génétique de la cardiomyopathie dilatée (CMD) et aux avantages d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces pour les personnes atteintes de CMD génétique. Les objectifs de cet aperçu sont les suivants : 1) Définir la CMD ; 2) Identifier les catégories de CMD ; 3) Fournir la stratégie d'évaluation d'un proband avec une CMD non syndromique ; 4) Fournir une vue de base de l'évaluation du risque génétique des parents asymptomatiques à risque d'un proband avec une CMD pour informer la surveillance cardiaque et permettre une détection et **un traitement précoces de la CMD pour améliorer le résultat à long terme. de la cardiomyopathie dilatée**.

Cette étude porte sur le [sauvetage cardio-respiratoire et phénotypique de souris déficientes en dystrophine/utrophine par une thérapie combinée](#). Il a été montré précédemment que la glycine intraveineuse améliorait la délivrance d'oligomères morpholino phosphorodiamidate (PMO) aux muscles périphériques chez les souris mdx. Ici c'est la démonstration que l'association de glycine et de metformine par voie orale à la PMO par voie intraveineuse renforce l'activité de la PMO, la restauration de la dystrophine, prolonge la durée de vie et améliore la fonction corporelle et le sauvetage phénotypique des souris doublement knock-out (DKO) dystrophine/utrophine sans aucun effet indésirable manifeste. Les souris DKO traitées par l'association sans modifier le protocole d'administration approuvé de la PMO présentent des fonctions cardiorespiratoires et comportementales améliorées. La metformine et la glycine, prises individuellement, sont inefficaces chez les patients atteints de DMD, mais l'association de la PMO avec la glycine et la metformine par voie orale, cliniquement approuvées, pourrait améliorer l'efficacité du traitement également chez les patients atteints de DMD. Ces données suggèrent que cette thérapie combinée pourrait être une thérapie attrayante pour la DMD et potentiellement d'autres maladies musculaires nécessitant un traitement systémique avec des AOs.

Dans cette analyse il est question de [la libération localisée du calcium par TPC1 à partir des endolysosomes contribue au développement de la jonction myoseptale chez le poisson zèbre](#). Il est rapporté dans ce travail que le canal ionique endolysosomal, le canal à deux pores de type 1 (TPC1), génère des transitoires Ca^{2+} hautement localisés et non propagateurs qui jouent un rôle distinct et nécessaire dans la capture et la fixation des cellules musculaires squelettiques lentes superficielles (SMC) aux MJ. L'utilisation de morpholinos antisens ou l'édition de gènes CRISPR/Cas9 pour perturber l'expression du gène *tpcn1* a entraîné des phénotypes anormaux de MJ, notamment des SMC qui se détachent du myosepta ou le traversent. Le rapport présente également que les endolysosomes décorés par TPC1 sont dynamiquement associés aux MJ d'une manière dépendante des microtubules, et que l'atténuation de l'expression ou de la fonction de *tpcn1* a perturbé le trafic endolysosomal et entraîné une distribution anormale de la β -dystroglycane (un composant transmembranaire clé du complexe protéique associé à la dystrophine). Ensemble, ces données suggèrent que les

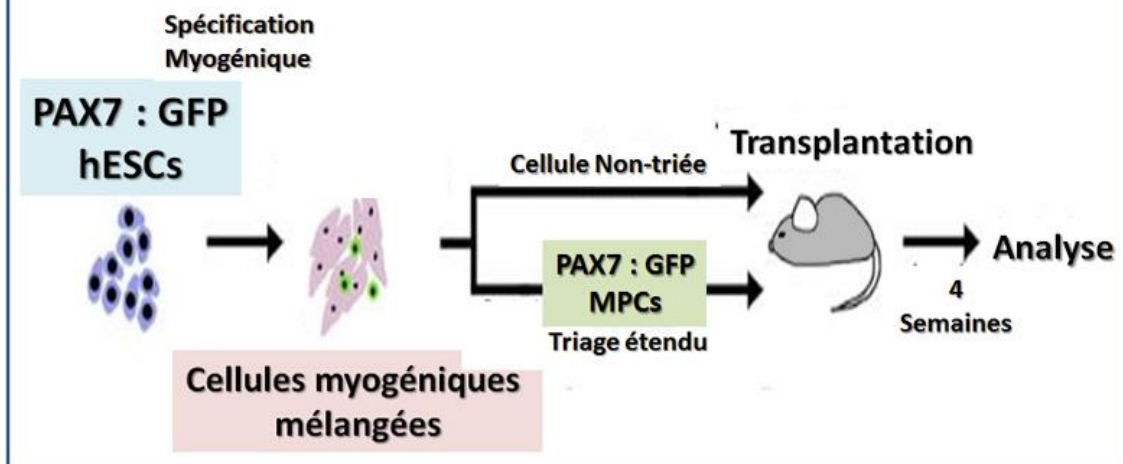
signaux Ca^{2+} générés par TPC1 facilitent le trafic endolysosomal et les événements de contact membranaire essentiels, qui contribuent à la formation et au maintien des MJ après le début de l'activité contractile des SMC.

Cette nouvelle analyse indique des [mesures quantitatives d'imagerie par résonance magnétique \(MRI\) en tant que biomarqueurs de la progression de la maladie chez les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cela représente un essai de phase 2 du "domagrozumab". Ces mesures quantitatives d'IRM sont apparues comme des biomarqueurs sensibles et objectifs pour évaluer la progression de la maladie, avec des changements significatifs observés dans le volume musculaire, l'IVM et les mesures de cartographie T2 au fil du temps. Afin d'explorer davantage l'utilité des mesures quantitatives d'IRM en tant que biomarqueurs pour informer les changements fonctionnels à plus long terme dans cette cohorte, une analyse de régression a été effectuée et a démontré que le volume musculaire, l'IVM, les mesures de cartographie T2 et l'évaluation de la fraction grasseuse étaient significativement corrélés avec les changements à plus long terme dans les temps de montée de quatre étages et les scores fonctionnels du « North Star Ambulatory Assessment ». Enfin, des mesures de base moins favorables de l'IVM, de la fraction grasseuse du faisceau musculaire et de la fraction grasseuse du muscle maigre étaient des facteurs de risque significatifs de perte d'ambulation sur une période de suivi de 2 ans. Ces analyses suggèrent que **l'IRM peut être un outil précieux à utiliser dans les essais cliniques et peut contribuer à informer sur les changements fonctionnels futurs dans la DMD.**

Dans cet article on trouve une identification des [progéniteurs myogéniques dérivés de cellules souches pluripotentes humaines qui subissent une maturation en cellules satellites quiescentes lors de la greffe](#). La transplantation de cellules progénitrices myogéniques (MPC) dérivées de cellules souches pluripotentes humaines (hPSC) est une approche thérapeutique prometteuse pour une variété de troubles musculaires dégénératifs. Nous démontrons ici, à l'aide d'un système rapporteur fluorescent spécifique aux MPC (PAX7:: GFP), que les MPC dérivées de hPSC peuvent contribuer à la régénération des myofibres chez les souris après une blessure locale et chez les souris déficientes en dystrophine (mdx). Nous démontrons également qu'un sous-ensemble de cellules MPC PAX7 : GFP se greffe dans la lame basale des myofibres régénérées, adopte un état quiescent et contribue à la régénération lors d'une nouvelle blessure et chez les modèles de souris mdx. Ce sous-ensemble de MPC PAX7 : GFP subit un processus de maturation et remodèle ses caractéristiques moléculaires pour ressembler à celles des MPC fœtales de stade avancé/cellules satellites adultes après une greffe in vivo. Ces cellules MPC PAX7 : GFP maturées in-vivo conservent une capacité cellulaire autonome de régénération et peuvent se repeupler dans la niche de souris receveuses secondaires, fournissant une preuve de principe pour une future thérapie cellulaire basée sur les hPSC pour les troubles musculaires. Un schéma représente les MPC PAX7 : GFP dérivées de hPSCs peuvent former de nouvelles fibres musculaires et se localiser dans la niche des cellules souches musculaires in vivo. L'illustration présente d la dérivation des **cellules progénitrices myogéniques PAX7::GFP, de la transplantation cellulaire et de l'analyse en aval.**

Dérivation des cellules progénitrices myogéniques PAX7:GFP, de la transplantation cellulaire et de l'analyse en aval.

Selon Sun et al., Cell Stem Cell. 2022 Apr 7;29(4):610-619.e5.



Cette étude représente [une décennie de progrès dans les stratégies thérapeutiques ciblant les gènes dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien que de nombreuses études, y compris des essais cliniques, aient fourni des résultats prometteurs, des médicaments approuvés, même, la fenêtre thérapeutique est encore minime avec de nombreuses lacunes à combler. Logiquement, combattre la DMD issue d'une mutation génétique unique par la thérapie génique avait du sens. Cependant, les stratégies basées sur les gènes en tant qu'option thérapeutique ne sont pas étrangères aux inconvénients et à limitations telles que la taille du gène de la dystrophine et la possibilité pour les vecteurs de susciter des réponses immunitaires. Dans cette revue systématique, **il est fourni une compilation complète des stratégies thérapeutiques géniques et à évaluer de manière critique les approches relatives à leur efficacité et à leur faisabilité tout en abordant leurs limites actuelles.**

L'étude présentée concerne [la surexpression de miR-486 spécifique aux muscles squelettiques limite les limitations fonctionnelles des muscles squelettiques induites par les tumeurs mammaires](#). Il a été précédemment démontré une réduction des niveaux de miR-486 dans la circulation et dans le muscle squelettique, accompagnée de défauts du muscle squelettique dans des modèles de tumeurs mammaires. Pour déterminer si le miR-486 du muscle squelettique est fonctionnellement similaire dans les dystrophies et le cancer, il fut effectué des limitations fonctionnelles et des études biochimiques des muscles squelettiques de souris MMTV-Neu qui imitent le cancer du sein HER2+ et de souris MMTV-PyMT qui imitent le cancer du sein luminal de sous-type B et ces souris ont été croisées avec des souris MCK-miR-486. Le miR-486 a empêché de manière significative la réduction induite par la tumeur

de la force de contraction musculaire, de la force de préhension et de la performance du rotarod chez les souris MMTV-Neu. Dans ce modèle, le miR-486 a inversé les modifications du muscle squelettique induites par le cancer, notamment la perte de p53, de phospho-AKT et de phospho-laminine alpha 2 (LAMA2) et le gain de phosphorylation de hnRNPA0 et de SRSF10. La LAMA2 fait partie du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine, et sa perte de fonction entraîne une dystrophie musculaire congénitale. En complément de ces effets bénéfiques sur le muscle, **le miR-486 a indirectement réduit la croissance tumorale et amélioré la survie**, ce qui est probablement dû aux effets systémiques du miR-486 sur la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6. Ainsi, comme pour la dystrophie, le miR-486 a le potentiel d'inverser les défauts du muscle squelettique et le fardeau du cancer.

L'analyse présentée concerne [le maintien à long terme de l'expression de la dystrophine et de la résistance aux lésions du muscle squelettique chez les souris DMD à gène édité](#) L'édition du génome par CRISPR/Cas9 a été utilisée pour corriger les mutations de la DMD dans des modèles animaux à un jeune âge. Cependant, la longévité et la durabilité de l'édition CRISPR/Cas9 restaient à déterminer. Pour répondre à ces questions, on va soumettre des souris DMD ΔEx44 à une administration systémique de composants d'édition de gènes CRISPR/Cas9 exprimant l'AAV9 pour recadrer l'exon 45 du gène de la dystrophine, permettant une expression robuste de la dystrophine et le maintien de la structure et de la fonction musculaires. Il est alors constaté que la correction du génome par CRISPR/Cas9 confère une expression à vie de la dystrophine chez la souris et que le muscle squelettique corrigé est hautement durable et résistant à la nécrose et à la fibrose des myofibres, même en réponse à une blessure chronique. En revanche, lorsque les fibres musculaires ont été ablatées par injection de chlorure de baryum, il est observé une perte d'expression de la dystrophine corrigée. L'analyse de l'édition sur et hors cible chez les souris âgées a confirmé la stabilité de la correction génique et l'absence d'édition hors cible significative à l'âge de 18 mois. Ces résultats démontrent **la durabilité à long terme de l'édition du génome par CRISPR/Cas9 en tant que thérapie pour maintenir l'intégrité et la fonction du muscle DMD**, même dans des conditions de stress.

Une nouvelle étude porte sur [l'axe miR-31-5p-DMD comme nouveau biomarqueur pour prédire le développement et le pronostic du cancer colorectal sporadique à apparition précoce](#). L'expression de la dystrophine (DMD) était régulée à la baisse et celle du miR-31-5p était régulée à la hausse dans les tissus du cancer colorectal sporadique à apparition précoce (=SEOCRC) par rapport aux tissus péritumoraux adjacents. Alors que DMD et miR-31-5p n'étaient pas exprimés de manière différentielle dans les tissus du cancer colorectal sporadique à déclenchement tardif (=SLOCRC) par rapport aux tissus péritumoraux adjacents. L'axe miR-31-5p-DMD a été identifié comme l'axe régulateur clé spécifique au SEOCRC, et l'expression de DMD était étroitement associée au stade TNM et aux métastases des ganglions lymphatiques. Il est important de noter que l'analyse Kaplan-Meier a révélé que les patients ayant une faible expression de DMD avaient une survie globale, une survie spécifique au cancer et une survie sans récurrence significativement plus faibles que ceux ayant une forte expression de DMD. En conclusion, **l'axe miR-31-5p-DMD peut servir de**

nouveau biomarqueur pour prédire le développement du SEOCRC, et la DMD peut être utilisée comme biomarqueur prometteur pour le pronostic du SEOCRC.

Dans cette revue il est présenté l'ensemble [des stratégies thérapeutiques pour le remplacement de la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie héréditaire liée à l'X caractérisée par une fonte musculaire progressive due à des modifications du gène DMD (délétions d'exon, mutations non-sens, insertions ou délétions intra-exoniques, duplications d'exon, défauts de sites d'épissage et mutations introniques profondes) qui entraînent un manque d'expression fonctionnelle de la dystrophine. De nombreuses approches thérapeutiques ont été tentées jusqu'à présent pour induire l'expression de la dystrophine et améliorer le phénotype du patient. Dans ce manuscrit, il est présenté **l'ensemble des mises à jour pertinentes de certaines stratégies thérapeutiques pour la DMD visant à restaurer l'expression de la dystrophine**. Il y figure aussi les analyses sur les approches expérimentales in vitro et in vivo en cours pour traiter la maladie.

Cet article porte sur [le développement d'une nouvelle tâche de réponse de sursaut dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les objectifs de cette étude méthodologique de développement de la tâche étaient de : i) confirmer l'efficacité de la tâche ; ii) optimiser les procédures de traitement des données ; iii) déterminer les mesures de résultats les plus appropriées. Dans la tâche, deux stimuli visuels neutres ont été présentés : un indice " sûr " présenté seul ; un indice " menaçant " associé à un stimulus menaçant (bruit aversif) pour permettre le conditionnement des réponses physiologiques de sursaut (réponse de conductance de la peau, SCR, et fréquence cardiaque). Les résultats étaient les réponses de sursaut physiologique non conditionnées à la menace initiale, et la rétention des réponses conditionnées en l'absence du stimulus de menace. Nous présentons le développement du protocole et l'optimisation des méthodes de traitement des données sur la base de données empiriques. Nous avons constaté que la tâche était efficace pour produire un SCR de sursaut physiologique significativement plus élevé dans les essais de " menace " renforcée par rapport aux essais de " sécurité " ($P < .001$). **Différentes méthodes d'extraction de données ont été comparées et optimisées, et la fenêtre d'échantillonnage optimale a été dérivée empiriquement**. L'amplitude du SCR s'est avérée être la mesure de résultat physiologique la plus efficace par rapport à la surface du SCR et à la variation de la fréquence cardiaque, avec le meilleur profil sur le traitement des données, la plus faible variance, une rétention réussie de la réponse conditionnée ($P = 0,01$) et une évaluation de la fiabilité dans l'analyse test-retest ($\rho = 0,86$). **La définition de ce nouveau résultat nous permettra d'étudier cette réponse dans une population DMD**.

Une nouvelle étude porte sur les [mécanismes de faiblesse du muscle Mdx après des contractions excentriques in vivo](#). Le but de cette étude était d'analyser les processus supplémentaires nécessaires au couplage excitation-contraction qui sont potentiellement perturbés par les contractions ECC. Les muscles cruraux antérieurs (tibialis anterior, extensor digitorum longus [EDL], et extensor hallucis) de souris de type sauvage (WT) et mdx ont été blessés in vivo avec 50 contractions ECC et le couple a été mesuré immédiatement avant et après la contraction. Après l'évaluation in vivo, les forces isométriques et les forces de la

caféine ex vivo de l'EDL ont été analysées. Le couple isométrique in vivo et la force ex vivo dans le muscle WT étaient réduits de 38 et 30 % ($p < 0,001$), tandis que la force de la caféine était également réduite ($p = 0,021$), bien qu'à un degré moindre (9 %). En revanche, le couple isométrique in vivo, la force isométrique ex vivo et la force induite par la caféine ex vivo étaient tous réduits de 56 à 67 % ($p < 0,001$) dans le muscle mdx et ne différaient pas les uns des autres ($p = 0,114$). Les réductions disproportionnées de la force isométrique et de la force induite par la caféine confirment que les contractions ECC ont découplé le plasmalemme des récepteurs de la ryanodine (RyRs) dans le muscle WT. Dans le muscle mdx, **les réductions proportionnelles de la force isométrique et de la force induite par la caféine après les contractions ECC révèlent que le dysfonctionnement se produit au niveau et/ou à distance des RyRs immédiatement après la blessure.** Ainsi, la faiblesse des muscles mdx blessés ne peut pas être isolée à un seul mécanisme, mais **plusieurs étapes de la contraction musculaire sont perturbées.**

Cet article indique que [les dommages musculaires chez les souris mdx dystrophiques sont influencés par l'activité des canaux KCa3.1 activés par le Ca²⁺](#). Le canal potassique activé par le calcium de type 3.1 (KCa3.1) joue un rôle clé dans le contrôle du phénotype des macrophages et de la prolifération des fibroblastes, deux facteurs essentiels de la détérioration des muscles. Dans ce travail, il est fait la démonstration que le blocage pharmacologique du canal chez le modèle de souris mdx pendant la phase précoce de dégénérescence favorise l'acquisition d'un phénotype anti-inflammatoire par les macrophages tissulaires et réduit le dépôt de collagène dans les muscles, avec une réduction concomitante des dommages musculaires. Comme déjà observé avec d'autres traitements, aucune amélioration des performances musculaires n'a été constatée in vivo. En conclusion, ce travail soutient l'idée que **les canaux KCa3.1 jouent un rôle dans le contrôle des cellules responsables des lésions dans la DMD.** Une compréhension plus complète de leur fonction pourrait conduire à l'identification de nouvelles approches thérapeutiques.

Cette étude rapporte l'existence [d'une modélisation des phénotypes de la dystrophie musculaire spécifiques aux patients et des réponses thérapeutiques dans des myotubes reprogrammés fabriqués sur des hydrogels de gélatine micromoulés.](#) Il a été créé in vitro des tissus musculaires témoins et dystrophiques spécifiques aux patients en cultivant et en différenciant des fibroblastes reprogrammés directement par MyoD, isolés à partir d'un sujet témoin sain, de trois patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et de deux patients atteints de la maladie des ceintures 2A/R1 (LGMD2A/R1), sur des hydrogels de gélatine micromoulés. Les tissus DMD et LGMD2A/R1 fabriqués ont montré des niveaux variables de défauts dans l'expression et l'organisation de l' α -actinine par rapport au contrôle, en fonction de la mutation. Dans les tissus DMD génétiquement pertinents qui se prêtent au recadrage de l'ARNm en ciblant l'exclusion de l'exon 44 ou 45, l'exposition aux oligonucléotides antisens de saut d'exon a modestement augmenté la couverture et l'alignement des myotubes et sauvé l'expression de la protéine dystrophine. Ces résultats soulignent la valeur des substrats de culture modifiés **pour guider l'organisation des fibroblastes reprogrammés de patients en tissus musculaires alignés, augmentant ainsi**

leur valeur en tant qu'outils d'exploration et de dissection des bases cellulaires et moléculaires des défauts, du sauvetage et de la réparation des muscles génétiques.

Une récente analyse porte sur [la trajectoire de la dystrophie musculaire de Duchenne dans le modèle préclinique du rat R-DMDdel52 identifie COMP comme biomarqueur de la fibrose.](#) Cette étude montre ici que les animaux R-DMDdel52 récapitulent la trajectoire physiopathologique de la DMD humaine plus fidèlement que le modèle de souris mdx. Il est indiqué que les rats R-DMDdel52 présentent une perte musculaire squelettique progressive et sévère associée à un dépôt fibrotique, une infiltration graisseuse et un changement de type de fibre. Une fibrose précoce était également apparente dans le muscle cardiaque. Ces modifications histologiques ont entraîné de graves déficiences fonctionnelles musculaires, respiratoires et cardiaques, conduisant à une mort prématurée vers 1 an. En outre, le muscle DMD présentait une inflammation systémique avec un phénotype mixte M1/M2. Une analyse comparative de l'ARNseq unicellulaire du muscle du diaphragme a été réalisée, révélant une altération des populations cellulaires et des modifications moléculaires dans tous les types de cellules musculaires. Il est ainsi démontré que les progéniteurs fibroadipogènes DMD ont produit des niveaux élevés de protéine de matrice oligomérique de cartilage, une glycoprotéine responsable de la modulation de l'homéostasie de la matrice extracellulaire, et dont la concentration accrue est corrélée avec la fibrose musculaire à la fois chez les rats R-DMDdel52 et les patients humains. La fibrose est une composante du remodelage tissulaire qui a un impact sur l'ensemble de la musculature des patients DMD, au niveau tissulaire mais surtout au niveau fonctionnel. **Les auteurs proposent donc que ce biomarqueur spécifique puisse optimiser le suivi pronostique de l'amélioration fonctionnelle des patients inclus dans les essais cliniques.**

Selon ce récent travail il apparaît que [le traitement du calcium du réticulum sarcoplasmique dans les fibres mdx à contraction rapide non ramifiées et immédiatement post-nécrotiques est similaire à celui des sujets de type sauvage.](#) Une source possible de variation est la présence de fibres ramifiées. La ramification des fibres, conséquence de processus dégénératifs-régénératifs tels que la dystrophie musculaire, a en soi une influence significative sur la fonction du SR. Dans notre étude, il est tenté de détecter les effets précoces de la déficience en dystrophine sur la manipulation du Ca^{2+} dans le SR en utilisant des fibres non ramifiées provenant du stade post-nécrotique immédiat chez les souris mdx (qui viennent de se régénérer après une nécrose massive). En utilisant des signaux de fluorescence Fura-2 corrigés cinétiquement, mesurés pendant le twitch et le tétanos, nous avons analysé l'amplitude, le temps de montée et le temps de descente de $\Delta[Ca^{2+}]_i$ dans des fibres non fatiguées et fatiguées. La décroissance a également été résolue en composantes de pompe SR et de fuite SR. Les fibres des souris mdx étaient similaires à tous les égards aux fibres de leurs congénères wt, à l'exception de : **(i) une amplitude plus faible du pic initial de $\Delta[Ca^{2+}]_i$ pendant un tétanos ; et (ii) une atténuation de la chute de l'amplitude de $\Delta[Ca^{2+}]_i$ au cours de la fatigue.** Ces résultats suggèrent que les effets précoces d'une perte de dystrophine sur la manipulation du Ca^{2+} du SR chez les souris mdx sont subtils, et soulignent

l'importance de distinguer la pathologie du Ca²⁺ due à l'absence de dystrophine de la pathologie du Ca²⁺ due à la dégénérescence musculaire.

Cette analyse indique [une potentielle nouvelle voie vers la ploïdie et la division des cardiomyocytes](#). Les cardiomyocytes (CMs) des mammifères subissent une polypléidisation après la naissance, accompagnée de la perte de la prolifération et de la capacité de régénération des CMs, bien que la raison de ce phénomène soit encore mal comprise. Les auteurs montrent que la polypléidisation prématurée des CM, par le biais d'un épissage défectueux de l'ARN, est préjudiciable à la croissance de la paroi ventriculaire.

Cette nouvelle analyse indique [l'effet de l'alisporivir sur le transport des ions calcium et la mitophagie dans les mitochondries du muscle squelettique et du cœur chez les souris déficientes en dystrophine](#). Cet article analyse l'effet de l'inhibiteur du pore mitochondrial dépendant du calcium (pore MPT), l'alisporivir (5 mg/kg par jour pendant 4 semaines^o). Ce produit qui est un inhibiteur de la cyclophiline, avec une structure qui rappelle celle de la ciclosporine, dont il est issu et si il inhibe la cyclophiline A. , il est connu que [l'alisporivir](#) n'est pas immunosuppresseur. Il agit sur les paramètres du transport des ions calcium et l'intensité de la mitophagie dans les mitochondries du cœur et des muscles squelettiques de souris C57BL/10ScSn-mdx déficientes en dystrophine. L'alisporivir a augmenté le taux d'absorption du calcium par les mitochondries des muscles squelettiques des souris mdx, ce qui s'est accompagné de changements dans le niveau des sous-unités MCU et MCUB de l'uniporteur de calcium. Dans le même temps, l'intensité de l'uniporteur de calcium dans les mitochondries du cœur n'a pas changé. Il est alors constaté que **l'alisporivir réduisait l'expression des gènes Pink1 et Parkine régulant l'intensité de la mitophagie dans les muscles squelettiques des souris mdx, mais n'affectait pas l'expression de ces gènes dans le cœur**. Cet effet de l'alisporivir s'est accompagné d'une fragmentation et d'une diminution de la taille moyenne des organites. Les mécanismes possibles liés aux mitochondries de l'effet protecteur de l'alisporivir sur les cellules des muscles squelettiques et du cœur sont discutés.

Cette analyse porte sur [le miR-486 est essentiel à la fonction musculaire et supprime un transcriptome dystrophique](#). Afin d'identifier les transcriptions cibles directes in vivo du miR-486 dans le muscle, il a été intégré le séquençage de l'ARN et le séquençage eCLIP des miRNA chimériques pour identifier les transcriptions et les voies clés qui contribuent aux pathologies du miR-486 KO et des maladies dystrophiques. Ces cibles comprenaient des facteurs connus et nouveaux de remodelage métabolique et structurel du muscle dystrophique et des cibles transcrites contractiles du muscle squelettique. Ensemble, ces études identifient le miR-486 comme étant essentiel à la fonction musculaire normale, un moteur du remodelage pathologique dans le muscle déficient en dystrophine, **un biomarqueur utile pour la progression de la maladie dystrophique, et soulignent l'utilisation de multiples plateformes omiques pour identifier les transcriptions cibles des microARN in vivo**.

En 2022, dans [cet article la dystrophine humaine Dp71ab apparaît comme capable d'augmenter la prolifération des myoblastes dans toutes les espèces, mais pas celle des cellules nonmyoblastes humaines](#). Il a précédemment été rapporté que Dp71ab augmentait la

prolifération des myoblastes humains. Ici, nous avons caractérisé davantage Dp71ab, en se concentrant sur l'activation de la prolifération cellulaire. La Dp71ab augmente la prolifération des myoblastes humains immortalisés de manière dose-dépendante. En revanche, la Dp71 supprime la prolifération de manière dose-dépendante. Conformément à ces effets opposés, la Dp71ab étiquetée eGFP et la Dp71 étiquetée mCherry ont montré des distributions cellulaires différentes, la Dp71ab se trouvant principalement dans le noyau. Notamment, la Dp71ab humaine a augmenté la prolifération des myoblastes de rat et de souris. Malgré ces résultats, la Dp71ab humaine n'a pas augmenté la prolifération des cellules humaines non myoblastes, y compris les cellules de rhabdomyosarcome. **Il en est conclu que Dp71ab est un activateur de prolifération spécifique aux myoblastes.** Dans des études ultérieures, le Dp71ab sera utilisé pour l'expansion des myoblastes en milieu clinique.

Il est question dans cette étude [du transfert de gène de la protéine matricellaire CCN5 qui améliore la dysfonction cardiaque et squelettique chez les souris mdx/utrn \(\$\pm\$ \) haploinsuffisantes en réduisant la fibrose et en régulant à la hausse l'expression de l'Utrophine.](#) Malgré un déclin de la performance des muscles du diaphragme (diminution de l'activité EMG et faiblesse mécanique) au départ, la capacité ventilatoire est préservée chez les souris mdx. De plus, malgré une activation électrique maximale plus faible des muscles obligatoires de la respiration et un déficit fonctionnel des muscles du diaphragme, la pression inspiratoire maximale est préservée chez les souris mdx âgées de 4 mois, ce qui confirme nos résultats précédents chez les souris âgées de 2 mois. Il est alors fait le constat de l'existence d'une force préservée des muscles scalènes suggère qu'une compensation peut être assurée par des muscles accessoires pour soutenir les comportements ventilatoires et non ventilatoires au début de la maladie dystrophique. Des études en cours examinent l'activité EMG des muscles respiratoires accessoires (par exemple, scalène, sternomastoïde, cleidomastoïde et trapèze) dans la maladie dystrophique précoce et avancée chez les souris mdx. **La capacité à générer de la pression inspiratoire est préservée pendant les comportements ventilatoires et non ventilatoires chez les jeunes souris mdx dystrophiques malgré une faiblesse profonde du muscle du diaphragme.**

Il est observé dans ce travail [les effets de l'exercice aérobie de faible intensité et de longue durée sur le muscle psoas de souris mdx](#) : un modèle expérimental de la dystrophie musculaire de Duchenne Des animaux entraînés ont été soumis à 37 sessions de course de faible intensité sur un tapis roulant motorisé. Par la suite, le muscle psoas a été excisé et analysé par immunofluorescence pour la dystrophine, les cellules satellites, la chaîne lourde de myosine (CMH) et le contenu en PGC-1 α . Les diamètres minimaux de Feret des fibres ont été mesurés, et la microscopie optique a été appliquée pour observer les caractéristiques morphologiques générales des muscles. L'entraînement (37 sessions) a amélioré les caractéristiques morphologiques des muscles des souris mdx et a provoqué une augmentation du nombre de cellules satellites quiescentes/activées. Il a également augmenté le contenu de PGC-1 α dans le groupe mdx. **La conclusion de l'étude est que l'exercice aérobie de faible intensité (37 séances) était capable d'inverser les changements délétères déterminés par l'absence de la dystrophine (pathologie DMD).**

Il apparaît selon [cette étude que la réparation réduite de la membrane sarcolemmale exacerbe la pathologie du muscle strié dans un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des études antérieures ont démontré que TRIM72, une protéine de la famille des motifs tripartites (TRIM) enrichie en muscle, également connue sous le nom de mitsugumin 53 (MG53), est un composant du mécanisme de réparation de la membrane cellulaire dans le muscle strié. Pour tester l'importance de la réparation de la membrane dans le muscle strié pour compenser la fragilité de la membrane dans la DMD, il fut croisé des souris knockout TRIM72/MG53 avec le modèle de souris mdx de la DMD. Ces souris doublement knockout (DKO) ont montré une intégrité de la membrane sarcolemmale compromise par rapport aux souris mdx, comme le montrent la coloration de l'immunoglobuline G et les tests de blessure par microscopie laser sur le muscle ex vivo. Il est alors également constaté une diminution significative de la fonction contractile musculaire ex vivo par rapport aux souris mdx à l'âge de 6 semaines et de 1,5 an. **En vieillissant, les souris DKO ont développé une fibrose plus étendue dans les muscles squelettiques par rapport aux souris mdx.** Ces résultats indiquent que la réparation membranaire médiée par TRIM72/MG53 peut partiellement compenser la fragilité sarcolemmale associée à la DMD et que la perte de la réparation membranaire entraîne une pathologie accrue chez les souris DKO.

Il est présenté avec ce travail le cas d'[un infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST chez un jeune patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Un homme de 19 ans souffrant de DMD, d'une cardiomyopathie dilatée connue et ne présentant aucun facteur de risque de cardiopathie ischémique s'est présenté avec une douleur thoracique à écrasement central. Son électrocardiogramme a révélé un sus-décalage antérieur du segment ST. Son angiogramme a révélé une occlusion distale de la branche descendante antérieure gauche et de la deuxième branche diagonale, sans signe de maladie coronarienne sous-jacente. Il a été traité par angioplastie par ballonnet. Une échocardiographie a fait suspecter la présence d'un thrombus ventriculaire gauche, et le mécanisme du STEMI a été considéré comme une embolie provenant du thrombus ventriculaire gauche sur fond de cardiomyopathie dilatée dans le contexte de la DMD. Le patient a été traité avec des anticoagulants (warfarin). Lors d'une nouvelle échocardiographie quelques mois plus tard, le thrombus avait disparu. Après 3 ans de suivi, le patient n'a plus présenté d'événements emboliques. À la suite de cette publication **il apparaît qu'il s'agit du premier cas de STEMI secondaire à une occlusion coronaire thrombotique qui a été décrit chez un patient atteint de DMD.** Ce cas met en évidence une complication inhabituelle de la DMD. Sur la base de ce cas, nous discutons des dilemmes dans la gestion et le suivi de cette population complexe de patients.

Cette étude porte sur [la restauration partielle de la dystrophine cérébrale et des déficits comportementaux par saut d'exon chez la souris atteinte de dystrophie musculaire liée à l'X \(mdx\)](#). Il est d'abord démontré que l'ADNc-ASO rétablit l'expression de la dystrophine cérébrale à 10-30% des niveaux WT et réduit significativement les réponses anormales de peur non conditionnée chez les souris mdx de manière dose-dépendante, 5 semaines après l'injection. L'efficacité du saut d'exon, la biodistribution de l'ASO, la restauration de la protéine et l'effet sur la réponse de peur étaient optimaux avec une dose de 400 µg à 6-7 semaines post-injection, avec une expression de type synaptique dans les tissus cérébraux tels

que l'hippocampe et l'amygdale. De plus, cette dose de tcDNA-ASO a restauré la rétention de la mémoire à long terme des souris mdx dans une tâche de reconnaissance d'objets, mais n'a eu que des effets mineurs sur le conditionnement de la peur. En conclusion l'interprétation finale est : **Ces résultats suggèrent pour la première fois que la réexpression postnatale de la dystrophine cérébrale pourrait inverser ou du moins atténuer certains déficits cognitifs associés à la DMD.**

Il est question dans cette analyse de l'[effet protecteur à long terme de la thérapie par cellules chimériques exprimant la dystrophine humaine \(DEC\) sur l'amélioration de la fonction des muscles cardiaques, respiratoires et squelettiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#)

Ces résultats confirment l'effet systémique à long terme de la thérapie DEC dans les organes les plus sévèrement touchés par la DMD, notamment le cœur, le diaphragme et les muscles squelettiques longs. Ces données précliniques encourageantes présentent le DEC humain comme une nouvelle modalité thérapeutique de produit médicinal de thérapie avancée (ATMP) ayant le potentiel d'améliorer ou d'arrêter la progression de la DMD et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de DMD. Le DEC humain comme nouvelle modalité thérapeutique ayant le potentiel d'améliorer ou d'arrêter la progression de la maladie de DMD et d'améliorer la qualité de vie des patients DMD. Le résumé graphique représente le processus de fabrication de la thérapie humaine DEC pour les futures applications cliniques.

1. Il y est rapporté l'efficacité à long terme de la thérapie DEC humaine, qui se traduit par une augmentation de l'expression de la dystrophine et une réduction de la pathologie musculaire mdx après administration systémique-intra-osseuse de cellules chimériques humaines exprimant la dystrophine (DEC) au modèle de souris mdx/scid de la DMD. 2. **L'administration systémique de la thérapie DEC humaine a entraîné une amélioration de la fonction cardiaque, respiratoire et des muscles squelettiques, comme le confirment respectivement l'échocardiographie, la pléthysmographie et les tests de force musculaire standard.** 3. Il est présenté le DEC humain comme un nouveau produit médicinal de thérapie avancée (ATMP) pour une future application clinique chez les patients atteints de DMD.

Cet article présente des informations sur l'[évaluation longitudinale des biomarqueurs de la maladie musculo-squelettique véhiculés par le sang dans le modèle canin DE50-MD de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#)

Par rapport aux chiens WT, les chiens DE50-MD présentaient des activités de créatine kinase (CK) circulante, de myoméline-3 (MYOM3) et des dystromiRs miR-1, miR-133a et miR-206 nettement plus élevées, mais des concentrations sériques de myostatine nettement plus faibles. Un modèle associé à l'âge, similaire à celui observé chez les patients atteints de DMD, a été observé pour CK et MYOM3. Les calculs de taille d'échantillon ont suggéré que des cohortes de faible taille ($N \leq 3$) pourraient être utilisées pour détecter jusqu'à 50 % d'amélioration des résultats DE50-MD par rapport aux niveaux WT pour chaque biomarqueur ou une combinaison de ceux-ci (via une analyse en composantes principales) ; aussi peu que $N=3$ animaux devraient permettre de détecter une amélioration de 25 % en utilisant une approche combinée de biomarqueurs (alpha 0,05, puissance 0,8). En conclusion dans ce travail il est établi un panel de biomarqueurs sanguins qui pourrait être utilisé pour surveiller les maladies musculo-squelettiques ou la réponse à une intervention thérapeutique chez le chien DE50-MD en utilisant un faible nombre d'animaux.

Le profil des biomarqueurs sanguins imite étroitement celui des patients atteints de DMD, ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle ce modèle DMD pourrait être utilisé dans le cadre d'essais précliniques.

Cette nouvelle étude présente [un diagnostic de la dystrophie musculaire de Duchenne à l'aide de cellules myotubes dérivées de fibroblastes](#). Il a été présenté le cas d'un homme de 57 ans présentant une grave altération de la fonction motrice générale et des membres supérieurs et une amplitude de mouvement limitée dans tout le corps, nécessitant une assistance pour les activités de la vie quotidienne. Le patient avait besoin d'une ventilation en pression positive non invasive toute la journée. Il n'y avait aucune information avant l'admission et la manière dont le diagnostic de DMD a été posé n'était pas claire. Les taux sériques de créatine kinase et de lactate deshydrogénase étaient dans la fourchette normale. Certains patients atteints de DMD vivent jusqu'à plus de 50 ans, il était donc possible que le patient souffre de DMD ou d'une autre maladie musculaire. C'est pourquoi le diagnostic de la DMD a été revu. Tout d'abord, pour un diagnostic définitif, la DMD a été analysée par la méthode MLPA mais aucune délétion ou implication n'a été observée. Ensuite, pour déterminer l'anomalie de la protéine dystrophine, la signification clinique de cette variante, et pour identifier le type de dystrophie musculaire, une biopsie musculaire était impérative ; cependant, étant donné le niveau élevé d'atrophie musculaire chez le patient, il était difficile d'obtenir un échantillon pour la biopsie. Nous avons donc utilisé des fibroblastes dérivés de la peau pour faciliter la différenciation in vitro des cellules myotubes. **Un variants rare est retenu , c.5878G>T causant Glu1960** . On a alors supposé que cette mutation non sensée provoquait l'expression défectueuse de la protéine dystrophine, entraînant la condition de DMD.

Cette analyse porte sur [un vecteur lentiviral optimisé pour restaurer la dystrophine pleine longueur par une approche à médiation cellulaire dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a ainsi été développé un vecteur lentiviral, qui contient un promoteur spécifique au muscle et une séquence optimisée de dystrophine pleine longueur, pour limiter l'expression de la dystrophine aux myotubes/myofibres différenciés et améliorer l'expression du transgène. L'étape suivante fut ensuite d'explorer l'efficacité de la restauration de la dystrophine de pleine longueur in vivo, en greffant par voie intramusculaire des myoblastes DMD corrigés par ce vecteur lentiviral optimisé dans un modèle de souris DMD immunodéficient. Il est alors montré que ces myoblastes DMD corrigés par un vecteur lentiviral ont effectivement reconstitué l'expression de la dystrophine pleine longueur dans 93,58% ± 2,17% des myotubes in vitro. De plus, la dystrophine a été restaurée dans 64,4 % ± 2,87 % des fibres musculaires régénérées dérivées du donneur in vivo, qui ont été capables de recruter des membres du complexe dystrophine-glycoprotéine au niveau du sarcolemme. **Cette étude représente une avancée significative par rapport aux stratégies existantes de thérapie génique à médiation cellulaire pour la DMD qui visent à restaurer l'expression de la dystrophine complète dans le muscle squelettique.**

Ce travail présente l'utilisation de [vésicules extracellulaires de sérum pour réaliser la délivrance de ribonucléoprotéines CRISPR-CAS9 pour modifier le gène de la dystrophine](#). Les auteurs ont développé une méthode simple pour charger les VE avec des ribonucléoprotéines (RNP) CRISPR composées de protéines SpCas9 et d'ARN guides

(gRNA). Les EVs ont d'abord été purifiés à partir de sérum humain ou de souris par ultrafiltration et chromatographie d'exclusion de taille. En utilisant des protéines transfectantes pour charger les RNP dans les VE sériques, nous avons montré que les VE sont de bons transporteurs de RNP in vitro et ont restauré l'expression de la protéine fluorescente tdTomato dans les fibres musculaires des souris Ai9. Des VE portant des RNP ciblant les introns 22 et 24 du gène DMD ont également été injectées dans les muscles de souris mdx ayant une mutation non-sens dans l'exon 23. Jusqu'à 19 % de l'ADNc extrait des souris mdx traitées présentait la délétion voulue des exons 23 et 24, permettant l'expression de la dystrophine dans les fibres musculaires. Les RNP seuls, sans les VE, étaient inefficaces pour générer des délétions détectables dans les muscles des souris. **Cette méthode ouvre de nouvelles perspectives pour l'administration rapide et sûre de composants CRISPR pour traiter la DMD.**

L'étude indiquée présente [la respiration dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Translation to therapy. **Cette revue résume les résultats** de la recherche sur la physiopathologie des insuffisances respiratoires dans la maladie DMD chez l'homme et les modèles animaux, les interventions cliniques disponibles pour améliorer les symptômes, et les stratégies thérapeutiques génétiques découvertes par les études précliniques sur les animaux. Légende de la figure abstraite : Résumé des stratégies thérapeutiques pour l'insuffisance respiratoire dans la DMD (dystrophie musculaire de Duchenne). Les options thérapeutiques actuellement utilisées en clinique ne font qu'atténuer les symptômes respiratoires sans inverser la pathologie sous-jacente des insuffisances respiratoires associées à la DMD. **Les recherches précliniques et cliniques en cours visent à développer des thérapies curatives qui améliorent à la fois la qualité de vie et la longévité des patients atteints de DMD. AAV - virus adéno-associé, PPMO - oligomère morpholino phosphorodiamidate conjugué à un peptide.**

Il est question dans cet article [du développement de la manipulation thérapeutique par l'ARN pour la dystrophie musculaire](#). Les patients atteints de DMD succombent inévitablement à la dégénérescence et à l'atrophie musculaires dès le début de leur vie, entraînant une mort prématurée par insuffisance cardiaque et respiratoire. Jusqu'à présent, la maladie a déjoué toutes les stratégies curatives. La manipulation transcriptomique, qui consiste à sauter des exon à l'aide d'oligonucléotides antisens (ASO), a permis de réaliser des progrès considérables dans la recherche de traitements pour la DMD. Plusieurs médicaments à saut d'exon utilisant la technologie de manipulation de l'ARN ont été approuvés par les organismes de réglementations et se sont révélés prometteurs lors des essais cliniques. **Cette revue résume les progrès scientifiques et cliniques récents de l'ASO et d'autres nouvelles manipulations de l'ARN, y compris l'édition basée sur l'ARN à l'aide du système d'adénosine désaminase conjuguée à la protéine de manteau MS2 agissant sur l'ARN (MCP-ADAR) illustrant l'efficacité et les limites des thérapies pour restaurer la dystrophine.** Les leçons tirées de cette revue encourageront peut-être l'application de la thérapie d'édition de l'ARN à d'autres troubles neuromusculaires.

Il apparait selon ce travail que [la DDAH1 favorise la réparation de la barrière endothéliale du poumon en diminuant la migration transendothéliale des leucocytes et le stress oxydatif dans les lésions pulmonaires induites par une explosion](#). Les facteurs inflammatoires sériques, la teneur en oxyde nitrique (NO) et le niveau d'ADMA ont été déterminés par ELISA. La

coloration à l'hématoxyline-éosine et la détection des ROS ont été réalisées pour les changements histopathologiques. Un western blot a été utilisé pour détecter les protéines liées au stress oxydatif, aux molécules d'adhésion cellulaire et à la migration transendothéliale des leucocytes, aux lésions vasculaires, au dysfonctionnement de la barrière endothéliale et à la voie de signalisation DDAH1/ADMA/eNOS. Il a été constaté que la déficience en DDAH1 aggravait la réduction du poids corporel induite par l'explosion, la promotion du poids des poumons, les changements histopathologiques de la fuite vasculaire diffuse et l'augmentation des niveaux des facteurs liés à l'inflammation. De plus, la déficience en DDAH1 a également augmenté la génération de ROS, le MDA et l'expression d'IRE-1 α . En ce qui concerne le dysfonctionnement de la barrière endothéliale vasculaire, le déficit en DDAH1 a augmenté l'expression de ICAM-1, Itgal, Rac2, VEGF, MMP9, vimentine et N-cadhérine, tout en diminuant l'expression de l'occludine, CD31 et dystrophine. La déficience en DDAH1 a également exacerbé l'augmentation de l'ADMA induite par l'explosion et la diminution de l'activité eNOS et des teneurs en NO. Ces résultats indiquent que l'explosion peut induire des lésions pulmonaires graves et une insuffisance vasculaire pulmonaire, **tandis que la DDAH1 peut favoriser la réparation de la barrière endothéliale pulmonaire et réduire l'inflammation et le stress oxydatif en inhibant la signalisation de l'ADMA qui, à son tour, augmente l'activité de la protéine eNOS.**

Il est présenté dans [ce travail l'efficacité fonctionnelle à long terme et innocuité du viltolarsen chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le temps pour se mettre debout à partir du décubitus dorsal et le temps pour courir/marcher sur 10 mètres se sont stabilisés de la ligne de base à la semaine 109 pour les participants traités par le viltolarsen alors que le groupe de contrôle historique a montré un déclin (différences statistiquement significatives pour plusieurs points de temps). La sécurité était similaire à celle observée dans l'essai précédent de 24 semaines, qui était principalement légère. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié au traitement et aucun abandon. En conclusion de ce travail : Sur la base de ces résultats à plus de 2 ans, **le viltolarsen peut être une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints de DMD se prêtant au saut d'exon 53.**

Dans cette étude il est question [d'un garçon chinois atteint de dystrophie musculaire de Duchenne familiale en raison d'une nouvelle mutation hémizygote non sens \(c.6283C>T\) dans un exon du gène DMD](#). Un patient d'origine chinoise âgé d'un an a reçu un diagnostic de dystrophie musculaire de Duchenne à début précoce. Un séquençage génétique de nouvelle génération a été réalisé et la méthode Sanger a été utilisée pour valider le séquençage. Il est ainsi identifié une nouvelle mutation non-sens (c.6283C>T) dans la DMD qui a provoqué le remplacement de l'arginine native au codon 2095 par un codon de terminaison prématuré (p.R2095X), ce qui peut avoir eu un effet pathogène sur la dystrophine dans les membranes des cellules musculaires de notre patient. **Il est alors découvert une nouvelle mutation non sens dans la DMD qui élargira le spectre des mutations pathogènes de la dystrophie musculaire de Duchenne.**

Avec cette analyse il apparaît que [l'activation forcée de la transcription de la dystrophine par CRISPR/dCas9 réduit la susceptibilité à l'arythmie via la restauration de la distribution de Nav1.5 dans la membrane](#). Il est découvert que l'activation de l'expression de la dystrophine

chez les souris TAC réduisait significativement la susceptibilité à l'arythmie des souris TAC et le taux de mortalité. Il est également démontré que la surexpression de la dystrophine augmentait la conduction cardiaque des cœurs des souris TAC par évaluation de la cartographie optique. L'activation de l'expression de la dystrophine a également augmenté le courant sodique maximal dans les myocytes ventriculaires isolés des cœurs des souris TAC, tel qu'enregistré par la technique du patch-clamp. L'immunoblotting et l'immunofluorescence ont montré que l'augmentation de la transcription de la dystrophine a rétabli la distribution membranaire de Nav1.5 dans le cœur des souris TAC. En résumé, la correction de **la régulation négative de la dystrophine par le système CRISPR-dCas9 a réduit la sensibilité à l'arythmie des souris HF conventionnelles en restaurant la distribution membranaire de Nav1.5**. Cette étude a ouvert la voie au développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique pour l'arythmie ventriculaire liée à l'HF.

Il est question dans ce travail de [la régénération musculaire affecte la transcription des transgènes médiée par l'Adeno Associated Virus 1](#). Le travail est concentré ici sur l'impact du processus de nécrose-régénération conduisant à la centralisation nucléaire dans la myofibre, une caractéristique commune des myopathies humaines, sur l'efficacité de la transduction AAV. Il a été généré des myofibres centronucléées par injection de cardiotoxine dans des muscles de type sauvage avant l'injection d'AAV. Des injections intramusculaires de vecteurs AAV1 montrent que l'expression du transgène était drastiquement réduite dans les muscles régénérés, même lorsque l'injection d'AAV avait lieu 10 mois après la régénération. Il est ainsi démontré également que les génomes AAV n'ont pas été perdus dans les muscles régénérés par la cardiotoxine et qu'ils ont été correctement localisés dans les noyaux des myofibres, mais qu'ils ont été moins transcrits, entraînant un défaut de transduction musculaire. Un défaut similaire a été observé dans les muscles de la souris modèle DMD mdx. **Par conséquent, le processus de régénération en soi pourrait participer au défaut de transduction médié par AAV observé dans les muscles dystrophiques, ce qui pourrait limiter les thérapies basées sur AAV.**

Il apparaît ici que la technique dite « [Prime Editing](#) » permet l'introduction de [mutations spécifiques dans le gène responsable de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il est utilisé pour insérer des mutations ponctuelles spécifiques dans les exons 9, 20, 35, 43, 55 et 61 du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) codant pour la protéine dystrophine, qui est absente chez les patients DMD. Jusqu'à 11 % et 21 % de mutations souhaitées du gène DMD dans les cellules HEK293T ont été obtenues avec le PRIME Editor 2 (PE2) et le PE3, respectivement. Trois traitements répétés ont permis d'augmenter le pourcentage de mutations spécifiques avec PE2 à 16%. Une mutation supplémentaire dans la séquence du motif adjacent au protospacer (PAM) a amélioré le résultat de PE3 à 38% après un seul traitement. Nous avons également effectué la correction de la mutation ponctuelle c.428 G>A dans l'exon 6 du gène DMD dans un myoblaste de patient. **L'électroporation du myoblaste a montré jusqu'à 8% et 28% de modifications, respectivement, pour un et trois traitements répétés en utilisant le système PE3.** La correction des myoblastes a conduit à l'expression de la dystrophine dans les myotubes détectée par Western blot. Ainsi, l'édition primaire peut être utilisée pour la correction de mutations ponctuelles dans le gène DMD.

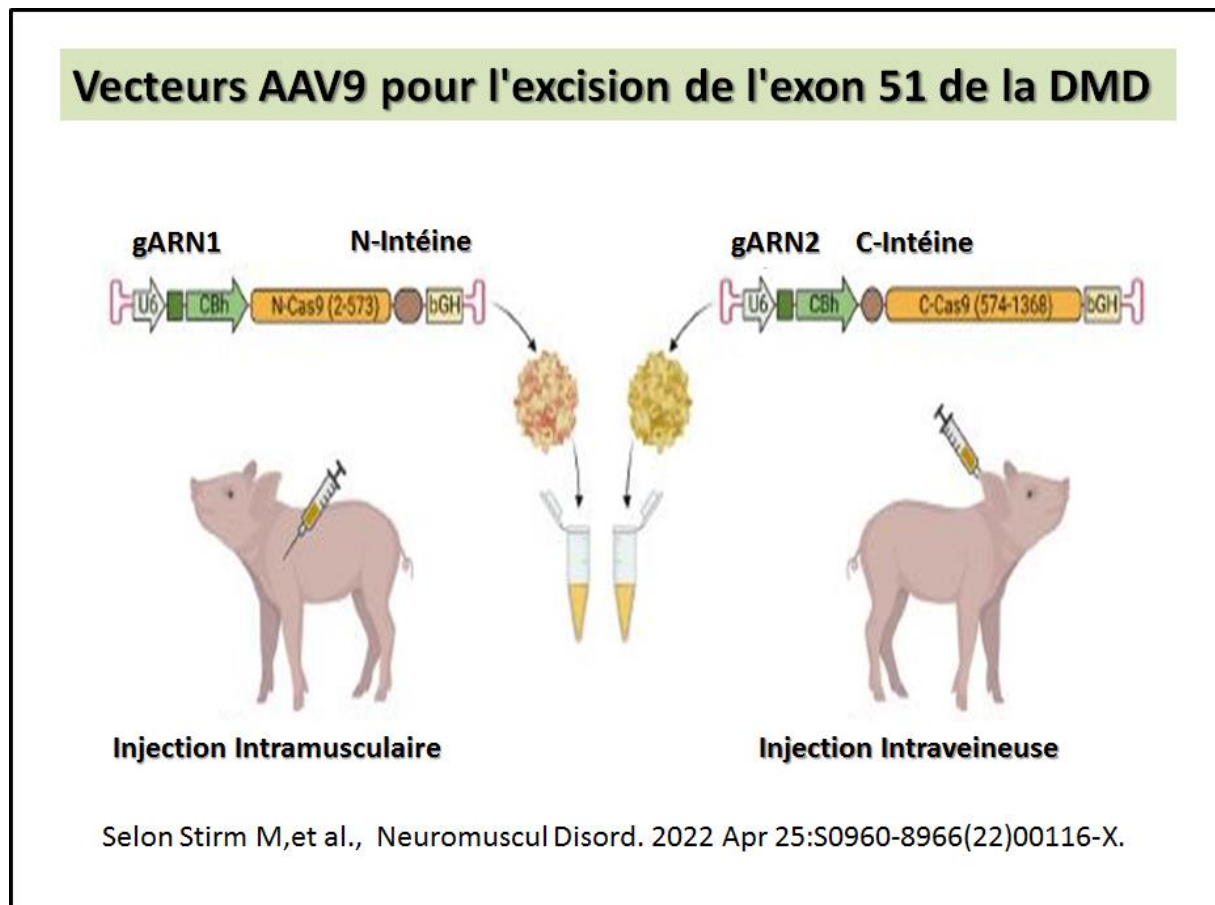
Il est découvert dans cette étude [des changements longitudinaux de la fonction cardiaque dans la population atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne, mesurés par imagerie par résonance magnétique](#). Au départ, le Ecc% du VG était significativement plus mauvais dans la DMD par rapport aux contrôles et cinq des six segments médians du VG ont démontré une déformation anormale dans la DMD. Des mesures longitudinales ont révélé que le Ecc% diminuait de façon constante chez les individus atteints de DMD, les segments inférieurs étant plus affectés. La FEVG a progressivement diminué entre 3 et 5 ans après la visite de référence. Dans une analyse multivariée, l'utilisation de médicaments cardioprotecteurs avait tendance à avoir un impact positif sur les mesures cardiaques, tandis que la perte de mobilité et l'âge de base étaient associés à un impact négatif. Huit des 17 paramètres cardiaques ont atteint une différence minimale cliniquement importante avec un seuil de 1/3 d'écart-type. En conclusion : L'étude montre une aggravation de la déformation circonférentielle dans le myocarde dystrophique. Les résultats soulignent l'importance de l'évaluation précoce et longitudinale de la fonction cardiaque dans la DMD et de l'identification de biomarqueurs précoces du dysfonctionnement cardiaque pour aider à concevoir des essais cliniques visant à atténuer la pathologie cardiaque. **Cette étude fournit des données précieuses sur l'histoire naturelle des changements cardiaques, non invasives et sans contraste, qui peuvent être utilisées pour concevoir des essais cliniques ou interpréter les résultats des essais actuels visant à atténuer les effets de la diminution de la fonction cardiaque dans la DMD.**

Cette analyse pose [la question qui consiste à déterminer si les techniques basées sur le séquençage de nouvelle génération \(NGS\) représentent-elles un test de première ligne en cas de suspicion de dystrophie musculaire de Duchenne ?](#) En effet, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est causée par des mutations du gène de la dystrophine, qui touche principalement les garçons. Le sujet ici était un enfant de 8 ans qui présentait des symptômes typiques de faiblesse musculaire. La NGS peut être utilisée comme une stratégie de diagnostic moléculaire efficace et rentable pour identifier les patients atteints de DMD.

Dans cette analyse il est présenté [dans le cerveau le fait que la Dp140 modifie la transmission glutamatergique et le comportement social dans le modèle de souris mdx52 de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Pour étudier la fonction synaptique en présence ou en l'absence de Dp140 dans le cerveau, nous avons utilisé deux modèles de souris DMD, les souris mdx23 et mdx52, dans lesquelles la Dp140 est préservée ou absente, respectivement. Des comportements de type TSA ont été observés chez des chiots et des souris mdx52 de 8 semaines dépourvus de Dp140. Le rapport entre les paires d'impulsions des courants postsynaptiques excitateurs, le nombre de vésicules glutamatergiques dans les neurones de l'amygdale basolatérale et la transmission glutamatergique dans les projections cortex préfrontal médian-amygdale basolatérale étaient significativement réduits chez les souris mdx52 par rapport aux souris de type sauvage et mdx23. **Le comportement de type TSA et les résultats électrophysiologiques chez les souris mdx52 ont été améliorés par la restauration de la Dp140 suite à l'injection intra-cérébroventriculaire d'un oligonucléotide antisens induisant le saut de l'exon 53 ou l'administration intra-basolatérale dans l'amygdale d'un médicament à base d'ARNm de la Dp140.** Ces résultats impliquent la Dp140 dans le comportement de type TSA via une altération de la transmission glutamatergique dans l'amygdale basolatérale des souris mdx52.

Cette analyse porte [sur un garçon chinois atteint de dystrophie musculaire de Duchenne familiale en raison d'une nouvelle mutation hémizygote non-sens \(c.6283C>T\) dans un exon du gène DMD](#). Il est ainsi découvert une **nouvelle mutation non-sens (c.6283C>T) dans la DMD** qui a provoqué le

remplacement de l'arginine native au codon 2095 par un codon de terminaison prématuré (**p.R2095X**), ce qui peut avoir eu un effet pathogène sur la dystrophine dans les membranes des cellules musculaires de notre patient. Ici figure la découverte d'une nouvelle mutation non-sens dans la DMD qui va élargir le spectre des mutations pathogènes de la dystrophie musculaire de Duchenne.



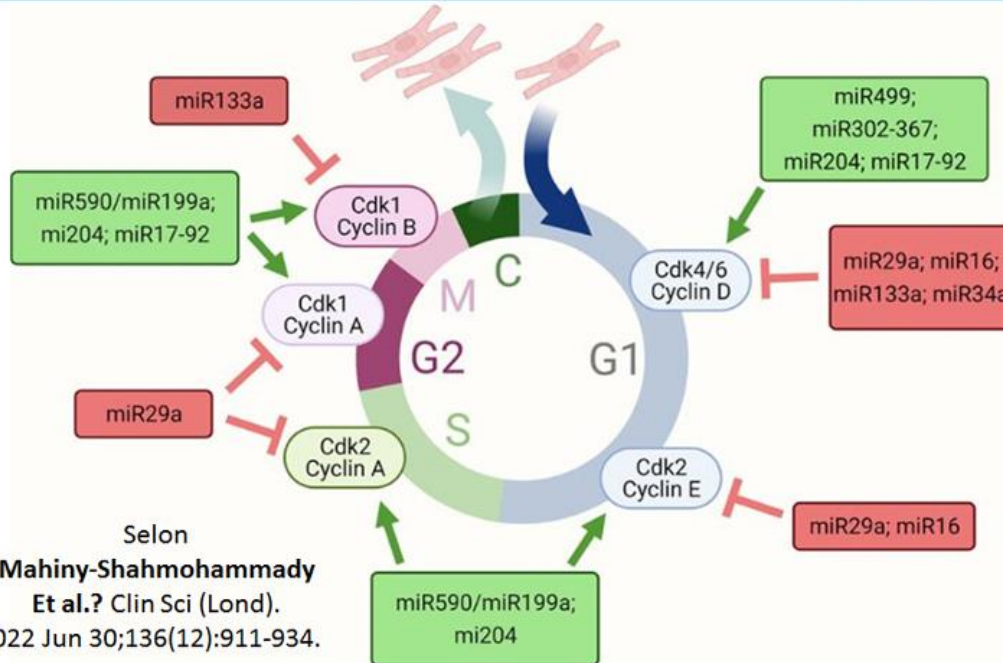
Il est question ici d'une analyse sur [des modèles porcins pour la dystrophie musculaire de Duchenne - des mécanismes de la maladie à la validation de nouveaux concepts diagnostiques et thérapeutiques](#). Le premier modèle DMD porcine a été généré par la délétion de l'exon 52 de la DMD (DMD Δ 52) dans des cellules rénales en culture, qui ont été utilisées pour le transfert nucléaire de cellules somatiques afin de produire une descendance DMD Δ 52. Les animaux ressemblaient aux signes cliniques, biochimiques et pathologiques de la DMD, mais sont morts avant la maturité sexuelle, ce qui a empêché leur propagation par reproduction. Cette limitation a été surmontée par la génération de porcs femelles hétérozygotes porteurs de DMD Δ 52, ce qui a permis l'établissement d'une grande colonie de reproduction. Dans cet aperçu, nous résumons comment les modèles DMD porcins ont été utilisés pour disséquer les mécanismes de la maladie, pour valider la tomographie optoacoustique multispectrale en tant que modalité d'imagerie pour le suivi de la fibrose, et pour les tests précliniques d'une approche basée sur CRISPR/Cas9 pour restaurer un cadre de lecture DMD intact. Les avantages particuliers des modèles porcins de DMD comprennent leur conception ciblée et la progression rapide de la maladie avec une atteinte cardiaque précoce, ce qui facilite les études translationnelles dans des délais raisonnables. **Une représentation figure ci-dessus pour les Vecteurs AAV9 pour l'excision de l'exon 51 de la DMD.** Le premier vecteur AAV porte les

informations pour la partie N-terminale de la protéine Cas9 et le premier ARN guide (ARNg), ciblant une séquence spécifique en amont de l'exon 51. Le second contient les séquences pour la partie C-terminale de Cas9 et le second ARNg avec une séquence de ciblage en aval de l'exon 51. Les particules virales avec le premier et le second vecteur ont été injectées par la suite. Les premiers porcs ont été traités localement par injection intramusculaire, dans un autre collectif d'animaux on a testé l'application systémique (intraveineuse) à faible dose et à forte dose.

Dans cet article [il est fait mention des mutations faux-sens de la dystrophine modifient la tension des adhérences focales et la mécanotransduction](#). L'interaction entre la dystrophine et la transmission de force au niveau de l'adhésion focale (Focal adhesions (FAs) ou AF, en français) n'a pas été étudiée. À l'aide d'un capteur de tension bioluminescent basé sur l'avinculine, il a été mesuré la tension de l'AF dans des myoblastes transgéniques C2C12 exprimant la dystrophine de type sauvage (WT), un polymorphisme nucléotidique unique (SNP) non pathogène (I232M) ou deux mutations faux-sens associées à la dystrophie musculaire de Duchenne (L54R) ou de Becker (L172H). Ces données ont révélé un dialogue croisé entre la dystrophine et les AF, car l'expression de la dystrophine WT ou I232M a augmenté la tension des AF par rapport aux myoblastes non transgéniques sans dystrophine. En revanche, l'expression de L54R ou de L172H n'a pas augmenté la tension des AF, ce qui indique que ces mutations pathogènes compromettent la fonction mécanique de la dystrophine en tant que régulateur allostérique des AF. La diminution de la tension des AF causée par ces mutations se manifeste par une migration défectueuse, ainsi que par une diminution de l'activation de la protéine 1 associée à Yes (YAP), probablement par la perturbation de la capacité des AF à transmettre les forces entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette. **Ces résultats indiquent que la dystrophine influe sur la tension des AF et suggèrent que les mutations erronées de la dystrophine peuvent perturber une voie cellulaire de détection de la tension dans le muscle squelettique dystrophique.**

Il est présenté dans cette analyse [le profil neurocognitif des adultes atteints de dystrophie musculaire de Becker \(BMD\) aux Pays-Bas](#). Les résultats sont les suivants : 15 patients (53,6%) avaient un niveau d'éducation élevé malgré de fréquents redoublements (48,3%) au cours de l'école primaire ou secondaire. Les tests neuropsychologiques ont révélé que les capacités intellectuelles, la mémoire verbale, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives étaient statistiquement inférieures à la moyenne, mais restaient dans la norme. En ce qui concerne les résultats des questionnaires comportementaux, aucune différence significative n'a été signalée par rapport à la population normale. Aucune corrélation pertinente avec la gravité de la maladie n'a été trouvée. En conclusion : **Cette cohorte de patients adultes atteints de BMD présente des déficiences cognitives mineures et aucun problème comportemental significatif.** Les résultats plus faibles concernant la vitesse de traitement et la mémoire verbale, combinés à la prévalence relativement élevée de redoublement pendant l'école primaire et secondaire, impliquent que ces déficiences mineures ont joué un rôle dans l'enfance. Cependant, les niveaux d'éducation élevés en moyenne suggèrent que les déficiences cognitives disparaissent avec l'âge.

MicroRNAs impliqués dans la régulation de l'expression des protéines du cycle cellulaire des cardiomyocytes



Ce travail porte sur la [définition des fondements moléculaires contrôlant la prolifération des cardiomyocytes](#). Cette revue se concentre sur les progrès récents dans la compréhension de la régulation étroite des voies de signalisation et de leurs mécanismes moléculaires en aval qui sous-tendent l'incapacité des cardiomyocytes (CM) à proliférer in vivo. Dans cette revue, nous décrivons l'expression temporelle des activateurs du cycle cellulaire, par exemple les complexes cycline/Cdk et leurs inhibiteurs, notamment p16, p21, p27 et les membres de la famille des gènes du rétinoblastome, pendant la gestation et la vie postnatale. L'impact différentiel des membres de la famille des facteurs de transcription E2f et des microARN sur la régulation des facteurs positifs et négatifs du cycle cellulaire est discuté. Cette revue met également en évidence les études fondamentales qui ont identifié la coordination des mécanismes de signalisation qui peuvent activer de manière puissante la réentrée dans le cycle cellulaire des cardiomyocytes, notamment les voies Wnt/Ctnnb1, Hippo, Pi3K-Akt et Nrg1-ErbB2/4. Nous présentons également un compte rendu actualisé des études marquantes analysant l'effet de divers gènes tels que Argin, Dystrophin, Fstl1, Meis1, Pitx2 et Pkm2 qui sont responsables de l'inhibition ou de l'activation de la division cellulaire des cardiomyocytes. Tous ces rapports décrivent des cibles thérapeutiques de bonne foi qui pourraient guider les futures études cliniques vers la réparation cardiaque. Dans **cette revue il est proposé un schéma sur les MicroRNAs impliqués dans la régulation de l'expression des protéines du cycle cellulaire des cardiomyocytes** (plus de détails dans la référence indiquée)

Cette nouvelle approche confirme que [la quantification de la protéine dystrophine en tant que biomarqueur diagnostique de la dystrophie musculaire de Duchenne est possible dans les taches de sang séché en utilisant la spectrométrie de masse en tandem avec surveillance des](#)

[réactions multiples](#). Des mutations dans le gène DMD qui code pour la protéine dystrophine sont responsables du développement du trouble DMD, où la synthèse de cette protéine est complètement arrêtée. Par conséquent, la protéine dystrophine circulante pourrait être un biomarqueur prometteur de la maladie DMD. Les méthodes actuelles de diagnostic de la DMD présentent des limites de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité. Dans le présent document, une technique quantitative de chromatographie liquide en tandem (LC-MS/MS) en mode de surveillance de réactions multiples (MRM) a été conçue et validée pour mesurer avec précision la protéine dystrophine dans un échantillon de sang séché (DBS). La méthode a été validée avec succès sur la base des directives internationales concernant les courbes d'étalonnage, la précision et l'exactitude. En outre, des patients et des témoins sains ont été utilisés pour tester la quantité de protéine dystrophine circulant dans les échantillons de sang séché en tant que biomarqueur potentiel des troubles de la DMD. On a constaté que les patients atteints de DMD présentaient des niveaux considérablement plus faibles que les témoins. **À notre connaissance, il s'agit de la première étude à rapporter les niveaux de dystrophine dans les DBS par LC-MS/MS comme marqueur diagnostique de la DMD à la méthode MRM proposée**, fournissant une approche hautement spécifique et sensible de la quantification de la dystrophine dans un DBS qui peut être appliquée au dépistage de la DMD.

Il est question dans cette étude de [la malignité du cancer qui est corrélée à la régulation à la hausse de la modification de l' \$\alpha\$ -Dystrglycane par le phosphate de glycérol médié par PCYT2](#). Cette étude a examiné les rôles possibles de la modification GroP dans la malignité du cancer, en se concentrant sur le cancer colorectal. Il est ainsi découvert que la modification GroP dépend de manière critique de PCYT2, qui sert de cytidine 5'-diphosphate-glycérol (CDP-Gro) synthase. En outre, il est alors identifié une corrélation positive significative entre la progression du cancer et la modification de GroP, qui est également corrélée positivement avec l'expression de PCYT2. De plus, cela démontre que la modification de GroP favorise la migration des cellules cancéreuses. Sur la base de ces résultats, **il est proposé que la modification de GroP par PCYT2 perturbe l'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire médiée par les glycanes et favorise ainsi les métastases cancéreuses**. Ainsi, la présente étude suggère la possibilité de nouvelles approches pour le traitement du cancer en ciblant la modification de GroP médiée par PCYT2.

Dans ce travail on trouve [des données sur le gène SNTA1 sauve la fonction des canaux ioniques et est antiarythmique dans les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites provenant de patients atteints de dystrophie musculaire](#). Il y est démontré pour la première fois que les iPSC-CM reprogrammées à partir de fibroblastes cutanés de patients DMD atteints de cardiomyopathie présentent un dysfonctionnement du canalosome NaV1.5-Kir2.1, avec pour conséquence une réduction de l'excitabilité et de la conduction cardiaques. Dans l'ensemble, les iPSC-CMs de patients atteints de cardiomyopathie DMD présentent un dysfonctionnement du canalosome NaV1.5-Kir2.1, qui

peut être résolu par la protéine d'échafaudage α 1-syntrophine pour restaurer l'excitabilité et prévenir les arythmies.

Dans cette analyse il est question [de l'édition à grande échelle du génome à l'aide d'adénovecteurs de grande capacité et de nucléases CRISPR-Cas9 permet de rétablir la synthèse de la dystrophine pleine longueur dans les cellules musculaires de la DMD](#). Dans cet article, des particules adénovectrices (AdVP) entièrement dépourvues de gènes viraux sont étudiées en tant que sources de nucléases CRISPR-Cas9 optimisées à haute spécificité et de constructions d'ADN donneur adaptées à l'insertion ciblée d'unités d'expression de la dystrophine pleine longueur (jusqu'à 14,8 kb) par recombinaison homologue (HR) ou par jonction terminale à médiation homologique (HMEJ). Dans les cellules progénitrices musculaires, les donneurs sujets à l'HMEJ ont donné des fréquences d'édition du génome dépendantes de CRISPR-Cas9 plus élevées que les donneurs HR, avec des valeurs comprises entre 6% et 34%. En revanche, la transduction par AdVP de substrats HR et HMEJ dans des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) a donné lieu à des niveaux d'édition du génome dépendants de CRISPR-Cas9 similaires. Notamment, par rapport aux iPSCs normales, dans les iPSCs p53 knockdown, les fréquences d'édition du génome dépendantes de CRISPR-Cas9 ont augmenté jusqu'à 6,7 fois spécifiquement lors de la transduction des constructions donneuses HMEJ. Enfin, l'analyse d'une seule molécule d'ADN par peignage moléculaire a confirmé que l'édition du génome à l'aide d'AdVP permet de compléter à long terme les mutations responsables de la DMD par l'insertion spécifique d'unités d'expression de la dystrophine. En conclusion, **les AdVP sont une plateforme robuste et flexible pour installer des modifications génomiques importantes dans les cellules humaines et l'inhibition de p53 favorise l'édition du génome basée sur les HMEJ dans les iPSC**. (Pour plus de détails, consulter les nombreuses illustrations de l'article en référence).

Cette étude porte sur [des protéines impliquées dans la dystrophie musculaire \(MD\) et le cancer sont des constituants fonctionnels du centrosome](#). Une démonstration est proposée ici pour la dystrophine, l'utrophine, la dysferline et la calpaïne-3 qui sont des constituants fonctionnels du centrosome. Dans les myoblastes, l'absence de l'une de ces protéines provoque un excès de centrosomes, une mauvaise orientation des centrosomes, des anomalies nucléaires et une altération de la nucléation des microtubules. Chez les double-mutants de la dystrophine, ces défauts ont été considérablement aggravés. De plus, cela implique que, même dans les cellules non myogéniques, les quatre protéines liées à la MD se localisent au centrosome, y compris l'isoforme de la dystrophine complète spécifique du muscle. Par conséquent, les protéines liées à la dystrophie musculaire (MD) pourraient partager une fonction convergente au niveau du centrosome en plus de leurs diverses fonctions spécifiques au muscle bien établies. Ainsi, ces résultats soutiennent l'idée que des défauts liés au centrosome, semblables à ceux du cancer, sont à la base des MD et établissent un nouveau concept reliant les MD au cancer.

Cette nouvelle revue indique la mise à jour [des recherches sur la maladie cardiovasculaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : De multiples mutations du gène de la

dystrophine ont été impliquées comme causes sous-jacentes de la DMD. Cependant, il n'existe toujours pas de traitement curatif pour les patients atteints de DMD, et la cardiomyopathie est devenue la cause la plus fréquente de décès dans la population touchée. Des recherches approfondies sont en cours pour étudier les mécanismes moléculaires qui mettent en évidence des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement d'une pharmacothérapie de la cardiomyopathie DMD. Dans cet article, les auteurs effectuent une revue de la littérature en rapportant les efforts récents en cours pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour réduire, prévenir ou inverser la progression du dysfonctionnement cardiaque dans la DMD. **Une illustration présente dans le cardiomyocyte avec présence de dystrophie** le Ca²⁺ cytosolique qui est régulé principalement par LTCC, SACs, et NCX. Dans le couplage normal excitation-contraction (E-C), un petit influx de Ca²⁺ par les LTCC stimule la libération de Ca²⁺ du SR par le RYR2. Le Ca²⁺ active la nNOS au sein du complexe de la dystrophine d'une manière dépendante de la calmoduline. Le NO active ensuite davantage le renouvellement du Ca²⁺ de la RS par la s-nitrosylation de RYR2, IP3 et SERCA2. Le NO augmente également le couplage E-C par la production de GMPc, qui réduit également la post charge cardiaque en stimulant la vasodilatation. (Plus d'informations dans l'article référencé avec une illustration similaire mais en l'absence de dystrophine).

Cette nouvelle analyse [porte sur la signalisation des récepteurs minéralocorticoïdes dans les micro-environnements inflammatoires du muscle squelettique de la dystrophie musculaire et des lésions aiguës](#). Les antagonistes MR (ARM) ont moins d'effets secondaires que les agonistes GR et sont utilisés en clinique pour l'insuffisance cardiaque. L'efficacité des ARM a récemment été démontrée pour la cardiomyopathie de la DMD et, dans les études précliniques, les ARM atténuent également la pathologie des muscles squelettiques dystrophiques. Les ARM améliorent la force musculaire et la stabilité de la membrane et réduisent la dégénérescence, l'inflammation et la fibrose dans les muscles dystrophiques. L'élimination du MR spécifique aux myofibres entraîne la plupart de ces améliorations, soutenant un mécanisme d'action dépendant du MR, mais les ARM stabilisent également les membranes des myofibres de manière indépendante du MR. La signalisation MR des cellules immunitaires dans les muscles dystrophiques et les muscles normaux gravement blessés contribue à la cicatrisation des plaies, et l'élimination du MR spécifique des myéloïdes est préjudiciable. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider complètement la signalisation MR dans les microenvironnements du muscle strié. **Des comparaisons directes des effets génomiques et non génomiques des glucocorticoïdes et des ARM sur les muscles squelettiques et le cœur contribueront à une utilisation temporelle optimale de ces médicaments**, car ils sont en concurrence pour la liaison de récepteurs conservés. Malgré l'avènement des médicaments génétiques, les thérapies ciblant l'inflammation et la fibrose seront nécessaires pour obtenir des résultats optimaux pour les patients.

Dans cette étude on trouve [une information récente sur les thérapies émergentes pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Outre les glucocorticoïdes, qui constituent le traitement standard, cinq composés ont reçu une autorisation réglementaire dans certaines juridictions, mais pas dans toutes, et d'autres résultats d'efficacité sont attendus. Plusieurs composés ayant obtenu des résultats prometteurs lors des essais cliniques de phase initiale n'ont pas atteint

leurs objectifs d'efficacité lors des essais de phase finale, mais le développement clinique de nombreux autres composés est en cours. Le paysage actuel est compliqué par le nombre de molécules à divers stades de développement, leurs divers mécanismes d'action et leur applicabilité spécifique au génotype. **Les difficultés du développement clinique qui découlent à la fois de la rareté et de la variabilité de la dystrophie musculaire de Duchenne pourraient être surmontées à l'avenir par l'utilisation de biomarqueurs**

Selon cette analyse [il faut avoir une attention particulière au diagnostic manqué chez les patients atteints de maladies génétiques multiples](#) : Ceci est illustré par un rapport de cas. Le présent rapport est fait sur le cas rare d'un garçon chinois de 7 ans présentant une coexistence de DMD et de CCM sporadique. Il a été trouvé des caractéristiques cliniques classiques de DMD et des changements pathologiques non spécifiques dans son cerveau. Il a été posé le diagnostic définitif sur la base des résultats du séquençage de l'exome entier (WES), une répétition de l'exon 3 à l'exon 9 de la DMD héritée de sa mère, et une mutation non-sens hétérozygote de novo C.418G > T de l'exon 6 de la PDCD10. **En conclusion de cette étude il faut dans l'avenir bien veiller à éviter les diagnostics manqués chez les patients atteints de troubles génétiques multiples sensibles**, de données sur l'histoire naturelle et de plans d'essais améliorés.

Dans cet article il est présenté que [l'inactivation de Sirt6 peut améliorer la dystrophie musculaire chez les souris mdx en supprimant l'expression de l'utrophine](#). La démonstration est faite ici que SIRT6 désacétyle H3K56ac dans les myofibres pour supprimer l'expression de l'utrophine, une protéine liée à la dystrophine qui stabilise le sarcolemme en l'absence de dystrophine. L'inactivation de Sirt6 chez les souris mdx déficientes en dystrophine a réduit les dommages causés aux myofibres, amélioré la pathologie musculaire dystrophique et amélioré la fonction musculaire, ce qui a conduit à une activation atténuée des cellules souches musculaires (MuSC). Le ChIP-seq et le recrutement de SIRT6 en fonction du locus à l'aide d'une approche CRISPR-dCas9/gRNA ont révélé que SIRT6 est essentiel à la suppression de H3K56ac au niveau du « Downstream utrophin Enhancer (DUE) », qui est indispensable à l'expression de l'utrophine. **La conclusion est que la manipulation épigénétique de l'expression de l'utrophine est une approche prometteuse pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).**

Une nouvelle étude porte [sur l'altération de la transmission synaptique et de l'excitabilité des neurones nucléaires cérébelleux dans un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). En utilisant l'immunomarquage et l'électrophysiologie, il a été trouvé un nombre réduit de contacts synaptiques PC, mais aucun changement dans l'expression ou le regroupement des récepteurs GABAA postsynaptiques dans ces cellules. De plus, il est constaté que le taux de reconstitution des vésicules synaptiques dans les terminaisons de Purkinje est réduit dans les neurones mdx, ce qui suggère que le dysfonctionnement de ces synapses peut être principalement présynaptique. De plus il existedes changements dans l'excitabilité des neurones nucléaires cérébelleux. Plus précisément, il est enregistré une augmentation des tirs spontanés mais une réduction des tirs provoqués à partir d'une ligne de base hyperpolarisée dans les neurones mdx. L'analyse des formes d'onde du potentiel d'action

a révélé une repolarisation plus rapide et une plus grande hyperpolarisation des potentiels d'action évoqués dans les neurones mdx, ce qui suggère une augmentation du courant de potassium dépendant du voltage ou du calcium. Cependant il n'existe pas de preuve d'expression de la protéine dystrophine ou de l'ARN messager (ARNm) dans les neurones nucléaires de type sauvage, ce qui suggère que les changements observés dans ces cellules sont probablement dus à la perte de la dystrophine dans les PC présynaptiques. **L'ensemble de ces données suggère que la perte de la dystrophine réduit la gamme dynamique de la transmission synaptique dans les neurones nucléaires cérébelleux**, ce qui pourrait perturber la sortie du circuit cérébelleux vers d'autres régions du cerveau et contribuer aux déficits cognitifs et neurodéveloppementaux associés à la DMD.

Cette nouvelle recherche [concerne les micro-ARN comme biomarqueurs sériques dans la dystrophie musculaire de Becker](#). La dystrophie musculaire de Becker (BMD) est une maladie neuromusculaire liée au chromosome X due à une mutation du gène DMD, codant pour la dystrophine. Malgré une grande variabilité clinique, la BMD se caractérise par une dégénérescence musculaire progressive et une faiblesse musculaire proximale. Il est intéressant de noter qu'une expression dérégulée de microARN (miRNA) spécifiques aux muscles, appelés myomirs, a été trouvée chez les patients atteints de dystrophies musculaires, bien que peu d'études aient été menées sur la DMB. Il a été analysé les niveaux d'expression sérique d'un sous-ensemble de myomirs dans une cohorte de 29 individus ambulants affectés par la DMO et classés en fonction du degré d'altération à la biopsie musculaire, ainsi que chez 11 témoins sains appariés selon l'âge. Cela conduit à la découverte d'une augmentation significative des miR-1, miR-133a, miR-133b et miR-206 sériques dans la cohorte de patients atteints de BMD, soutenant le rôle de ces miRNA dans la physiopathologie de la maladie, et nous avons identifié des niveaux seuils sériques discriminant les patients des contrôles sains, confirmant le potentiel des miRNA circulants comme biomarqueurs non invasifs prometteurs. De plus, les niveaux sériques de miR-133b se sont avérés être associés à la fibrose à la biopsie musculaire et aux performances motrices des patients, ce qui suggère que le miR-133b pourrait être un marqueur pronostique utile pour les patients atteints de BMD. Dans l'ensemble, **ces données ont montré que ces myomirs sériques peuvent représenter un outil efficace pour la stratification des patients atteints de BMD, permettant à la fois de surveiller la progression de la maladie et d'évaluer l'efficacité du traitement dans le cadre d'essais cliniques.**

Cette étude indique [des informations nouvelles sur l'analyse histologique d'un cas de dystrophie musculaire de Becker \(BMD\)](#). Notions de l'expression diurne de la dystrophine chez les souris témoins et diminution de l'expression de la dystrophine chez les souris knock-out Bmal1. Le rythme circadien est un phénomène physiologique qui est principalement régulé par la transcription et la traduction de gènes d'horloge. Bmal1 (Brain and muscle Arnt-like protein 1) est l'un des principaux gènes d'horloge. Sa déficience perturbe le rythme circadien et entraîne une hypertrophie et une insuffisance cardiaques. L'expression de la dystrophine dans des conditions diurnes et en cas de déficience en Bmal1 reste à élucider. Dans cette étude, il a été analysé le cœur et les poumons prélevés lors d'une autopsie de la BMD. L'examen macroscopique a révélé un cœur de grande taille et une cardiomyopathie

dilatée. L'examen microscopique a révélé une structure ondulée, ainsi que la dégénérescence et la nécrose des cellules myocardiques. Il y est étudié l'expression de la dystrophine dans les tissus obtenus à partir d'autopsies humaines et de souris. Dans les cas d'autopsie humaine, l'expression de la dystrophine était plus faible dans le cœur présentant une DMO que dans le cœur présentant une hypertrophie sans BMD. Dans le cœur et le muscle de souris témoins, l'expression de la dystrophine était plus élevée à ZT0 qu'à ZT12. L'expression de la dystrophine s'est avérée plus faible chez les souris knockout *Bmal1* spécifiques du cœur que chez les souris témoins. **Par conséquent, cette étude a indiqué que la BMD était étroitement associée à l'hypertrophie cardiaque et à l'insuffisance cardiaque, tandis que la dystrophine présentait un profil d'expression diurne chez les souris témoins qui était régulé par *Bmal1*.**

Par ailleurs, l'article suivant [décrit en détail un entraînement informatisé de la mémoire de travail chez des hommes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette étude exploratoire a évalué si l'entraînement (1) améliore les problèmes de la MW associés à la dystrophine chez les personnes atteintes de DMD, (2) si les effets sont présents à la post-intervention, au suivi de 3 et 8 mois, et (3) s'il améliore les problèmes qui découlent de leurs DL. Une étude sur un seul cas, non concomitante, avec des bases de référence multiples pour tous les patients, a permis d'évaluer le comportement cible, c'est-à-dire les rapports des parents sur les problèmes de gestion de l'information de quatre participants atteints de DMD et ayant des TA. De plus, les participants ont passé des tests cognitifs de la perception visuelle et verbale, de l'apprentissage, de l'attention, de la vitesse de traitement et du raisonnement fluide. Les parents et les enseignants ont rempli des questionnaires sur le comportement. Les tests et les questionnaires ont été administrés au départ, après l'intervention (T2), puis 3 (T3) et 8 (T4) mois plus tard. Des effets positifs sur le comportement cible ont été constatés pour trois des quatre participants, mais le biais parental ne peut être exclu. Des effets de transfert à court et à long terme, proches et lointains, ont été trouvés pour la MM verbale et visuelle (T2:n = 2, T3&T4:n = 1), la lecture (T2:n = 4, T3:n = 3, T4:n = 2), l'arithmétique (tous T:n = 1), la vitesse de traitement (tous T:n = 4) et le raisonnement fluide (T2:n = 1, T3&T4:n = 2). **Les questionnaires comportementaux ont montré des changements minimes (T2:n = 1, T3&T4:n = 2). Les résultats prometteurs de l'entraînement WM dans la DMD méritent des recherches supplémentaires.**

Dans cette revue il s'agit d'un [aperçu actuel des essais de saut d'exon dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a été analysé les niveaux d'expression sérique d'un sous-ensemble de myomères dans une cohorte de 29 individus ambulants affectés par la DMD et classés ensuite selon le degré d'altération à la biopsie musculaire et dans 11 témoins sains appariés selon l'âge. Il a été trouvé une augmentation significative des miR-1, miR-133a, miR-133b et miR-206 sériques dans la cohorte de patients atteints de DMD, soutenant le rôle de ces miRNA dans la physiopathologie de la maladie, et nous avons identifié des niveaux seuils sériques discriminant les patients des contrôles sains, confirmant le potentiel des miRNA circulants comme biomarqueurs non invasifs prometteurs. En outre, il a été constaté que les niveaux sériques de miR-133b étaient associés à la fibrose lors de la biopsie musculaire et aux performances motrices des patients, ce qui suggère que le miR-133b pourrait être un

marqueur pronostique utile pour les patients atteints de DMB. Dans **l'ensemble, ces données ont montré que ces myomirs sériques peuvent représenter un outil efficace pour la stratification des patients atteints de DMD**, permettant à la fois de surveiller la progression de la maladie et d'évaluer l'efficacité du traitement dans le cadre d'essais cliniques.

On va trouver dans cette étude une [nouvelle approche thérapeutique de saut d'exon pour le gène DMD basée sur des délétions asymptomatiques de l'exon 49](#). Il est rapporté pour la première fois une délétion de l'exon 49 in-frame associée à un phénotype musculaire étonnamment normal. Sur la base de cette observation, et des approches thérapeutiques précédemment connues utilisant le saut d'exon dans la DMD pour d'autres exons uniques, il a été recherché à étendre l'utilisation clinique du saut d'exon aux patients porteurs de mutations tronquantes dans l'exon 49. Il fut d'abord déterminé la position génomique précise de la délétion de l'exon 49 chez nos patients. Ensuite **il fut démontré la faisabilité du saut d'exon 49 en utilisant une approche in vitro AON (antisense oligonucleotide) dans des myotubes humains porteurs d'un variant pathogène tronquant ainsi que dans des myotubes sains**. Ce travail est une preuve de concept visant à étendre les approches de saut d'exon pour l'exon 49 de la DMD.

Il apparait dans cette analyse que [la sphingosine phosphate lyase est régulée à la hausse dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#), et son inhibition précoce atténue l'inflammation et la dystrophie chez les souris Mdx. La démonstration est faite ici que la SPL est pratiquement absente des muscles squelettiques humains et murins normaux mais qu'elle est fortement exprimée dans les infiltrats inflammatoires et les fibres en dégénérescence des muscles dystrophiques DMD. Chez les souris mdx qui modélisent la DMD, l'expression élevée de la SPL est corrélée à un métabolisme S1P dérégulé. L'administration périnatale de l'inhibiteur de SPL LX2931 à des souris mdx a augmenté le nombre de S1P et de SC dans les muscles, réduit le nombre de leucocytes dans le sang périphérique et les muscles squelettiques et atténué l'inflammation et la dégénérescence musculaires. L'effet sur les CS a également été observé chez les souris SCID/mdx dépourvues de lymphocytes T et B matures. Le profilage transcriptionnel dans les muscles squelettiques des souris mdx traitées au LX2931 par rapport aux souris témoins a mis en évidence des changements dans les fonctions immunitaires innées et adaptatives, les interactions de la membrane plasmique avec la matrice extracellulaire (ECM) et le guidage des axones, une fonction connue du SC. Ces résultats **cumulés suggèrent qu'en augmentant la S1P musculaire et en perturbant simultanément le gradient chimiotactique nécessaire à la sortie des lymphocytes, l'inhibition de la SPL exerce une combinaison d'effets systémiques et intrinsèques au muscle** qui sont bénéfiques dans le contexte de la dystrophie musculaire.

Selon ce travail il est [rapporté que les microARN jouent un rôle dans la dystrophinopathie](#). La DMD et la BMD résultent de la perte d'une protéine dystrophine fonctionnelle, et la principale cause de décès chez ces patients est le remodelage cardiaque et l'insuffisance cardiaque. La pathogenèse et la progression de la forme la plus sévère de la DMD ont été largement étudiées et sont contrôlées par de nombreux déterminants, dont les microARN (miRNA). Le rôle régulateur des miRNA dans la fonction musculaire et l'expression différentielle des miRNA dans la dystrophie musculaire indiquent l'importance

clinique des miRNA. Cette revue discute des microARN pertinents **en tant que biomarqueurs potentiels et cibles thérapeutiques pour la DMD et la cardiomyopathie de la DMD comme exemples de dystrophinopathies.**

Cette étude porte sur [les phénotypes de dystrophinopathie et facteurs modificateurs dans la délétion de l'exon 45-55 de la DMD](#). Les résultats sont les suivants: La série comprenait 57 sujets (23 index) exprimant le phénotype de Becker (28%), une cardiopathie isolée (19%) et des caractéristiques asymptomatiques (53%). Des troubles cognitifs sont apparus chez 90 % des enfants. Les patients ont été classés en fonction de dix points de rupture distincts pour les cas index, dont quatre étaient récurrents en raison d'événements fondateurs. Un point de cassure spécifique (D5) a été associé à la sévérité, mais aucun effet significatif n'a été apprécié en raison des modifications des séquences introniques. Toutes les biopsies ont montré une expression de la dystrophine supérieure à 67 % et des traces de transcription alternative del45-57, qui n'a pas été jugée pathogène. Parmi les facteurs explorés extragéniques, seul l'haplotype LTBP4 conditionnait la présence d'une cardiopathie. Les auteurs fournissent l'interprétation suivante : **Il est ainsi confirmé que le del45-55 ségrège une proportion élevée de phénotypes bénins, de cas graves et de présentations cardiaques et cognitives isolées.** Bien qu'une certaine influence de la position du point de rupture intronique et du modificateur LTBP4 puisse exister, les pathomécanismes responsables de la variabilité phénotypique restent largement non résolus.

Cette étude présente [un profilage protéomique de l'altération du couplage excitation-contraction et de la manipulation anormale du calcium dans la dystrophie musculaire](#). Les anomalies comprennent des changements associés à la dystrophinopathie dans les récepteurs de détection de tension, les canaux de libération du calcium, les pompes à calcium et les protéines de liaison du calcium. Cet article de synthèse donne un aperçu de l'importance du complexe sarcolemmal dystrophine-glycoprotéine et du complexome plus large de la dystrophine dans le muscle squelettique et de son lien avec les mécanismes de libération du calcium induits par la dépolarisation et le cycle excitation-contraction-relaxation. **Outre l'inflammation chronique, la substitution des graisses et la myofibrose réactive, une caractéristique pathobiochimique majeure de la dystrophie musculaire liée au chromosome X est représentée par l'afflux chronique d'ions calcium à travers le plasmalemma endommagé, en conjonction avec des flux calciques intracellulaires anormaux et des tampons.** L'altération des protéines de manipulation du calcium devrait donc être incluse dans une signature biomarqueur améliorée de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Cette étude [concerne l'âge, le traitement aux corticostéroïdes et le site des mutations affectent les changements fonctionnels moteurs chez les jeunes garçons atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'étude comprend 951 évaluations North Star de 226 patients. Les patients ont été subdivisés en fonction de l'âge, du site de la mutation et donc de l'implication des différentes isoformes de la dystrophine cérébrale et de la durée de la corticothérapie. Il y avait une différence dans le score maximum de l'étoile du Nord atteint parmi les patients avec différentes isoformes de dystrophine cérébrale ($p = 0,007$). Les patients présentant une atteinte de la Dp427, de la Dp140 et de la Dp71, avaient des scores NSAA maximaux plus

faibles par rapport à ceux présentant une atteinte de la Dp427 et de la Dp140 ou de la Dp427 uniquement. La différence d'âge à laquelle le score maximal a été atteint dans les différents sous-groupes n'a pas atteint la signification statistique. En utilisant un modèle de régression linéaire sur toutes les évaluations, nous avons constaté que chacune des trois variables, à savoir l'âge, le site de la mutation et le traitement par corticostéroïdes, avait une influence sur les valeurs des AINS et leur progression dans le temps. Une deuxième analyse, portant sur les changements à 12 mois, a montré que dans cet intervalle de temps, l'ampleur des changements était liée au traitement par corticostéroïdes mais pas au site de la mutation. **Ces résultats suggèrent que chacune des variables considérées semble jouer un rôle dans la progression des scores North Star chez les patients âgés de 4 à 7 ans et qu'elles doivent être soigneusement prises en compte dans la conception des essais** sur les garçons de cette tranche d'âge.

Dans cet article de nouveau c'est [plus d'informations sur les applications de CRISPR pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Des modèles animaux aux thérapies potentielles. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie musculaire monogénique qui pourrait potentiellement bénéficier du développement de la thérapie CRISPR. Elle est généralement associée à des mutations qui perturbent le cadre de lecture du gène DMD qui code la dystrophine, une protéine d'échafaudage essentielle qui stabilise les muscles striés et les protège des dommages induits par la contraction. CRISPR permet la génération rapide de divers modèles animaux portant des mutations qui simulent étroitement la grande variété de mutations observées chez les patients atteints de DMD. **Ces modèles fournissent une plateforme pour tester des interventions spécifiques à la séquence, comme la thérapie CRISPR, qui visent à recadrer ou à sauter des mutations DMD pour restaurer l'expression fonctionnelle de la dystrophine.** Cet article est classé dans la catégorie : Maladies congénitales > Génétique/Génomique/Epigénétique.

Il existe dans ce travail de [nouvelles indications sur le purinocepteur P2X7 qui est capable d'affecter la calcification ectopique des muscles dystrophiques](#). Pour étudier le rôle de P2X7, qui est un purinocepteur protégeant contre la calcification ectopique des muscles dystrophiques de la dystrophie musculaire de Duchenne pendant la calcification dystrophique, il est utilisé le modèle de souris *Dmd mdx-βgeo* dystrophine-nulle de DMD croisé avec un knockout P2X7 global (*P2rx7 -/-*) ou avec notre nouvelle souris knockin-knockout P2X7 (*P2x7 KiKo*), qui exprime P2X7 dans les macrophages mais pas dans les cellules musculaires. La perte totale de P2X7 a augmenté la CE, ce qui indique que la surexpression de P2X7 est un mécanisme de protection contre la minéralisation dystrophique. Étant donné que l'ablation de P2X7 spécifique au muscle n'a pas affecté les CE dystrophiques, cela souligne le rôle de l'expression du récepteur P2X7 sur les cellules inflammatoires. Le phosphate sérique reflétait la calcification dystrophique, les niveaux de phosphate sérique les plus élevés étant observés dans les génotypes présentant le plus de minéraux ectopiques. Pour approfondir les mécanismes sous-jacents, nil a été mesuré la libération de phosphate par les cellules in vitro et constaté que les myoblastes dystrophiques libéraient moins de phosphate que les cellules non dystrophiques. **Le traitement avec des antagonistes P2X7 a augmenté la libération de phosphate des myoblastes dystrophiques et des myoblastes témoins, ce qui indique que les cellules musculaires sont une source potentielle de phosphate sécrété tandis que les macrophages protègent contre la minéralisation ectopique.** Le traitement

des cellules avec des milieux à forte teneur en phosphate a entraîné un dépôt minéral, qui a diminué en présence de l'agoniste P2X7 BzATP, en particulier dans les cultures de cellules dystrophiques, ce qui confirme le rôle protecteur de P2X7 contre la minéralisation ectopique dans le muscle dystrophique.

Il est question dans cette analyse de [la détection d'une inversion péricentrique avec point de rupture dans la DMD par séquençage du génome entier](#). Les résultats présentés sont les suivants : Bien qu'une DIV pathogène n'ait pas pu être détectée, il a pu identifier une inversion péricentrique avec des points de rupture dans l'intron 44 de la DMD et Xq13.3, ce qui a pu être confirmé par séquençage Sanger chez l'index ainsi que chez son frère et sa mère. Comme cette variation affecte une grande partie de la DMD, elle est très probablement à l'origine de la maladie. En conclusion, ces résultats montrent que le WGS est capable de détecter de grands réarrangements structurels et pourrait être adapté au diagnostic génétique des dystrophinopathies à l'avenir. **En particulier, les inversions pourraient être une cause plus fréquente de dystrophinopathies, comme prévu, et devraient être prises en compte dans les cas de dystrophinopathie non résolus génétiquement.**

Il existe selon ce travail [une dissociation du domaine riche en cystéines \(SH3\) et de la junctophiline 1 en relation avec le récepteur de la dihydropyridine dans les muscles déficients en dystrophine](#). Il a été examiné ici les mécanismes qui sous-tendent le découplage des CE dans les muscles squelettiques des souris mdx52 et DMD-null/NSG, modèles animaux de la DMD, en l'étude se concentre sur le domaine SH3 et riche en cystéine 3 (STAC3) et la junctophiline 1 (JP1), qui relie le récepteur de la dihydropyridine (DHPR) dans le tubule transverse et le récepteur de la ryanodine 1 dans le SR. Le couple isométrique de plantarflexion normalisé au poids musculaire des muscles fléchisseurs plantaires entiers était déprimé chez les souris mdx52 et DMD-null/NSG par rapport à leurs souris témoins. Cela s'est accompagné d'une augmentation de l'autolyse de la calpaïne-1, d'une diminution des niveaux de contenu de STAC3 et de JP1, et d'une dissociation de STAC3 et de JP1 des DHPR- α 1s dans les muscles gastrocnémiens. De plus, des expériences mécanistiques in vitro ont démontré que les STAC3 et JP1 subissaient une protéolyse dépendante du Ca^{2+} qui était moins prononcée dans les muscles déficients en dystrophine où la calpastatine, l'inhibiteur endogène de la calpaïne, était régulée à la hausse. **Les contractions excentriques ont encore augmenté l'autolyse de la calpaïne-1 et la protéolyse de STAC3 et JP1 qui étaient associées à une dépression sévère du couple dans les muscles gastrocnémiens des souris DMD-null/NSG.** Ces données suggèrent que la protéolyse dépendante du Ca^{2+} de STAC3 et JP1 peut être un facteur essentiel causant la faiblesse musculaire due à l'échec du couplage EC dans les muscles déficients en dystrophine.

Une récente étude porte [sur l'entité \$\alpha\$ -SAS : une approche intégrative pour la modélisation structurelle des macromolécules biologiques en solution](#). Pour obtenir de telles informations, il est essentiel de réaliser des expériences bien conçues, dans lesquelles toutes les étapes nécessaires, de l'évaluation de la pertinence de l'échantillon à la modélisation de la structure, sont correctement exécutées. Cet article décrit l' α -SAS, une approche intégrative qui est utile pour planifier efficacement une expérience biologique de SAS de variation de contraste. La génération précise des intensités expérimentales attendues à l'aide d' α -SAS permet d'accélérer

considérablement la recherche sur la structure et la fonction des biomacromolécules en minimisant le temps et les coûts associés à la réalisation d'une expérience SAS. La méthode est validée en utilisant quelques structures de base avec des expressions analytiques connues pour l'intensité de diffusion et en utilisant des données SAXS expérimentales de la protéine β -amylase 1 d'Arabidopsis et des données SANS du complexe histidine kinase-Sda et de la dystrophine humaine sans et avec un nanodisque imitant la membrane. **La simulation d'une expérience de variation de contraste SANS est réalisée pour des nanocorps synthétiques qui neutralisent efficacement le SARS-CoV-2.**

Cette analyse porte sur [les progrès dans la mise au point de médicaments contre la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la DMD, des améliorations dans les soins et la gestion du traitement pourraient retarder la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie, prolongeant ainsi l'espérance de vie de ces patients. En outre, des efforts de recherche actifs sont en cours pour développer des stratégies thérapeutiques ciblant la déficience en dystrophine, telles que les thérapies de remplacement de gène, le saut d'exon et la thérapie par lecture, ainsi que des stratégies ciblant la pathologie secondaire de la DMD, telles que de nouveaux composés anti-inflammatoires, des inhibiteurs de la myostatine et des composés cardioprotecteurs. En outre, des approches de modélisation longitudinale ont été utilisées pour caractériser la progression de l'IRM et des paramètres fonctionnels à des fins prédictives pour éclairer les décisions Go/No Go dans le développement de médicaments. **Cette revue présente des médicaments ou des candidats-médicaments approuvés tout au long de leur parcours de développement et fournit également des informations sur les principaux critères d'évaluation et la taille du recrutement des essais Ph2/3 et Ph3 dans le domaine de la DMD.**

Cette étude présente [le knockout post-développemental d'Orai1 qui est susceptible d'améliorer la pathologie musculaire dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Pour déterminer directement l'impact de la SOCE dépendante de Orai1 sur le phénotype dystrophique, il a été croisé des souris mdx avec des souris knockout Orai1 inductibles au tamoxifène et spécifiques aux muscles (souris mdx-Orai1 KO). La SOCE constitutive et la SOCE étaient toutes deux significativement augmentées dans les fibres du muscle court fléchisseur de la main des souris mdx, tandis que la SOCE était absente dans les fibres des souris Orai1 KO et mdx-Orai1 KO. Par rapport aux souris WT, les fibres des souris mdx présentaient (1) une augmentation des niveaux de Ca^{2+} myoplasmique au repos, (2) une réduction du contenu total des réserves de Ca^{2+} libérables et (3) une vitesse prolongée de décroissance des transitoires Ca^{2+} provoqués électriquement. Ces effets ont été partiellement normalisés dans les fibres des souris mdx-Orai1 KO. Les muscles intacts de l'extenseur des doigts de la main des souris mdx ont présenté une réduction significative de la force spécifique maximale, qui a été corrigée dans les muscles des souris mdx-Orai1 KO. Enfin, lors de l'exposition à des contractions excentriques consécutives, les muscles des souris mdx ont affiché un déclin plus prononcé de la force spécifique par rapport à ceux des souris WT, qui a également été atténué de manière significative par l'ablation d'Orai1. Ensemble, **ces résultats indiquent que l'augmentation de la SOCE dépendante d'Orai1 exacerbe le**

phénotype dystrophique et que la déficience d'Orai1 améliore la pathologie musculaire en normalisant l'homéostasie du Ca²⁺ et en favorisant l'intégrité/stabilité sarcolemmale.

Il est présenté dans ce travail [des améliorations du saut d'exon et restauration prolongée de la dystrophine par l'administration ciblée de Tfr1 d'un oligonucléotide antisens utilisant la conjugaison FORCE chez les souris mdx](#). Pour surmonter ces limitations, il a été développé la plateforme FORCETM constituée d'un fragment de liaison à l'antigène, qui se lie au récepteur 1 de la transferrine, conjugué à un oligonucléotide. La démonstration est faite qu'une dose unique du conjugué FORCE-M23D spécifique à la souris améliore la délivrance musculaire d'oligomères de morpholino phosphorodiamidate (PMO) à saut d'exon (M23D) chez les souris mdx, ce qui permet d'obtenir un saut d'exon dose-dépendant et robuste et une restauration durable de la dystrophine. L'expression de la dystrophine induite par FORCE-M23D a atteint des pics de 51%, 72%, 62%, 90% et 77% des niveaux de type sauvage dans le quadriceps, le tibialis anterior, le gastrocnémien, le diaphragme et le cœur, respectivement, avec une dose unique de 30 mg/kg d'équivalent PMO. La dystrophine raccourcie s'est localisée au sarcolemme, indiquant l'expression d'une protéine fonctionnelle. À l'inverse, une dose unique de 30 mg/kg de M23D non conjuguée a entraîné une mauvaise distribution dans les muscles, avec des niveaux marginaux de saut d'exon et d'expression de la dystrophine. **Il est important de noter que le traitement par FORCE-M23D a permis d'améliorer les résultats fonctionnels par rapport à l'administration de M23D non conjuguée.** Ces résultats suggèrent que les conjugués FORCE constituent une approche potentiellement efficace pour le traitement de la DMD.

Cette analyse présente [le profil neuropsychologique et comportemental dans une cohorte de patients pédiatriques atteints de dystrophie musculaire de Becker](#). L'objectif de cette étude est d'examiner le profil neuropsychologique et comportemental d'une cohorte de patients atteints de dystrophie musculaire de Becker et de déterminer s'il existe une corrélation avec le site de mutation du gène de la dystrophine. Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle et transversale dans laquelle une évaluation neuropsychologique complète, comprenant le fonctionnement intellectuel, les fonctions exécutives et les capacités linguistiques, a été réalisée chez des enfants et des adolescents ne présentant pas de troubles cognitifs. Une comparaison entre les groupes basée sur le site de la mutation ou le niveau du quotient intellectuel a été tentée. 22 patients ont été recrutés. Dans l'ensemble, les patients de notre cohorte n'ont pas obtenu de bons résultats aux tests portant sur les fonctions exécutives. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée dans les groupes stratifiés par site de mutation ou par niveau cognitif. **Cette étude confirme que ces patients présentent un risque d'altération des fonctions exécutives, malgré un quotient intellectuel normal dans la plupart des cas (moyenne 94).** Cet aspect est très important, car il les expose au risque de développer des troubles de l'apprentissage.

Ce travail indique [une recette pour l'administration systémique d'un vecteur de saut d'exon AAV9 améliore ou prévient de manière significative les caractéristiques de la dystrophie musculaire de Duchenne chez la souris Dup2](#). Il a ainsi été développé un vecteur AAV9 exprimant des petits ARN nucléaires U7 ciblant l'exon 2 de la DMD et l'avons testé chez une souris contenant une duplication de l'exon 2, chez laquelle le saut des deux copies de l'exon 2

induit une expression pilotée par l'IRES, et le saut d'une copie conduit à l'expression de la dystrophine de type sauvage. Une injection intravasculaire unique, soit au jour postnatal 0-1, soit à 2 mois, entraîne un saut d'exon et une expression de la dystrophine efficaces, ainsi qu'une protection significative contre les déficits fonctionnels et pathologiques. La quantification par immunofluorescence a montré une intensité moyenne de la dystrophine de 33 % à 53 % et une moyenne de 55 % à 79 % de fibres positives à la dystrophine chez les souris traitées à l'âge adulte, avec une amélioration partielle de la pathologie DMD et une correction des altérations de l'expression génique associées à la DMD. **Chez les souris traitées à l'état néonatal, l'immunofluorescence de la dystrophine a atteint 49%-85% de l'intensité normale et 76%-99% de fibres positives à la dystrophine, avec une correction quasi-complète de la pathologie dystrophique, et ces effets bénéfiques ont persisté pendant au moins 6 mois.** Ces résultats démontrent la robustesse, la durabilité et l'innocuité du saut de l'exon 2 à l'aide de scAAV9.U7snRNA.ACCA, soutenant ainsi son utilisation clinique.

L'article donne ici une méthode pour [la reprogrammation de fibroblastes dermiques d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne portant une délétion des exons 45-50 en une lignée de cellules souches pluripotentes induites \(CCMi005-A\)](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est un syndrome lié à l'X qui affecte les muscles squelettiques et cardiaques et qui est causé par une mutation du gène de la dystrophine. Des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) ont été générées à partir de fibroblastes dermiques par électroporation avec des vecteurs épisomiques contenant les facteurs de reprogrammation (OCT4, SOX2, LIN28, KLF4 et l-MYC). Le donneur était porteur d'une délétion hors cadre des exons 45-50 du gène de la dystrophine. La lignée iPSC établie présentait une morphologie normale, exprimait les marqueurs de pluripotence, avait un caryotype normal et possédait un potentiel de différenciation à trois stades.

On va trouver dans cette étude [de nouvelles propriétés de rétrécissement et leur relation avec la dégradation des protéines reliant l'endomysium et la myofibrille dans la viande d'agneau soumise au chauffage ou au séchage à l'air](#). En réalité, le rétrécissement de la viande d'agneau séchée à l'air n'a pas été influencé par le temps de stockage ($p > 0,05$). La microstructure de la viande d'agneau chauffée, à savoir la distance entre les fascicules musculaires, la distance entre les réseaux de myofibrilles, la surface des réseaux de myofibrilles et la circonférence de l'endomysium, a été significativement influencée par le temps de stockage ($p < 0,05$). Pendant le stockage, la proportion de fibres musculaires complètement détachées de l'endomysium a augmenté, ce qui pourrait être dû à la dégradation progressive des protéines reliant l'endomysium et la myofibrille, **notamment le β -dystroglycane, l' α -dystroglycane, l'intégrine- β 1 et la dystrophine**. Cependant, la dégradation de ces protéines n'a pas influencé le retrait de la viande d'agneau stockée pendant cinq jours ou plus, car la diminution de la distance entre les réseaux de myofibrilles indiquait un rapport de retrait plus élevé de l'endomysium par rapport aux myofibrilles dans les échantillons séchés à l'air à 35 °C ou chauffés à 90 °C. **L'effet de ces protéines sur le rétrécissement de la viande d'agneau chauffée (viande crue stockée pendant un jour ou moins) doit être élucidé plus avant.**

Dans cette étude il s'agit de [la biodistribution et la sécurité à long terme d'une thérapie cellulaire chimérique exprimant la dystrophine humaine après administration systémique intra-osseuse à un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne](#). La biodistribution de la chimère exprimant la dystrophine humaine (DEC) dans les organes cibles (cœur, diaphragme, muscle gastrocnémien) et non cibles (sang, moelle osseuse, poumon, foie, rate) a été détectée par évaluation cytométrique en flux des marqueurs HLA-ABC. L'origine humaine de la dystrophine a été vérifiée par la co-localisation de la dystrophine et de la spectrine humaine par immunofluorescence. Aucune complication n'a été observée après la transplantation intra-osseuse de DEC humaine. L'analyse COMET des donneurs et des cellules DEC fusionnées a confirmé l'absence de dommages à l'ADN. L'analyse de biodistribution de l'expression HLA-ABC a révélé une présence dose-dépendante de cellules DEC humaines dans les organes cibles, alors qu'une présence négligeable a été détectée dans les organes non cibles. L'origine humaine de la dystrophine dans le cœur, le diaphragme et le muscle gastrocnémien a été confirmée par la co-localisation de l'expression de la dystrophine avec la spectrine humaine. L'IRM n'a révélé aucun signe de formation de tumeur. La masse corporelle et le poids des muscles et des organes étaient stables et comparables à ceux des témoins du véhicule, confirmant ainsi la sécurité de la DEC 180 jours après la transplantation. **Cette étude préclinique a confirmé l'innocuité locale et systémique à long terme de la thérapie DEC humaine à 180 jours après l'administration intra-osseuse.** Ainsi, le DEC peut être considéré comme un nouveau médicament de thérapie avancée à base de myoblastes pour les patients atteints de DMD.

Cet article concerne [les caractéristiques électrocardiographiques des enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les complications cardiovasculaires restent une cause importante de décès dans cette population de patients. À l'heure actuelle, des études de population et des études animales ont suggéré que les modifications de l'électrocardiogramme (ECG) pourraient être la manifestation initiale de l'atteinte cardiaque chez les enfants atteints de DMD. Des études cliniques pertinentes ont également confirmé que des modifications anormales significatives de l'ECG existent déjà chez les patients atteints de DMD avant la cardiomégalie et/ou la diminution de la FEVG (LVEF= Left ventricular ejection fraction). Avec l'augmentation de l'âge et la diminution de la fonction cardiaque, la proportion d'anomalies ECG chez les patients atteints de DMD augmente de manière significative. Certaines modifications caractéristiques de l'ECG, telles que les modifications du segment ST, l'inversion de l'onde T, l'onde Q au niveau des dérivations inféro-latérales, le LBBB (= Left bundle branchblock) et le SDANN (= Standard deviation of the average of all normal-to-normal (NN) intervals in all 5 min segments of the entire recording) présentent une certaine corrélation avec les indices de remodelage cardiaque ou d'altération de la fonction cardiaque chez les patients atteints de DMD, tandis que la VT (=entricular tachycardia) et le LBBB ont démontré une valeur prédictive relativement bonne pour la survenue d'une DCM (=Dilated cardiomyopathy) à long terme et/ou d'événements cardiovasculaires indésirables, voire d'un décès chez les patients atteints de DMD. **La présente revue traite des caractéristiques électrocardiographiques des enfants atteints de DMD.**

Dans cet article [il est question de la 2-guanidino-quinazoline susceptible de favoriser la lecture des mutations non-sens qui sous-tendent les maladies génétiques humaines.](#) L'inactivation du gène résultant des codons de terminaison prématurés (PTC=Premature termination codons) peut être contrée par l'utilisation de médicaments stimulant la lecture des PTC, rétablissant ainsi la production de la protéine pleine longueur. Cependant, une plus grande variété chimique d'inducteurs de lecture est nécessaire pour élargir les applications médicales de cette stratégie thérapeutique. Dans cette étude, il a été développé une lignée de cellules rapporteuses et réalisé un criblage à haut débit (HTS= high-throughput screening) afin d'identifier des inducteurs de lecture potentiels. Après trois essais successifs, nous avons isolé la 2-guanidino-quinazoline (TLN468). Nous avons évalué le potentiel clinique de ce médicament en tant qu'inducteur de lecture puissant sur les 40 PTC les plus fréquemment responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). **il a été constaté que TLN468 était plus efficace que la gentamicine et qu'il agissait sur une gamme plus large de séquences, sans induire la lecture des codons stop normaux (TC).**

Dans cette analyse c'est [la prégabaline qui apparait capable de synchroniser la régénération des fibres nerveuses et musculaires en optimisant la récupération de la marche des souris dystrophiques MDX.](#) Le présent travail avait pour objectif d'étudier les effets du PGB sur la régénération axonale après axotomie chez des souris dystrophiques et non dystrophiques. Pour cela, les souches de souris MDX et C57BL/10 ont été soumises à une lésion du nerf périphérique et ont été traitées avec du PGB (30 mg/kg/jour, i.p.) pendant 28 jours consécutifs. Le traitement a été effectué chez les souris dès qu'elles avaient atteint l'âge de 5 semaines de vie, soit 1 semaine avant la lésion, ce qui correspond à la période de pic de dégénérescence musculaire dans la souche MDX. Des souris âgées de six semaines ont été soumises à un écrasement unilatéral du nerf sciatique et ont été sacrifiées à la 9e semaine. Les nerfs sciatiques ipsi et controlatéraux ont été traités par immunohistochimie et qRT-PCR, évaluant l'expression des protéines et des transcriptions génétiques liées à l'activité des cellules neuronales et de Schwann. Les muscles tibiaux crâniens ont été disséqués pour évaluer les jonctions neuromusculaires à l'aide d' α -bungarotoxine, et les axones myélinisés du nerf sciatique ont été analysés par morphométrie. La récupération de la fonction motrice a été suivie tout au long du traitement par des tests de locomotion forcée (rotarod) et de marche spontanée sur piste (système Catwalk). Les résultats montrent que le traitement par le PGB a réduit les effets cycliques rétrogrades de la dégénérescence/régénération musculaire sur le système nerveux. Ce fait a été confirmé après une lésion des nerfs périphériques, montrant une meilleure adaptation et réponse des neurones et de la glie pour une régénération axonale rapide, avec un ciblage efficace des muscles et une reprise de la fonction. Aucun effet secondaire du traitement par PGB n'a été observé, et l'expression des protéines pro-régénératives dans les neurones et les cellules de Schwann était régulée à la hausse. La morphométrie des axones était conforme à la préservation des plaques terminales motrices, ce qui a permis d'améliorer les performances des animaux dystrophiques. **Dans l'ensemble, les données actuelles indiquent que la prégabaline est protectrice et renforce la régénération du SNP au cours du développement de la DMD, améliorant ainsi la fonction motrice, ce qui peut, à son tour, être traduit en clinique.**

Dans cet article on va trouver [des données récentes sur l'émergence précoce des formes d'ARN du Coxsackievirus-B3 délétées en 5' terminaux est associée à des infections aiguës et persistantes dans les tissus cibles de la souris](#). En utilisant une approche RACE-PCR dans les organes de souris infectées par CVB3/28, il a été montré une émergence précoce (3 jours après l'infection, DPI) de populations 5'TD majeures associées à des formes mineures d'ARN pleine longueur. Les activités de réplication virale avec production de particules infectieuses étaient associées à des lésions inflammatoires aiguës du cœur, du foie et du pancréas, tandis que la clairance de l'ARN viral sans lésions organiques a été observée dans le cerveau, les poumons, les intestins et les muscles de 3 à 7 jours après l'infection. A 28 DPI, de faibles niveaux d'ARN viral, des ratios +/-ARN $\lt; 5$ associés à l'expression de la protéine virale 1 ont révélé une infection persistante dans le cœur et le pancréas. Cette infection persistante était caractérisée par la détection moléculaire des seules formes d'ARN 5'TD qui étaient associées au clivage de la dystrophine dans le cœur et à l'altération de la production d'insuline dans les cellules bêta-pancréatiques. **Ces résultats ont démontré que les principales formes d'ARN 5'TD de l'EV-B peuvent être sélectionnées précocement pendant l'infection systémique** et que leur maintien peut conduire à des infections aiguës et persistantes induites par l'EV avec des dysfonctionnements des cellules cibles.

Il est question ici de [la restauration de la dystrophine pleine longueur par l'ajout ciblé d'exons dans des iPSC et des cardiomyocytes spécifiques de patients atteints de DMD](#). La correction génétique de cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients atteints de DMD (DMD-iPSC) et la différenciation en cellules appropriées pour la transplantation constituent une stratégie thérapeutique autologue prometteuse pour la DMD. Dans cette étude, à l'aide de CRISPR/Cas9, la séquence codante complète de la dystrophine a été reconstruite dans des iPSC DMD dépourvues d'exon 50 par l'ajout ciblé de l'exon 50 à la jonction de l'exon 49 et de l'intron 49 par recombinaison homologue (HDR), avec une efficacité de ciblage élevée de 5/15, et les iPSC génétiquement corrigées ont été différenciées en cardiomyocytes (iCM). Il est important de noter que l'expression et la localisation membranaire de la dystrophine pleine longueur ont été restaurées dans les iPSCs et les iCMs génétiquement corrigés. Il s'agit donc de **la première étude démontrant que la dystrophine pleine longueur peut être restaurée dans les iPSCs et les iCMs par l'ajout ciblé d'exon, ce qui indique des perspectives cliniques potentielles** pour la thérapie génique de la DMD.

Il est présenté [dans ce travail une thérapie ciblant les transcriptions basée sur l'interférence ARN et les oligonucléotides](#). De multiples possibilités se dessinent, capables de supprimer la protéine défectueuse en réduisant au silence l'ARN (par exemple, l'Inclisiran cible l'ARNm de la protéine PCSK9, permettant une demi-vie plus longue des récepteurs LDL dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote), en arrêtant la traduction de l'ARNm (par exemple, Fomivirsén qui se lie à l'ARN UL123 et bloque la traduction en protéine IE2 dans la rétinite à CMV), ou en réactivant une protéine fonctionnelle modifiée (par exemple, Eteplirsén capable de restaurer une dystrophine fonctionnelle plus courte en sautant l'exon 51 dans la dystrophie musculaire de Duchenne) ou une protéine peu fonctionnelle. Dans ce dernier cas, l'utilisation des ASOs permet de modifier l'expression de protéines spécifiques en modulant l'épissage de pré-ARN spécifiques (par exemple, le Nusinersén agit sur l'épissage de l'exon 7 de l'ARNm SMN2 normalement non exprimé ; il est utilisé pour l'amyotrophie spinale) ou en régulant à la baisse les niveaux de transcription (par exemple, l'inotersén agit sur l'ARNm de la transthyréline pour réduire son expression ; il est prescrit pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline) afin de rétablir l'état biochimique/physiologique et

d'améliorer la qualité de vie. À l'ère de la médecine de précision, un oligonucléotide antisens expérimental modulant l'épissage, le Milasen, a récemment été conçu et utilisé pour traiter une fillette de 8 ans atteinte d'une forme rare, fatale et progressive de maladie neurodégénérative conduisant au décès à l'adolescence. Dans cette revue, **il y est résumé l'ensemble des principaux médicaments thérapeutiques transcriptionnels approuvés à ce jour pour le traitement des maladies génétiques** par les principales agences gouvernementales de réglementation et les récents essais cliniques visant le traitement du cancer. Leur mécanisme d'action, leur structure chimique, leur mode d'administration et leurs performances biomédicales sont principalement abordés.

Cette nouvelle analyse porte [sur la déficience en dystrophine pleine longueur entraîne des défauts de contraction et de transitoire calcique dans les tissus cardiaques artificiels humains.](#) Il a été développé des tissus cardiaques artificiels (EHT) humains à partir de cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (hiPSC-CMs), modifiés par CRISPR et exprimant une protéine dystrophine tronquée dépourvue d'une partie du domaine de liaison à l'actine. La plateforme EHT 3D permet de mesurer directement la force contractile, de surveiller simultanément les transitoires de Ca²⁺ et d'évaluer la structure des myofibrilles. Les EHT mutants de la dystrophine ont produit une force contractile moindre ainsi qu'une cinétique retardée de génération de force et de relaxation, par rapport aux contrôles isogéniques. Le dysfonctionnement contractile s'est accompagné d'une réduction de la longueur des sarcomères, d'une augmentation des niveaux de Ca²⁺ cytosolique au repos, d'un retard dans la libération et le recaptage du Ca²⁺ et d'une irrégularité accrue de la fréquence des battements. L'analyse transcriptomique a révélé de nettes différences entre les EHT déficients en dystrophine et les EHT témoins, notamment une régulation négative des gènes liés à l'homéostasie du Ca²⁺ et à l'organisation de la matrice extracellulaire, et une régulation positive des gènes liés à la régulation du potentiel membranaire, au développement du muscle cardiaque et à la contraction cardiaque. **Ces résultats indiquent que la plateforme EHT fournit les indices nécessaires pour exposer le phénotype fonctionnel cliniquement pertinent de la production de force ainsi que des informations mécanistiques sur le rôle de la manipulation du Ca²⁺ et de la dysrégulation transcriptomique dans la fonction cardiaque dystrophique**, fournissant finalement une plateforme puissante pour des études ultérieures dans la modélisation de la maladie et la découverte de médicaments.

Il existe dans [ce article de nouvelles données sur la modification post-traductionnelle dans les dystrophies musculaires.](#) Au fil des ans, avec les progrès récents dans la compréhension des dystrophies musculaires, il a été démontré que de nombreux changements dans les modifications post-traductionnelles (PTM) des protéines musculaires sont associés aux dystrophies musculaires, les altérations pathogènes dans la modulation de ces protéines musculaires étant directement liées à l'incidence de cette maladie. Une augmentation de l'identification des bases génétiques et des mécanismes moléculaires impliqués dans la forme la plus courante des dystrophies musculaires, y compris les modifications des PTMs, offre un potentiel pour développer de nouvelles approches thérapeutiques. Dans ce chapitre, nous décrirons les dystrophies musculaires les plus courantes et les changements dans les processus PTM tels que la phosphorylation et la glycosylation qui sont très importants dans l'évolution de la maladie, **en soulignant le manque d'études basées sur la spectrométrie de masse (MS) de ces PTM, suggérant que l'application de cette technique pourrait révéler des informations importantes sur les mécanismes moléculaires des dystrophies musculaires.**

Dans cette étude [on trouve que l'axe Cmarr/miR-540-3p favorise la transition de maturation des cardiomyocytes en orchestrant l'expression de Dtna](#). Cette étude révèle que la surexpression du long ARN non codant (lncRNA)-Cmarr, qui était fortement exprimé dans les cardiomyocytes, favorisait le changement de maturation et la maturation physiologique des CSE-CM de souris (CSEm-CM). En outre, la transplantation d'un patch cardiaque surexprimant Cmarr a permis une meilleure rétention des CSE-MC, une réduction de la surface de l'infarctus grâce à l'augmentation de la densité vasculaire dans le cœur hôte, et une amélioration de la fonction cardiaque chez les souris après un infarctus du myocarde. Les études de mécanisme ont identifié que Cmarr a agi comme un ARN endogène compétitif pour entraver la répression du miR-540-3p sur l'expression de Dtna et a favorisé la liaison du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) et de la protéine associée à l'homme (YAP), ce qui a réduit la proportion de YAP nucléaire et l'expression des gènes cibles de YAP. Par conséquent, **cette étude confirme la fonction et le mécanisme de Cmarr dans la promotion de la maturation des cardiomyocytes et a fourni un lncRNA qui peut être utilisé comme un facteur fonctionnel dans la construction de patches cardiaques** pour le traitement de l'infarctus du myocarde.

Il est présenté ici un [modèle humanisé de souris knockin de la dystrophie musculaire de Duchenne et sa correction par édition thérapeutique de gènes CRISPR-Cas9](#). Il a été précédemment utilisé des répétitions palindromiques courtes à espacement régulier (CRISPR) et des protéines associées à CRISPR (Cas) pour restaurer le cadre de lecture de l'exon 51 chez les souris et les chiens présentant des délétions de l'exon 50. En raison des variations de la séquence génomique entre les espèces, les ARN guides uniques (ARNsg) utilisés pour l'édition du gène de la DMD ne sont souvent pas conservés, ce qui empêche la traduction clinique directe des stratégies d'édition du gène thérapeutique CRISPR-Cas. Pour contourner cet obstacle potentiel, il fut généré un modèle de souris DMD humanisé en remplaçant l'exon 51 de la souris par l'exon 51 de l'homme, suivi de la délétion de l'exon 50 de la souris, ce qui a perturbé l'ORF de la dystrophine. **L'édition systémique du gène CRISPR-Cas9 à l'aide d'un ARNg ciblant l'exon 51 humain a permis de restaurer efficacement l'expression de la dystrophine et d'améliorer les caractéristiques pathologiques de la DMD, notamment l'histopathologie et la force de préhension dans ce modèle de souris**. Ce modèle unique de souris DMD avec la séquence génomique humaine permet l'évaluation in vivo de stratégies d'édition de gènes cliniquement pertinentes ainsi que d'autres approches thérapeutiques et représente une étape importante

Cette analyse porte sur [la règle de lecture-cadrage combinée à la marche améliore la prédiction précoce de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les résultats présentés sont sur un ensemble de cent soixante-neuf patients masculins atteints de DMD/BMD qui ont été recrutés, dont 17 cas de BMD et 152 cas de DMD. Le taux de coïncidence diagnostique, la sensibilité diagnostique et la spécificité de la règle du cadre de lecture pour la DMD/BMD étaient respectivement de 85,2, 86,8 et 70,59 %. La sensibilité et la spécificité du principe du cadre de lecture combiné au jalon de la marche seule pour la DMD/BMD étaient de 96,05 et 70,59 %, respectivement. Le taux de coïncidence diagnostique a augmenté à 93,49%, significativement différent de celui prédit par la règle du cadre de lecture ($P < 0,05$). En

conclusion : **La règle du cadre de lecture combinée au jalon de la marche seule a amélioré de manière significative le taux de diagnostic précoce de la DMD.**

Il est observé dans [cet article un cas de duplication en tandem dans le gène DMD chez des labradors retrievers avec un phénotype clinique léger](#). Une activité créatine kinase élevée de façon marquée et persistante a été constatée pour la première fois à l'âge de 6 mois. Les biopsies des muscles squelettiques ont révélé un phénotype dystrophique, avec une dystrophine non détectable par western blotting et immunohistochimie, et une expression accrue de l'utrophine. Dans ce rapport, il est démontré par western blotting que l' α -dystroglycane est présente à des niveaux essentiellement normaux. Le séquençage du génome entier a également révélé une duplication de l'ADN génomique en tandem d'environ 400 kb comprenant les exons 2-7 du gène DMD qui a été inséré dans l'intron 7 du gène de type sauvage. L'ADNc du muscle squelettique de deux cas contenait des transcrits DMD, comme on pouvait s'y attendre à partir d'une insertion en tandem de l'exon 2-7 correctement épissé dans le cadre. Une duplication similaire en 5' impliquant les exons 2-7 du gène DMD a été signalée dans une famille humaine atteinte de cardiomyopathie dilatée mais sans myopathie squelettique. **Il s'agit de la troisième mutation confirmée du gène DMD chez les labradors.**

Dans cette analyse il est rapporté [un travail sur les souris knockout pour l' \$\alpha\$ -Dystrobrevine qui présentent une motivation accrue pour la récompense appétitive et une expression cérébrale altérée du récepteur cannabinoïde 1](#). Cette étude a testé l'hypothèse selon laquelle la motivation et les voies biologiques sous-jacentes associées sont altérées en l'absence d'expression de l' α -DB. Des souris mâles sauvages et α -DB KO ont été testées pour des mesures de motivation, de fonction exécutive et d'extinction dans l'appareil à écran tactile pour rongeurs. Par la suite, les tissus cérébraux ont été évalués pour les niveaux d'ARNm et/ou de protéines de la dysbindine-1, du transporteur et du récepteur de la dopamine 1 et 2, du récepteur opioïde mu 1 (mOR1) et du récepteur cannabinoïde 1 (CB1). Les souris α -DB KO présentaient une motivation significativement accrue pour la récompense appétitive, tandis que les mesures de la fonction exécutive et de l'extinction n'étaient pas affectées. Aucune différence n'a été observée entre les animaux sauvages et KO sur les niveaux d'ARNm de la dysbindine-1 ou sur l'un des marqueurs de la dopamine. Les niveaux d'ARNm de mOR1 étaient significativement réduits dans le caudat-putamen et le noyau accumbens des souris α -DB KO par rapport aux animaux WT, mais les niveaux de protéines n'étaient pas modifiés. Cependant, les niveaux de protéines CB1 étaient significativement augmentés dans le cortex préfrontal et diminués dans le noyau accumbens des souris α -DB KO. L'immunohistochimie à triple marquage a confirmé que **les modifications de CB1 n'étaient pas spécifiques aux astrocytes. Ces résultats mettent en évidence un nouveau rôle de l' α -DB dans la régulation de la motivation appétitive** qui pourrait avoir des implications pour d'autres comportements qui impliquent les systèmes dopaminergiques et endocannabinoïdes.

On trouve dans cette étude [une évaluation des délétions d'un seul exon dans la DMD/BMD : préoccupations techniques et analytiques](#). Comme résultats il est observé 25,12 % de délétions d'exon unique dans notre cohorte d'étude. **Une évaluation plus poussée a permis de déterminer un taux de faux positifs de 6,12 %.** Trois des 49 délétions d'exon unique présentaient une mutation ponctuelle près du site de liaison de la sonde, ce qui indique un

résultat faussement positif. Les délétions d'exon unique doivent donc être évaluées avec une extrême prudence, et les mutations ponctuelles, le cas échéant, doivent être caractérisées pour déterminer la nature de leur pathogénicité.

Dans cette étude on va trouver [des informations nouvelles sur les défauts bioénergétiques et métaboliques dans les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites, générés à partir de patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il est ainsi testé l'hypothèse selon laquelle la DMD est causée par des déficiences métaboliques en utilisant des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPSC-CMs) générés à partir de quatre patients atteints de DMD : un homme adulte, une femme adulte, un homme de 7 ans (7y) et un homme de 13 ans (13y), tous comparés à deux volontaires sains. Pour vérifier cette hypothèse, il a été mesuré la bioénergétique, la métabolomique, l'électrophysiologie, la morphologie mitochondriale et l'activité mitochondriale des CMs, en utilisant des méthodes de respirométrie, LC-MS, patch clamp, microscopie électronique (EM) et microscopie confocale. Il fut ainsi constaté que : (1) les CMs DMD adultes présentaient une altération du métabolisme énergétique et une structure et une fonction mitochondriales anormales. (2) Les CMs de 7 ans ont démontré l'allumage spontané sans arythmie avec le statut métabolique "sain", la morphologie et l'activité mitochondriales normales. En revanche, les CM de 13 ans étaient légèrement arythmogènes et présentaient des déficiences bioénergétiques semblables à celles des adultes atteints de DMD. (3) Dans les CMs adultes DMD, les activités mitochondriales étaient atténuées de 45-48%, alors que l'activité des CMs de 7 ans était similaire à celle des CMs sains. (4) Dans les CMs DMD, mais pas dans les CMs de 7 ans, il y avait une diminution de 75% du taux de production d'ATP mitochondriale par rapport aux iPSC-CMs sains. **En résumé, les iPSC-CMs DMD présentent des déficiences bioénergétiques et métaboliques qui sont associées à des troubles du rythme correspondant au phénotype du patient, constituant ainsi de nouvelles cibles pour atténuer la cardiomyopathie chez les patients DMD.**

Avec cette étude il est abordé le thème de [la restauration in vivo de l'expression de la dystrophine chez les souris mdx à l'aide d'injections intra-musculaires et intra-artérielles de microsphères d'hydrogel porteuses d'oligonucléotides antisens de saut d'exon](#). Il fut précédemment montré le potentiel d'un support polymère à base d'hydrogel sous la forme de microsphères injectables de PEG-fibrinogène (PF) pour l'administration de 2'-O-méthyl phosphorothioate (2OMePs) AONs chimiquement modifiés. Les microsphères PF se sont avérées cytocompatibles et ont permis une libération prolongée des AONs pendant plusieurs semaines, entraînant une augmentation de l'absorption cellulaire dans les cellules de souris dystrophiques mdx. Ici, cette stratégie d'administration a été approfondie en examinant l'efficacité in vivo de cette approche. Les polyplexes 2OMePS/PEI chargés dans des microsphères PF ont été délivrés par des injections intramusculaires (IM) ou intra-fémorales (IF). Nous avons examiné les profils de biodégradation du transporteur, l'efficacité de l'absorption de l'AON, la restauration de la dystrophine et l'histopathologie musculaire. Les deux voies d'administration ont amélioré la restauration de la dystrophine et l'histopathologie des muscles des souris mdx. L'administration IF des microsphères a amélioré l'efficacité des

AONs 2OMePS par rapport à l'administration IM. Ceci a été démontré par un pourcentage plus élevé de saut d'exon et un pourcentage plus faible de fibres à noyau centré (CNF) trouvées dans les muscles colorés par H&E. **La restauration de l'expression de la dystrophine trouvée pour les traitements IM et IF a révélé un phénotype dystrophique réduit des muscles traités.** L'étude conclut que les microsphères PF injectables peuvent être utilisées comme système porteur pour améliorer les résultats thérapeutiques globaux de la thérapie basée sur le saut d'exon pour traiter la DMD.

Dans ce travail il s'agit [d'analyser l'exonération d'un élément nucléaire « long interspersed » intronique profond dans la dystrophie musculaire de Becker.](#) Il a déjà été réalisé un séquençage génomique à lecture longue du gène DMD entier chez un garçon atteint d'hypercréatine-kinase asymptomatique qui n'avait toujours pas été diagnostiqué après des tests génétiques standard, des études de la protéine dystrophine et de l'ARNm DMD, et un séquençage génomique à lecture courte du gène DMD entier. Il est ainsi identifié avec succès un nouveau SV pathogène dans l'intron 1 de la DMD par séquençage à lecture longue. **Le variant structurel (SV=structural variants) intronique profond consiste en un réarrangement d'insertion/de duplication en non-tandem de l'élément nucléaire intercalé long (LINE-1) provoquant une exonisation partielle du LINE-1, établissant un diagnostic génétique de dystrophie musculaire de Becker.** Cette étude élargit le spectre génétique des dystrophinopathies et souligne le rôle significatif des insertions LINE-1 pathogènes dans les maladies monogéniques.

L'article présenté ici [concerne l'activation de SIRT1 qui favorise le rescellement de la membrane via la cortactine.](#) Il a déjà été étudié les effets du resvératrol sur le rescellement des membranes. Il est ainsi fait la découverte que le resvératrol favorisait la réparation de la membrane dans les cellules C2C12 via l'activation de SIRT1. Pour élucider le mécanisme par lequel le resvératrol favorise la réparation de la membrane, nous nous sommes concentrés sur la réorganisation du cytosquelette, qui se produit dans la phase précoce de la réparation de la membrane. Le traitement au resvératrol a favorisé l'accumulation d'actine au niveau du site lésé. Il a également été examiné le rôle de la cortactine dans la réparation de la membrane. La cortactine s'est accumulée au niveau du site de la blessure, et son élimination a supprimé la cicatrisation de la membrane et la réorganisation du cytosquelette. De plus, SIRT1 a désacétylé la cortactine et a favorisé l'interaction entre la cortactine et la F-actine, augmentant ainsi probablement l'accumulation de la cortactine au niveau du site de la blessure. **Enfin, il a été effectué un test de réparation de la membrane en utilisant des myotubes à fibre unique provenant de souris témoins et de souris nourries au resvératrol, où le traitement oral au resvératrol a favorisé la réparation de la membrane ex vivo.** Ces résultats suggèrent que le resvératrol favorise la réparation de la membrane via l'axe SIRT1/cortactine.

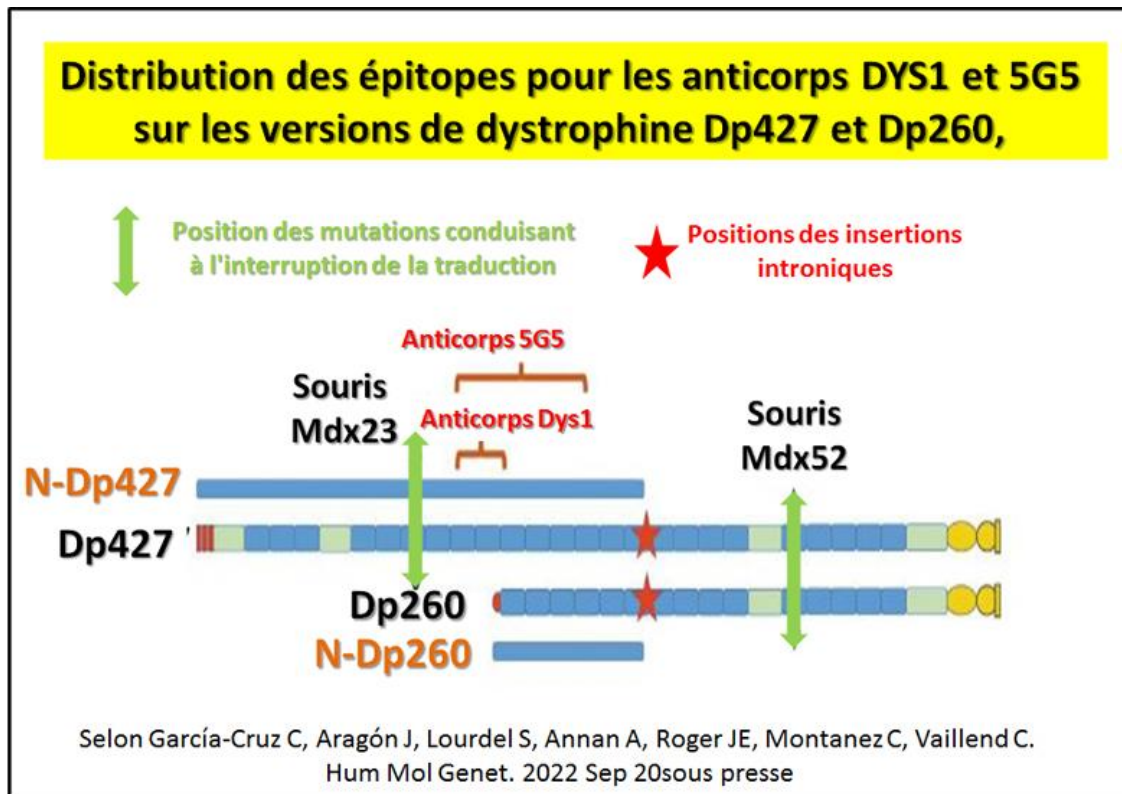
Dans ce travail on trouve [que l'inhibition pharmacologique de TRPC6 améliore la survie et la fonction musculaire chez les souris atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les mutations génétiques entraînant une perte de dystrophine sont à l'origine de la grave maladie musculaire connue sous le nom de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Malgré les efforts de réparation génétique, le traitement de la DMD reste largement palliatif. La perte de la dystrophine déstabilise la membrane sarcolemmale, ce qui a un impact sur les canaux

cationiques mécanosensibles et augmente l'entrée de calcium, ce qui favorise les lésions cellulaires et, finalement, le dysfonctionnement musculaire. Un canal putatif est le récepteur potentiel transitoire canonique 6 (TRPC6) dont nous avons montré qu'il contribue à des réponses anormales à la force et au stress calcique dans les cardiomyocytes de souris dépourvus de dystrophine et haplodéficients en utrophine mdx/utrn+/- (HET). Il est montré ici, chez la souris HET et la souris homozygote mdx/utrn-/- (DKO), dont la situation est beaucoup plus grave, que la délétion du gène TRPC6 ou son inhibition pharmacologique sélective (BI 749327) prolonge la survie de 2 à 3 fois, améliorant les défauts des muscles squelettiques et cardiaques et des os. Les voies génétiques réduites par le traitement au BI 749327 régulent principalement le métabolisme des graisses et la signalisation du TGFβ1. **Ces résultats soutiennent l'essai d'inhibiteurs de TRPC6 dans des essais sur l'homme pour d'autres maladies en tant que nouvelle thérapie de la DMD.**

Cette analyse concerne [la restauration de la dystrophine après le saut d'exon de la Dmd médié par le virus adéno-associé U7 est modulée par l'exercice musculaire dans le modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne D2-Mdx sévère](#). Dans cette étude, il est évalué si l'exercice volontaire avait un impact sur une approche de saut d'exon de la DMD et sur la physiologie musculaire dans un modèle murin de DMD sévère. Il a été injecté par voie intramusculaire un snRNA U7 du virus adéno-associé (AAV) qui visait à corriger le cadre de lecture de Dmd chez des souris D2-mdx, et elles ont couru volontairement dans une roue pendant 1 mois. Ces résultats suggèrent que la course volontaire n'a pas induit la régénération des fibres musculaires, si l'on considère le pourcentage de fibres centronucléées, l'expression de Myh3 et Myh4, ou la production de force maximale, et ne compromet donc pas une approche de thérapie génique. Avec l'AAV-U7 injecté juste avant le début de l'exercice, il est rapporté que la course à pied volontaire n'a pas eu d'impact sur le nombre de génomes viraux et l'expression de U7 et Dmd 1 mois après l'injection de l'AAV-U7, mais a réduit la quantité de dystrophine, passant de 80% à 65% de la surface de section transversale du muscle avec des fibres exprimant la dystrophine. **En conclusion, la course à pied volontaire n'a pas induit de dommages musculaires et n'a pas eu d'effet néfaste sur l'approche du saut d'exon par thérapie génique AAV dans un modèle murin sévère de DMD.** De plus, ces résultats suggèrent que l'exercice devrait être un élément supplémentaire à prendre en compte dans la conception et le design des futures approches thérapeutiques de la DMD.

Ici on rapporte que [la transcriptomique à noyau unique du muscle révèle une dynamique cellulaire intra-musculaire liée à la perte et au sauvetage de la dystrophine](#). Il y est développé une méthodologie pour isoler efficacement des noyaux individuels à partir de quantités infimes de muscle squelettique congelé, permettant le séquençage de noyaux uniques d'échantillons d'archives irremplaçables et de très petits échantillons. On applique cette méthode pour identifier la dynamique de l'expression des cellules et des gènes dans le muscle humain DMD et le muscle de souris mdx, en caractérisant les effets du sauvetage de la dystrophine par la thérapie de saut d'exon à une résolution de noyaux uniques. Les événements de saut d'exon 23 de la DMD sont directement observés et augmentés dans les myonucléus des souris traitées. Il est décrit un sauvetage partiel des myofibres de type IIa et IIx, l'expansion d'une population myéloïde de type MDSC, la récupération des macrophages

M2 réparateurs/remodelants et la répression des fibroblastes inflammatoires POSTN1 + en réponse au saut d'exon et à la restauration partielle de la dystrophine. **L'utilisation de cette méthode permet d'explorer les mécanismes cellulaires et transcriptomiques de la perte et de la réparation de la dystrophine dans un environnement musculaire intact.** Ces résultats initiaux serviront de base à nos futurs travaux visant à examiner plus directement les dystrophies musculaires et les voies de récupération putatives.



Cet article représente [une méta-analyse du transcriptome entier spécifique des tissus et des cellules du cerveau et de la rétine révèle une expression différentielle des complexes de la dystrophine et de nouvelles isoformes épissées de la dystrophine.](#) La présente étude fournit une première référence basée sur le RNA-Seq montrant l'expression différentielle tissu-spécifique et cellulaire des dystrophines, des variantes d'épissage et des DAP dans le cerveau et la rétine de la souris. Il est rapporté qu'un type de cellule peut exprimer plusieurs complexes de dystrophine, peut-être en raison de l'expression dans des sous-domaines cellulaires distincts et/ou des sous-populations, dont certains ont une expression différentielle à différents stades de maturation. Il est également identifié de nouveaux événements d'épissage en plus des événements courants de saut d'exon. Il s'agit notamment d'un nouvel exon au sein de l'intron 51 (E51b) dans le cadre des exons flanquants dans la rétine, ainsi que des inclusions de séquences introniques avec des codons stop conduisant à la présence de transcrits avec des exons 40 et/ou 41 allongés (E40e, E41e) dans la rétine et le cerveau. Des validations par PCR ont révélé que les nouveaux exons peuvent affecter plusieurs dystrophines. De plus, des expériences d'immunoblots utilisant une combinaison d'anticorps spécifiques et des souris déficientes en dystrophine ont révélé que les transcrits avec des codons stop sont traduits en protéines tronquées dépourvues de leur extrémité C-terminale,

que nous avons appelées N-Dp427 et N-Dp260. **Cette étude met donc au jour une série de nouvelles découvertes qui sous-tendent la neurobiologie complexe de la DMD.** Une illustration montre la traduction de transcrits de dystrophine contenant E40e et/ou E41e. Dans un diagramme représentant le plan expérimental avec des épitopes pour les anticorps DYS1 et 5G5 sur les versions de dystrophine Dp427 et Dp260, les positions des insertions introniques (étoile rouge), la taille attendue des dystrophines tronquées (indiquée en bleu) et la position des mutations conduisant à l'interruption de la traduction chez les souris mdx23 et mdx52 (flèche verte à double pointe).

Cette étude aborde le sujet [du comportement du complexe dystrophine-glycoprotéine dans le muscle sternocléidomastoïdien de babouins de haut et de bas rangs](#) : Un arrangement phylogénétique possible. Le sous-complexe sarcoglycane stabilise le sarcolemme pendant l'activité musculaire et joue un rôle dans la transduction de la force. Ce système protéique est également exprimé dans le muscle de primates non humains tels que les chimpanzés et les babouins, et son expression change en fonction du rang social. En effet, des données antérieures ont montré que toutes les fibres musculaires des muscles masséters et sternocléidomastoïdiens des chimpanzés et des babouins de haut rang expriment toujours des sarcoglycanes, tandis que les babouins de rang moyen et inférieur sont caractérisés par des fibres négatives pour le sous-complexe des sarcoglycanes. Compte tenu de ces informations, le but du présent travail était d'évaluer l'expression d'autres protéines telles que la laminine, le bêta-dystroglycane et la dystrophine dans le muscle sternocléidomastoïdien de babouins de haut et de bas rangs. Les échantillons ont été traités par immunohistochimie ; les résultats montrent que chez les babouins de haut rang, toutes les protéines testées étaient toujours exprimées alors que chez les babouins de bas rang, des fibres négatives pour les sarcoglycanes et le bêta dystroglycane ont été observées. **Aucune fibre négative pour la laminine et la dystrophine n'a été trouvée chez les babouins de rang inférieur, ce qui suggère que seules les protéines transmembranaires du complexe glycoprotéique de la dystrophine changent dans leur expression** et que cela pourrait être corrélé à un arrangement phylogénétique.

Une nouvelle étude porte sur [le remodelage du réseau myofibrillaire qui est un prédicteur cytosquelettique structurel de la faiblesse du muscle du diaphragme dans un modèle mdx \(mdx Cmah-/-\) fibrotique](#). Bien que la fibrose soit considérée comme le principal déterminant de la " faiblesse structurelle ", il a été démontré que le remodelage intracellulaire de la géométrie myofibrillaire en est un déterminant cellulaire majeur. Afin de disséquer leur contribution respective à la faiblesse musculaire, il a été évalué la biomécanique et l'architecture extra- et intracellulaire de muscles entiers et de fibres individuelles de l'extenseur des doigts (EDL) et du diaphragme. Malgré un contenu accru en collagène dans les deux muscles, la rigidité passive du diaphragme des souris mdx Cmah-/- était similaire à celle des souris wt (les muscles EDL étaient deux fois plus rigides). Les contraintes de torsion isométrique et tétanique étaient réduites de 50 % dans le diaphragme mdx Cmah-/- (15 % dans l'EDL). L'architecture myofibrillaire était sévèrement compromise dans les fibres uniques mdx Cmah-/- des deux types de muscles, mais de façon plus prononcée dans le diaphragme. **Ces résultats montrent que le génotype mdx Cmah-/- reproduit une fibrose**

semblable à celle de la DMD, mais qu'il n'est pas associé à des changements de la rigidité musculaire viscoélastique passive. De plus, les détriments de la force isométrique active sont compatibles avec le désarroi myofibrillaire prononcé du fond dystrophique.

Il est rapporté ici des [données nouvelles sur l'effet de l'uridine sur l'état des muscles squelettiques et le fonctionnement des mitochondries dans la dystrophie de Duchenne](#). Il est ainsi constaté que l'administration chronique d'uridine réduisait la fibrose dans les muscles squelettiques des souris mdx, mais qu'elle n'avait aucun effet sur l'intensité des cycles de dégradation/régénérescence et sur l'inflammation, la pseudohypertrophie et la force musculaire des animaux. L'analyse des micrographies TEM a montré que l'uridine n'avait également aucun effet sur l'altération de l'ultrastructure mitochondriale des muscles squelettiques des souris mdx. L'administration d'uridine a entraîné une augmentation de l'expression des gènes Drp1 et Parkine, ce qui pourrait indiquer une augmentation de l'intensité de la fission des organites et la normalisation de la mitophagie. L'uridine a eu peu d'effet sur le dysfonctionnement de l'OXPHOS dans les mitochondries des souris mdx, et de plus, il a été supprimé dans les mitochondries des animaux de type sauvage. Dans le même temps, l'uridine a rétabli le transport des ions potassium et réduit la production d'espèces réactives de l'oxygène ; cependant, cela n'a eu aucun effet sur la capacité de rétention du calcium altérée des mitochondries de souris mdx. **Les résultats obtenus démontrent que la dose d'uridine utilisée ne prévient que partiellement le dysfonctionnement mitochondrial dans les muscles squelettiques au cours de la dystrophie de Duchenne**, bien qu'elle atténue le développement des processus destructeurs dans les muscles squelettiques.

Cette analyse [concerne le développement du langage chez des garçons d'âge préscolaire atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les principaux résultats indiquent que la compréhension lexicale et syntaxique et la dénomination étaient normales chez 90% des garçons atteints de la maladie de Duchenne, tandis que l'articulation et la répétition de mots longs et la répétition de phrases présentaient fréquemment des résultats anormaux (80%). Des résultats anormaux ont également été trouvés dans les tests évaluant l'attention auditive sélective et soutenue. Les difficultés de langage étaient moins fréquentes chez les patients présentant des mutations n'impliquant pas les isoformes Dp140 et Dp71. Le profil des garçons atteints de la maladie de Duchenne était différent de celui observé dans les TSL sans troubles cognitifs. la conclusion est la suivante : **Les résultats de cette étude observationnelle transversale suggèrent que les capacités langagières précoces sont fréquemment anormales chez les garçons Duchenne d'âge préscolaire** et devraient être évaluées indépendamment de leur quotient neurodéveloppemental global.

Cette analyse indique [un dépistage néonatal de la dystrophie musculaire de Duchenne avec une détection précoce et un algorithme de diagnostic pour les femmes porteuses de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les variants pathogènes/probablement pathogènes (P/LP) du gène DMD, qui code pour la protéine dystrophine, provoquent la dystrophinopathie. On s'attend à ce que tous les mâles présentant une variante P/LP dans le gène DMD lié au chromosome X soient affectés. Deux à 20 % des hétérozygotes féminins présentant une variante P/LP développent des symptômes de dystrophinopathie allant d'une légère faiblesse musculaire à un handicap important similaire à celui de la dystrophie musculaire de Becker. Récemment, grâce à l'amélioration des thérapies et de la méthodologie

des tests, il existe des preuves plus solides en faveur du dépistage néonatal (NBS) de la DMD chez les hommes et les femmes, car les femmes peuvent également développer des symptômes. Une étude pilote consensuelle de dépistage de la DMD chez les nouveau-nés a été lancée dans l'État de New York (NYS) et menée de 2019 à 2021. **L'identification de femmes porteuses et la prise de conscience de l'incertitude subséquente des prestataires concernant le suivi au cours de l'étude pilote ont conduit au développement d'algorithmes pour le dépistage et le diagnostic des femmes porteuses**, incluant à la fois le NBS et les tests moléculaires en cascade des membres de la famille.

Cette [étude révèle la perte de l'expression de la dystrophine pleine longueur ce qui entraîne des anomalies cellulaires autonomes majeures dans les myoblastes en prolifération](#). En utilisant la transcriptomique, la modélisation métabolique à l'échelle du génome et des analyses fonctionnelles, il est démontré, pour la première fois, des anomalies convergentes dans les myoblastes dystrophiques primaires de la souris et de l'homme. Dans les myoblastes Dmdmdx dépourvus de dystrophine pleine longueur, l'expression de 170 gènes est significativement altérée. Myod1 et les gènes clés contrôlés par MyoD (Myog, Mymk, Mymx, régulateurs épigénétiques, interacteurs ECM, signalisation calcique et gènes de fibrose) étaient significativement régulés à la baisse. L'analyse ontologique des gènes a indiqué un enrichissement des gènes impliqués dans le développement et la fonction musculaires. Sur le plan fonctionnel, nous avons constaté une augmentation de la prolifération des myoblastes, une réduction de la chimiotaxie et une accélération de la différenciation, qui sont toutes essentielles à la myorégénération. Les défauts ont été causés par la perte d'expression de la dystrophine pleine longueur, car des altérations similaires et non exacerbées ont été observées dans les myoblastes Dmdmdx- β geo dépourvus de dystrophine. Des anomalies correspondantes ont été identifiées dans les myoblastes primaires humains DMD et dans une lignée de cellules musculaires de souris dystrophiques, ce qui confirme la nature interspèces et cellulaire-autonome de ces défauts. L'analyse métabolique à l'échelle du génome dans les myoblastes humains DMD a montré des altérations du taux de glycolyse/gluconéogenèse, du métabolisme des leucotriènes et de la bêta-oxydation mitochondriale de divers acides gras. **Ces résultats révèlent le continuum de la maladie : DMD défauts dans les cellules satellites, le dysfonctionnement des myoblastes affectant la régénération musculaire, ce qui est insuffisant pour contrecarrer la perte musculaire due à l'instabilité des myofibres**. Contrairement à la croyance établie, ces données démontrent que les anomalies de la DMD se produisent dans les myoblastes, faisant de ces cellules une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de cette maladie mortelle.

Selon ce travail [il existe un saut d'exon qui induit un sauvetage uniforme de la dystrophine avec une restauration dose-dépendante des biomarqueurs miRNA sériques et des propriétés biophysiques musculaires](#). Des souris mdx déficientes en dystrophine ont été traitées avec un PPMO (Pip9b2-PMO) conçu pour induire le saut de l'exon 23 de Dmd à des doses intraveineuses uniques et croissantes (3, 6 ou 12 mg/kg) et sacrifiées deux semaines plus tard. Le saut d'exon et la restauration de la protéine dystrophine ont été observés en fonction de la dose, la dystrophine étant uniformément distribuée au sarcolemme des myofibres corrigées à toutes les doses. Les biomarqueurs microARN sériques (c'est-à-dire miR-1a-3p, miR-133a-3p, miR-206-3p, miR-483-3p) et les niveaux de créatinine kinase ont été restaurés vers les

niveaux de type sauvage après le traitement de manière dose-dépendante. Tous les biomarqueurs étaient fortement anti-corrélés avec le niveau de saut d'exon et l'expression de la dystrophine. Le sauvetage de la dystrophine était également fortement corrélé positivement avec la rigidité musculaire (c'est-à-dire le module de Young) déterminée par un test de nanoindentation par microscopie à force atomique (AFM). **Ces données démontrent que le saut d'exon médié par la PPMO génère des myofibres avec une expression uniforme de la dystrophine et que les biomarqueurs microARN sériques et l'AFM musculaire ont une utilité potentielle en tant que biomarqueurs pharmacodynamiques du traitement de restauration de la dystrophine dans la DMD.**

Cette analyse [concerne le transport nucléaire et la localisation subcellulaire des isoformes Dp71 et Dp40 de la dystrophine dans la lignée cellulaire PC12](#). Les dystrophines les plus courtes, Dp71 et Dp40, sont transcrites à partir du gène DMD par un promoteur interne situé dans l'intron 62. Ces protéines sont le principal produit du gène DMD dans le système nerveux et ont été impliquées dans diverses fonctions liées à la différenciation et à la prolifération cellulaires ainsi que dans d'autres processus cellulaires. L'ARNm de la Dp71 subit un épissage alternatif qui donne lieu à différentes isoformes de la protéine Dp71. La localisation subcellulaire de certaines de ces isoformes dans la lignée cellulaire PC12 a été précédemment rapportée, et une distribution subcellulaire différentielle a été observée, ce qui suggère un rôle particulier pour chaque isoforme. Dans le but d'obtenir des informations sur leur fonction, cette étude a identifié les facteurs impliqués dans le transport nucléaire des isoformes Dp71 et Dp40 dans la lignée cellulaire PC12. Les cultures cellulaires ont été traitées avec des inhibiteurs spécifiques d'import/export nucléaire afin de déterminer les voies de transport des isoformes Dp71. **Les résultats ont montré que toutes les isoformes de Dp71 et Dp40 incluses dans l'analyse ont la capacité d'entrer dans le noyau cellulaire par l'importine α/β , et que la principale voie d'exportation nucléaire pour les isoformes de Dp71 passe par l'exportine CRM1, ce qui n'est pas le cas pour Dp40.**

Cette étude porte [sur les Perspectives relatives aux progrès de la prise en charge pharmacothérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). D'après l'avis d'expert il est conclu dans cette revue que : **En raison des effets secondaires associés à l'utilisation des corticostéroïdes, il est nécessaire de trouver de meilleures alternatives à la norme de soins.** Le coût excessif est un obstacle pour les patients qui reçoivent des médicaments dont l'efficacité n'a pas encore été établie. **D'autres thérapies ont le potentiel d'aider les patients atteints de DMD, bien que la plupart d'entre elles doivent attendre plusieurs années avant d'être approuvées** pour être utilisées par les patients.

On va trouver dans [cette revue une mise à jour du rôle du complexe glycoprotéique de la dystrophine dans la mécanotransduction des cellules musculaires](#). La rupture du lien entre la matrice extracellulaire (ECM= extracellular matrix) et le cytosquelette intracellulaire a un impact dévastateur sur l'homéostasie des cellules musculaires squelettiques, entraînant une série de dystrophies musculaires. En outre, la perte d'un complexe des protéines associées à la dystrophine (DGC= dystrophin-glycoprotein complex) fonction entraîne une cardiomyopathie dilatée progressive et un décès prématuré. La dystrophine fonctionne comme un ressort moléculaire et le DGC joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du sarcolemme. De

plus, les preuves s'accumulent, liant la DGC à la mécanosignalisation, bien que ce rôle soit encore moins bien compris. Cet article de synthèse vise à fournir une perspective actualisée sur la DGC et son rôle dans la mécanotransduction. Il y est d'abord discuté de la relation complexe entre la mécanique et la fonction des cellules musculaires, avant d'examiner les recherches récentes sur le rôle du complexe glycoprotéique de la dystrophine dans la mécanotransduction et le maintien de l'intégrité biomécanique des cellules musculaires. **Enfin, cette analyse passe en revue la littérature actuelle pour déterminer comment la signalisation de la DGC se croise avec les voies de signalisation mécanique afin de mettre en évidence les futurs points d'intervention potentiels**, notamment en ce qui concerne les cardiomyopathies. En particulier, la figure N°2 résume didactiquement l'état d'un muscle cardiaque normal et déficient en dystrophine.

Il est établi dans ce travail que [des dystrophines spécifiques s'associent sélectivement aux synapses inhibitrices et excitatrices du cervelet de la souris et leur perte modifie l'expression des purinocepteurs P2X7 et des médiateurs pro-inflammatoires](#). L'objectif de cette étude était d'examiner l'expression comparative de différentes dystrophines, ainsi que des récepteurs ionotropiques du glutamate et des P2RX7, dans les circuits cérébelleux connus pour exprimer différentes isoformes de dystrophine. L'immunoréactivité pour les produits génétiques DMD tronqués a été ciblée sur les dendrites distales des cellules de Purkinje (PC) adjacentes à, ou chevauchant, le signal pour les sous-unités des récepteurs GluA1, GluA4, GluN2A et GluD2. L'immunoréactivité de P2X7R était située dans les profils de la glie de Bergmann, adjacente à l'immunoréactivité de la PC-dystrophine. L'ablation de tous les produits génétiques de la DMD a coïncidé avec une diminution de l'expression de l'ARNm pour Gria2, Gria3 et Grin2a et une augmentation de l'immunoréactivité GluD2. **Enfin, les souris dépourvues de dystrophine ont présenté une diminution de l'expression de l'ARNm cérébral de P2rx7 et de plusieurs médiateurs inflammatoires**. Ces données suggèrent que les PCs ciblent différentes isoformes de dystrophine vers des populations de synapses distinctes sur le plan moléculaire et fonctionnel. Contrairement au muscle, la dystrophinopathie cérébrale entraîne l'affaiblissement du système immunitaire local.

Cette analyse [rapporte que l'utilisation d'un peptide pénétrant dans les cellules améliore la délivrance et l'efficacité des oligomères morpholino phosphorodiamidate chez les souris mdx](#). Les oligomères morpholino phosphorodiamidate (PMO) sont une plateforme d'ARN antisens qui est utilisée cliniquement chez les patients atteints de DMD pour faciliter le saut d'exon et la production d'une protéine dystrophine tronquée en interne, mais fonctionnelle. Les PMO conjugués à un peptide (PPMO) sont une plateforme de nouvelle génération dans laquelle un peptide pénétrant dans les cellules est conjugué au squelette du PMO, dans le but d'augmenter l'absorption cellulaire. Le RC-1001 est un PPMO qui contient un peptide exclusif pénétrant dans les cellules et qui cible la mutation Dmd chez les souris mdx. Il a été évalué chez les souris mdx pour le saut de l'exon 23, la production de dystrophine et l'efficacité fonctionnelle. Une dose unique de RC-1001 a augmenté le saut d'exon et les niveaux de protéine de dystrophine dans le muscle strié de manière dépendante de la dose et est associée à des améliorations de la fonction musculaire. Les niveaux de protéine dystrophine ont été durables

pendant 60 jours. Trois doses, chacune administrée à un mois d'intervalle, ont augmenté le saut d'exon à 99% dans les quadriceps et à 43% dans le cœur, avec des niveaux de protéine dystrophine à 39% et 9% du type sauvage, respectivement. **Ces résultats soutiennent le développement clinique des thérapies PPMO pour le traitement de la DMD.**

Cet article [donne des informations sur les miARN du cluster Dlk1-Dio3 régulent les fonctions mitochondriales dans le muscle dystrophique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il y est ainsi démontré que dans la DMD et d'autres dystrophies musculaires, un grand nombre de miARN groupés Dlk1-Dio3 (DD-miRNAs) sont régulés à la hausse de manière coordonnée dans les myofibres en régénération et dans le sérum. Pour caractériser l'effet biologique de cette dysrégulation, 14 DD-miRNAs ont été simultanément surexprimés in vivo dans le muscle de souris. L'analyse transcriptomique a révélé des changements très similaires entre le muscle surexprimant ectopiquement 14 DD-miRNAs et le diaphragme mdx, avec des DD-miRNAs naturellement régulés à la hausse. Parmi les voies couramment dérégulées, il est alors trouvé une répression du métabolisme mitochondrial, et de la phosphorylation oxydative (OxPhos) en particulier. Le knocking down des DD-miRNA dans les myotubes squelettiques dérivés des iPS a entraîné une augmentation des activités OxPhos. **Les données suggèrent que (1) les DD-miRNA sont des médiateurs importants des changements dystrophiques dans le muscle DMD, (2) le métabolisme mitochondrial et OxPhos en particulier sont ciblés dans la DMD par des DD-miRNA régulés de manière coordonnée.** Ces résultats permettent de mieux comprendre le mécanisme du dysfonctionnement mitochondrial dans la dystrophie musculaire.

Cette revue porte sur une mise à jour concernant [la thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Par conséquent, il est essentiel de recourir à des thérapies alternatives, comme les médicaments géniques, qui peuvent s'attaquer à la cause génétique de la maladie à la racine, notamment le transfert/implantation de gènes, le saut d'exon et l'édition de gènes. À l'heure actuelle, il est possible, grâce à la reprogrammation génétique, de concevoir des vecteurs AAV pour délivrer certains cargos thérapeutiques spécifiquement aux muscles ou à d'autres organes, indépendamment de leur sérotype. De même, il est possible de diriger la biogénèse des exosomes pour transporter des constituants d'édition de gènes ou certains cargos thérapeutiques vers des tissus ou des types de cellules spécifiques comme le cerveau et le muscle. Alors que les exosomes autologues sont immunologiquement inertes, il est possible de camoufler les capsides d'AAV, les nanoparticules d'or et de lipides pour échapper à la reconnaissance du système immunitaire. Dans **cette revue, il est mis en évidence les possibilités actuelles de thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne, connue jusqu'à présent comme une maladie génétique incurable.** Cet article fait partie du numéro thématique Thérapie génique des maladies génétiques rares.

Dans cette étude on trouve [de nouvelles données sur les dystrophines rétiniennes et la rétinopathie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les patients atteints de DMD peuvent également développer une rétinopathie proliférante, une cataracte, des anomalies de l'ERG, une altération de la sensibilité aux contrastes, des pertes de vision des couleurs et des seuils élevés de détection des éclairs pendant l'adaptation à l'obscurité. En fonction de la position de l'altération génétique dans le grand gène DMD, elle est associée à un manque de la protéine

dystrophine pleine longueur, voire à une perte supplémentaire d'une ou plusieurs autres dystrophines, qui sont normalement transcrites à partir de promoteurs internes dans la rétine et le cristallin. Au cours des dernières décennies, les propriétés des dystrophines ont été caractérisées chez des patients présentant différentes altérations génétiques et dans des modèles génétiques de souris atteints de DMD. Le modèle d'expression complexe des dystrophines dans les photorécepteurs, les cellules gliales de Müller et les astrocytes, influence probablement la transmission synaptique, l'équilibre ionique et l'intégrité vasculaire de la rétine. Cependant, la fonction spécifique de chaque dystrophine rétinienne reste largement inconnue. Cette revue décrit les connaissances actuelles sur l'expression des dystrophines, les propriétés moléculaires, structurales et physiologiques putatives des dystrophines rétiniennes, et les principales implications cliniques associées à la perte des dystrophines chez les patients atteints de DMD et les modèles murins. **Les données actuelles et les hypothèses de travail justifient de futures recherches sur les dystrophines rétiniennes afin d'accroître notre compréhension de la fonction de la dystrophine dans le système nerveux central en général** et de dévoiler de nouveaux mécanismes rétiniens et de nouvelles pistes thérapeutiques pour les maladies de la rétine.

Cet article indique [que l'inhibition pharmacologique de HDAC6 améliore les phénotypes musculaires chez les souris déficientes en dystrophine en régulant à la baisse le TGF- \$\beta\$ via l'acétylation de Smad3](#). Il a récemment été démontré que l'histone désacétylase 6 (HDAC6) cytoplasmique spécifique et non conventionnelle régule la distribution des récepteurs de l'acétylcholine et l'atrophie musculaire. Ce rapport indique ici que l'administration de la tubastatine A, un inhibiteur sélectif de la HDAC6, au modèle de souris mdx (dystrophie musculaire de Duchenne) augmente la force musculaire, améliore l'organisation des microtubules, de la jonction neuromusculaire et du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine, et réduit l'atrophie et la fibrose musculaires. De manière intéressante, il est ainsi constaté que les effets bénéfiques de l'inhibition de HDAC6 impliquent la régulation négative de la signalisation du facteur de croissance transformant bêta. **En augmentant l'acétylation de Smad3 dans le cytoplasme, l'inhibition de HDAC6 réduit la phosphorylation de Smad2/3, sa translocation nucléaire et son activité transcriptionnelle**. Ces résultats fournissent des preuves *in vivo* que Smad3 est une nouvelle cible de HDAC6 et impliquent HDAC6 comme une cible thérapeutique potentielle dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Cette étude rapporte comment [effectuer une correction de la DMD dans les cardiomyocytes humains dérivés d'iPSC par le saut d'exon induit par l'édition de bases](#). Une étude a précédemment montrée que l'édition des bases adénines (EBA) peut corriger efficacement une mutation ponctuelle non-sens dans un modèle de souris DMD. Ici, il est exploré la faisabilité du saut d'exon médié par l'édition de bases comme stratégie thérapeutique pour la DMD en utilisant des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines induites (hiPSC). Dans un premier temps il fut d'abord généré une lignée de hiPSCs DMD avec une large délétion couvrant les exon 48 à 54 ($\Delta E48-54$) en utilisant l'édition de gènes CRISPR-Cas9. L'expression de la dystrophine a été perturbée dans les cardiomyocytes dérivés des hiPSC DMD (iCMs), comme l'ont montré la RT-PCR, le western blot et la coloration par immunofluorescence. La transfection d'ABE et d'un ARN guide (ARNg) ciblant l'accepteur d'épissage a conduit à une conversion efficace de AG en GG (35,9 % \pm 5,7 %) et a permis le saut de l'exon 55. La conversion complète de AG en GG dans un seul clone a rétabli l'expression de la dystrophine (42,5 % \pm 11 % du type sauvage [WT]) dans les MCI de la DMD. De plus, il a été conçu des ARNg pour cibler les sites d'épissage des exons 6, 7, 8, 43,

44, 46 et 53 dans les points chauds de mutation et il fut démontré leur efficacité pour induire le saut d'exon dans les MCI. **Ces résultats soulignent la grande promesse du saut d'exon médié par l'EBA comme une approche thérapeutique prometteuse pour la DMD.**

Avec ce travail on possède de [nouvelles approches sur la thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Par conséquent, il apparaît essentiel de recourir à des thérapies alternatives, comme les médicaments géniques, qui peuvent s'attaquer à la cause génétique de la maladie à la racine, notamment le transfert/implantation de gènes, le saut d'exon et l'édition de gènes. À l'heure actuelle, il est possible, grâce à la reprogrammation génétique, de concevoir des vecteurs AAV pour délivrer certains cargos thérapeutiques spécifiquement aux muscles ou à d'autres organes, indépendamment de leur sérotype. De même, il est possible de diriger la biogénèse des exosomes pour transporter des constituants d'édition de gènes ou certains cargos thérapeutiques vers des tissus ou des types de cellules spécifiques comme le cerveau et le muscle. Alors que les exosomes autologues sont immunologiquement inertes, il est possible de camoufler les capsides d'AAV, les nanoparticules d'or et de lipides pour échapper à la reconnaissance du système immunitaire. **Dans cette revue, il est mis en évidence les possibilités actuelles de thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne, connue jusqu'à présent comme une maladie génétique incurable.** Cet article fait partie du numéro thématique Thérapie génique des maladies génétiques rares.

Cette étude porte sur [les dystrophines rétiniennes et la rétinopathie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les patients atteints de DMD peuvent également développer une rétinopathie proliférante, une cataracte, des anomalies de l'ERG, une altération de la sensibilité aux contrastes, des pertes de vision des couleurs et des seuils élevés de détection des éclairs pendant l'adaptation à l'obscurité. En fonction de la position de l'altération génétique dans le grand gène DMD, elle est associée à un manque de la protéine dystrophine pleine longueur, voire à une perte supplémentaire d'une ou plusieurs autres dystrophines, qui sont normalement transcrites à partir de promoteurs internes dans la rétine et le cristallin. Au cours des dernières décennies, les propriétés des dystrophines ont été caractérisées chez des patients présentant différentes altérations génétiques et dans des modèles génétiques de souris atteints de DMD. **Le modèle d'expression complexe des dystrophines dans les photorécepteurs, les cellules gliales de Müller et les astrocytes, influence probablement la transmission synaptique, l'équilibre ionique et l'intégrité vasculaire de la rétine.** Cependant, la fonction spécifique de chaque dystrophine rétinienne reste largement inconnue. Cette revue décrit les connaissances actuelles sur l'expression des dystrophines, les propriétés moléculaires, structurelles et physiologiques putatives des dystrophines rétiniennes, et les principales implications cliniques associées à la perte des dystrophines chez les patients atteints de DMD et les modèles murins. Les données actuelles et les hypothèses de travail justifient de futures recherches sur les dystrophines rétiniennes afin d'accroître notre compréhension de la fonction de la dystrophine dans le système nerveux central en général et de dévoiler de nouveaux mécanismes rétiniens et de nouvelles pistes thérapeutiques pour les maladies de la rétine.

Ce nouveau travail indique [que l'inhibition pharmacologique de HDAC6 améliore les phénotypes musculaires chez les souris déficientes en dystrophine en régulant à la baisse le TGF- \$\beta\$ via l'acétylation de Smad3](#). Il a récemment été démontré que l'histone désacétylase 6 (HDAC6) cytoplasmique spécifique et non conventionnelle régule la distribution des récepteurs de l'acétylcholine et l'atrophie musculaire. Nous rapportons ici que l'administration

de la tubastatine A, un inhibiteur sélectif de la HDAC6, au modèle de souris mdx (dystrophie musculaire de Duchenne) augmente la force musculaire, améliore l'organisation des microtubules, de la jonction neuromusculaire et du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine, et réduit l'atrophie et la fibrose musculaires. De manière intéressante, nous avons découvert que les effets bénéfiques de l'inhibition de HDAC6 impliquent la régulation négative de la signalisation du facteur de croissance transformant bêta. En augmentant l'acétylation de Smad3 dans le cytoplasme, l'inhibition de HDAC6 réduit la phosphorylation de Smad2/3, sa translocation nucléaire et son activité transcriptionnelle. **Ces résultats fournissent des preuves in vivo que Smad3 est une nouvelle cible de HDAC6 et impliquent HDAC6 comme une cible thérapeutique potentielle dans la dystrophie musculaire de Duchenne.**

Il s'agit dans ce travail d'une [étude sur la restauration du domaine myonucléaire de la dystrophine régit l'efficacité du traitement dans le muscle dystrophique](#). Ainsi comme , son organisation normale et spatiale reste mal comprise, cela va entraver l'interprétation de l'efficacité de sa restauration thérapeutique. En utilisant des souris rapporteuses femelles hétérozygotes pour la dystrophine marquée par fluorescence (DmdEGFP), cela permet de révéler ici que la distribution de la dystrophine est compartimentée de façon inattendue, étant limitée à des territoires sarcolemmaux définis par les myonucléaires et s'étendant sur ~80 µm, que l'on a appelés "unités sarcolemmales basales de dystrophine (BSDU)". Ces territoires étaient encore plus spécialisés aux jonctions myotendineuses, où les transcrits de Dmd et la protéine de dystrophine étaient enrichis. La correction au niveau du génome chez les souris atteintes de la dystrophie musculaire liée au chromosome X par édition du gène CRISPR/Cas9 a rétabli une mosaïque de domaines de dystrophine séparés, tandis que la correction de la Dmd au niveau du transcrit, après traitement avec des oligonucléotides antisens à base d'ADN tricyclique, a rétabli la dystrophine initialement aux jonctions avant de s'étendre le long de l'ensemble de la fibre - avec des niveaux ~2% suffisants pour modérer le processus dystrophique. **En conclusion il apparaît que la restauration généralisée de la dystrophine dans les fibres est probablement essentielle pour le succès thérapeutique de la DMD, peut-être surtout aux jonctions muscle-tendon.**

On va trouver dans [ce travail une évaluation de la thérapie génique systémique AAV-micro-dystrophine dans le modèle GRMD de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien que les modèles murins de DMD donnent un aperçu du potentiel d'une thérapie corrective, les données provenant de grands animaux génétiquement homologues, tels que le modèle de dystrophie musculaire du golden retriever (GRMD) déficient en dystrophine, peuvent être plus facilement transposées à l'homme. Afin d'évaluer la transposition clinique d'une construction de vecteur adéno-associé de sérotype 9 (AAV9)-microdystrophine (µDys5), il a été réalisé une étude en aveugle, contrôlée par placebo, dans laquelle 12 chiens atteints de dystrophie musculaire du golden retriever ont été répartis en quatre groupes de dose [contrôle, 1 × 10¹³ génomes de vecteur par kilogramme (vg/kg), 1 × 10¹⁴ vg/kg et 2 × 10¹⁴ vg/kg ; n = 3 chacun], traités par voie intraveineuse à l'âge de 3 mois avec une construction de microdystrophine canine à codon optimisé, rAAV9-CK8e-c-µDys5, et suivis pendant 90 jours après l'administration. Tous les chiens ont reçu de la prednisone (1 milligramme/kilogramme) pendant 5 semaines au total, du jour 7 au jour 28. Il a été observé des augmentations dose-dépendantes du nombre de copies du génome du vecteur tissulaire ; de la protéine µDys5 dans plusieurs muscles appendiculaires, le diaphragme et le cœur ; une amélioration fonctionnelle des muscles des membres et des muscles respiratoires ; et une réduction des lésions histopathologiques. Comme prévu, étant donné qu'une protéine de dystrophine tronquée a été

généree, les résultats des tests phénotypiques et les lésions histopathologiques ne se sont pas entièrement normalisés. **Toutes les administrations ont été bien tolérées et aucun événement indésirable n'a été observé.** Ces données suggèrent que l'AAV-microdystrophine administré par voie systémique peut être dosé en toute sécurité et pourrait apporter un bénéfice thérapeutique aux patients atteints de DMD.

Il est question dans [cette étude de l'entité NRF2 et de ses cibles dans la réparation et la régénération des muscles squelettiques.](#) **Avancées récentes :** Des avancées pertinentes ont été réalisées ces dernières années dans la compréhension des mécanismes par lesquels NRF2 régule les processus qui contribuent à une régénération musculaire efficace. À cette fin, les voies liées à la différenciation des cellules satellites musculaires, au stress oxydatif, au métabolisme mitochondrial, à l'inflammation, à la fibrose et à l'angiogenèse ont été étudiées. Le rôle régulateur de NRF2 dans la ferroptose des muscles squelettiques a également été suggéré. Des études animales ont montré que l'activation de la voie NRF2 peut arrêter ou inverser la pathologie du muscle squelettique, en particulier lorsque les mécanismes endogènes de défense contre le stress sont déséquilibrés. **Questions cruciales :** Malgré la reconnaissance croissante du NRF2 comme facteur régulant divers aspects de la régénération musculaire, l'impact mécanistique sur la pathologie musculaire dans divers modèles de lésions musculaires reste imprécis. **Orientations futures :** D'autres études sont nécessaires pour découvrir pleinement le rôle de NRF2 dans la régénération musculaire, tant dans des conditions physiologiques que pathologiques, et pour étudier les possibilités de développement de nouvelles modalités thérapeutiques.

Cet article porte sur [la signalisation par le complexe glycoprotéique de la dystrophine affecte le transcriptome dépendant du stress chez la drosophile.](#) Les déficiences du complexe glycoprotéique de la dystrophine humaine (DGC), qui relie la matrice extracellulaire au cytosquelette intracellulaire, sont à l'origine des dystrophies musculaires (DM), un groupe de troubles incurables associés à des anomalies hétérogènes des muscles, du cerveau et des yeux. Des facteurs de stress tels que la privation de nutriments et le vieillissement provoquent une fonte musculaire qui peut être exacerbée par une réduction du contenu de la GCR dans les membranes, dont l'intégrité est vitale pour la santé et la fonction musculaires. En outre, la GCR intervient dans de multiples voies de signalisation, ce qui démontre une fonction importante dans la régulation de l'expression génétique. Pour faire progresser le diagnostic des maladies et les stratégies de traitement, il faut s'efforcer de comprendre les voies génétiques qui sont perturbées par les mutations de la GDC. Ici, il sera utilisé un modèle de drosophile pour étudier les changements transcriptomiques dans les mutants de quatre composants de la DGC sous la température et le stress métabolique. Cela comporte l'identification des gènes dépendant de la DGC, des gènes dépendant du stress et des gènes dépendant de la DGC pour une réponse adéquate au stress, confirmant une nouvelle fonction de la DGC dans la signalisation de la réponse au stress. **Cette perspective apporte de nouvelles perspectives sur l'étiologie des symptômes de la DM, les orientations possibles de traitement et une meilleure compréhension de la signalisation et de la régulation de la GDC dans des conditions normales et de stress.**

Cette autre étude concerne [les thérapies biologiques et génétiques pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) **Domaines couverts :** L'objectif de cette revue est de fournir une introduction aux différentes modalités thérapeutiques actuellement étudiées, ainsi qu'une brève description de leurs progrès à ce jour et de leurs avantages et inconvénients relatifs pour le traitement de la DMD. Cette revue aborde la thérapie par saut d'exon, la

thérapie par microdystrophine, la thérapie par lecture du codon stop, l'édition de gènes par CRISPR, la thérapie cellulaire et la régulation de l'utrophine. Les thérapies secondaires traitant des symptômes non spécifiques de la DMD ont été exclues. **Avis d'experts :** Malgré le vaste potentiel que recèlent les options de thérapie de remplacement génique telles que la production de microdystrophine et l'up-régulation de l'utrophine, les risques de sécurité inhérents au vecteur d'administration du virus adéno-associé pourraient entraver la viabilité clinique de ces approches jusqu'à ce que de nouvelles améliorations puissent être apportées. **Parmi les thérapies spécifiques aux mutations, la thérapie par saut d'exon reste l'option la plus largement validée et explorée, et la thérapie cellulaire CAP-1002 pourrait s'avérer être une thérapie complémentaire appropriée pour répondre au besoin urgent de thérapies spécifiques au cœur.**

L'article suivant porte sur [la souris BMX \(Becker Muscular Dystrophy, liée au chromosome X\), qui modélise la dystrophie musculaire de Becker par délétion des exons 45-47 chez la dystrophine murine](#). Dans l'ensemble, les souris BMX présentent une faiblesse musculaire et un dysfonctionnement cardiaque significatifs par rapport aux souris de type sauvage (WT), malgré une amélioration substantielle de la pathologie par rapport aux souris mdx52 dépourvues de dystrophine. Les souris BMX présentent une altération de la fonction motrice dans la force de préhension (-39 %, $P < 0,0001$), l'accrochage d'un fil ($P = 0,0025$) et les tests de force in vivo et ex vivo. Chez les BMX âgés, l'échocardiographie révèle une diminution de la fonction cardiaque par une réduction du raccourcissement fractionnel (-25 %, $P = 0,0036$). De plus, le taux de CK sérique spécifique au muscle est multiplié par plus de 60 ($P < 0,0001$), ce qui indique une augmentation des dommages musculaires. Sur le plan histologique, les muscles BMX présentent une variabilité accrue de la taille des myofibrilles (diamètre minimal de Feret : $P = 0,0017$) et des noyaux centraux indiquant une dégénérescence/régénération ($P < 0,0001$). Les muscles BMX présentent également une pathologie dystrophique ; cependant, les niveaux des paramètres suivants sont modérés par rapport au mdx52 : foyers inflammatoires/nécrotiques ($P < 0,0001$), dépôt de collagène (+1,4 fois, $P = 0,0217$) et dommages sarcolemmaux mesurés par les IgM intracellulaires ($P = 0,0878$). Comme les patients atteints de DMB, les muscles BMX présentent des niveaux de protéines de dystrophine réduits (~20-50% de la WT), alors que les niveaux de transcription de la *Dmd* sont inchangés. Au niveau moléculaire, les muscles BMX expriment des niveaux accrus de gènes inflammatoires, de miRNA inflammatoires et de gènes de fibrose. Les conclusions de ce travail sont : **La souris BMX récapitule les phénotypes de la maladie de la DMO avec des déficits histologiques, moléculaires et fonctionnels.** Il est important de noter qu'elle **peut renseigner à la fois sur la pathologie de la DMD (Duchenne Muscular Dystrophy) et sur les thérapies de restauration de la dystrophine dans la DMD.** Ce nouveau modèle permettra une caractérisation plus poussée de la progression de la maladie de la DMD, l'identification de biomarqueurs, l'identification de cibles thérapeutiques et de nouvelles études précliniques de médicaments visant à développer des thérapies pour les patients atteints de DMD.

Il est question dans ce travail de [la génération de lignées de cellules souches pluripotentes induites humaines avec polymorphisme du promoteur HMOX1 et délétion de l'exon 50 du gène DMD par CRISPR/Cas9](#). Le polymorphisme du promoteur de HMOX1 peut refléter une activité différente de l'hème oxygénase-1 (HO-1) qui peut être critique pour la progression de la DMD. Il a été généré ici des lignées de cellules souches pluripotentes humaines induites (hiPSC) à partir de cellules

mononucléaires du sang périphérique provenant de donneurs sains, avec différentes variantes du promoteur HMOX1 (répétitions GT), et modifiées par délétion de l'exon 50 du gène DMD par CRISPR/Cas9. **Ce modèle in vitro pourrait contribuer à la compréhension moléculaire de la DMD et vérifier la valeur pronostique du polymorphisme du promoteur HMOX1.**

En 2023, cette analyse concerne [la perte de force induite par une contraction excentrique dans un muscle déficient en dystrophine](#) : **Préparations, protocoles et mécanismes.** L'absence de dystrophine hypersensibilise les muscles squelettiques des vertébrés inférieurs et supérieurs à la perte de force induite par la contraction excentrique (CCE). La perte de force peut s'accompagner d'altérations transitoires et réversibles de l'excitabilité et de la perturbation sarcolemmales, d'un dysfonctionnement des triades et d'aberrations dans la cinétique du calcium et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Le degré de perte de force induite par l'ECC semble toutefois dépendre de plusieurs facteurs extrinsèques et intrinsèques tels que le modèle vertébré, la préparation du muscle squelettique (in vivo, in situ ou ex vivo), la hiérarchie du muscle squelettique (fibre unique ou muscle entier, perméabilisé ou intact), la production de force, la ramification des fibres, l'âge et le bagage génétique, entre autres. Des résultats cohérents entre les groupes de recherche montrent que le muscle «fast(er)-twitch » déficient en dystrophine est hypersensible aux CCE par rapport au muscle sauvage, mais comme les préparations sont très variables et que la sensibilité aux CCE est utilisée de manière répétée pour déterminer l'efficacité de nombreux traitements précliniques, il est essentiel d'évaluer l'impact des préparations du muscle squelettique sur la sensibilité à la perte de force induite par les CCE dans le muscle squelettique déficient en dystrophine. **Il est ainsi examiné et discuté ici les variations des préparations de muscles squelettiques afin d'évaluer les facteurs responsables des variations et des divergences entre les groupes de recherche.** Cette analyse souligne également que la déficience en dystrophine, ou la perte du complexe dystrophine-glycoprotéine dans le muscle squelettique, n'est pas une condition préalable à la perte de force accélérée induite par les CECs (contractions excentriques).

Il est question dans cet article de la notion [de localisation moléculaire et rétention de copolymères stabilisateurs des membranes musculaires par imagerie optique non invasive in vivo.](#) Le Poloxamer 188 (P188), stabilisateur de membrane de première classe, a été démontré comme conférant une protection membranaire dans un large éventail de conditions cliniques ; cependant, des éléments de la distribution systémique et de la localisation du P188 au niveau des organes, des tissus et des fibres musculaires in vivo n'ont pas encore été élucidés. Ici il est utilisé l'imagerie de fluorescence non invasive pour visualiser et suivre directement la distribution et la localisation de la P188 au niveau des organes, des tissus et des fibres musculaires directement et de suivre la distribution et la localisation de la P188 in vivo. Les résultats ont démontré que la sonde Alx647 n'a pas modifié les propriétés fondamentales de la P188. Et cela n'a pas altéré les propriétés fondamentales de la P188 pour protéger les membranes biologiques. La cinétique de distribution chez les souris mdx a démontré que l'Alx647 ne s'est pas interfacé avec les membranes musculaires et que sa cinétique d'élimination était rapide. et que sa cinétique de clairance était rapide. En revanche, la cinétique de distribution du P188-Alx647 était significativement plus lente, indiquant un effet spectaculaire de dépôt et de rétention de la P188. Les résultats présentés ont également démontré la rétention significative de P188-Alx647 dans le muscle squelettique des souris mdx, montrant un effet de génotype et un effet significatif du génotype avec un signal de fluorescence plus élevé dans les muscles mdx par rapport aux souris BL10. **L'imagerie optique à haute résolution a fourni des preuves directes de la présence de P188 autour du sarcolemme des**

muscles squelettiques. et cardiaques. Pris en compte ensemble, ces résultats fournissent des preuves directes de l'orientation et de la et de la rétention des copolymères synthétiques dans les muscles striés. et la rétention de copolymères synthétiques dans les muscles striés, facilitant ainsi l'association copolymère-membrane dans le cas d'un muscle en bonne santé aussi bien que dans le cas d'un muscle malade.

Cette analyse concerne [la quantification par résonance magnétique de l'infiltration lipidique des muscles squelettiques dans un modèle murin humanisé de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#)

Ayant récemment documenté une perte musculaire sévère et un dépôt de graisse dans deux modèles précliniques de dystrophie musculaire (souris Dysferline-null et mdx) par délétion du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) sans et avec supplémentation par un régime occidental riche en cholestérol et en triglycérides, il a été recherché à déterminer si l'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique (IRM et SRM, respectivement) pouvaient être utilisées pour détecter, caractériser et comparer le dépôt lipidique chez les souris mdx-ApoE knockout et mdx en fonction du régime alimentaire. L'IRM a révélé que les souris mdx et mdx-ApoE présentaient des constantes de temps de relaxation des protons (T2) élevées dans leurs membres postérieurs inférieurs, quel que soit le régime alimentaire, ce qui indique des lésions musculaires chroniques et un dépôt de tissu adipeux. Les souris mdx-ApoE soumises à un régime occidental (mdx-ApoEW) présentaient une infiltration de tissu adipeux plus importante dans le compartiment postérieur du membre postérieur par rapport aux autres groupes, comme l'a révélé l'IRM/SRM. La rotation à angle magique haute résolution a confirmé un dépôt lipidique élevé dans les compartiments postérieurs des souris mdx-ApoEW in vivo et ex vivo, respectivement. **En conclusion, le modèle mdx-ApoEW récapitule certains des dépôts extrêmes de tissu adipeux observés cliniquement dans le muscle de la DMD mais généralement absents chez les souris mdx.** Ce modèle préclinique contribuera à faciliter le développement de nouvelles modalités d'imagerie directement liées au contraste d'image généré par la DMD, et aidera à affiner les biomarqueurs basés sur la RM et leur relation avec la structure des tissus et la progression de la maladie.

Cette étude porte sur [une évaluation longitudinale de la créatine kinase, du rapport créatine/créatinine et de la myostatine en tant que biomarqueurs de suivi dans la dystrophie musculaire de Becker.](#) Il est ainsi mesuré quantitativement la créatine kinase (CK) à l'aide de la méthode de référence de la Fédération internationale de chimie clinique, le rapport créatine/créatinine (Cr/Crn) par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem et la myostatine par ELISA dans le sérum et évalué la performance fonctionnelle à l'aide du North Star Ambulatory Assessment (NSAA), de la vitesse de course sur 10 mètres (TMRv), du test de marche de 6 minutes (6MWT) et de la capacité vitale forcée dans une étude prospective d'histoire naturelle de 4 ans. Les niveaux de dystrophine ont été quantifiés dans le muscle tibialis anterior en utilisant un dosage immunologique Western capillaire. La corrélation entre les biomarqueurs, l'âge, la performance fonctionnelle, la variation annuelle moyenne et la prédiction de la performance fonctionnelle simultanée a été analysée à l'aide de modèles mixtes linéaires. Les résultats sont les suivants: Trente-quatre patients avec 106 visites ont été inclus. Huit patients étaient non ambulants au départ. Le Cr/Crn et la myostatine étaient hautement spécifiques aux patients (coefficient de corrélation intraclasse pour les deux = 0,960). Le Cr/Crn était fortement corrélé négativement, tandis que la myostatine était fortement corrélée positivement avec le NSAA, le TMRv et le 6MWT (rho du Cr/Crn = -0,869 à -0,801 et rho de la myostatine = 0,792 à 0,842, tous $p < 0,001$). Le CK a montré une association négative avec l'âge ($p = 0,0002$) mais n'était pas associé à la performance des patients. La

Cr/Crn et la myostatine étaient modérément corrélées avec la variation annuelle moyenne du TM6 ($\rho = -0,532$ et $0,555$, $p = 0,02$). Les niveaux de dystrophine n'ont pas été corrélés avec les biomarqueurs sélectionnés ni avec la performance. Le Cr/Crn, la myostatine et l'âge pouvaient expliquer jusqu'à 75 % de la variance de la performance fonctionnelle simultanée du NSAA, du TMRv et du 6MWT. En discussion il est rapporté que : **Le Cr/Crn et la myostatine pourraient potentiellement servir de biomarqueurs de surveillance de la DMO, car un Cr/Crn plus élevé et une myostatine plus faible étaient associés à une performance motrice plus faible et prédictifs de la performance fonctionnelle concomitante** lorsqu'ils étaient combinés à l'âge. De futures études sont nécessaires pour déterminer plus précisément le contexte d'utilisation de ces biomarqueurs.

Cette analyse concerne une [approche de séquençage de nouvelle génération pour le diagnostic moléculaire de patients iraniens atteints de dystrophie musculaire de Duchenne/Becker : Plusieurs nouveaux variants identifiés](#). Il n'existe aucun traitement efficace pour la DMD/BMD. Actuellement, le diagnostic génétique sert de base aux traitements par thérapie génique. Dans cette étude, une investigation moléculaire complète a été menée. Les sujets chez qui on a diagnostiqué la DMD/BMD ont d'abord été examinés à l'aide de la technologie d'amplification multiplex par sonde dépendante de la ligature (MLPA). Les résultats négatifs de la MLPA ont été analysés plus en détail en utilisant la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS). La MLPA a détecté 201 délétions (65,9 %) et 20 duplications (6,6 %) le long du gène de la dystrophine chez les 305 patients iraniens examinés. La délétion de l'exon 52 dans le sous-groupe de patients ayant un saut de gène possible était associée à un âge d'apparition plus précoce et à un phénotype plus sévère. **Vingt et une des petites mutations trouvées chez 58 patients négatifs à la MLPA étaient nouvelles**. Les variantes les plus répandues étaient des variantes non-sens (46,5 %), des variantes de décalage de cadre (31 %), des variantes d'épissage (6,9 %), des variantes faux-sens (10,4 %) et des mutations synonymes (5,1 %). Nos résultats démontrent que la MLPA et la NGS peuvent être des outils de diagnostic efficaces pour les très jeunes patients présentant une délétion d'un seul exon.

Cette approche concerne [le purinocepteur P2X7 dans la pathogenèse et le traitement des dystrophino- et sarcoglycanopathies](#). La restauration de la dystrophine ou des sarcoglycanes manquants par des approches génétiques est compliquée par les inconvénients des médicaments personnalisés et des réponses immunitaires contre les protéines réexprimées. Ainsi, le ciblage des mécanismes pathologiques en aval de la protéine mutante présente un fort potentiel de traduction. Les lésions musculaires aiguës provoquent la libération de grandes quantités d'ATP, qui activent les purinocepteurs P2X7, entraînant une inflammation qui élimine les tissus morts et déclenche la régénération. Cependant, dans les muscles dystrophiques, la perte de l'activité ecto-ATPase de l' α -sarcoglycane augmente encore les niveaux d'ATP extracellulaire (eATP), exacerbant la pathologie. De plus, la régulation positive apparemment compensatoire de P2X7 dans les cellules musculaires dystrophiques, combinée à un niveau élevé d'eATP, entraîne des dommages supplémentaires. **En conséquence, le blocage de P2X7 a atténué les lésions dystrophiques dans des modèles murins de dystrophinopathie et de sarcoglycanopathie**. Les bloqueurs P2X7 existants pourraient être réutilisés pour le traitement de ces maladies très débilitantes.

Il apparaît dans cette étude [l'existence d'un variant manquant de la dystrophine \(DMD\) chez les chats atteints de dystrophie musculaire de type Becker](#). Ce travail caractérise les aspects cliniques, histopathologiques et de génétique moléculaire d'une famille de chats croisés Maine Coon atteints de dystrophie musculaire cliniquement légère et lentement progressive. Deux jeunes chats adultes

mâles de la portée présentait une démarche anormale et une hypertrophie musculaire avec macroglossie. Les activités sériques de la créatine kinase étaient fortement augmentées. À l'histopathologie, les muscles squelettiques dystrophiques présentait des modifications structurales marquées, notamment des fibres musculaires atrophiques, hypertrophiques et nécrotiques. L'immunohistochimie a montré une expression irrégulièrement réduite de la dystrophine, mais la coloration d'autres protéines musculaires telles que les β - et γ -sarcoglycanes ainsi que la desmine était également diminuée. Le séquençage du génome entier d'un chat affecté et le génotypage de la portée ont révélé que les deux chats étaient mutants hémizygotés au niveau d'un seul variant faux-sens DMD (c.4186C>T). Aucune autre variante modifiant les protéines dans les gènes candidats de la dystrophie musculaire n'a été détectée. En outre, un mâle cliniquement sain de la portée était hémizygoté de type sauvage, tandis que la reine et une femelle de la portée étaient cliniquement saines, mais hétérozygotes. L'échange d'acides aminés prédit (p.His1396Tyr) réside dans un domaine spectrine de la tige centrale conservée de la dystrophine. **Divers programmes de modélisation des protéines n'ont pas prédit de perturbation majeure de la protéine dystrophine par cette substitution, mais la charge altérée de la région peut encore affecter la fonction de la protéine.** Cette étude représente la première corrélation entre le génotype et le phénotype du déficit en dystrophine de type Becker chez les animaux de compagnie.

Cet article indique [l'existence de vésicules extracellulaires lyophilisées provenant de cellules souches dérivées de l'adipose augmentent la reperfusion musculaire mais dégradent les protéines structurales du muscle dans un modèle murin de lésion par ischémie et reperfusion du membre postérieur](#). Les vésicules extracellulaires (VE) dérivées de cellules souches peuvent représenter une ressource thérapeutique pour prévenir les dommages tissulaires associés aux lésions d'ischémie et de reperfusion. Il a été testé ici l'hypothèse selon laquelle les vésicules extracellulaires lyophilisées dérivées de cellules souches adipeuses pourraient servir de modalité de traitement "prête à l'emploi" des lésions I/R dans un modèle d'ischémie du membre postérieur de la souris. Une ischémie a été provoquée pendant 90 minutes à l'aide d'un garrot à élastique et des vésicules extracellulaires (0, 50 ou 100 μ g) ont été administrées par injection dans la veine caudale immédiatement avant la reperfusion. La perfusion a été mesurée avant, pendant et après l'ischémie par imagerie Doppler laser. Le sérum et les tissus ont été prélevés 24 heures après la reperfusion. La protéomique basée sur la spectrométrie de masse (MS) a été utilisée pour caractériser la cargaison de VE et les protéines du membre postérieur ischémique et non ischémique. Les cytokines inflammatoires ont été mesurées dans le muscle et le sérum à l'aide d'une matrice multiplex. **Les résultats indiquent que les VE augmentent de manière significative la reperfusion et l'expression du facteur anti-inflammatoire annexine a1 dans le muscle squelettique ; cependant, la reperfusion accrue était également associée à une diminution marquée des protéines structurales musculaires telles que la dystrophine, la plectine et l'obscurine.** Les cytokines inflammatoires circulantes TNF-alpha et IL-6 ont augmenté avec le traitement par EV, et le TNF-alpha sérique a montré une corrélation significative et positive avec le niveau de reperfusion. Ces résultats suggèrent que, si les VE peuvent améliorer la reperfusion, l'augmentation de la reperfusion peut avoir un impact négatif sur le tissu musculaire et éventuellement sur des organes éloignés. D'autres approches, telles que le ciblage de la perméabilité mitochondriale, pourraient être plus efficaces pour atténuer les lésions I/R.

L'étude rapporte [que la titine urinaire est à considérer comme nouveau biomarqueur de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des données antérieures ont montré que la titine, une protéine des cellules musculaires, est augmentée dans l'urine des patients atteints de DMD, ce qui suggère

son utilité en tant que biomarqueur de la DMD. Ici, Il est démontré que l'élévation de la titine dans l'urine est directement associée à l'absence de réponse de la dystrophine et de la titine urinaire au traitement médicamenteux. Il a été réalisé une étude d'intervention médicamenteuse en utilisant des souris mdx, un modèle de souris DMD. Il est montré que les souris mdx, qui sont dépourvues de dystrophine en raison d'une mutation dans l'exon 23 du gène Dmd, présentent une titine urinaire élevée. **Le traitement avec un capteur d'exon qui cible l'exon 23 a permis de rétablir le niveau de dystrophine musculaire et de diminuer considérablement la titine urinaire chez les souris mdx, ce qui est en corrélation avec l'expression de la dystrophine.** Il est également démontré que les niveaux de titine étaient significativement augmentés dans l'urine des patients atteints de DMD. Cela suggère qu'un niveau élevé de titine urinaire pourrait être une caractéristique de la DMD et un marqueur pharmacodynamique utile pour les thérapies visant à restaurer les niveaux de dystrophine.

Une nouvelle étude présente [un traitement réussi d'une lésion myocardique aiguë de la dystrophie musculaire de Duchenne avec des stéroïdes](#) . Présentation de cas : Un enfant de 9 ans atteint de DMD a été admis au service des urgences pour une douleur thoracique aiguë. Son électrocardiogramme (ECG) a révélé un sus-décalage inférieur du segment ST et le taux de troponine T sérique était élevé. L'échocardiographie transthoracique (ETT) a montré une hypokinésie inféro-latérale et antéro-latérale avec une fonction ventriculaire gauche déprimée. Une angiographie coronarienne par tomодensitométrie sous contrôle ECG a exclu un syndrome coronarien aigu. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque a révélé un rehaussement tardif au gadolinium de la paroi basale à la paroi latérale inférieure moyenne du ventricule gauche et une hyperintensité correspondante sur l'imagerie pondérée en T2, compatible avec une myocardite aiguë. **Un diagnostic de lésion myocardique aiguë associée à la DMD a été posé. Il a été traité par un traitement anticongestif et 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone par voie orale.** La douleur thoracique a disparu le lendemain et le sus-décalage du segment ST est revenu à la normale le troisième jour. La troponine T a diminué à la sixième heure du traitement par méthylprednisolone orale. L'ETT du cinquième jour a révélé une amélioration de la fonction ventriculaire gauche.

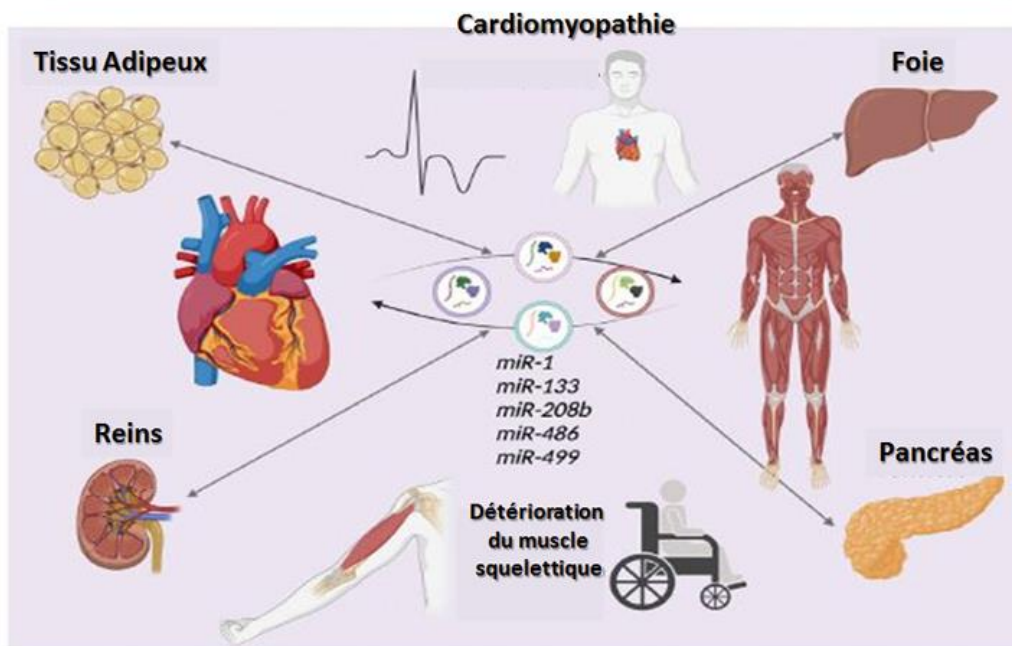
Il est question ici [d'un traitement durant Six semaines de N-acétylcystéine antioxydante dans l'eau potable qui va diminuer la ramification pathologique des fibres dans le muscle squelettique à contraction rapide dystrophique de la souris MDX](#). L'ensemble des méthodes figurent ci-dessous : Le poids des animaux et leur consommation d'eau ont été enregistrés pendant les six semaines où 2 % de NAC ont été ajoutés à l'eau de boisson. Après le traitement NAC, les animaux ont été euthanasiés et les muscles EDL disséqués et placés dans un bain d'organes où le muscle a été attaché à un transducteur de force pour mesurer les propriétés contractiles et la susceptibilité à la perte de force des contractions excentriques. Une fois les mesures contractiles effectuées, le muscle EDL a été épongé et pesé. Afin d'évaluer le degré de ramification des fibres pathologiques, les muscles EDL mdx ont été traités à la collagénase pour libérer les fibres individuelles. Pour le comptage et l'analyse morphologique, les fibres individuelles des muscles squelettiques EDL mdx ont été observées à fort grossissement sur un microscope inversé. Les résultats sont : Au cours de la phase de traitement de six semaines, la NAC a réduit le gain de poids corporel chez les souris mdx âgées de trois à neuf semaines et les souris témoins sans affecter la prise de liquide. **Le traitement à la NAC a également réduit de manière significative la masse musculaire de l'EDL des souris mdx ainsi que la ramification et la division anormales des fibres.** En discussion il est proposé que le traitement chronique à la NAC réduise la réponse inflammatoire et les cycles dégénératifs dans les muscles EDL

dystrophiques mdx, ce qui entraîne une réduction du nombre de fibres ramifiées complexes qui seraient responsables de l'hypertrophie des muscles EDL dystrophiques.

Cette étude rapporte [l'analyse du phénotype du muscle squelettique du modèle canin DE50-MD de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les méthodes utilisées sont : Les muscles du Vastus lateralis ont été biopsiés à partir d'une grande cohorte de chiens DE50-MD et de compagnons mâles sains à intervalles de 3 mois (3-18 mois) pour une analyse longitudinale, avec plusieurs muscles prélevés post-mortem pour évaluer les changements à l'échelle du corps. La pathologie a été caractérisée quantitativement à l'aide de l'histologie et de la mesure de l'expression génétique afin de déterminer la puissance statistique et la taille des échantillons appropriés pour les travaux futurs. Les résultats montrent que: Les muscles squelettiques de la DE50-MD présentent une dégénérescence/régénération, une fibrose, une atrophie et une inflammation généralisées. Les changements dégénératifs/inflammatoires atteignent leur maximum au cours de la première année de vie, tandis que le remodelage fibrotique semble plus progressif. La pathologie est similaire dans la plupart des muscles squelettiques, mais dans le diaphragme, la fibrose est plus importante, associée à une division des fibres et à une hypertrophie pathologique. La coloration au rouge Picrosirius et la phosphatase acide représentent des biomarqueurs histologiques quantitatifs utiles pour la fibrose et l'inflammation respectivement, tandis que la qPCR peut être utilisée pour mesurer la régénération (MYH3, MYH8), la fibrose (COL1A1), l'inflammation (SPP1), et la stabilité des transcrits DE50-MD dp427. En conclusion : **Le chien DE50-MD est un modèle précieux de DMD, avec des caractéristiques pathologiques similaires aux jeunes patients humains ambulants.** La taille de l'échantillon et les calculs de puissance montrent que notre panel de biomarqueurs musculaires a une forte valeur préclinique, capable de détecter des améliorations thérapeutiques de l'ordre de 25%, en utilisant des essais avec seulement six animaux par groupe.

Il est ici [analysé comment DOCK3 régule la régénération normale des muscles squelettiques et le métabolisme du glucose](#). DOCK (dedicator of cytokinesis) est une famille de 11 membres de facteurs d'échange de nucléotides de guanine (GEF) typiques exprimés dans le cerveau, la moelle épinière et les muscles squelettiques. Plusieurs protéines DOCK ont été impliquées dans le maintien de plusieurs processus myogéniques tels que la fusion. Il a été précédemment identifié DOCK3 comme étant fortement régulée à la hausse dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), spécifiquement dans les muscles squelettiques des patients DMD et des souris dystrophiques. Les souris KO ubiquitaires de Dock3 sur un fond déficient en dystrophine ont exacerbé les phénotypes musculaires squelettiques et cardiaques. Il est alors généré des souris knockout conditionnelles Dock3 pour les muscles squelettiques (Dock3 mKO) afin de caractériser le rôle de la protéine DOCK3 exclusivement dans la lignée musculaire adulte. Les souris Dock3 mKO présentaient une hyperglycémie significative et une augmentation de la masse grasse, indiquant un rôle métabolique dans le maintien de la santé du muscle squelettique. Les souris Dock3 mKO présentaient une architecture musculaire altérée, une activité locomotrice réduite, une régénération des myofibres altérée et un dysfonctionnement métabolique. **Ainsi on va identifier une nouvelle interaction entre DOCK3 et SORBS1 par le biais du domaine C-terminal de DOCK3, qui pourrait expliquer son dérèglement métabolique.** Ensemble, ces résultats démontrent un rôle essentiel de DOCK3 dans le muscle squelettique, indépendant de la fonction de DOCK3 dans les lignées neuronales.

Échange de microARN (miARN), soit régulés à la baisse, soit régulés à la hausse chez les patients jeunes et âgés atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).



Selon Yedigaryan L, Sampaolesi M. Front Physiol. 2023 Feb 14; sous presse.

Dans cet article il est question [des vésicules extracellulaires et de la pathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Entités décrites comme potentielles responsables de la progression de la pathologie DMD.** La DMD est le résultat de mutations du gène de la dystrophine, entraînant une dégradation progressive des fibres musculaires et une faiblesse. Bien que la pathologie de la DMD soit étudiée depuis de nombreuses années, certains aspects de la pathogenèse et de la progression de la maladie n'ont pas encore été explorés en profondeur. Le problème sous-jacent est que le développement de nouvelles thérapies efficaces est bloqué. Il devient de plus en plus évident que les vésicules extracellulaires (VE) peuvent contribuer à la pathologie de la DMD. Les VE sont des vésicules sécrétées par les cellules qui exercent une multitude d'effets par l'intermédiaire de leur cargaison de lipides, de protéines et d'ARN. La cargaison des VE (en particulier les microARN) est également considérée comme un bon biomarqueur pour identifier l'état des processus pathologiques spécifiques qui se produisent dans les muscles dystrophiques, tels que la fibrose, la dégénérescence, l'inflammation, la dégénérescence adipogène et la cardiomyopathie dilatée. D'autre part, les VE deviennent des véhicules de plus en plus importants pour les cargaisons conçues sur mesure. Dans cette revue, il est discuté de la contribution possible des VE à la pathologie de la DMD, de leur utilisation potentielle en tant que biomarqueurs et de l'efficacité thérapeutique de l'inhibition de la sécrétion des VE et de l'administration de cargaisons personnalisées. Un schéma présenté ci-contre montre les effets délétères de l'interaction entre les organes par l'intermédiaire des vésicules extracellulaires (VE). **L'échange de microARN (miARN), soit régulés à la baisse, soit régulés à la hausse chez les patients jeunes et âgés atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** Les miARN représentés sont des exemples de cargos EV échangés non seulement entre le muscle cardiaque et le muscle squelettique, mais aussi entre divers autres organes et tissus tels que les reins, le pancréas, le foie et le tissu adipeux. Cette diaphonie exacerbe le phénotype de la DMD.

Cette analyse porte sur [la régulation à la baisse de l'expression de la dystrophine se produit dans diverses tumeurs et est en corrélation avec l'âge d'apparition, la stadification et la réduction de la survie des patients](#). Étant donné que l'embryogenèse et la cancérogenèse partagent de nombreux mécanismes, nous avons analysé un large éventail de tumeurs pour déterminer si l'altération de la dystrophine entraîne des résultats similaires. Des ensembles de données transcriptomiques, protéomiques et mutationnelles provenant de cinquante tissus tumoraux et de contrôles correspondants (10 894 échantillons) et de 140 lignées cellulaires tumorales correspondantes ont été analysés. Il est intéressant de noter que l'expression des transcrits et des protéines de la dystrophine est largement répandue dans les tissus sains et au niveau des gènes de base. Dans 80 % des tumeurs, l'expression de la DMD a été réduite en raison d'une régulation transcriptionnelle négative et non de mutations somatiques. Le transcrit complet codant pour Dp427 était réduit dans 68 % des tumeurs, tandis que les variantes de Dp71 présentaient une variabilité d'expression. Notamment, une faible expression des dystrophines était associée à un stade plus avancé, à un âge d'apparition plus avancé et à une survie réduite dans les différentes tumeurs. **L'analyse hiérarchique des transcriptions DMD a permis de distinguer les tissus malins des tissus de contrôle.** Les transcriptomes des tumeurs primaires et des lignées cellulaires tumorales à faible expression de DMD ont montré un enrichissement de voies spécifiques dans les gènes différentiellement exprimés. Ces voies ont été systématiquement identifiées : L'interaction ECM-récepteur, la signalisation calcique et PI3K-Akt sont également altérées dans le muscle DMD. Par conséquent, l'importance de ce gène le plus connu s'étend au-delà des rôles identifiés dans la DMD, et certainement à l'oncologie.

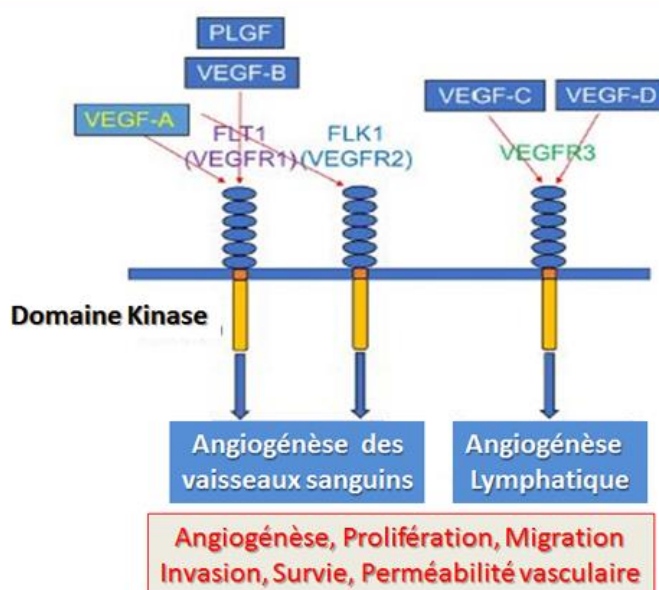
Il est question ici d'un composé améliorant [l'oligonucléotide augmente l'efficacité de » l'Exon-Skipping » médié par Tricyclo-DNA dans le modèle de souris Mdx](#). Certains médicaments à base d'oligonucléotides antisens (ASO) ont déjà été approuvés par la FDA américaine pour le traitement de la DMD, mais le potentiel de cette thérapie est encore limité par plusieurs problèmes, notamment la mauvaise distribution des ASO dans les tissus cibles, mais aussi le piégeage des ASO dans le compartiment endosomal. L'échappement endosomal est une limitation bien connue qui empêche les OLS d'atteindre leur pré-ARNm cible dans le noyau. Il a été démontré que de petites molécules appelées composés renforçant les oligonucléotides (OEC) libèrent l'ASO du piégeage endosomal, augmentant ainsi la concentration nucléaire de l'ASO et corrigeant en fin de compte davantage de cibles de pré-ARNm. Dans cette étude, il est évalué l'impact d'une thérapie combinant l'ASO et les OEC sur la restauration de la dystrophine chez les souris mdx. L'analyse des niveaux d'exon-skipping à différents moments après le co-traitement a révélé une meilleure efficacité, en particulier aux premiers moments, atteignant jusqu'à 4,4 fois l'augmentation à 72 heures après le traitement dans le cœur par rapport au traitement avec l'ASO seul. Des niveaux significativement plus élevés de restauration de la dystrophine ont été détectés deux semaines après la fin de la thérapie combinée, atteignant jusqu'à 2,7 fois dans le cœur par rapport aux souris traitées avec l'ASO seul. **De plus, il est démontré une normalisation de la fonction cardiaque chez les souris mdx après un traitement de 12 semaines avec la thérapie combinée ASO + OEC.** Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que les composés facilitant l'échappement endosomal peuvent améliorer de manière significative le potentiel thérapeutique des approches de saut d'exon, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour le traitement de la DMD.

L'analyse suivante concerne [la thérapie génique de la micro-dystrophine démontre une efficacité cardiaque à long terme dans un modèle sévère de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a été précédemment validé les souris Fiona/dystrophine-utrophine déficientes (dko) comme modèle

de cardiomyopathie DMD qui évolue vers une réduction de la fraction d'éjection indiquant une insuffisance cardiaque. L'administration d'un vecteur viral adéno-associé (AAV) d'une micro-dystrophine de première génération a permis de prévenir la pathologie cardiaque et le déclin fonctionnel jusqu'à l'âge d'un an dans ce nouveau modèle. Il est montré maintenant que la thérapie génique utilisant une micro-dystrophine optimisée pour l'efficacité du muscle squelettique (AAV- μ Dys5), et qui fait actuellement l'objet d'un essai clinique, est capable de prévenir complètement la pathologie cardiaque et les anomalies du « strain » cardiaque et de maintenir une fraction d'éjection normale (>45%) jusqu'à l'âge de 18 mois chez les souris Fiona/dko. Un traitement précoce par AAV- μ Dys5 prévient l'inflammation et la fibrose dans les cœurs Fiona/dko. **Le collagène dans les cicatrices fibrotiques cardiaques devient plus serré de 12 à 18 mois chez les souris Fiona/dko, mais la zone de fibrose contenant de la ténascine C ne change pas.** L'augmentation du collagène serré est en corrélation avec des améliorations inattendues de la fonction du cœur entier de la souris Fiona/dko qui maintiennent la déformation cardiaque et la vitesse de déformation altérées. Cette étude confirme que la thérapie génique de la micro-dystrophine est une intervention prometteuse pour prévenir la progression de la cardiomyopathie DMD.

Dans cette nouvelle étude [il est démontré la coexistence d'une délétion hétérozygote de la cavéoline-3 et d'une nouvelle mutation du gène de la dystrophine chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les anomalies musculaires héréditaires sont des troubles débilitants qui diminuent considérablement la qualité de vie des personnes touchées. Les mutations de protéines telles que la dystrophine et la cavéoline, qui, avec d'autres protéines, forment des connexions structurelles entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire, sont souvent à l'origine des dystrophies musculaires. **Dans ce rapport de cas, figure la description d'un patient présentant une nouvelle mutation pathogène de la dystrophine coexistant avec une délétion de la cavéoline-3.** Bien que génétiquement composé de cette combinaison unique, le patient présentait phénotypiquement une manifestation clinique primaire de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), contrairement à d'autres cas de mutations doubles de la dystrophine et des protéines associées à la dystrophine.

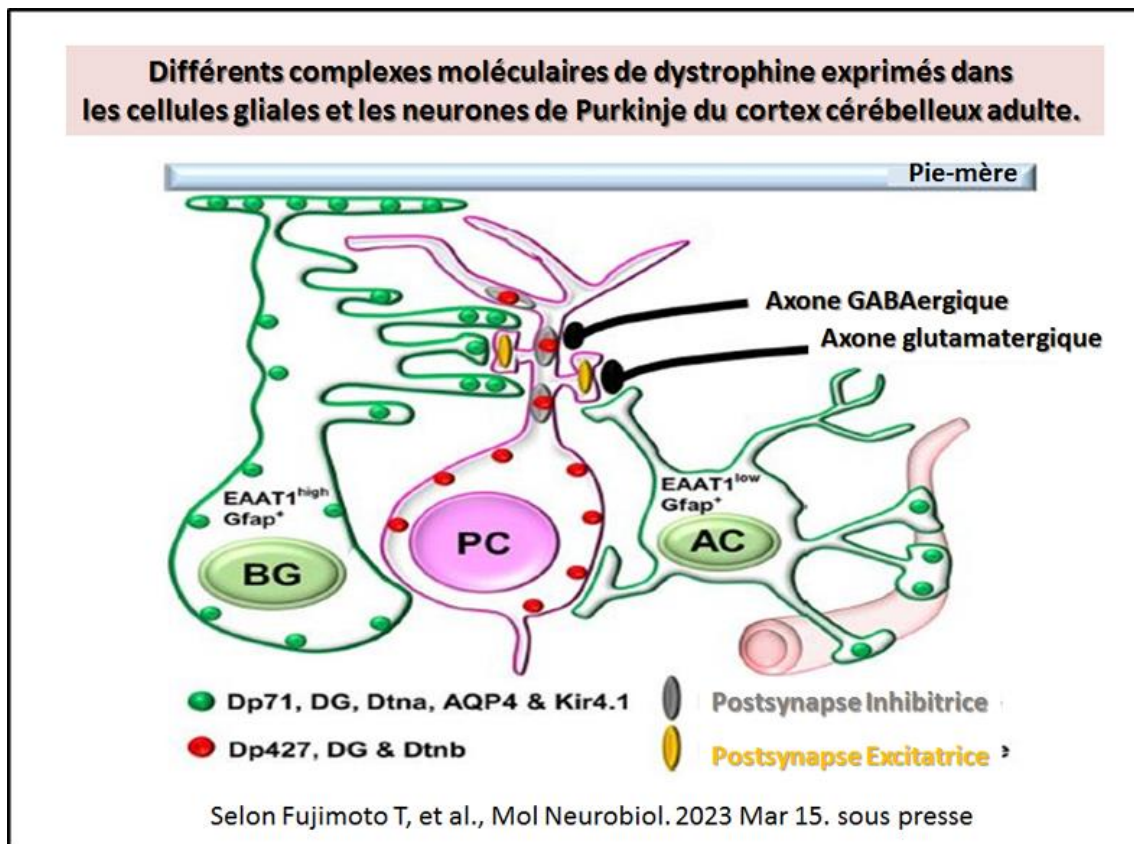
Mécanisme d'action du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.



Selon Thapa S, Elhadidy S, Asakura A. Fac Rev. 2023 Feb 21;12:3.

Une nouvelle étude [implique de nouveau la thérapie vasculaire pour la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\)](#). La déficience en DMD est causée par des mutations du gène codant pour la dystrophine, ce qui empêche le muscle squelettique, le muscle cardiaque et d'autres cellules de produire la protéine fonctionnelle. Située sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique des fibres musculaires, la dystrophine est un composant du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC), renforce mécaniquement le sarcolemme et stabilise le DGC, l'empêchant ainsi de se dégrader sous l'effet de la contraction. Dans le muscle DMD, la déficience en dystrophine entraîne une fibrose progressive, des lésions des myofibres, une inflammation chronique et un dysfonctionnement des mitochondries et des cellules souches musculaires. Actuellement, la DMD est incurable et le traitement consiste à administrer des glucocorticoïdes afin de retarder la progression de la maladie. En présence d'un retard de développement, d'une faiblesse proximale et d'un taux élevé de créatine kinase sérique, un diagnostic définitif peut généralement être posé après un examen approfondi des antécédents et de l'examen physique du patient, ainsi qu'après confirmation par une biopsie musculaire ou un test génétique. Les normes de soins actuelles comprennent l'utilisation de corticostéroïdes pour prolonger la marche et retarder l'apparition de complications secondaires, notamment au niveau des muscles respiratoires et des fonctions cardiaques. Cependant, différentes études ont été menées pour montrer la relation entre la densité vasculaire et l'altération de l'angiogénèse dans la pathogenèse de la DMD. Plusieurs études récentes sur la prise en charge de la DMD sont axées sur le système vasculaire et se concentrent sur l'ischémie en tant que coupable de la pathogenèse de la DMD. Cette revue examine de manière critique les approches, telles que la modulation de l'oxyde nitrique (NO) ou des voies liées au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), afin d'atténuer le phénotype dystrophique et d'améliorer l'angiogénèse. **Une illustration montre le mécanisme d'action du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.** Le mécanisme d'action du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, qui fonctionne grâce à son affinité pour différents récepteurs et

exerce des effets significatifs sur les vaisseaux sanguins et lymphatiques, est illustré comme présenté ci-contre .



Il est présenté dans ce travail comment [le produit court de la dystrophine, Dp71, interagit avec les canaux AQP4 et Kir4.1 dans les cellules gliales cérébelleuses de la souris, contrairement à Dp427 dans les postsynapses inhibitrices des neurones de Purkinje](#). L'existence des différents complexes moléculaires de la dystrophine est connue depuis un quart de siècle. Il est donc nécessaire d'établir des profils d'expression précis des complexes moléculaires dans le cerveau pour élucider le mécanisme des symptômes cognitifs chez les patients atteints de DMD/BMD. Afin d'étudier le profil d'expression de la Dp71 dans le cervelet, il est utilisé des souris à insertion de marqueurs spécifiques de la Dp71, ce qui a permis la détection spécifique de la Dp71 endogène dans l'analyse immunohistochimique et a révélé son expression dans les cellules gliales, les cellules gliales de Bergmann (BG) et les astrocytes, tandis que la Dp427 était exclusivement exprimée dans les postsynapses inhibitrices au sein des cellules de Purkinje du cervelet (PCs). Il est intéressant de noter que nous avons trouvé différents complexes moléculaires de dystrophine dépendant du type de cellule, c'est-à-dire que la Dp71 associée à la glie était co-exprimée avec la dystroglycane (DG) et la dystrobrevin α , alors que la Dp427 associée à la synapse était co-exprimée avec la DG et la dystrobrevin β . En outre, il a été étudié la relation moléculaire de la Dp71 avec le canal aqueux AQP4 et le canal potassique Kir4.1, et il est trouvé des associations biochimiques de la Dp71 avec AQP4 et Kir4.1 à la fois dans le cervelet et dans le cerveau. Les études immunohistochimiques et cytochimiques ont révélé une colocalisation partielle de la Dp71 avec l'AQP4 et le Kir4.1 dans les cellules gliales, ce qui indique des interactions de la Dp71 avec les canaux dans les cellules BG et les astrocytes. Dans l'ensemble, différents types de cellules, les cellules gliales et les neurones de Purkinje, dans le cervelet expriment différents complexes moléculaires de dystrophine, qui peuvent contribuer à des processus pathologiques et physiologiques par la

régulation du canal eau/ion et des postsynapses inhibitrices. Figure ci-contre **une illustration schématique montrant différents complexes moléculaires de dystrophine exprimés dans les cellules gliales et le neurone de Purkinje du cortex cérébelleux adulte**. La cellule gliale de Bergmann (BG) étend son processus jusqu'à la pia mater et s'associe au neurone de Purkinje (PC). L'axone GABAergique et l'axone glutamatergique des autres neurones innervent et forment des synapses inhibitrices et excitatrices avec le PC, respectivement. Il est suggéré que le BG est impliqué dans la régulation homéostatique de l'eau et des ions au niveau des synapses via les fonctions AQP4/Kir4.1. Les astrocytes (AC) étendent leurs processus et leurs pattes d'extrémité autour des vaisseaux sanguins, qui fonctionnent comme la barrière hémato-encéphalique qui fournit la nutrition et régule également l'homéostasie eau/ion dans le parenchyme cérébral. La Dp71 est exprimée dans le BG et l'AC et fonctionne avec DG, Dtna, AQP4 et Kir4.1. En revanche, Dp427 fonctionne avec DG et Dtnb au niveau des postsynapses inhibitrices dans les PCs.

Cette analyse porte [sur l'effet de l'hème oxygénase-1 \(HO-1\) sur la différenciation des myoblastes humains et la régénération des muscles squelettiques murins après une blessure aiguë et chronique](#). Les résultats présentés sont : l'entité de sigle HO-1 a un impact sur la génération de hiPSC-SkM en diminuant la capacité de fusion cellulaire et l'expression des facteurs de régulation myogéniques et des microARNs spécifiques aux muscles (myomiRs). De plus, une forte induction de HO-1 par la CoPP a totalement aboli la différenciation hiPSC-SkM. L'injection de hiPSC-SkM surexprimant HO-1 dans le muscle lésé par la cardiotoxine (CTX) de souris immunodéficientes de type sauvage a été associée à une diminution de l'expression de miR-206 et de Myh3 et à un nombre inférieur de fibres régénératrices, ce qui suggère une régénération avancée. Cependant, l'induction très puissante de HO-1 par la CoPP n'a pas exercé d'effet protecteur sur la nécrose, l'infiltration de leucocytes, la fibrose, les biomarqueurs de régénération des myofibres et la capacité d'exercice des souris mdx. Les conclusions de l'étude sont : **En résumé, HO-1 inhibe l'expression des marqueurs de différenciation dans les myoblastes humains dérivés d'iPSC**. Bien qu'une surexpression modérée de HO-1 dans le myoblaste injecté ait été associée à une régénération musculaire partiellement avancée, l'induction systémique élevée de HO-1 n'a pas amélioré la régénération musculaire. Le seuil approprié d'expression de HO-1 doit être établi pour l'effet thérapeutique de HO-1 sur la régénération musculaire.

On va trouver ici des informations [sur l'imagerie par résonance magnétique du cerveau dans le modèle canin DE50-MD de la dystrophie musculaire de Duchenne révèle des réductions régionales de la matière grise cérébrale](#). Une réduction de la matière grise régionale a été détectée chez les chiens DE50-MD par rapport au type sauvage, y compris le lobe piriforme, l'hippocampe et le gyrus cingulaire. Le volume du ventricule latéral était plus important chez les chiens DE50-MD. Les différences n'ont pas évolué dans le temps. Le volume de matière blanche ne différait pas entre les chiens DE50-MD et les chiens de type sauvage. Il n'y avait pas de différence dans le volume du cerveau ou de la voûte crânienne entre les chiens DE50-MD et les chiens de type sauvage. En conclusion : **La déficience en dystrophine dans le cerveau canin entraîne des changements structurels qui contribuent probablement au phénotype neurocognitif**.

Cette étude présente la [dystrophine humaine pleine longueur sur un chromosome artificiel humain comme capable de compenser la déficience en dystrophine de la souris dans un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le chromosome artificiel humain est un vecteur qui peut charger un génome de la taille d'une mégabase sans aucune interférence du chromosome hôte. Des souris chimériques portant un chromosome artificiel humain de 2,4

Mb chargé du gène de la dystrophine (DYS-HAC) ont été générées précédemment, et l'expression de la dystrophine à partir de DYS-HAC a été confirmée dans les muscles squelettiques. Il a été cherché à savoir si l'expression de la dystrophine humaine à partir du DYS-HAC permettait de corriger les phénotypes musculaires observés chez les souris déficientes en dystrophine. La dystrophine humaine était normalement exprimée dans le sarcolemme des muscles squelettiques et du cœur aux poids moléculaires attendus, et elle améliorait les altérations histologiques et fonctionnelles chez les souris déficientes en dystrophine. **Ces résultats indiquent que le gène de 2,4 Mb est suffisant pour que la dystrophine soit correctement transcrite et traduite, améliorant ainsi la dystrophie musculaire.** Par conséquent, cette technique utilisant HAC donne un aperçu du développement de nouveaux traitements et de nouveaux modèles de souris humanisées pour la dystrophie musculaire de Duchenne avec des mutations du gène de la dystrophine humaine.

Selon cette [étude il existe des rapporteurs bioluminescents endogènes qui révèlent une augmentation soutenue de l'expression du gène de l'utrophine lors de l'inhibition d'EZH2 et d'ERK1/2](#). Il a été modélisé l'expression longitudinale de la Dmd (Dystrophine) endogène et de son paralogue Utrn (utrophine) chez la souris et dans les myoblastes en générant des rapporteurs de gènes bioluminescents sur mesure. Comme l'utrophine peut partiellement compenser la déficience en Dmd, ces rapporteurs ont été utilisés comme outils pour déterminer si les médicaments modifiant la chromatine peuvent renforcer l'expression de l'Utrn dans le muscle en développement. Les myoblastes traités avec différents inhibiteurs de la PRC2 ont montré des augmentations significatives des transcrits Utrn et des signaux bioluminescents, et ces réponses ont été indépendamment vérifiées par la délétion conditionnelle d'Ezh2. **L'inhibition de la signalisation ERK1/2 a provoqué une augmentation supplémentaire de l'expression de l'Utrn qui a également été observée dans les cellules mutantes Dmd et qui s'est maintenue au cours de la différenciation des myoblastes.** Ces données révèlent que PRC2 et ERK1/2 sont des régulateurs négatifs de l'expression de l'Utrn et fournissent des outils d'imagerie moléculaire spécialisés pour surveiller l'expression de l'utrophine dans le cadre d'une stratégie thérapeutique pour la DMD.

Cette analyse permet d'identifier [la Dp140 et la \$\alpha\$ 1-syntrophine comme nouveaux interacteurs moléculaires du canal CaV2.1 neuronal](#). L'analyse protéomique de l'ensemble du cerveau des rongeurs a mis en évidence le rôle de certains composants du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DGC) en tant que protéines potentielles interagissant avec les canaux Ca²⁺ voltage-gated de la sous-famille CaV2. L'interaction de CaV2 avec des protéines de signalisation et d'échafaudage, telles que les composants du DGC, peut influencer leur fonction, leur stabilité et leur localisation dans les neurones. Ce travail vise à étudier l'interaction entre la dystrophine et le CaV2.1. Nos données d'immunoprécipitation ont montré la présence d'un complexe formé par CaV2.1, CaV α 2 δ -1, CaV β 4e, Dp140, et α 1-syntrophine dans le cerveau. En outre, les essais de ligature de proximité (PLA) ont montré que CaV2.1 et CaV α 2 δ -1 interagissent avec la dystrophine dans l'hippocampe et le cervelet. Notamment, Dp140 et α 1-syntrophine augmentent la stabilité de la protéine CaV2.1, sa demi-vie, sa permanence dans la membrane plasmique et la densité du courant à travers les canaux CaV2.1 recombinants. **Il a donc été identifié la Dp140 et l' α 1-syntrophine comme de nouveaux partenaires d'interaction des canaux CaV2.1 dans le cerveau des mammifères.** En accord avec les résultats précédents, notre travail fournit des preuves du rôle du DGC dans l'ancrage et le regroupement des canaux CaV dans un complexe macromoléculaire.

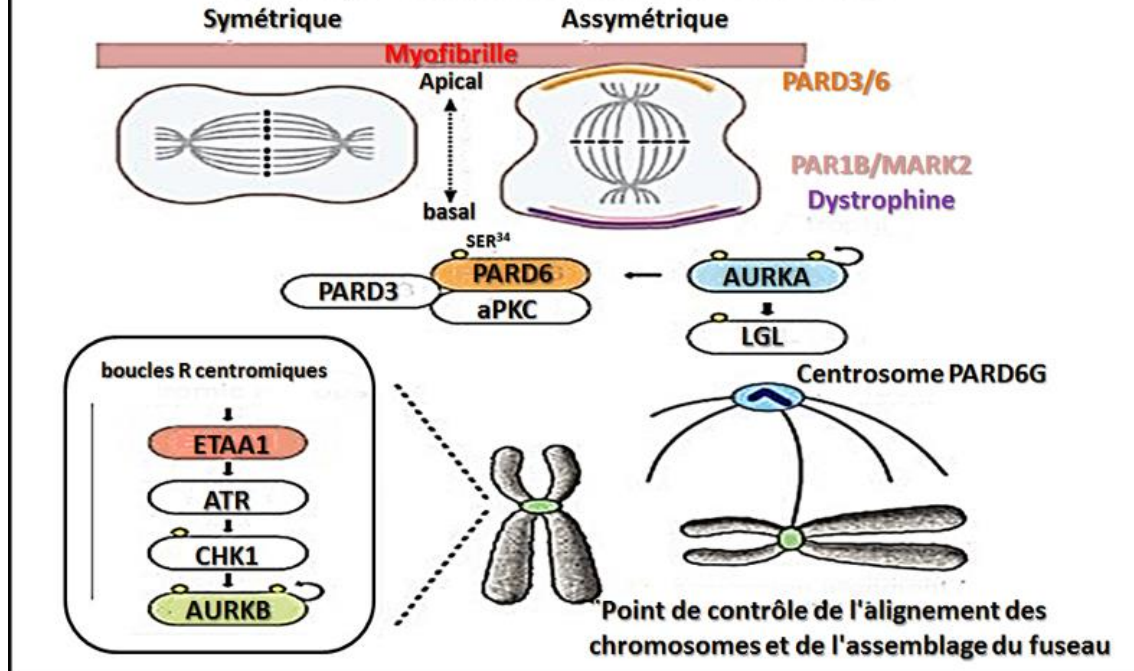
Ce travail porte [sur la Dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Traitement actuel et approche**

émergente du saut d'exon et de la thérapie génique. Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la DMD, plusieurs options thérapeutiques visent à améliorer la qualité de vie et à ralentir la progression des symptômes associés à la maladie. Le traitement actuel de la DMD repose sur les glucocorticoïdes et la kinésithérapie. La thérapie respiratoire, la gestion cardiaque, le maintien de la santé osseuse, les interventions orthopédiques et les considérations diététiques sont également utilisées dans la prise en charge des patients atteints de DMD. Les nouvelles approches thérapeutiques comprennent la thérapie par transfert de gènes, utilisant des vecteurs de virus adéno-associés (AAV), et les agents de saut d'exon. Ces deux approches se sont révélées relativement sûres, avec peu d'effets secondaires significatifs. Même si les agents de saut d'exon produisent une protéine de dystrophine plus petite, ils préservent efficacement une partie importante de sa fonction. **Les agents de saut d'exon présentent des avantages cliniques par rapport aux thérapies traditionnelles, telles que les corticostéroïdes, car ils ralentissent la progression de la DMD tout en soulageant les symptômes.** Cette revue aborde la pathogénèse de la DMD et explore les options thérapeutiques actuelles ainsi que les thérapies nouvelles et émergentes.

On trouve dans cette étude [une méthode pour la livraison d'adénovecteurs à haute capacité d'hétérodimères CRISPR-Cas9 forcés ce qui favorise des délétions chromosomiques précises dans les cellules humaines.](#) Ainsi, l'activité non coordonnée de multiplexes CRISPR-Cas9 agissant indépendamment augmente la complexité des résultats de l'édition du génome. Il est étudié ici la possibilité de favoriser une édition précise du génome par multiplexage en utilisant des particules adénovectrices (AdVP) de grande capacité pour l'administration de constructions de fusion d'orthologues Cas9 seules (hétérodimères Cas9 forcés) ou avec leurs ARN guides correspondants (hétérodimères CRISPR-Cas9 forcés). Il est fait la démonstration que l'efficacité et la précision des délétions ciblées de l'ADN chromosomique obtenues par des AdVP uniques codant pour des hétérodimères CRISPR-Cas9 forcés sont supérieures à celles obtenues lorsque les différents composants sont délivrés séparément. **Enfin, la livraison tout-en-un d'hétérodimères CRISPR-Cas9 forcés déclenche une excision robuste du site d'épissage de l'exon 51 de la DMD, ce qui entraîne la restauration du cadre de lecture et la détection sans sélection de la dystrophine dans les cellules musculaires dérivées de patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne.** En conclusion, les AdVP favorisent l'édition précise du génome par multiplexage grâce à la livraison intégrée de CRISPR-Cas9 .

Modèle pour les rôles postulés d'ETAA1 et de PARD6G dans le contrôle de la division cellulaire symétrique/asymétrique dans la niche des cellules satellites.

Selon Flanigan KM, et al. Eur J Hum Genet. 2023 Mar 20.



Il est montré selon ce travail une [analyse d'association à l'échelle du génome de la perte de mobilité chez les patients atteints de dystrophinopathie suggère de multiples candidats modificateurs de la gravité de la maladie.](#) Ce travail présente ici la plus grande recherche à l'échelle du génome à ce jour pour les loci influençant la gravité chez N = 419 patients atteints de DMD. La disponibilité des sujets pour de telles études est assez limitée, ce qui conduit à des tailles d'échantillons modestes, qui représentent un défi pour la conception d'une étude d'association pangénomique. Il a donc été pris des mesures particulières pour minimiser l'hétérogénéité au sein de notre ensemble de données au niveau du locus DMD lui-même, en adoptant une nouvelle approche de la classification des mutations afin d'exclure efficacement la possibilité d'une expression résiduelle de la dystrophine, et il est utilisé des méthodes statistiques bien adaptées aux échantillons de petite taille, notamment l'utilisation d'un nouveau résidu de type régression linéaire pour le délai avant la perte ambulatoire et l'application de statistiques probantes pour l'approche de l'étude d'association pangénomique. Enfin, il a été appliqué un pipeline in silico non biaisé, en utilisant des ensembles de données génomiques fonctionnelles pour explorer l'impact potentiel des SNP les mieux supportés. Au total, nous avons obtenu huit SNP (sur un total de 1 385 356) avec une probabilité postérieure d'association trait-marqueur (PPLD) $\geq 0,4$, représentant six loci distincts. Cette analyse a donné la priorité aux effets régulateurs probables des SNP non codants sur six gènes (ETAA1, PARD6G, GALNTL6, MAN1A1, ADAMTS19 et NCALD), chacun ayant une plausibilité en tant que modificateur de la DMD. Ces résultats confirment l'existence de voies d'intervention récurrentes et potentiellement nouvelles dans les dystrophinopathies. Ci-contre figure un **modèle pour les rôles postulés d'ETAA1 et de PARD6G dans le contrôle de la division cellulaire symétrique/asymétrique dans la niche des cellules satellites.**

Il est de nouveau présenté dans ce travail [la Dystrophie musculaire de Duchenne qui se manifestant par une hypertransaminasémie fortuite chez un garçon de deux mois](#). Bien que la dégénérescence musculaire ait été démontrée in utero, les patients sont initialement asymptomatiques. Par conséquent, le diagnostic est généralement retardé jusqu'à l'âge de cinq ans environ, lorsqu'une faiblesse musculaire proximale déclenche un bilan diagnostique qui permet de découvrir la maladie. Nous présentons le cas rare d'un diagnostic précoce de DMD. Un enfant de deux mois, le seul garçon d'une famille de trois enfants, a été découvert comme ayant une hyper-transaminasémie lors d'une hospitalisation pour une pneumonie. Ses antécédents médicaux ne comportaient que de la fièvre, de la toux et de la rhinorrhée. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident. Aucune anomalie n'a été détectée lors de l'examen du nouveau-né. L'examen physique a été rassurant et n'a révélé aucun stigmate périphérique de maladie hépatique. Les évaluations échographiques, les dosages métaboliques et les marqueurs de maladies infectieuses étaient dans les limites de la normale. **La créatine kinase (CK) était nettement élevée et il a été confirmé par la suite que notre patient était positif pour une variante hémizygote pathogène du gène DMD.** Le fait de se fier à une présentation clinique anormale pour déclencher le diagnostic de la DMD a entraîné des retards dans le diagnostic de cette maladie génétique. L'intégration de l'analyse de la CK dans les panels de dépistage des nouveau-nés pourrait permettre à un plus grand nombre d'enfants de bénéficier d'un bilan dès la petite enfance plutôt qu'à l'âge moyen actuel de 4,9 ans. Un diagnostic précoce est utile pour mettre en place rapidement un suivi, des conseils anticipés et pour permettre aux familles d'exploiter les tendances actuelles en matière de soins.

Par ailleurs cette étude porte [sur l'efficacité et la sécurité du Viltolarsen chez les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Résultats de l'étude de prolongation de 4 ans de la phase 2, en ouvert.** Pour le critère principal d'efficacité (TTSTAND =time to stand from supine), **les patients traités par viltolarsen ont montré une stabilisation de la fonction motrice au cours des deux premières années et un ralentissement significatif de la progression de la maladie au cours des deux années suivantes par rapport au groupe témoin CINRG DNHS (=Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study) qui a régressé.** Le Viltolarsen a été bien toléré, la plupart des effets indésirables liés au traitement étant légers ou modérés. Aucun participant n'a arrêté le traitement au cours de l'étude. Les conclusions sont : D'après les résultats de cette étude de 4 ans, le viltolarsen peut constituer une stratégie thérapeutique importante pour les patients atteints de DMD qui peuvent bénéficier du saut de l'exon 53.

Dans ce travail il est fait [le constat que l'ivabradine améliore de façon aiguë la manipulation et la fonction du Ca cardiaque dans un modèle de rat de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Dans la présente étude, nous avons exploré l'hypothèse selon laquelle l'ivabradine, un médicament cliniquement approuvé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'angine de poitrine stable, améliore la manipulation du Ca dans les cardiomyocytes dystrophiques et améliore ainsi la performance contractile dans le cœur dystrophique. Par conséquent, des cardiomyocytes ventriculaires ont été isolés à partir de cœurs de rats DMDmdx adultes déficients en dystrophine, et les effets de l'ivabradine appliquée de manière aiguë sur les transitoires de Ca intracellulaires ont été testés. En outre, l'impact aigu du médicament sur la fonction cardiaque des rats DMDmdx a été évalué par échocardiographie transthoracique. **Il est constaté que l'administration d'ivabradine à des rats DMDmdx améliorait significativement la fonction cardiaque.** De plus, l'amplitude des transitoires de Ca intracellulaire induits électriquement dans les cardiomyocytes ventriculaires isolés des rats

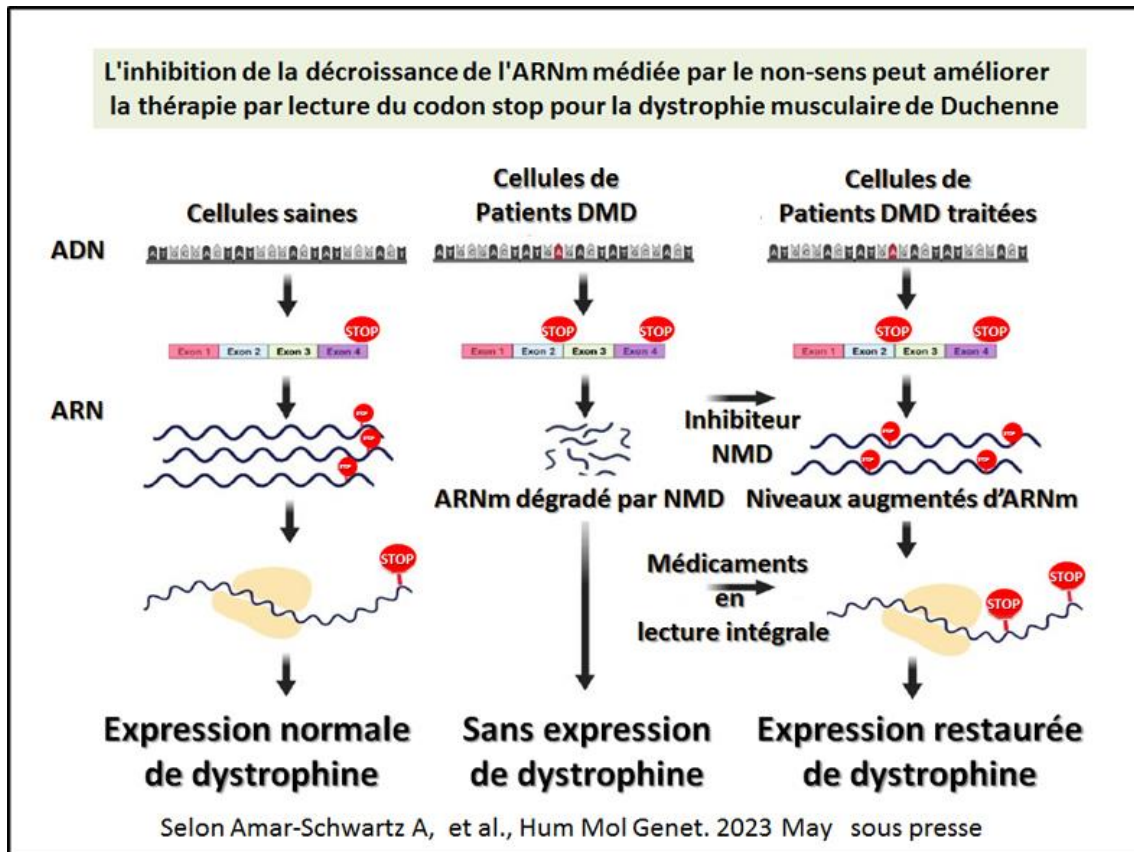
DMDmdx a été augmentée par le médicament. Nous concluons que l'ivabradine augmente la libération de Ca du réticulum sarcoplasmique dans les cardiomyocytes dystrophiques et améliore ainsi les performances contractiles du cœur dystrophique.

Cette étude rapporte de [nouvelles données sur la restauration partielle de la dystrophine cérébrale par des oligonucléotides antisens tricyclo-ADN atténue les déficits émotionnels chez les souris mdx52](#). Le modèle de souris mdx52 récapitule un profil de mutation fréquent associé à une atteinte cérébrale dans la dystrophie musculaire de Duchenne. La délétion de l'exon 52 empêche l'expression de deux dystrophines (Dp427, Dp140) exprimées dans le cerveau, et est éligible pour des stratégies thérapeutiques de saut d'exon. Il fut montré précédemment que les souris mdx52 présentent une anxiété et un sentiment de peur accrus, ainsi qu'une altération de l'apprentissage associatif de la peur. Dans cette étude, il est examiné la réversibilité de ces phénotypes en utilisant le saut de l'exon 51 pour restaurer exclusivement l'expression de Dp427 dans le cerveau des souris mdx52. L'article démontre tout d'abord qu'une seule administration intracérébroventriculaire d'oligonucléotides antisens tricyclo-ADN ciblant l'exon 51 restaure 5 à 15 % de l'expression de la protéine dystrophine dans l'hippocampe, le cervelet et le cortex, à des niveaux stables entre la 7^e et la 11^e semaine après l'injection. L'anxiété et la peur non conditionnée ont été significativement réduites chez les souris mdx52 traitées et l'acquisition du conditionnement de la peur a semblé totalement restaurée, alors que la mémoire de la peur testée 24 heures plus tard n'a été que partiellement améliorée. **Une restauration supplémentaire de la Dp427 dans les muscles squelettiques et cardiaques par traitement systémique n'a pas amélioré davantage la réponse de peur non conditionnée, confirmant l'origine centrale de ce phénotype.** Ces résultats indiquent que certains déficits émotionnels et cognitifs associés à la déficience en dystrophine peuvent être réversibles ou au moins améliorés par une restauration postnatale partielle de la dystrophine.

Cette analyse concerne [l'effet de l'activateur du canal K⁺ à grande conductance dépendant du calcium NS1619 sur la fonction des mitochondries dans le cœur de souris déficientes en dystrophine](#). Dans le présent travail, en utilisant un modèle de souris mdx déficientes en dystrophine, il est mis en évidence une diminution de l'efficacité du transport de l'ion potassium et du contenu total de cet ion dans les mitochondries cardiaques. Il est évalué l'effet de l'administration chronique du dérivé du benzimidazole NS1619, qui est un activateur du canal K⁺ dépendant de la grande conductance Ca²⁺ (mitoBKCa), sur la structure et la fonction des organites et sur l'état du muscle cardiaque. Il a été démontré que la NS1619 améliore le transport du K⁺ et augmente le contenu de l'ion dans les mitochondries cardiaques des souris mdx, mais cela n'est pas associé aux changements du niveau de la protéine mitoBKCa et de l'expression du gène codant pour cette protéine. **L'effet du NS1619 s'est accompagné d'une diminution de l'intensité du stress oxydatif, évaluée par le niveau des produits de peroxydation lipidique (produits MDA), et d'une normalisation de l'ultrastructure mitochondriale dans le cœur des souris mdx.** En outre, il est constaté des changements positifs dans les tissus, manifestés par la diminution du niveau de fibrose dans le cœur des animaux déficients en dystrophine traités avec le NS1619. Il a été noté que le NS1619 n'avait pas d'effet significatif sur la structure et la fonction des mitochondries cardiaques chez les animaux de type sauvage. L'article discute des mécanismes d'influence du NS1619 sur la fonction des mitochondries du cœur de souris dans la dystrophie musculaire de Duchenne et des perspectives d'application de cette approche pour corriger la pathologie.

Cet article porte sur les [changements histopathologiques de l'œsophage dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette maladie liée à l'X est causée par des mutations de la DMD, codant pour la dystrophine.¹ Il existe peu d'informations concernant les anomalies gastro-intestinales chez les patients atteints de DMD. Il existe peu d'informations sur les anomalies gastro-intestinales chez les patients atteints de DMD. Cependant, comme la paroi œsophagienne comprend des muscles lisses et squelettiques, elle est également susceptible de subir les effets de la fonte musculaire chez les patients atteints de DMD. Après avoir constaté une dyskératose et une parakératose limitées à l'œsophage proximal et moyen avec une épargne distale chez un patient de 18 ans atteint de DMD, Il fut effectué une recherche dans les archives d'un grand hôpital universitaire et identifié quatre autres patients atteints de DMD qui avaient également subi une biopsie de l'œsophage. Il s'agissait de cinq garçons âgés de 7 à 19 ans. **Deux patients présentaient des lésions œsophagiennes, à savoir une œsophagite légère pour l'un et une spongieuse avec dyskératose et parakératose pour l'autre. Ces deux patients étaient plus âgés et avaient été diagnostiqués avec une DMD depuis plus de 15 ans, alors que les trois patients ayant des biopsies histologiquement normales étaient plus jeunes et avaient été diagnostiqués avec une DMD depuis 7, 9 et 13 ans, respectivement.** Bien que les données soient limitées et que les changements soient subtils, ils peuvent être expliqués par la physiopathologie sous-jacente de la dystrophie musculaire.

Cet article porte sur [un protocole d'imagerie simultanée in vivo de l'inflammation cardiaque et de la neuroinflammation chez les souris MDX déficientes en dystrophine à l'aide de la TEP au \[18F\]FEPPA](#). La DMD se manifeste par une faiblesse cognitive, une dégénérescence progressive des muscles squelettiques et cardiaques jusqu'à la mort prématurée par insuffisance cardiaque ou respiratoire. Des thérapies innovantes ont permis d'améliorer l'espérance de vie, mais elles s'accompagnent d'une augmentation de l'insuffisance cardiaque tardive et de la dégénérescence cognitive émergente. Il est donc nécessaire de mieux évaluer la physiopathologie du cœur et du cerveau dystrophiques. L'inflammation chronique est fortement associée à la dégénérescence des muscles squelettiques et cardiaques ; cependant, le rôle de la neuroinflammation est largement inconnu dans la DMD, bien qu'il soit prévalent dans d'autres maladies **neurodégénératives. Il est présenté ici un protocole de tomographie par émission de positons (TEP) du marqueur inflammatoire protéine translocatrice (TSPO) pour l'évaluation concomitante in vivo de la réponse des cellules immunitaires dans les cœurs et les cerveaux d'un modèle de souris déficiente en dystrophine [mdx:utrn(+/-)]. L'analyse préliminaire de l'imagerie TEP du corps entier utilisant le radiotracer TSPO, [18F]FEPPA, chez quatre souris mdx:utrn(+/-) et six souris de type sauvage est présentée avec la coloration ex vivo des tissus par l'immunofluorescence TSPO.** Les souris mdx:utrn(+/-) ont montré des élévations significatives de l'activité [18F]FEPPA dans le cœur et le cerveau, en corrélation avec l'augmentation de l'intensité de la fluorescence ex vivo, soulignant le potentiel de la TSPO-PET pour évaluer simultanément la présence d'une inflammation cardiaque et neurologique dans le cœur et le cerveau dystrophiques, ainsi que dans plusieurs organes d'un modèle DMD.



Il est question dans [ce travail de l'inhibition de la décroissance de l'ARNm médiée avec une mutation non-sens qui peut améliorer la thérapie par lecture du codon stop pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les thérapies par lecture directe sont très prometteuses pour le traitement des maladies génétiques contenant des mutations non-sens, telles que la DMD/BMD, car elles permettent la traduction complète de l'ARNm affecté. Toutefois, à ce jour, la plupart des médicaments à lecture directe n'ont pas permis de guérir les patients. Une explication possible de la limitation de ces thérapies pour la DMD/BMD est qu'elles reposent sur la présence d'ARNm de dystrophine mutants. Cependant, les ARNm mutants contenant des codons de terminaison prématurée (CTP) sont identifiés par le mécanisme de surveillance cellulaire, le processus de désintégration de l'ARNm médié par le non-sens (NMD), et sont dégradés. **Il est démontré ici que la combinaison de médicaments à lecture directe et d'inhibiteurs connus de la NMD a un effet synergique sur les niveaux d'ARNm contenant des non-sens, parmi lesquels l'ARNm mutant de la dystrophine.** Cet effet synergique peut renforcer l'efficacité des thérapies de réactivation et améliorer le traitement actuel des patients.

Il apparait dans [cette étude que l'augmentation de la production de dystrophine avec le golodirsén chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'étude porte sur Douze patients qui ont été randomisés pour recevoir du golodirsén (n = 8) ou un placebo (n = 4) dans la partie 1. Tous les patients de la partie 1 plus 13 patients supplémentaires ont reçu 30mg/kg de golodirsén dans la partie 2. Les résultats en matière de sécurité Les résultats en matière de sécurité étaient conformes à ceux observés précédemment chez les patients pédiatriques atteints de DMD. La majeure partie du médicament à l'étude a été excrétée dans les 4 heures suivant l'administration. Une augmentation significative du saut de l'exon 53 a été associée à une multiplication par 16 de l'expression de la protéine de dystrophine par rapport à la ligne de base à la semaine 48, avec un pourcentage moyen de protéines de dystrophine

normales de 1,019 % (plage de 0,09 % à 4,30 %). La localisation sarcolemmale de la dystrophine a été démontrée par une augmentation significative des fibres positives à la dystrophine (semaine 48, $p < 1,5$ %). (semaine 48, $p < 0,001$) et une corrélation positive (Spearmanr = 0,663 ; $p < 0,001$) avec l'évolution de la protéine de dystrophine entre la semaine 48 et la semaine 48 ($p < 0,001$). dystrophine par rapport à la ligne de base, mesurée par Western blot et immunohistochimie. **La conclusion de l'article indique que le golodirsén a été bien toléré ; les biopsies musculaires des patients traités par golodirsén ont montré une augmentation du saut de l'exon 53, de la dystrophine et de la protéine de la dystrophine. de l'exon 53, une production de dystrophine et une localisation sarcolemmale correcte de la dystrophine.**

Cette étude présente [la protéine de sigle PLAG1 ectopique comme susceptible d'induire une dystrophie musculaire chez la souris](#). Il est présenté ici un nouveau modèle murin de la maladie d'Alzheimer induit par l'expression ectopique du gène PLAG1. Ce gène code pour un facteur de transcription régulé par le développement, connu pour être exprimé dans le muscle squelettique en développement, et impliqué comme oncogène dans certains cancers, y compris le rhabdomyosarcome (RMS), un sarcome agressif des tissus mous composé de cellules de type myoblaste. En accouplant des souris loxP-STOP-loxP-PLAG1 (LSL-PLAG1) à la lignée MCK-Cre, il a été obtenu une expression ectopique de PLAG1 dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique. Les souris Cre/PLAG1 sont mortes avant l'âge de 6 semaines avec des signes de cardiomyopathie limitant de manière significative le raccourcissement fractionnel du ventricule gauche. L'histologie du muscle squelettique a révélé des caractéristiques dystrophiques, notamment la nécrose des myofibres, la variation de la taille des fibres, la présence fréquente de noyaux centralisés, l'infiltration grasseuse et la fibrose, autant d'éléments qui imitent la pathologie humaine de la DM. La QRT-PCR et le Western blot ont révélé une diminution modeste de l'ARNm Dmd et de la protéine dystrophine dans le muscle dystrophique, et la coloration par immunofluorescence a montré une diminution de la dystrophine le long de la membrane cellulaire. La répression de Dmd par PLAG1 ectopique a été confirmée dans le muscle squelettique dystrophique et dans divers modèles de culture cellulaire. Des études in vitro ont montré que l'expression excessive d'IGF2, une cible transcriptionnelle de PLAG1, phénocopiait la régulation à la baisse de la dystrophine médiée par PLAG1. En résumé, **il est ainsi développé un nouveau modèle murin de DM létale due à l'expression ectopique de PLAG1 dans le cœur et le muscle squelettique**. Ces données soutiennent la contribution potentielle d'un excès d'IGF2 dans ce modèle. L'étude plus approfondie de ces souris pourrait fournir de nouvelles informations sur la pathogenèse de la DM et peut-être conduire à de nouvelles stratégies de traitement.

Cette analyse indique [que l'entraînement par intervalles de haute intensité sous forme de contraction isométrique améliore la résistance à la fatigue dans les muscles déficients en dystrophine](#). Il est examiné ici si l'entraînement par intervalles de haute intensité (HIIT) sous forme de contraction isométrique améliore la résistance à la fatigue dans le muscle squelettique de souris mdx52 déficientes en dystrophine. Un HIIT isométrique a été réalisé sur des muscles fléchisseurs plantaires in vivo avec une stimulation électrique supramaximale tous les deux jours pendant 4 semaines (15 séances au total). Dans le muscle gastrocnémien controlatéral non entraîné des souris mdx52, la diminution de la résistance à la fatigue était associée à une réduction de la quantité de PGC-1 α , de l'activité de la citrate synthase, du complexe respiratoire mitochondrial II, du rapport LC3B-II/I et de l'expression des gènes liés à la mitophagie (c'est-à-dire, Pink1, parkine, Bnip3 et Bcl2l13) ainsi qu'une augmentation des niveaux de phosphorylation de Src Tyr416 et Akt Ser473, de la quantité de p62 et du pourcentage de zone positive au colorant bleu Evans. Le HIIT isométrique a rétabli toutes ces altérations et a nettement amélioré la résistance à la fatigue dans les muscles mdx52. De plus, une séance aiguë de HIIT a augmenté les niveaux de phosphorylation de l'AMPK Thr172, de

l'ACC Ser79, de l'Ulk1 Ser555 et de la Drp1 Ser616 dans les muscles mdx52. Ainsi, ces données montrent que le HIIT avec des contractions isométriques atténue de manière significative les signes histologiques de pathologie et améliore la résistance à la fatigue dans les muscles déficients en dystrophine. Ces effets bénéfiques peuvent être expliqués par la restauration de la fonction mitochondriale via l'induction dépendante de l'AMPK du programme de mitophagie et de la biogenèse de novo des mitochondries. **POINTS CLÉS : La fatigue des muscles squelettiques est souvent associée à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et entraîne une incapacité à effectuer des tâches quotidiennes, ce qui diminue profondément la qualité de vie. Il est examiné l'effet de l'entraînement par intervalles de haute intensité (HIIT) sous forme de contraction isométrique sur la résistance à la fatigue dans les muscles squelettiques du modèle de souris mdx52 de la dystrophie musculaire de Duchenne. L'HIIT isométrique a contrecarré la réduction de la résistance à la fatigue ainsi que les changements dystrophiques dans le muscle squelettique des souris mdx52.** Cet effet bénéfique pourrait s'expliquer par la restauration de la fonction mitochondriale via la biogenèse mitochondriale dépendante de l'AMPK et l'induction du programme de mitophagie dans les muscles dystrophiques. Suite à la perte de la dystrophine, la production accrue de NADPH oxydase 2 (NOX2) et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dérivées des mitochondries provoque une surcharge mitochondriale en Ca^{2+} ainsi qu'une activation de la voie Src/Akt. Il en résulte un dysfonctionnement mitochondrial et une perturbation de la mitophagie, qui contribuent à la pathologie dystrophique et à la diminution de la résistance à la fatigue due à l'accumulation de mitochondries endommagées dans les muscles déficients en dystrophine. L'entraînement par intervalles de haute intensité (HIIT) avec des contractions isométriques atténue les altérations dystrophiques et améliore la résistance à la fatigue, probablement par le biais du renouvellement des mitochondries dépendant de l'AMPK ; les mitochondries dysfonctionnelles sont éliminées par la mitophagie et remplacées par la biogenèse de novo des mitochondries.

Cet autre travail concerne [une évaluation des fonctions cardiaques et autonomes chez les patients ambulants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La progression de la maladie entraîne une insuffisance cardiaque et respiratoire. L'évaluation du statut autonome cardiaque et l'échocardiographie chez les patients atteints de DMD à un jeune âge peuvent constituer un biomarqueur potentiel pour évaluer la progression de la maladie. Cette étude vise à étudier la population DMD plus jeune, âgée de 5 à 11 ans, présentant une atteinte cardiaque légère à modérée, en vue d'une détection précoce à l'aide d'outils non invasifs et rentables. Des patients mâles génétiquement confirmés atteints de DMD, âgés de 5 à 11 ans (n = 47), sélectionnés dans le service ambulatoire d'un établissement tertiaire de neurosciences, ont été soumis à une analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et à une analyse échocardiographique, et les valeurs ont été mises en corrélation avec leurs variables cliniques. **Les patients atteints de DMD ont montré une différence significativement plus élevée dans la HC (=Heart rate), le septum interventriculaire, E m/s, et le rapport onde E/onde A (E/A) que les valeurs normales (p < 0,001).** Une HC significativement plus élevée indique une tachycardie sinusale initiale et une diminution du septum interventriculaire (d), et une augmentation de E m/s et du rapport E/A marque l'apparition de symptômes cardiaques chez les patients DMD, même si la dimension de la chambre reste normale, et est associée à une fibrose.

Cette analyse concerne [la restitution rapide de la dysfonction contractile par des copolymères synthétiques dans des fibres musculaires squelettiques vivantes déficientes en dystrophine](#). Les patients atteints de DMD développent une faiblesse musculaire squelettique sévère, une dégénérescence et une mort précoce. Il est testé ici des stabilisateurs membranaires synthétiques amphiphiles dans des fibres musculaires squelettiques mdx (flexor digitorum brevis ; FDB) pour déterminer leur efficacité à restaurer la fonction contractile dans des fibres musculaires squelettiques vivantes déficientes en dystrophine. Après avoir isolé les fibres FDB par digestion enzymatique et trituration à partir de trente-trois souris mâles adultes (9 C57BL10, 24 mdx), celles-ci ont été placées sur une lamelle enduite de laminine et traitées avec le poloxamère 188 (P188 ; PEO75-PPO30-PEO75 ; 8400 g/mol), des copolymères triblocs architecturalement inversés (PPO15-PEO200-PPO15, 10 700 g/mol) et des copolymères diblocs (PEO75-PPO16-C4, 4200 g/mol). **Il est ainsi évalué la cinétique de contraction de la longueur du sarcomère (SL) et le transitoire de Ca²⁺ intracellulaire par Fura-2AM par stimulation de champ (25 V, 0,2 Hz, 25 °C)**. Le raccourcissement de la longueur du sarcomère des fibres FDB mdx était nettement inférieur à 30 % de celui des fibres FDB témoins de C57BL10 supplémentées en dystrophine (P < 0,001). Par rapport aux fibres FDB mdx traitées avec le véhicule, le traitement par copolymère a restauré de manière robuste et rapide le pic de raccourcissement SL de la contraction (tous les P < 0,05) à P188 (15 µM = + 110%, 150 µM = + 220%), dibloc (15 µM = + 50%, 150 µM = + 50%) et tribloc inversé copolymère (15 µM = + 180%, 150 µM = + 90%). Le transitoire Ca²⁺ de pointe de la contraction des fibres FDB mdx était également déprimé par rapport aux fibres FDB C57BL10 (P < 0,001). Le traitement des fibres FDB mdx par des copolymères à blocs inversés et P188 a augmenté le pic de transit Ca²⁺ de la contraction (P < 0,001). Cette étude montre que des copolymères synthétiques à blocs d'architectures variées peuvent rapidement et très efficacement améliorer la fonction contractile des fibres musculaires squelettiques vivantes déficientes en dystrophine.

Il est présenté ici [des plasmides codant pour la CFTR et la dystrophine portant à la fois le gène rapporteur de la luciférase, des séquences spécifiques de l'importation nucléaire et des sites à triple hélice](#). La dystrophie musculaire de Duchenne et la mucoviscidose sont deux maladies monogénétiques majeures qui pourraient être traitées par thérapie génique non virale. À cette fin, l'ADN plasmidique (ADNp) codant pour les gènes fonctionnels doit être équipé de molécules de signalisation favorisant son trafic intracellulaire et sa distribution dans le noyau des cellules cibles. Il est présenté ici deux nouvelles constructions de grands ADNp codant pour les gènes du régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR) et de la dystrophine pleine longueur (DYS). L'expression des gènes CFTR et DYS est pilotée respectivement par le promoteur spécifique des cellules épithéliales des voies respiratoires hCEF1 et des cellules musculaires spc5-12. Ces ADNp codent également le gène rapporteur luciférase piloté par le promoteur CMV afin d'évaluer la délivrance du gène chez l'animal par bioluminescence. En outre, des séquences oligopurine - oligopyrimidine sont insérées pour permettre l'équipement des ADNp avec des peptides conjugués à un oligonucléotide formant une triple hélice (TFO). **En outre, des séquences κB spécifiques sont également insérées pour promouvoir leur importation nucléaire médiée par NFκB. Les constructions d'ADNp sont rapportées ; l'efficacité de la transfection, l'expression spécifique des tissus de CFTR et de dystrophine dans les cellules cibles, et la formation de triple hélice sont démontrées.** Ces plasmides sont des outils intéressants pour développer une thérapie génique non virale de la mucoviscidose et de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Dans ce travail il [est exposé le gène DMD et les phénotypes de dystrophinopathie associés aux mutations](#) : Une revue pour les cliniciens. Bien que des mutations spécifiques puissent être associées au phénotype du muscle squelettique, les comorbidités pulmonaires et cardiaques (principales causes de décès dans la dystrophie musculaire de Duchenne) n'ont pas été associées au type de mutation ou à la localisation de la dystrophie musculaire de Duchenne et varient au sein des familles. Par conséquent, l'identification de prédicteurs de la sévérité du phénotype au-delà de la prédiction du décalage du cadre de lecture est importante sur le plan clinique. **Il a été effectué une revue systématique des recherches liées aux corrélations génotype-phénotype dans la DMD.** Bien qu'il existe des différences de gravité dans le spectre et dans les formes légères et graves de la DMD, peu de mutations protectrices ou exacerbantes dans le gène de la dystrophine ont été rapportées. À l'exception de la déficience intellectuelle, les résultats des tests cliniques rapportant des informations génotypiques sont insuffisants pour la prédiction clinique de la gravité et des comorbidités, et la validité prédictive est trop faible pour être utile au moment de conseiller les familles. Il est essentiel d'inclure des informations plus complètes associées à des prévisions de gravité dans les rapports génétiques cliniques pour la DMD afin d'améliorer l'orientation anticipée.

Il est présenté ici [l'inactivation de l'IL34 qui favorise l'expansion des cellules souches musculaires régénératrices et atténue la dystrophie musculaire de Duchenne dans des modèles de souris](#). Les myocytes et les fibres régénératrices sont la principale source d'IL34. La suppression de l'interleukine 34 (IL34) soutient l'expansion en sacrifiant la différenciation des CS et conduit à des défauts significatifs de régénération musculaire. Il est également découvert que l'inactivation de l'IL34 dans les CS entraîne une hyperactivation de la signalisation NFκB1 ; NFκB1 se transloque dans le noyau et se lie à la région promotrice d'Igfbp5 pour perturber de manière synergique l'activité de la protéine kinase B (Akt). **Notamment, l'augmentation de la fonction d'Igfbp5 dans les CS a conduit à une différenciation déficiente et à une activité Akt. En outre, la perturbation de l'activité Akt, tant in vivo qu'in vitro, a reproduit le phénotype de l'IL34 knock-out.** Enfin, la suppression de l'IL34 ou la perturbation de l'Akt chez les souris mdx améliore les muscles dystrophiques. En conclusion : Il est caractérisé de manière exhaustive les myofibres régénératrices - l'IL34 exprimée joue un rôle central dans le contrôle du domaine myonucléaire. Les résultats indiquent également que l'altération de la fonction de l'IL34 par la promotion de la maintenance des CS peut conduire à une amélioration de la performance musculaire chez les souris mdx dont le pool de cellules souches est compromis.

Cette étude concerne [la conception de vecteurs viraux artificiels basés sur le bactériophage T4 pour le remodelage du génome humain](#). La conception de vecteurs viraux artificiels (AVV) programmés avec des biomolécules qui peuvent pénétrer dans les cellules humaines et effectuer des réparations moléculaires aura de vastes applications. **Il est décrit ici une approche en chaîne de montage pour construire des VVA par l'ingénierie des composants structurels bien caractérisés du bactériophage T4.** À partir d'une enveloppe de capsid de 120 × 86 nm qui peut contenir 171 kbp d'ADN et des milliers de copies de protéines, diverses combinaisons de biomolécules, y compris des ADN, des protéines, des ARN et des ribonucléoprotéines, sont incorporées à l'extérieur et à l'intérieur de l'enveloppe. Les nanoparticules sont ensuite recouvertes d'un lipide cationique pour permettre une pénétration efficace dans les cellules humaines. Comme preuve de concept, nous assemblons une série de VVA conçus pour délivrer le gène de la dystrophine de pleine longueur ou effectuer diverses opérations moléculaires pour remodeler le génome humain, y compris l'édition du génome, la recombinaison des gènes, le remplacement des gènes, l'expression des gènes et le silençage des gènes. Ces AVV de grandes capacités, personnalisables, multiplex et

tout-en-un à base de phages représentent une catégorie supplémentaire de nanomatériaux qui pourraient potentiellement transformer les thérapies géniques et la médecine personnalisée.

Il s'agit ici d'une [revue sur la modélisation de la cardiomyopathie due à la dystrophie musculaire de Duchenne avec des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites de patients](#). Un aspect clé du phénotype clinique de la DMD est la cardiomyopathie dilatée, qui affecte pratiquement tous les patients à la fin de la deuxième décennie de leur vie. En outre, bien que les complications respiratoires restent la principale cause de décès, les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine des soins médicaux ont fait de l'atteinte cardiaque une cause de plus en plus fréquente de mortalité. Au fil des ans, des recherches approfondies ont été menées sur différents modèles animaux de la DMD, dont la souris mdx. Si ces modèles présentent certaines similitudes importantes avec les patients DMD humains, ils présentent également des différences qui posent un défi aux chercheurs. Le développement de la technologie de reprogrammation des cellules somatiques a permis de générer des cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) qui peuvent être différenciées en différents types de cellules. Cette technologie offre un réservoir potentiellement inépuisable de cellules humaines pour la recherche. **En outre, les hiPSC peuvent être générées à partir de patients, ce qui permet d'obtenir des cellules spécifiques à un patient et de mener des recherches adaptées à différentes mutations.** Les modèles animaux ont montré que l'atteinte cardiaque de la DMD se traduit par des modifications de l'expression génétique de différentes protéines, une manipulation anormale du Ca²⁺ cellulaire et d'autres aberrations. Pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie, il est impératif de valider ces résultats dans des cellules humaines. En outre, avec les progrès récents de la technologie d'édition des gènes, les hiPSC constituent une plate-forme précieuse pour la recherche et le développement de nouvelles thérapies, y compris la possibilité d'une médecine régénérative. Dans cet article, nous passons en revue les recherches liées à la DMD cardiaque effectuées jusqu'à présent en utilisant des cardiomyocytes humains dérivés de hiPSCs (hiPSC-CMs) porteurs de mutations DMD.

Cette analyse concerne [la comparaison de la suppression dans le cadre, de la réparation dirigée par homologie et de la correction des mutations de la dystrophie musculaire de Duchenne par l'intermédiaire de l'édition primaire](#). Les progrès récents des outils d'édition de gènes CRISPR ont considérablement accru les possibilités de guérir des maladies génétiques dévastatrices. **La comparaison est faite ici pour la délétion in-frame par CRISPR basée sur la jonction d'extrémités non homologues (NHBEJ), la réparation dirigée par l'homologie (HDR) et l'édition primaire (PE, PE2 et PE3) pour corriger deux mutations de perte de fonction de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) (c.5533G>T et c.7893delC).** Pour permettre une évaluation précise et rapide de l'efficacité de l'édition, nous avons généré un système de rapporteur synthétique intégré au génome (VENUS) portant les mutations DMD. Le VENUS contient un gène modifié de la protéine de fluorescence verte améliorée (EGFP), dont l'expression a été restaurée après la correction par CRISPR des mutations de perte de fonction de la DMD. Nous avons observé que l'efficacité d'édition la plus élevée était obtenue par NHBEJ (74-77 %), suivi par HDR (21-24 %) et PE2 (1,5 %) dans les cellules rapporteuses HEK293T VENUS. Une efficacité similaire de correction par HDR (23 %) et PE2 (1,1 %) est obtenue dans les cellules VENUS de fibroblastes. Avec PE3 (PE2 plus gRNA nicking), l'efficacité de correction du c.7893delC a été multipliée par 3. En outre, une efficacité de correction d'environ 31 % de la DMD endogène : c.7893delC est obtenue dans les fibroblastes de patients VENUS EGFP⁺ enrichis par FACS et modifiés par HDR. Il est ainsi démontré qu'une correction très efficace des mutations de perte de fonction

de la DMD dans les cellules de patients peut être obtenue par plusieurs moyens d'édition de gènes CRISPR.

L'étude concerne [la gravité de la dystrophie musculaire de Duchenne qui a un impact sur l'administration systémique de cellules progénitrices du muscle squelettique. La thérapie à base de cellules souches musculaires est une voie prometteuse pour améliorer la régénération musculaire.](#) Cependant, malgré les efforts déployés pour fournir la population cellulaire optimale à plusieurs muscles, la plupart des efforts ont échoué. Il est décrit ici une méthode optimisée détaillée pour l'administration de cellules progénitrices du muscle squelettique humain (SMPC) à plusieurs muscles postérieurs dans des modèles de souris saines, dystrophiques et gravement dystrophiques. Il est montré que l'administration systémique est inefficace et qu'elle est affectée par le microenvironnement. Il a été constaté qu'une quantité significativement plus faible de SMPC humaines était détectée dans les coupes transversales de muscles gastrocnémiens sains, par rapport aux muscles gastrocnémiens dystrophiques et sévèrement dystrophiques. Les SMPC humaines ont été détectées à l'intérieur des vaisseaux sanguins de manière distincte dans les muscles sains, dystrophiques et gravement dystrophiques, avec une coagulation importante identifiée dans les muscles gravement dystrophiques après l'administration systémique de cellules par voie intra-artérielle (IA). **Il est proposé que le microenvironnement musculaire et la gravité de la dystrophie musculaire influencent dans une certaine mesure l'administration systémique de cellules souches musculaires et que l'administration systémique globale de cellules souches ne soit pas actuellement efficace ou sûre pour être utilisée dans les thérapies cellulaires pour la DMD.** Ces travaux permettent de mieux comprendre la gravité de la DMD, qui doit être prise en compte lorsque l'on envisage des plateformes d'administration systémique à base de cellules souches.

Cette étude concerne [la thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne en 2023 : Statut , perspective et au-delà.](#) Il y a une quarantaine d'années, le gène DMD a été découvert et le décalage du cadre de lecture a été identifié comme étant le fondement génétique de la maladie. Ces découvertes fondamentales ont considérablement modifié le paysage du développement des thérapies de la DMD. La restauration de l'expression de la dystrophine par la thérapie génique est devenue une priorité. L'investissement dans la thérapie génique a conduit à l'approbation du saut d'exon par les organismes de réglementation, à de multiples essais cliniques de thérapie systémique par la microdystrophine utilisant des vecteurs de virus adéno-associés et à une thérapie révolutionnaire d'édition du génome à l'aide de la technologie CRISPR. **Cependant, de nombreux problèmes importants sont apparus au cours de l'application clinique de la thérapie génique de la DMD (comme la faible efficacité du saut d'exon, les effets indésirables graves induits par l'immunotoxicité et le décès de patients). Dans ce numéro de Human Gene Therapy, plusieurs articles de recherche mettent en lumière certains des derniers développements de la thérapie génique de la DMD.** Il est important de noter qu'une série d'articles rédigés par des experts dans ce domaine ont examiné les progrès, les principaux défis et les orientations futures de la thérapie génique de la DMD. Ces discussions perspicaces ont des implications significatives pour la thérapie génique d'autres maladies neuromusculaires.

Une étude porte le titre suivant : [Est-il temps que les modificateurs génétiques prédisent le pronostic de la dystrophie musculaire de Duchenne ?](#) Les facteurs contribuant à cette

variabilité clinique comprennent l'hétérogénéité allélique (mutations DMD spécifiques), les modificateurs génétiques (polymorphismes génétiques à action trans) et les variations dans les soins cliniques. Récemment, une série de modificateurs génétiques a été identifiée, impliquant principalement des gènes et/ou des protéines qui régulent l'inflammation et la fibrose - des processus de plus en plus reconnus comme étant liés à l'incapacité physique. Cet article passe en revue les études menées à ce jour sur les modificateurs génétiques de la DMD et examine l'effet des modificateurs génétiques sur la prédiction des trajectoires de la maladie (pronostic), la conception et l'interprétation des essais cliniques (inclusion d'analyses de sous-groupes stratifiés en fonction du génotype) et les approches thérapeutiques. **Les modificateurs génétiques identifiés à ce jour soulignent l'importance de la fibrose progressive, en aval de la déficience en dystrophine, dans le processus de la maladie. En tant que tels, les modificateurs génétiques ont montré l'importance des thérapies visant à ralentir ce processus fibrotique et pourraient indiquer des cibles médicamenteuses clés.**

Cet article [indique les stratégies d'édition primaire pour le saut d'exon dans le gène DMD](#). Les auteurs ont utilisé la technologie d'édition CRISPR-Cas9 Prime pour développer différentes stratégies visant à corriger les mutations par décalage de trame dans le gène DMD portant la délétion de l'exon 52 ou des exons 45 à 52. Avec des epegRNAs optimisés, nous avons pu induire la substitution spécifique des nucléotides GT du site donneur d'épissage de l'exon 53 dans 32% des cellules HEK293T et 28% des myoblastes de patients. Ils ont également obtenu jusqu'à 44 % et 29 % de suppression du nucléotide G du site d'épissage GT de l'exon 53, ainsi que l'insertion de 17 % et 5,5 % de GGG entre le site donneur d'épissage GT de l'exon 51 dans les cellules HEK293T et les myoblastes humains, respectivement. La modification du site donneur d'épissage pour l'exon 51 et l'exon 53 provoque leur saut et permet à l'exon 50 de se connecter à l'exon 53 et à l'exon 44 de se connecter à l'exon 54, respectivement. **Ces corrections ont rétabli l'expression de la dystrophine, comme l'a montré le western blot. Ainsi, l'édition Prime a été utilisée pour induire des substitutions, insertions et délétions spécifiques dans les sites donneurs d'épissage pour les exons 51 et 53 afin de corriger les mutations par décalage de trame dans le gène DMD portant des délétions de l'exon 52 et des exons 45 à 52, respectivement.**

On trouve dans [cette analyse le rôle des purinocepteurs P2X7 dans la pathogenèse et le traitement des dystrophies musculaires](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la sarcoglycanopathie des ceintures sont les formes les plus graves et les plus courantes de la maladie, qui entraînent une faiblesse et une fonte musculaires progressives. Ces maladies partagent un pathomécanisme commun où, en raison de la perte de la dystrophine d'ancrage (DMD, dystrophinopathie) ou de mutations dans les gènes codant pour la sarcoglycane (LGMDR3 à LGMDR6), l'activité α -sarcoglycane ecto-ATPase est perdue. Cela perturbe la signalisation purinergique importante : Une lésion musculaire aiguë provoque la libération de grandes quantités d'ATP, qui agit comme un motif moléculaire associé aux dommages (DAMP). Les DAMP déclenchent une inflammation qui élimine les tissus morts et initie une régénération qui finit par rétablir une fonction musculaire normale. Cependant, dans la DMD et la LGMD, la perte de l'activité ecto-ATPase, qui réduit normalement la stimulation provoquée par l'ATP extracellulaire (eATP), entraîne des niveaux d'eATP excessivement élevés. Ainsi, dans les muscles dystrophiques, l'inflammation aiguë devient chronique et dommageable. **Le taux très élevé d'eATP suractive les purinocepteurs P2X7, ce qui non seulement maintient l'inflammation, mais aussi transforme l'augmentation potentiellement compensatoire de P2X7 dans les cellules musculaires dystrophiques en un mécanisme dommageable pour les cellules qui exacerbe la pathologie.** Le récepteur

P2X7 dans les muscles dystrophiques constitue donc une cible thérapeutique spécifique. En conséquence, le blocage du P2X7 a atténué les dommages dystrophiques dans les modèles murins de dystrophinopathie et de sarcoglycanopathie. Par conséquent, les bloqueurs de P2X7 existants devraient être envisagés pour le traitement de ces maladies très débilitantes. Cette revue vise à présenter les connaissances actuelles sur l'axe purinocepteur eATP-P2X7 dans la pathogenèse et le traitement des dystrophies musculaires.

L'étude [porte sur les insertions alu-médiées dans le gène DMD](#) : un puzzle difficile à interpréter cliniquement.. Les phénotypes cliniques de ces troubles ne pouvaient pas être distingués dans la petite enfance ou l'enfance précoce. Une prédiction précise du phénotype basée sur les variantes de l'ADN peut donc être nécessaire en plus des tests invasifs, tels que la biopsie musculaire. L'insertion de transposons est l'un des types de mutation les plus rares. En fonction de leur position et de leurs caractéristiques, les insertions de transposons peuvent affecter la qualité et/ou la quantité de l'ARNm de la dystrophine, entraînant des altérations imprévisibles des produits génétiques. **Il est rapporté ici le cas d'un garçon de trois ans présentant une atteinte initiale des muscles squelettiques et chez qui nous avons caractérisé une insertion de transposon (séquence Alu) dans l'exon 15 du gène DMD.** Dans des cas similaires, la génération d'un allèle nul est prédite, entraînant un phénotype DMD. Cependant, l'analyse de l'ARNm du tissu de biopsie musculaire a révélé un saut de l'exon 15, ce qui a rétabli le cadre de lecture, prédisant ainsi un phénotype plus léger. Ce cas est similaire à quelques autres déjà décrits dans la littérature. Il enrichit notre connaissance des mécanismes perturbant l'épissage et provoquant le saut d'exon dans la DMD, ce qui permet d'orienter correctement le diagnostic clinique.

Ce travail [rapporte la délétion in-frame des exons 8-50 de la dystrophine entraîne un phénotype de DMD.](#) Le plus souvent, il s'agit de délétions entraînant un décalage du cadre de lecture. La "règle du cadre de lecture" stipule que les délétions qui préservent l'ORF entraînent une dystrophie musculaire de Becker moins sévère. En supprimant plusieurs exons, les nouveaux outils d'édition du génome permettent de rétablir le cadre de lecture dans la DMD et de produire des dystrophines de type BMD. Cependant, toutes les dystrophines tronquées présentant une perte interne importante ne fonctionnent pas correctement. Pour déterminer l'efficacité d'une éventuelle édition du génome, chaque variante doit être soigneusement étudiée in vitro ou in vivo. Dans cette étude, les auteurs se sont concentrés sur la suppression des exons 8-50 en tant qu'option potentielle de restauration du cadre de lecture. En utilisant l'outil CRISPR-Cas9, Ils ont créé le nouveau modèle de souris DMDdel8-50, qui présente une délétion in-frame dans le gène DMD. Ils ont comparé les souris DMDdel8-50 à des souris de contrôle C57Bl6/CBA et à des souris DMDdel8-34 KO générées précédemment. **Ils ont découvert que la protéine raccourcie était exprimée et correctement localisée sur le sarcolemme.** La protéine tronquée, en revanche, était incapable de fonctionner comme une dystrophine de pleine longueur et de prévenir la progression de la maladie. Sur la base de l'expression de la protéine, de l'examen histologique et de l'évaluation physique des souris, nous avons conclu que la délétion des exons 8-50 est une exception à la règle du cadre de lecture.

Cette étude [présente l'inhibition du RANKL réduit l'hypertrophie cardiaque chez les souris mdx et peut-être chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Il a été récemment rapporté que l'inhibition de l'interaction entre le récepteur activateur du facteur nucléaire κ B ligand (RANKL) et le récepteur activateur du facteur nucléaire κ B (RANK) améliore de manière significative les fonctions musculaires et osseuses chez les souris mdx déficientes en dystrophine. Le RANKL et le RANK sont également exprimés dans le muscle

cardiaque. L'étude concerne si un traitement anti-RANKL prévient l'hypertrophie et le dysfonctionnement cardiaques chez les souris mdx dystrophiques. Le traitement anti-RANKL a réduit de manière significative l'hypertrophie du ventricule gauche et la masse cardiaque, et a maintenu la fonction cardiaque chez les souris mdx. Le traitement anti-RANKL a également inhibé NF κ B et PI3K, deux médiateurs impliqués dans l'hypertrophie cardiaque. **De plus, le traitement anti-RANKL a augmenté l'activité SERCA et l'expression de RyR, FKBP12, et SERCA2a, conduisant probablement à une amélioration de l'homéostasie du Ca²⁺ dans les cœurs dystrophiques.** Il est intéressant de noter que des analyses post hoc préliminaires suggèrent que le denosumab, un anti-RANKL humain, a réduit l'hypertrophie ventriculaire gauche chez deux patients atteints de DMD. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le traitement anti-RANKL prévient l'aggravation de l'hypertrophie cardiaque chez les souris mdx et pourrait potentiellement maintenir la fonction cardiaque chez les adolescents ou les adultes atteints de DMD.

Il est présenté ici [la production d'un modèle cellulaire de dystrophie musculaire de Duchenne à l'aide d'une stratégie de suppression d'exon CRISPR-Cas9](#). Bien que la recherche d'un remède définitif ait échoué à ce jour, des efforts considérables ont été déployés pour introduire des stratégies thérapeutiques efficaces. La technologie de l'édition de gènes est une grande révolution en biologie, qui trouve une application immédiate dans la génération de modèles de recherche. Les lignées de cellules musculaires DMD sont des sources fiables pour évaluer et optimiser les stratégies thérapeutiques, étudier en profondeur la pathologie DMD et cribler les médicaments efficaces. Cependant, seules quelques lignées de cellules musculaires immortalisées avec des mutations DMD sont disponibles. En outre, l'obtention de cellules musculaires à partir de patients nécessite une biopsie musculaire invasive. La plupart des variantes de la DMD étant rares, il est difficile d'identifier un patient porteur d'une mutation particulière pour une biopsie musculaire. **Pour surmonter ces difficultés et générer des cultures de myoblastes, il a été optimisé une approche d'édition de gènes CRISPR/Cas9 pour modéliser les mutations DMD les plus courantes, qui concernent environ 28,2 % des patients.** Les résultats de la GAP-PCR et du séquençage montrent la capacité du système CRISPR-Cas9 à supprimer efficacement les exons mentionnés. Il est montré la production d'un transcrite tronqué dû à la délétion ciblée par RT-PCR et séquençage. Enfin, la perturbation de l'expression de la protéine dystrophine induite par la mutation a été confirmée par western blotting. Dans l'ensemble, il a été créé avec succès quatre lignées de cellules musculaires DMD immortalisées et montré l'efficacité du système CRISPR-Cas9 pour la génération de modèles de cellules DMD immortalisées avec les délétions ciblées.

Cette approche [concerne la reprogrammation des fibroblastes humains et des cellules souches urinaires in vitro induite par MyoD](#) : protocoles et applications. Il est ainsi mis au point un protocole de transdifférenciation facile, reproductible et très efficace par lentivirus, qui peut être utilisé pour convertir des fibroblastes de donneurs sains et un nouveau modèle cellulaire prometteur, les cellules souches urinaires (USC), en myoblastes, qui peuvent ensuite être différenciés en myotubes multinucléés in vitro. Le profilage transcriptomique et protéomique de marqueurs musculaires spécifiques (desmine, myosine, dystrophine) a été réalisé pour caractériser les myoblastes et les myotubes dérivés de chaque type cellulaire et pour tester la capacité de MYOD1 à induire la transdifférenciation dans les fibroblastes et les cellules souches urinaires. **Plus précisément, les transcrits et les protéines de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), y compris l'isoforme Dp427 complète et l'isoforme Dp71 courte, ont été évalués. Le protocole a d'abord été développé sur des fibroblastes de donneurs sains et des USC, puis utilisé pour convertir des fibroblastes de patients atteints de DMD, dans le but de tester l'efficacité d'un médicament antisens in vitro. Les**

questions techniques, les limites et les problèmes sont expliqués et discutés. Nous démontrons que les fibroblastes et les USC induits par MyoD constituent un modèle in vitro utile de cellules myogéniques pour étudier les thérapies possibles pour les maladies neuromusculaires.

Cet article rapporte [que l'administration systémique de l'oligonucléotide antisens NS-089/NCNP-02 permet de réaliser le saut de l'exon 44 chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Protocole d'étude pour un essai clinique de phase I/II. Il s'agit d'un essai de phase I/II ouvert, à doses croissantes, mené dans deux centres chez des patients ambulants atteints de DMD, en présence d'une délétion hors cadre et d'une mutation susceptible de permettre le saut de l'exon 44. La première partie est une phase de recherche de doses par étapes (4 semaines) au cours de laquelle le NS-089/NCNP-02 sera administré par voie intraveineuse à quatre niveaux de dose une fois par semaine (1,62, 10, 40 et 80 mg/kg) ; la deuxième partie est une période d'évaluation de 24 semaines basée sur les doses déterminées au cours de la première partie. Les critères d'évaluation primaires (sécurité) sont les résultats des examens physiques, les signes vitaux, l'électrocardiogramme à 12 dérivations et les tests d'échocardiographie, ainsi que les rapports d'événements indésirables. Les critères d'évaluation secondaires comprennent l'expression de la protéine dystrophine, l'évaluation de la fonction motrice, l'efficacité du saut de l'exon 44, les concentrations plasmatiques et urinaires de NS-089/NCNP-02 et les changements dans les niveaux de créatine kinase dans le sang. La discussion indique que : **La thérapie par saut d'exon à l'aide d'OLS est prometteuse chez des patients sélectionnés, et cette première étude chez l'homme devrait fournir des informations essentielles pour le développement clinique ultérieur du NS-089/NCNP-02.**

Cette étude montre que [la contribution des cellules satellites à la pathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La faiblesse et la dégénérescence progressives des muscles caractérisent la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie neuromusculaire létale liée au chromosome X qui touche 1 garçon sur 5 000. La perte de la protéine dystrophine entraîne une dégénérescence musculaire récurrente, une fibrose progressive, une inflammation chronique et un dysfonctionnement des cellules souches résidentes du muscle squelettique, appelées cellules satellites. **Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement pour la DMD.** Dans cette mini-revue, nous expliquons comment les cellules satellites des muscles dystrophiques sont fonctionnellement altérées, comment cela contribue à la pathologie de la DMD, et l'énorme potentiel de la restauration de la fonction des cellules satellites endogènes en tant que stratégie thérapeutique viable pour traiter cette maladie débilitante et mortelle.

Selon ce travail [il existe une association génotype-quotient intellectuel \(QI\) dans les dystrophinopathies](#) : une revue systématique et une méta-analyse. Les résultats portent sur : Cinquante et une études ont été incluses. Le QI de la BMD était de 89,92 (85,84, 94,01) et celui de la DMD de 84,61 (82,97, 86,26). En outre, le QI pour Dp427-/Dp140+/Dp71+ et Dp427-/Dp140-/Dp71+ était de 90,62 (86,72, 94,53) et de 80,73 (67,49, 93. 98), tandis que le QI pour Dp427-/Dp140+/Dp71+, Dp427-/Dp140-/Dp71+ et Dp427-/Dp140-/Dp71- était de 93,05 (89,42, 96,67), 81,78 (77,23, 86,32) et 49,19 (40,47, 57,90) dans le cas de la DMD. Enfin, dans la DMD, Dp427-/Dp140-/Dp71+ vs. Dp427 /Dp140+/Dp71+ et Dp427-/Dp140-/Dp71- vs. Dp427-/Dp140-/Dp71+ étaient associés à -10,73 (-14,66, -6,81) et -36,14 (-48,87, -

23,41) points, respectivement. Les conclusions sont : Le QI dans la DMO et la DMD était inférieur aux valeurs normatives. De plus, dans la DMD, il existe une association synergique entre le nombre d'isoformes affectées et le QI.

Cette analyse porte sur [la signalisation RhoA/ROCK activée par ARHGEF3 ce qui favorise la faiblesse musculaire via l'autophagie chez les souris dystrophiques mdx](#). L'inhibition de ROCK avec Y-27632 a amélioré la production de force musculaire dans les muscles mdx conçus en 3D (+25% à partir de trois expériences indépendantes, $P < 0,05$) et chez les souris (+25%, $P < 0,001$). Contrairement à ce que suggéraient des études antérieures, cette amélioration était indépendante de la différenciation ou de la quantité des muscles et était plutôt liée à l'augmentation de la qualité des muscles. **Il est ainsi constaté que ARHGEF3 était élevé et responsable de l'activation de RhoA/ROCK dans les muscles mdx, et que la déplétion de ARHGEF3 chez les souris mdx restaurait la qualité musculaire (jusqu'à +36%, $P < 0,01$) et la morphologie sans affecter la régénération.** Inversement, la surexpression d'ARHGEF3 a compromis davantage la qualité des muscles mdx (-13 % par rapport au contrôle par vecteur vide, $P < 0,01$) de manière dépendante de l'activité GEF et de ROCK. Notamment, l'inhibition de ARHGEF3/ROCK a exercé ses effets en rétablissant l'autophagie, qui est généralement altérée dans les muscles dystrophiques. Ces résultats mettent en évidence un nouveau mécanisme pathologique de faiblesse musculaire dans la DMD impliquant la voie ARHGEF3-ROCK-autophagie et le potentiel thérapeutique du ciblage de l'ARHGEF3 dans la DMD.

[Il est question dans cette analyse des Isoformes nucléaires de la petite dystrophine pendant la différenciation musculaire.](#) Les mutations du gène DMD peuvent provoquer la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker (DMD/BMD) en affectant l'isoforme géante de la dystrophine, une protéine codée par le gène DMD. Le rôle des petites isoformes de dystrophine n'a pas encore été bien étudié, et elles pourraient jouer un rôle dans le développement musculaire et la pathologie moléculaire. Ici, il est étudié la localisation nucléaire des isoformes courtes de la dystrophine à carboxy-terminal pendant la différenciation in vitro de cultures de myoblastes humains, porcins et murins. Il a été non seulement pu confirmer la présence de Dp71 dans le nucléoplasme et l'enveloppe nucléaire, mais il a été également pu identifier l'isoforme Dp40 dans les noyaux musculaires. **La localisation des deux isoformes au cours des six premiers jours de différenciation était similaire entre les myoblastes humains et porcins, mais les myoblastes murins se comportaient différemment.** Cela souligne l'importance du modèle porcin dans l'étude de la DMD. Il est également pu détecter un schéma en forme de vague de la présence nucléaire de Dp71 et de Dp40, indiquant une implication directe ou indirecte dans le contrôle de l'expression génique au cours de la différenciation musculaire.

L'article [porte sur la Cardiomyopathie dystrophique : rôle des myofilaments cardiaques](#). Les patients atteints de DMD présentent une faiblesse progressive des muscles squelettiques et, grâce aux progrès des traitements, une composante cardiaque de la maladie (c'est-à-dire une cardiomyopathie dystrophique) a été démasquée à un stade plus avancé de la progression de la maladie. Le rôle que jouent les myofilaments dans la cardiomyopathie dystrophique est largement méconnu et, par conséquent, cette étude visait à étudier la fonction des myofilaments cardiaques dans un modèle murin de dystrophie musculaire. Pour évaluer les effets de la DMD sur la fonction des myofilaments, des cardiomyocytes perméabilisés isolés de souris de type sauvage (WT) et de souris Dmdmdx-4cv ont été fixés entre un capteur de

force et un moteur et soumis à des essais de contraction. La tension maximale et les taux de développement de la force (indexés par la constante de vitesse, k_{tr}) étaient similaires entre les préparations de myocytes cardiaques WT et Dmdmdx-4cv. **Il est intéressant de noter que les myocytes cardiaques Dmdmdx-4cv présentaient une plus grande dépendance de la longueur des sarcomères par rapport à la puissance de sortie maximale que les préparations de myocytes WT.** Ces résultats suggèrent que la dystrophine atténue la dépendance de la longueur de l'activation et qu'en l'absence de dystrophine, l'augmentation de la dépendance de la longueur du sarcomère de la contractilité des myocytes peut accélérer les dommages induits par la contraction des myocytes ventriculaires et contribuer à la cardiomyopathie dystrophique. Ensuite, nous avons évalué si le mavacamten, une petite molécule modulant l'activation des filaments épais, atténuerait les propriétés contractiles observées dans les préparations de myocytes cardiaques perméabilisés Dmdmdx-4cv. Le mavacamten a diminué la tension maximale et le k_{tr} dans les myocytes cardiaques WT et Dmdmdx-4cv, tout en normalisant la dépendance de la longueur de la puissance maximale entre les préparations de myocytes cardiaques WT et Dmdmdx-4cv. Ces résultats mettent en évidence les avantages potentiels du mavacamten (c'est-à-dire une contractilité réduite tout en maintenant une dépendance exquise de la puissance de sortie par rapport à la longueur du sarcomère) en tant que traitement de la cardiomyopathie dystrophique associée à la DMD.

Le thème de cette analyse porte [sur l'acide valproïque capable de réduire la susceptibilité musculaire à la perte fonctionnelle induite par la contraction mais augmente la faiblesse dans deux modèles murins de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'acide valproïque (VPA) améliorerait les marqueurs sérologiques et histologiques des lésions dans les muscles murins déficients en dystrophine. Il est testé ici si l'APV réduirait la susceptibilité à la perte fonctionnelle induite par la contraction dans deux modèles murins de DMD. Des souris adultes femelles mdx (légère) et D2-mdx (sévère) ont reçu de l'APV (240 mg/kg) ou une solution saline pendant 7 jours. Certaines souris mdx traitées au VPA ont également couru volontairement dans une roue, ce qui est connu pour réduire la susceptibilité à la perte fonctionnelle induite par la contraction, c'est-à-dire la chute de la force isométrique après des contractions excentriques. La fonction musculaire in situ a été évaluée avant, pendant et après les contractions excentriques. L'expression de l'utrophine et de la desmine musculaires a également été évaluée par immunoblotting. **Il est intéressant de noter que le VPA a réduit la chute de la force isométrique après des contractions excentriques dans les deux modèles murins, sans modification de la force maximale excentrique relative et de l'expression de l'utrophine et de la desmine.** L'APV pendant 7 jours combiné à la course volontaire n'a pas eu d'effet additif par rapport à l'APV seul. En outre, l'APV a réduit la force maximale isométrique absolue avant les contractions excentriques dans les deux modèles murins. Les résultats de cette étude indiquent que l'APV dans les deux modèles murins de DMD a réduit la susceptibilité à la perte fonctionnelle induite par la contraction mais a augmenté la faiblesse musculaire.

Il est considéré ici [l'exploration de la dynamique de la prise en charge d'un enfant atteint d'une maladie terminale, la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\), et de ses nombreuses composantes pour les soignants.](#) Bien que cette maladie soit incurable, un diagnostic précoce peut ralentir la progression de la faiblesse musculaire. Des études ont montré que les familles et les soignants des patients atteints de DMD ont un accès limité aux systèmes de soutien, ce qui accroît encore leurs responsabilités. Le bien-être mental des familles et des soignants de patients atteints de DMD étant crucial pour une dynamique familiale saine et progressive, l'évaluation des impacts psychologiques et sociaux sur les soignants contribuera à améliorer la

qualité de vie des patients atteints de cette maladie en phase terminale. Cette étude vise à identifier les effets directs et indirects sur l'aidant qui s'occupe de la personne diagnostiquée avec une DMD, en se concentrant principalement sur la qualité de vie liée à la santé (HRQoL), le bien-être psychologique et le fardeau financier. En utilisant la base de données PubMed et un arrangement particulier de termes MeSH (Medical Subject Headings), 93 articles ont été récupérés et évalués, dont huit ne répondaient qu'aux critères d'inclusion. Les huit articles retenus ont été regroupés dans un tableau et analysés plus en détail en fonction de leur importance et de leur pertinence par rapport à cet article de synthèse. **Cette revue de la littérature met en évidence les informations les plus significatives de chaque article et les analyse individuellement pour en déduire les principales charges qui pèsent sur les soignants des patients atteints de DMD, une maladie en phase terminale.** En conclusion, cette analyse montre que les aidants des personnes atteintes de DMD supportent un fardeau considérable qui affecte négativement leur QVLS, contribue au déclin de leur bien-être psychologique et fait peser une charge financière accrue sur la famille.

Il est approché dans [cette étude l'évolution and developmental functions of the dystrophin-associated protein complex : beyond the idea of a muscle-specific cell adhesion complex](#). La DAPC interagit avec le cytosquelette de F-actine par l'intermédiaire de la dystrophine et avec la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de la protéine membranaire dystroglycane. Probablement pour des raisons historiques qui ont lié sa découverte aux dystrophies musculaires, la fonction de la DAPC est souvent décrite comme limitée au maintien de l'intégrité musculaire en assurant la robustesse mécanique, ce qui implique de fortes propriétés d'adhésion entre les cellules et la matrice extracellulaire. **Dans cette revue, les données phylogénétiques et fonctionnelles de différents modèles vertébrés et invertébrés seront analysées et comparées afin d'explorer les fonctions moléculaires et cellulaires de la DAPC, avec un accent particulier sur la dystrophine.** Ces données révèlent que les voies d'évolution de la DAPC et des cellules musculaires ne sont pas intrinsèquement liées et que de nombreuses caractéristiques des domaines protéiques de la dystrophine n'ont pas encore été identifiées. Les propriétés adhésives des DAPC sont également examinées en passant en revue les preuves disponibles des caractéristiques clés communes des complexes d'adhésion, telles que le regroupement complexe, la transmission de la force, la mécanosensibilité et la mécanotransduction. Enfin, la revue met en évidence les rôles développementaux des DAPC dans la morphogenèse des tissus et l'assemblage de la membrane basale (BM) qui peuvent indiquer des fonctions indépendantes de l'adhésion.

Cette analyse [concerne une étude clinique sur les troubles cognitifs dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette étude visait à explorer la fonction intellectuelle des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) en Chine et à examiner la corrélation du quotient intellectuel à échelle complète (FSIQ) avec l'âge, la localisation des mutations, la classe de mutation et les isoformes de la dystrophine. Nous avons évalué 64 garçons atteints de DMD à l'aide de la quatrième édition de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants et nous avons comparé la fonction intellectuelle à l'inscription et au suivi chez les 15 patients qui ont terminé le suivi. **Les résultats confirment que les garçons atteints de DMD peuvent présenter une déficience cognitive, l'indice de mémoire de travail étant le plus altéré. Il n'y avait pas de corrélation significative entre le FSIQ et l'âge ; cependant, une corrélation positive a été notée entre l'âge et l'indice de compréhension verbale.** Le FSIQ n'a pas été associé à la classe de mutation, au nombre d'exons mutés affectés ou à la localisation des mutations. Cependant, il y avait une différence significative dans le FSIQ

entre les groupes avec Dp140 intact et déficient. Quinze participants ont suivi une thérapie aux glucocorticoïdes tout au long de la période de suivi de deux ans, et onze d'entre eux ont montré une amélioration du FSIQ par rapport à leurs scores initiaux, l'amélioration allant de 2 à 20. En conclusion, les patients présentant une perte cumulative d'isoformes dans le cerveau courent un risque plus élevé de déficits cognitifs et peuvent nécessiter des interventions cognitives précoces.

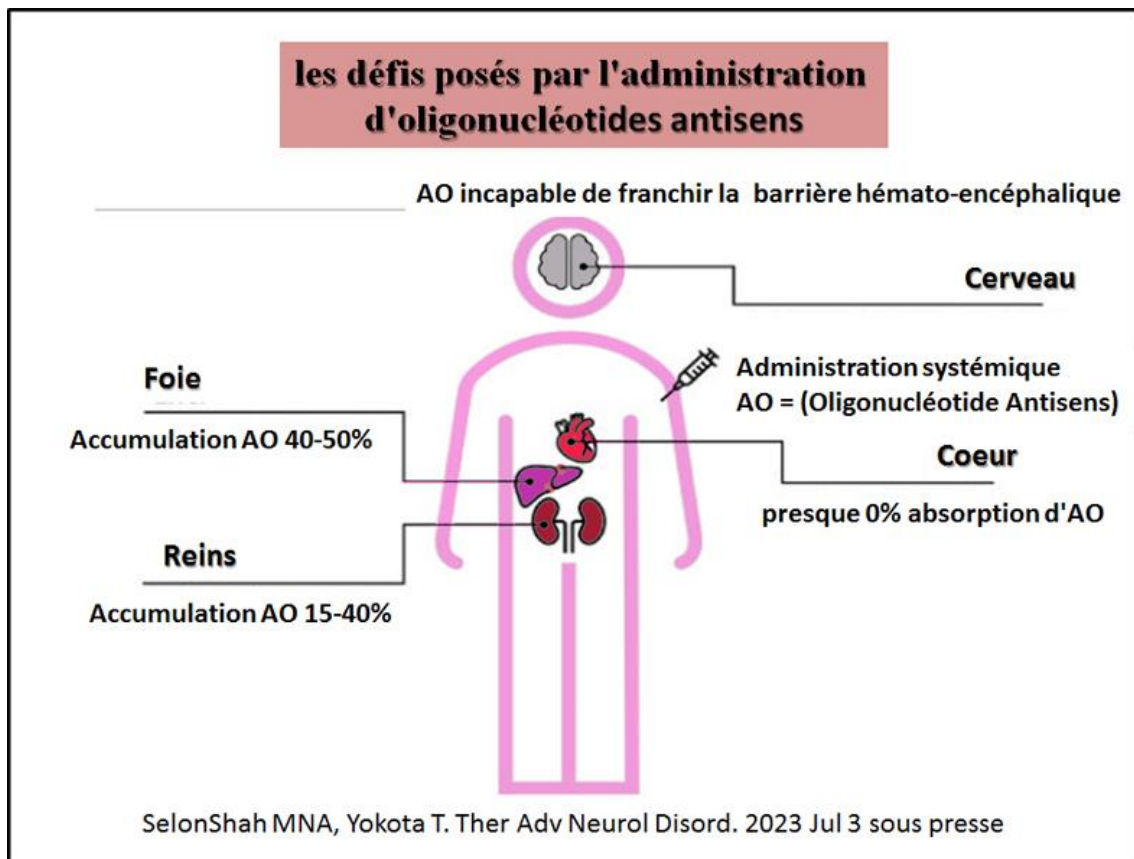
Il est question dans [cette analyse de la gestion pharmacologique de la cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le manque de dystrophine joue un rôle physiopathologique dans le développement de la cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur les lignes directrices relatives au traitement pharmacologique spécifique de ces patients, mais il est centré sur les lignes directrices relatives à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Cette revue systématique examine 12 essais contrôlés randomisés datant de 2005 sur la pharmacothérapie des patients atteints de cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne. **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs des récepteurs de l'aldostérone, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine, les bêta-bloquants et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes ont été spécifiquement inclus dans cette revue.** Malgré leurs limites, ces études ont montré des effets prometteurs dans l'amélioration de la fonction cardiaque globale et du pronostic chez les patients souffrant de cette maladie. Cependant, afin d'atteindre une plus grande signification statistique, les études futures devraient inclure une plus grande population étudiée pendant de plus longues périodes.

L'étude concerne [l'altération de la niche musculaire contribue au déficit myogénique dans le modèle D2-mdx de DMD sévère](#). En fait, la gravité de la maladie varie d'un patient à l'autre, en fonction de modificateurs génétiques spécifiques. D2-mdx est un modèle de DMD sévère qui présente une dégénérescence musculaire exacerbée et une incapacité à se régénérer, même au stade juvénile de la maladie. Il est montré que la régénération médiocre des muscles D2-mdx juvéniles est associée à une réponse inflammatoire accrue aux lésions musculaires qui ne parvient pas à se résorber efficacement et favorise l'accumulation excessive de progéniteurs fibroadipogènes (FAP), ce qui entraîne une augmentation de la fibrose. De manière inattendue, l'étendue des dommages et de la dégénérescence dans le muscle D2-mdx juvénile est significativement réduite chez l'adulte et est associée à la restauration des réponses inflammatoires et FAP à la lésion musculaire. **Ces améliorations renforcent la myogenèse régénérative dans le muscle D2-mdx adulte, atteignant des niveaux comparables à ceux du modèle B10-mdx de la DMD, plus léger.** La co-culture ex vivo de cellules satellites saines avec des FAP D2-mdx juvéniles réduit leur efficacité de fusion. Les souris D2 juvéniles de type sauvage présentent également un déficit myogénique régénératif et le traitement par glucocorticoïdes améliore leur régénération musculaire. Ces résultats indiquent que les réponses aberrantes des cellules stromales contribuent à une myogenèse régénérative médiocre et à une dégénérescence musculaire plus importante dans les muscles D2-mdx juvéniles et que l'inversion de ce phénomène réduit la pathologie dans les muscles D2-mdx adultes, identifiant ces réponses comme une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la DMD.

Cet article [concerne la Dystrophie musculaire de Duchenne](#) : mécanisme de la maladie et stratégies thérapeutiques. L'identification du gène de la dystrophine comme élément central de

la pathogénèse de la DMD a permis de comprendre que la membrane musculaire et les protéines impliquées dans la stabilité de la membrane étaient le point central de la maladie. Les leçons tirées de décennies de recherche en génétique humaine, en biochimie et en physiologie ont abouti à l'établissement de la myriade de fonctionnalités de la dystrophine dans la biologie du muscle strié. Il est passé ici en revue les bases physiopathologiques de la DMD et discutons des progrès récents dans le développement de stratégies thérapeutiques pour la DMD qui sont actuellement sur le point de faire l'objet d'essais cliniques chez l'homme ou qui en sont déjà au stade des essais. La première partie de l'étude est consacrée à la DMD et aux mécanismes contribuant à l'instabilité membranaire, à l'inflammation et à la fibrose. **La deuxième partie traite des stratégies thérapeutiques actuellement utilisées pour traiter la DMD.** Elle met l'accent sur les forces et les limites des approches visant à corriger le défaut génétique par le remplacement, la modification ou la réparation du gène de la dystrophine et/ou par une série d'approches indépendantes de la dystrophine. La dernière partie met en lumière les différentes stratégies thérapeutiques pour la DMD qui font actuellement l'objet d'essais cliniques.

Il est question ici [de la délétion systémique de l'exon 51 de la DMD sauve la dystrophie musculaire de Duchenne](#) cliniquement sévère dans un modèle de porc dépourvu de l'exon 52 de la DMD. Chez les patients atteints de DMD et dans un modèle porcin correspondant avec une délétion de l'exon 52 de la DMD (DMD Δ 52), l'expression d'une dystrophine raccourcie en interne peut être obtenue en sautant l'exon 51 de la DMD pour recadrer la transcription. Pour prédire le meilleur résultat possible de cette stratégie, il est généré des porcs DMD Δ 51-52, représentant en outre un modèle pour la dystrophie musculaire de Becker (DMB). Les échantillons de muscle squelettique et de myocarde DMD Δ 51-52 ont présenté une coloration positive pour la dystrophine et n'ont pas montré les altérations dystrophiques caractéristiques observées chez les porcs DMD Δ 52. L'analyse par Western blot a confirmé la présence de dystrophine dans le muscle squelettique et le myocarde des porcs DMD Δ 51-52 et son absence chez les porcs DMD Δ 52. **Le profil protéique du muscle squelettique, qui a montré un grand nombre d'altérations de l'abondance dans les échantillons DMD Δ 52 par rapport aux échantillons de type sauvage (WT), a été normalisé dans les échantillons DMD Δ 51-52.** La fonction cardiaque à l'âge de 3,5 mois était significativement réduite chez les porcs DMD Δ 52 (fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 58,8 % contre 70,3 % chez WT), mais complètement rétablie chez les porcs DMD Δ 51-52 (72,3 %), conformément à la normalisation du profil du protéome myocardique. Ces résultats indiquent que la délétion ubiquitaire de l'exon 51 de la DMD chez les porcs DMD Δ 52 permet de sauver en grande partie la dystrophie musculaire sévère à progression rapide et la fonction cardiaque réduite de ce modèle. Des études de suivi à long terme des porcs DMD Δ 51-52 montreront s'ils développent les symptômes de la dystrophie musculaire bénigne.

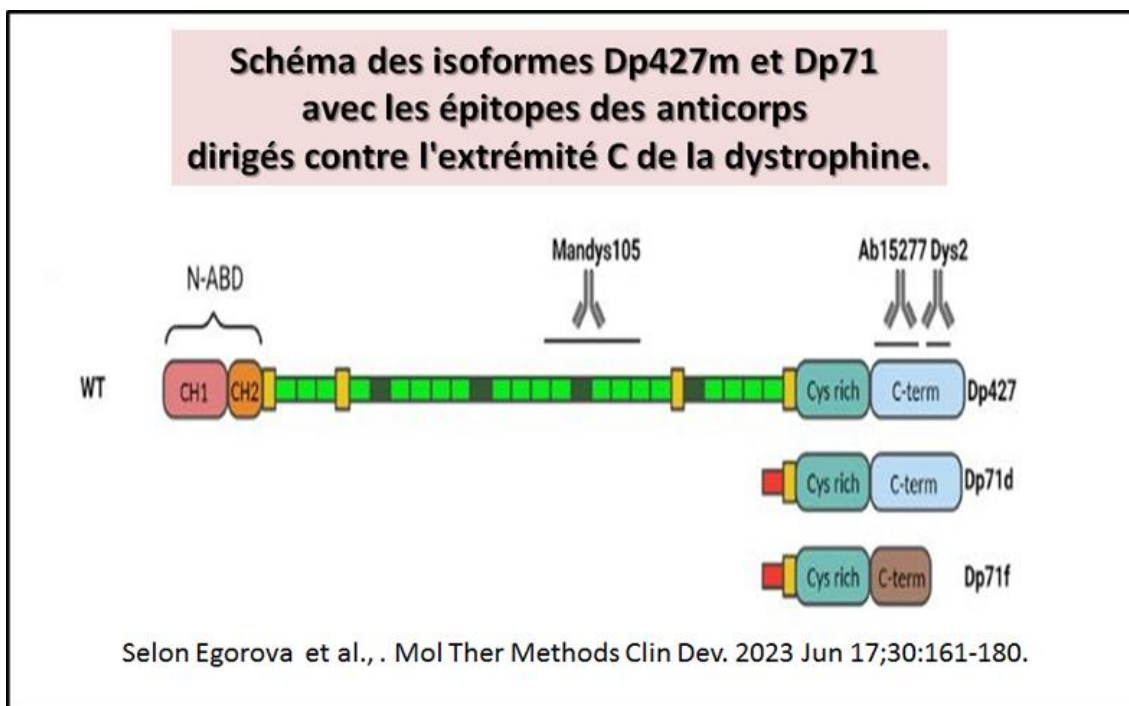


L'article [suivant porte sur les thérapies cardiaques pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les progrès thérapeutiques dans le domaine des soins pulmonaires ont considérablement réduit la mortalité liée aux complications respiratoires, faisant de la cardiomyopathie le principal facteur déterminant de la survie. Bien qu'il existe de multiples thérapies telles que l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires, la kinésithérapie et l'assistance respiratoire visant à retarder la progression de la maladie dans le cas de la DMD, un remède reste difficile à trouver. Au cours de la dernière décennie, plusieurs approches thérapeutiques ont été mises au point pour améliorer la survie des patients. Il s'agit notamment de la thérapie à base de petites molécules, de l'administration de gènes de micro-dystrophine, de l'édition de gènes à médiation CRISPR, de la lecture de non-sens, du saut d'exon et de la thérapie cellulaire dérivée de la cardiosphère. Les avantages spécifiques de chacune de ces approches s'accompagnent de risques et de limites qui leur sont propres. La variabilité des aberrations génétiques à l'origine de la DMD limite également l'utilisation généralisée de ces thérapies. Bien que de nombreuses approches aient été explorées pour traiter la physiopathologie de la DMD, seule une poignée d'entre elles a franchi avec succès les étapes précliniques. **Dans cette revue, il est résumé l'ensemble des thérapies actuellement approuvées ainsi que les thérapies les plus prometteuses qui font l'objet d'essais cliniques pour traiter la DMD**, en mettant l'accent sur ses manifestations cardiaques. Une illustration de cet article est présentée sur les défis posés par l'administration d'oligonucléotides antisens.

Cette étude concerne [la structure de l'assemblage synaptique du photorécepteur de la protéine de la matrice extracellulaire pikachurine avec le récepteur orphelin GPR179](#). Le système nerveux, les photorécepteurs de la rétine établissent des contacts sélectifs avec les cellules bipolaires, alignant l'appareil de libération des neurotransmetteurs sur les cascades de signalisation postsynaptiques. Cela implique l'assemblage transsynaptique entre le complexe dystroglycane-dystrophine sur le

photorécepteur et le récepteur orphelin GPR179 sur la cellule bipolaire, qui est médié par la protéine de la matrice extracellulaire pikachurine (également connue sous le nom d'EGFLAM). Ce complexe joue un rôle essentiel dans l'organisation synaptique des photorécepteurs et la transmission des signaux, et les mutations affectant ses composants provoquent des troubles de la cécité chez l'homme. Ici, Il a été étudié l'organisation structurale et les mécanismes moléculaires par lesquels la pikachurine orchestre l'assemblage transsynaptique et résolu les structures des domaines humains de la pikachurine par cristallographie aux rayons X et du complexe GPR179-pikachurine par cryomicroscopie électronique à particule unique. **Les structures révèlent les principes de reconnaissance moléculaire de la pikachurine par les domaines Cache du GPR179 et montrent comment l'interaction est impliquée dans l'alignement transsynaptique de la machinerie de signalisation.** Ensemble, ces données fournissent une base structurale pour comprendre l'organisation synaptique des photorécepteurs et la pathologie oculaire.

Ce travail décrit [une atténuation des cellules épithéliales alvéolaires et des lésions pulmonaires induites par les PM2,5 grâce à la régulation de la fission et de la fusion des mitochondries.](#) Les résultats présentés sont : L'exposition des cellules A549 aux PM2,5 a provoqué un stress oxydatif, une inflammation accrue, une nécroptose, une mitophagie et un dysfonctionnement mitochondrial indiqué par une morphologie mitochondriale anormale, une diminution du potentiel de membrane mitochondriale ($\Delta\Psi_m$), une réduction de la respiration mitochondriale et une perturbation de la fission et de la fusion mitochondriales. La régulation de la fission et de la fusion mitochondriales par voie pharmacologique à l'aide de Mdivi-1 et de BGP-15 et par voie génétique à l'aide de DRP1-KD et d'OPA1-OE a permis de prévenir les dommages cellulaires induits par les PM2,5 dans les cellules A549. Mdivi-1 et BGP-15 ont atténué les lésions pulmonaires aiguës induites par les PM2,5 chez les souris. **En conclusion : L'augmentation de la fission mitochondriale et la diminution de la fusion mitochondriale peuvent être à l'origine des lésions des cellules épithéliales alvéolaires induites par les PM2,5 in vitro et des lésions pulmonaires in vivo.**



L'étude indique que la [correction CRISPR-Cas9 est applicable pour le modèle de souris DMD et s'accompagne d'une régulation à la hausse de la protéine Dp71f.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie héréditaire grave causée par une déficience de la protéine dystrophine. Les types les plus fréquents de mutations causant la maladie dans le gène DMD sont des délétions par déplacement de cadre d'un ou plusieurs exons. Les systèmes d'édition de précision du génome tels que CRISPR-Cas9 ont montré leur potentiel pour restaurer les cadres de lecture ouverts

dans de nombreuses études animales. Ici, il a été appliqué une stratégie AAV-CRISPR à double coupe pour corriger une mutation dans le modèle de souris DMD avec une délétion de l'exon 8-34, englobant le domaine de liaison à l'actine N-terminal. Il est rapporté l'existence d'une excision réussie de la séquence génomique de 100 kb, qui comprend les exons 6 et 7, et une amélioration partielle de la fonction cardiorespiratoire. Alors que l'ARNm corrigé était abondant dans les tissus musculaires, seul un faible niveau de dystrophine tronquée a été produit, probablement en raison de l'instabilité de la protéine. **En outre, l'édition du génome par CRISPR-Cas9 a entraîné une augmentation de l'isoforme Dp71f de la dystrophine dans le sarcolemme.** Compte tenu de la pathologie musculaire associée à la Dp71 signalée précédemment, nos résultats remettent en question l'applicabilité des stratégies d'édition du génome pour certains patients atteints de DMD présentant des mutations N-terminales. La sécurité et l'efficacité des constructions CRISPR-Cas9 nécessitent des études rigoureuses dans des modèles animaux spécifiques aux patients. Une illustration montre que la protéine Dp71f est régulée à la hausse et se localise au sarcolemme dans les muscles des souris DMDdel8-34 dont le génome a été modifié. Schéma des isoformes Dp427m et Dp71 avec les épitopes des anticorps dirigés contre l'extrémité C de la dystrophine.

Il est question dans [cette approche de la sécurité à long terme et résultats fonctionnels de la thérapie génique « delandistrogène moxeparvovec » chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Un essai de phase 1/2a non randomisé. Les résultats sont les suivants: Quatre patients (âge moyen, 5,1 ans) ont été recrutés. Il y a eu 18 effets indésirables liés au traitement ; tous sont survenus dans les 70 jours suivant le traitement et se sont résorbés. Le score total moyen de NSAA est passé de 20,5 à 27,5 entre le début et la quatrième année, avec un changement moyen (écart-type) de +7,0 (2,9). L'analyse post hoc a démontré une différence statistiquement significative et cliniquement significative de 9 points dans le score NSAA, par rapport à une cohorte de contrôle externe pondérée par le score de propension (moyenne des moindres carrés [erreur standard] = 9,4 [3,4] ; P = 0,0125). **La discussion porte sur la thérapie par transfert de gènes avec le traitement au « delandistrogène moxeparvovec » est bien tolérée, avec un profil de sécurité favorable. Les améliorations fonctionnelles sont maintenues pendant 4 ans, ce qui suggère que le « delandistrogène moxeparvovec » peut modifier positivement la progression de la maladie.**

L'article porte sur [la fusion des branches de myofibres est une caractéristique physiologique de la régénération du muscle squelettique humain sain](#). Des ramifications régulières de petits segments de myofibres ont été observées (longueur médiane de 144 µm), dont la plupart ont été observées pour fusionner plus loin le long de la fibre mère. Des noyaux centraux ont été fréquemment observés au point de ramification/fusion. La branche présentait généralement un profil plus immature (nestin + , myosine néonatale + , myofilaments désorganisés) que la myofibre mère, ce qui suggère une fusion de la branche plutôt qu'une scission. Sur les 210 fibres musculaires régénérées évaluées, 99,5 % étaient des fibres de type II, ce qui indique que notre protocole endommage préférentiellement les fibres de type II. **En outre, ces fibres présentaient 7 stades différents de profils de "type de fibre"**. Les conclusions sont : En étudiant le tissu régénéré 30 jours plus tard à l'aide d'une série de techniques de microscopie, nous constatons que ce que l'on appelle la ramification ou la division des myofibres est plus susceptible d'être une fusion des myotubes et s'explique donc par une régénération incomplète après un événement induisant une nécrose.

Il est présenté ici [le décodage du réseau de régulation génétique des cellules souches musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne chez la souris](#) Cette étude a été menée dans le but d'examiner les effets de la dystrophine sur le réseau de régulation des gènes dans les MuSC. Pour comprendre la fonction de la dystrophine dans les MuSC de la DMD, cette étude a utilisé le séquençage de l'ARN d'un seul noyau (snRNA-seq) pour évaluer le profil transcriptomique des MuSC obtenues à partir des muscles squelettiques de souris

mutantes pour la dystrophine (DMDmut) et de souris de contrôle de type sauvage. L'étude a révélé que la mutation de la dystrophine entraînait la perturbation de plusieurs longs ARN non codants (lncRNA), conduisant à l'inhibition de MEG3 et NEAT1 et à la régulation à la hausse de GM48099, GM19951 et GM15564. **L'analyse de l'enrichissement des processus biologiques (BP) selon la Gene Ontology (GO) a indiqué que la mutation de la dystrophine activait la voie de l'adhésion cellulaire dans les MuSC, inhibait le processus du système circulatoire et affectait la régulation de la liaison.** L'étude a également révélé que l'activité de la voie métabolique des MuSC était altérée. Les activités métaboliques de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) et de la glycolyse étaient élevées dans les MuSC de la DMDmut. En résumé, cette recherche offre de nouvelles perspectives sur le programme de régulation génique perturbé dans les MuSC en raison de la mutation de la dystrophine au niveau de la cellule unique.

L'analyse présentée [indique que la Conversion directe sans transgène de fibroblastes murins est possible](#). Il est rapporté ici une approche sans transgène très efficace pour convertir directement des fibroblastes de souris en cellules progénitrices myogéniques induites (iMPC) par la surexpression de l'ARNm MyoD synthétique en association avec un cocktail amélioré de petites molécules. Tout d'abord, il a été effectué un criblage de composés candidats et identifié deux molécules qui améliorent la reprogrammation des fibroblastes en iMPC par la suppression des voies JNK et JAK/STAT. Simultanément, il fut développé un protocole de transfection optimal pour surexprimer transitoirement l'ARNm MyoD synthétique dans les fibroblastes. La combinaison de ces deux techniques a permis une reprogrammation robuste et rapide des fibroblastes en iMPCs Pax7 positives en seulement 10 jours. **Les iMPCs naissantes sans transgène ont proliféré largement in vitro, ont exprimé une série de marqueurs de cellules souches myogéniques et ont pu se différencier en myotubes hautement multinucléés et contractiles.** De plus, en utilisant des analyses transcriptomiques globales et unicellulaires, il fut délimité des changements d'expression génique associés à l'inhibition des voies JNK et JAK/STAT au cours de la reprogrammation, et identifié dans les iMPC une sous-population de cellules souches Pax7+ ressemblant aux cellules satellites. Enfin, les iMPCs sans transgène ont solidement greffé les muscles squelettiques d'un modèle de souris atteint de dystrophie musculaire de Duchenne, restaurant l'expression de la dystrophine dans des centaines de myofibrilles. En résumé, cette étude présente une approche améliorée et cliniquement plus sûre pour convertir les fibroblastes en cellules souches myogéniques qui peuvent contribuer efficacement à la régénération musculaire in vivo.

L'étude indique que [la thérapie par photobiomodulation de faible niveau module la production d'H₂O₂, TRPC-6 et les niveaux de PGC-1 \$\alpha\$ dans le muscle dystrophique](#). Les cellules musculaires dystrophiques traitées par PBMT (0,6 J et 5 J) n'ont montré aucune cytotoxicité et des niveaux significativement plus faibles de production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Il a été également démontré, pour la première fois, la capacité de la PBMT, à faible dose (0,6 J), à réduire la teneur en TRPC-6 et à augmenter la teneur en coactivateur-1 α (PGC-1 α) du récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxydases dans le muscle gastrocnémien dystrophique. Les conclusions sont : **Le PBMT module la production d'H₂O₂, le TRPC-6 et la teneur en PGC-1 α dans le muscle dystrophique. Ces résultats suggèrent que la thérapie au laser pourrait servir de thérapie auxiliaire dans le traitement des patients dystrophiques.**

Selon ce travail il existe [une déficience en Sarcospane qui augmente le stress oxydatif et les arythmies dans les cœurs après une lésion aiguë d'ischémie-reperfusion](#) La protéine sarcospane (SSPN) est un membre à part entière du complexe dystrophine-glycoprotéine

(DGC) et il a été démontré qu'elle joue un rôle important dans le cœur au cours du développement et de la réponse au stress aigu. Dans cette étude, il est étudié le rôle de la SSPN dans la réponse cardiaque aux lésions aiguës d'ischémie-reperfusion (IR) chez des souris déficientes en SSPN (SSPN^{-/-}). Tout d'abord, la réponse hémodynamique des souris SSPN^{-/-} a été testée et était similaire à celle des souris SSPN^{+/+} (type sauvage) après l'injection d'isoprotérénol. **En utilisant la méthode de perfusion in situ de Langendorff, les cœurs SSPN^{-/-} ont été soumis à des lésions IR et ont montré une augmentation de la taille de l'infarctus et de la susceptibilité à l'arythmie par rapport aux souris SSPN^{+/+}.** La manipulation du Ca²⁺ a été évaluée dans des cardiomyocytes individuels et les niveaux diastoliques de Ca²⁺ ont augmenté après une stimulation β-AR aiguë chez les SSPN^{+/+} mais pas chez les SSPN^{-/-}. Nous avons également constaté que les cardiomyocytes SSPN^{-/-} avaient un contenu SR de Ca²⁺ réduit par rapport aux SSPN^{+/+} mais une libération SR de Ca²⁺ similaire. Ensuite, nous avons utilisé la qRT-PCR pour examiner l'expression des gènes des protéines de manipulation du Ca²⁺ après une lésion IR aiguë. Les cœurs SSPN^{-/-} ont montré une diminution significative des canaux Ca²⁺ de type L et une augmentation significative de l'expression du canal de libération du Ca²⁺ (RyR2). Il est intéressant de noter que dans des conditions d'oxydation rappelant l'IR, les cardiomyocytes SSPN^{-/-} présentaient une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène induite par H₂O₂ par rapport aux cardiomyocytes SSPN^{+/+}. L'examen des protéines du stress oxydatif a indiqué que la NADPH oxydase 4 et la CAMKII oxydée augmentaient dans les cœurs SSPN^{-/-} après une lésion IR aiguë. Ces résultats suggèrent que la susceptibilité accrue à l'arythmie dans les cœurs SSPN^{-/-} après une lésion IR peut provenir d'altérations dans la manipulation du Ca²⁺ et d'une capacité réduite à réguler les voies du stress oxydatif.

Cette analyse concerne [la transcriptomique spatiale qui révèle des marqueurs de changements histopathologiques dans les modèles murins de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les lésions musculaires chroniques finissent par entraîner des altérations histologiques dans les muscles squelettiques. L'identification des gènes et des types de cellules responsables du remodelage des tissus est une étape clé dans le développement de thérapies efficaces. Il est utilisé ici la transcriptomique spatiale dans deux modèles de souris atteints de dystrophie musculaire de Duchenne qui diffèrent par la gravité de la maladie pour identifier les signatures d'expression génique qui sous-tendent la pathologie des muscles squelettiques et pour relier directement l'expression génique à l'histologie musculaire. Il est effectué une analyse de déconvolution pour identifier les types de cellules contribuant aux altérations histologiques. **Il est montré une augmentation de l'expression de gènes spécifiques dans les zones de régénération musculaire (My14, Sparc, Hspg2), de fibrose (Vim, Fn1, Thbs4) et de calcification (Bgn, Ctsk, Spp1).** Ces résultats sont confirmés par smFISH. Enfin, Il est utilisé une analyse dynamique de la différenciation dans le muscle D2-mdx pour identifier les fibres musculaires dans l'état actuel qui sont prédites pour devenir affectées dans l'état futur.

Cet article indique que [l'évaluation intégrée de la génomique, de la protéomique et de la cognition dans la dystrophie musculaire de Duchenne suggère une pathologie centrée sur les astrocytes](#). Les résultats présentés sont: Parmi les nouvelles observations que il est indiqué qu'une meilleure performance cognitive dans la DMD était associée à une augmentation des niveaux sériques de MMP9 et FN1, mais à une diminution de Siglec-3, C4b et C3b. De moins bonnes performances cognitives étaient associées à une augmentation des taux sériques de LDH-H1 et de PDGF-BB, mais à une diminution de GDF-11, MMP12, TPSB2 et G1B. Deuxièmement, de meilleures performances cognitives dans les domaines de la vitesse de traitement (PSI) et du raisonnement perceptif (PRI) ont été associées à des isoformes de dystrophine Dp116, Dp140 et Dp71 intactes, tandis que de meilleures performances dans les domaines de la compréhension verbale (VCI) et de la mémoire de travail (WMI) ont été associées à des isoformes Dp116 et Dp140 intactes. Enfin, les voies fonctionnelles partagées avec la maladie d'Alzheimer pointent vers un modèle astrocyte-centrique pour la DMD. En conclusion : **Le dysfonctionnement astrocytaire entraînant un dysfonctionnement synaptique, déjà signalé dans la maladie d'Alzheimer, pourrait être un mécanisme pathogène commun à la maladie d'Alzheimer et à la DMD,** reliant les altérations protéiques aux troubles cognitifs. Ces nouvelles connaissances pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les astrocytes réactifs.

Ce travail porte sur [les caractéristiques phénotypiques des porcs knock-out du gène de la dystrophine hébergeant un chromosome artificiel humain contenant l'intégralité du gène de la dystrophine](#). Ainsi, l'évaluation des chromosomes artificiels humains (HAC) en tant que nouveaux outils pour guérir les troubles héréditaires réfractaires a été entravée par l'efficacité limitée du système d'administration. Il a été généré des porcs knock-out pour le gène de la dystrophine (DMD-KO) hébergeant le HAC portant l'intégralité du DMD humain par une procédure de clonage de cellules somatiques (porc cloné DYS-HAC). La restauration de l'expression de la dystrophine humaine a été confirmée par immunofluorescence dans le muscle squelettique des porcs clonés DYS-HAC. La viabilité au premier mois postpartum des porcs clonés DYS-HAC, y compris la fonction motrice de la patte arrière et le niveau de créatinine kinase sérique, a été améliorée de manière significative par rapport à celle des porcs DMD-KO d'origine. Cependant, la diminution de la rétention systémique du vecteur DYS-HAC et la production limitée de la protéine DMD pourraient avoir causé une déficience respiratoire sévère avec une prostration générale à partir de 3 mois après la naissance. **Les résultats démontrent que l'utilisation de porcs clonés trans-chromosomiques a permis une estimation directe de l'efficacité du vecteur DYS-HAC dans les tissus/organes affectés dans un modèle de maladie chez un grand animal**, fournissant de nouvelles perspectives sur l'application thérapeutique des chromosomes artificiels exogènes de mammifères.

Cet article indique [de nouvelles informations sur les répercussions réglementaires de l'approbation des médicaments contre la dystrophie musculaire sur la base de preuves limitées](#). Après un processus d'examen controversé et une réunion très médiatisée d'un comité consultatif externe, les responsables de la FDA ont conclu que de très faibles augmentations des taux de dystrophine, une protéine musculaire, chez les patients traités étaient raisonnablement susceptibles de prédire un bénéfice clinique. L'approbation de l'eteplirsén, qui a été suivie par l'approbation d'autres médicaments de la même classe par la même voie, a été controversée en raison des preuves douteuses qui sous-tendent ces décisions, des retards dans les tests post-approbation obligatoires et des prix élevés pratiqués aux États-Unis. Des questions subsistent quant à l'efficacité et à la sécurité à long terme de ces produits. Bien que la FDA ait initialement fixé à novembre 2020 la date limite à laquelle le fabricant de l'eteplirsén devait mener à bien un essai clinique visant à déterminer si le médicament présente un avantage clinique, l'entreprise ne terminera pas l'essai avant 2024 ou plus tard. La relation entre les niveaux de dystrophine tronquée, la protéine musculaire étudiée dans l'essai pivot de l'eteplirsén, et les résultats cliniques reste incertaine. **Malgré les récents changements législatifs et réglementaires apportés à la procédure d'approbation accélérée de la FDA, l'histoire de l'eteplirsén et de médicaments similaires montre la nécessité de réformes supplémentaires pour mieux équilibrer la production de preuves avec la sécurité des patients et l'accès à des médicaments prometteurs**. Les législateurs et les régulateurs devraient prendre des mesures supplémentaires pour limiter les dépenses excessives consacrées à des thérapies non éprouvées et veiller à ce que les promoteurs de médicaments mènent des essais de confirmation solides et opportuns après avoir reçu une approbation accélérée.

Cette étude porte [sur la Thérapie génique pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **mise à jour des derniers développements cliniques**. selon les Avis d'expert : Seuls quelques médicaments candidats ont reçu une autorisation conditionnelle pour le traitement de la DMD. La plupart de ces thérapies n'ont qu'une capacité modeste à restaurer la dystrophine ou à améliorer la fonction musculaire, ce qui suggère un important besoin non satisfait dans le développement des thérapies de la DMD. Des gènes et des thérapies cellulaires complémentaires doivent être explorés pour restaurer la dystrophine, améliorer la fonction

musculaire et reconstituer efficacement les fibres musculaires au stade avancé de la maladie.

Ce travail porte sur [l'analyse transcriptomique unicellulaire de l'identité et de la fonction des progéniteurs fibro/adipogéniques dans les muscles sains et dystrophiques.](#) Les progéniteurs fibro/adipogéniques (FAP) sont des cellules stromales du muscle squelettique qui favorisent la régénération des myofibres blessées et leur maintien dans les muscles sains. Les FAP sont apparentées aux cellules souches mésenchymateuses (MSC/MeSC) que l'on trouve dans d'autres tissus adultes, mais le degré de similitude entre ces cellules est mal connu. En utilisant des ensembles de données de séquençage d'ARN à cellule unique (scRNA-seq) provenant de plusieurs tissus de souris, nous avons effectué une analyse transcriptomique comparative. Cette analyse a permis d'identifier une similarité transcriptionnelle remarquable entre les FAP et les MeSC, de confirmer la pertinence du PDGFR α en tant que rapporteur pour les FAP et d'identifier la protéolyse extracellulaire comme une nouvelle fonction des FAP. **En utilisant PDGFR α comme marqueur de surface cellulaire, nous avons isolé les FAPs de muscles de souris saines et dysferlinopathiques et effectué une analyse scRNA-seq.** Cette analyse a révélé que la diminution de la signalisation Wnt médiée par les FAP était un facteur potentiel de dysfonctionnement des FAP dans les muscles dysferlinopathiques. L'analyse des FAP dans les muscles déficients en dysferline et en dystrophine a permis d'identifier une relation entre la nature de la pathologie musculaire et l'altération de l'expression génique des FAPs.

Cette étude révèle [l'existence d'un Variant faux SGCD chez un chien Lagotto Romagnolo atteint d'une dystrophie musculaire des ceintures à transmission autosomique récessive.](#) Un chien Lagotto Romagnolo femelle de 8 mois a été présenté pour une histoire d'un mois de réticence initiale sévère à se déplacer, évoluant rapidement vers une démarche raide marquée et une faiblesse musculaire progressive évoluant vers la tétraparésie, ce qui a persuadé le propriétaire de demander l'euthanasie. L'autopsie et les résultats histopathologiques ont confirmé l'existence d'une pathologie musculaire primaire. Macroscopiquement, les muscles étaient modérément atrophiés, à l'exception du diaphragme et des muscles du cou, qui étaient nettement épaissis. Histologiquement, tous les muscles squelettiques examinés présentaient une atrophie, une hypertrophie, une nécrose avec calcification des fibres, ainsi qu'une fibrose et une inflammation légères. L'immunohistochimie a révélé l'absence des trois domaines de la dystrophine et des protéines de la sarcoglycane. L'analyse par Western blot n'a révélé aucune bande pour la delta sarcoglycane. Nous avons séquencé le génome du chien atteint et comparé les données à plus de 900 génomes de contrôle de différentes races de chiens. L'analyse génétique a révélé une variante homozygote privée de changement de protéine dans le gène SGCD codant pour la delta-sarcoglycane chez le chien atteint. **Il a été prédit que le variant induisait un changement SGCD:p.(Leu242Pro) dans la protéine. Des outils in silico ont prédit que la modification était délétère.** D'autres 770 chiens Lagotto Romagnolo ont été génotypés pour la variante et tous se sont révélés être homozygotes de type sauvage. Sur la base des connaissances actuelles de la fonction des gènes chez d'autres espèces de mammifères, y compris l'homme, le hamster et le chien, nous proposons le variant faux-sens SGCD comme variant causal de la forme observée de dystrophie musculaire chez le cas index. L'absence de l'allèle variant dans la population d'élevage du Lagotto Romagnolo indique qu'il s'agit d'un allèle rare apparu récemment.

Ce travail porte sur [une Classification actuelle des dystrophies musculaires canines et identification de nouvelles variantes.](#) Le spectre des dystrophies musculaires canines s'est rapidement élargi avec l'identification récente de plusieurs autres races affectées et de

mutations associées. Les défauts concernent les gènes et les produits protéiques associés au sarcolemme (dystrophie musculaire liée à l'X déficiente en dystrophine et dystrophie musculaire des ceintures déficiente en sarcoglycane) et à la matrice extracellulaire (collagène 6, laminine $\alpha 2$ et dystrophies musculaires congénitales déficientes en α -dystroglycane). **Avec l'application croissante du séquençage du génome entier et du séquençage de l'exome entier, les spectres cliniques et pathologiques associés à des défauts génétiques neuromusculaires spécifiques sont en constante évolution.** Dans ce rapport, nous donnons un bref aperçu de l'état actuel des défauts génétiques signalés dans les dystrophies musculaires canines. Nous présentons également les mutations responsables de nouvelles formes de dystrophie musculaire liée à l'X chez l'épagneul breton et chez un bouledogue français.

Il apparaît selon [cette analyse que le venin de la tarentule ornementale indienne \(Poecilotheria regalis\) affecte la fonction des myoblastes et cause des dommages aux muscles squelettiques.](#) Des symptômes musculaires tels que des crampes et des douleurs sont fréquemment rapportés chez les humains après une envenimation par cette espèce. Il n'existe aucun traitement spécifique, y compris un antivenin, pour cette envenimation. En outre, les connaissances scientifiques sur l'impact de ce venin sur la fonction musculaire squelettique sont très limitées. Il a donc été réalisé cette étude pour mieux comprendre les propriétés myotoxiques du venin de Poecilotheria regalis en déterminant ses effets sur des myoblastes en culture et sur le muscle tibial antérieur chez la souris. Alors qu'aucun effet n'a été constaté sur les myoblastes indifférenciés, le venin a affecté les myotubes multinucléés différenciés, entraînant une réduction de la fusion et une atrophie des myotubes. De même, l'administration intramusculaire de ce venin dans le muscle tibial antérieur de souris a entraîné des lésions musculaires importantes au jour 5. **Cependant, au 10e jour, la régénération était évidente et le processus de régénération s'est poursuivi jusqu'au 20e jour.** Néanmoins, certaines anomalies tissulaires, notamment une réduction de l'expression de la dystrophine et la présence de microthrombi, ont été observées au 20e jour. Dans l'ensemble, cette étude démontre la capacité de ce venin à induire des lésions musculaires importantes et à affecter sa régénération dès les premiers stades. Ces données fournissent de nouvelles informations mécanistiques sur les lésions musculaires induites par ce venin et orientent les futures études visant à isoler et à caractériser les composants toxiques individuels qui induisent des lésions musculaires et leur importance dans le développement de meilleures thérapies.

Il est questionné dans [ce travail pour savoir si le \$\beta\$ -Hydroxy- \$\beta\$ -Méthylbutyrate possède un potentiel pour soutenir le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne chez l'homme et l'animal ?](#) Le gène de la dystrophine est le plus grand gène et joue un rôle clé dans la construction et la fonction du muscle squelettique. Les mutations du gène de la dystrophine provoquent les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker chez l'homme, la souris, le chien et le chat. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire liée à l'X qui provoque une faiblesse musculaire progressive et une mort prématurée. **Le β -hydroxy β -méthylbutyrate (HMB) prévient les réponses musculaires délétères dans des conditions pathologiques, notamment les pertes musculaires liées aux tumeurs et à la thérapie stéroïdienne chronique.** L'utilisation du HMB comme complément alimentaire permet d'augmenter la prise de poids maigre, a un effet immunostimulant positif, est associée à une diminution de la mortalité et atténue la sarcopénie.

Avec cette publication il est question [d'une modélisation de la dystrophie musculaire de Duchenne in vitro avec la nouvelle lignée de cellules souches pluripotentes induites dérivées de cellules sanguines ORIONi003-A](#). Il est présenté ici un nouveau modèle in vitro pour modéliser la dystrophie musculaire de Duchenne. Cette nouvelle lignée cellulaire a été obtenue par reprogrammation de cellules mononucléaires du sang périphérique (isolées à partir du sang d'un patient pédiatrique) avec le virus Sendai codant pour les facteurs de Yamanaka. Les cellules iPS dérivées sont capables de se différencier in vitro en trois couches germinales, comme vérifié par immunocytochimie. **Lorsqu'elles sont différenciées dans un milieu spécial, nos iPSc forment des cardiomyocytes qui battent spontanément.** La cardiomyopathie étant la principale complication clinique chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne, la lignée cellulaire portant la mutation du gène de la dystrophine pourrait intéresser la communauté des chercheurs.

Il est présenté ici [des nanoparticules qui se distribuent de manière systémique dans le muscle squelettique en régénération chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Une approche efficace et non invasive pour identifier les sites d'asymétrie et les lésions dégénératives pourrait permettre un meilleur suivi des patients et un meilleur ciblage thérapeutique de la maladie. Dans cette étude, il est utilisé un système polyvalent de nanoparticules de silice mésoporeuse (MSNP) injectables par voie intraveineuse pour explorer les mécanismes de biodistribution dans le muscle squelettique des modèles de souris mdx de la DMD, y compris les souris de type sauvage, dystrophiques et gravement dystrophiques. **En outre, les MSNP ont pu être imagées dans des souris vivantes et des tissus musculaires entiers, ce qui a permis d'étudier la façon dont la biodistribution est modifiée par différents types de pathologie musculaire tels que l'inflammation ou la fibrose.** Il a été constaté que les MSNP étaient dix fois plus susceptibles de s'agréger dans certains muscles mdx par rapport au type sauvage, tels que le gastrocnémien et le quadriceps. Ce phénomène s'accompagne d'une diminution de la biodistribution dans les organes non ciblés. Il est aussi constaté que le facteur le plus important affectant la distribution préférentielle était l'état de régénération du muscle squelettique dystrophique, l'abondance la plus élevée de MSNP coïncidant avec les régions présentant le plus haut niveau de coloration de la myosine embryonnaire et l'absorption intramusculaire par les macrophages. Pour démontrer que la régénération musculaire régule la distribution des MSNP, il a été induit expérimentalement la régénération en utilisant du chlorure de baryum, ce qui a entraîné une multiplication par trois des MSNP injectées par voie intraveineuse dans les sites de régénération 7 jours après la lésion. **Ces découvertes fournissent la première preuve que les nanoparticules ont une biodistribution sélective dans le muscle squelettique de la DMD dans les zones de régénération active et que les nanoparticules pourraient permettre l'administration diagnostique et sélective de médicaments dans le muscle squelettique de la DMD.**

