

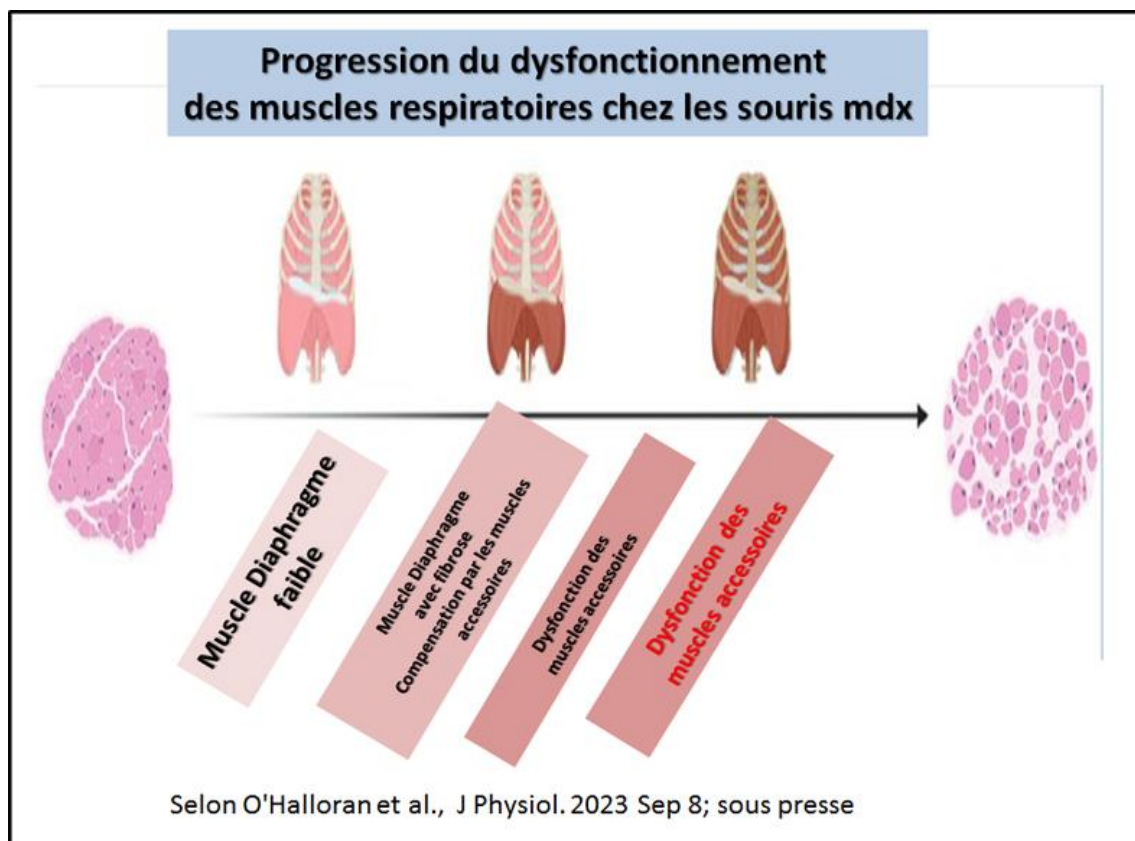
# Les plus récentes avancées depuis Septembre 2023

Il est question dans ce travail [des biomarqueurs de la progression de la dystrophie musculaire de Duchenne : impact de l'âge dans le muscle épargné de la langue mdx](#). Les résultats indiquent que : L'analyse histologique de la langue du ventre moyen n'a montré aucune différence entre les groupes. Aucune différence n'a été trouvée entre les concentrations de métabolites provenant de langues entières de type sauvage ou mdx du même âge. Les métabolites alanine, méthionine et 3-méthylhistidine étaient plus élevés, et la taurine et le glycérol étaient plus faibles dans les jeunes langues de type sauvage et mdx ( $p < 0,001$ ). Les métabolites glycine ( $p < 0,001$ ) et acide glutamique ( $p = 0,0018$ ) n'étaient différents que dans les groupes mdx, étant plus élevés chez les jeunes souris mdx. L'acide acétique, la phosphocréatine, l'isoleucine, l'acide succinique, la créatine et les protéines TNF- $\alpha$  et TGF- $\beta$  ne présentaient aucune différence dans l'analyse entre les groupes ( $p > 0,05$ ). Les conclusions sont les suivantes : **De manière surprenante, l'analyse histologique, des métabolites et des protéines révèle que la langue des vieux mdx reste partiellement épargnée par la myonécrose sévère observée dans les autres muscles.** Les métabolites alanine, méthionine, 3-méthylhistidine, taurine et glycérol peuvent être efficaces pour des évaluations spécifiques, bien que leur utilisation pour le suivi de la progression de la maladie doive être prudente en raison des changements liés à l'âge dans le muscle de la langue. L'acide acétique, la phosphocréatine, l'isoleucine, le succinate, la créatine, le TNF- $\alpha$  et le TGF- $\beta$  ne varient pas avec le vieillissement et restent constants dans les muscles épargnés, ce qui suggère leur potentiel en tant que biomarqueurs spécifiques de la progression de la DMD indépendamment du vieillissement.

Le sujet de cet article est [la cartographie T1 native du myocarde et la quantification du volume extracellulaire chez des femmes asymptomatiques porteuses de mutations génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les résultats sont les suivants: Il y avait 38 DMD-FC (âge moyen  $39,1 \pm 8,8$  ans) et 22 volontaires sains (âge moyen  $39,9 \pm 12,6$  ans) imaginés par CMR. Le temps de relaxation T1 natif global moyen était similaire pour les DMD-FC et les CG ( $1005,1 \pm 26,3$  ms vs.  $1003,5 \pm 25,0$  ms ; valeur  $p = 0,81$ ). De même, la valeur moyenne du VCE global était également similaire entre les groupes ( $27,92 \pm 2,02$  % contre  $27,10 \pm 2,89$  % ;  $p$ -value = 0,20). L'analyse segmentaire des valeurs moyennes de la VCE selon la classification de l'American Heart Association n'a pas montré de différences entre les groupes DMD-FC et CG. Il y avait une tendance non significative vers des valeurs moyennes de VCE plus élevées dans les segments inférieurs et inféro-latéraux du myocarde (valeur  $p = 0,075$  et  $0,070$  respectivement). **En conclusion : Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les temps de relaxation T1 natifs moyens globaux et segmentaires et dans les valeurs ECV moyennes globales ou segmentaires.** Il y avait une tendance à des valeurs moyennes segmentaires de VCE plus élevées pour le DMD-FC dans les parois inférieures et inféro-latérales du myocarde.

L'étude suivante indique [comment il est possible que le sauvetage nutritionnel du tissu musculaire dérivé de cellules satellites en début de maturation et en cours de détérioration](#). Cette étude rapporte que notre technique d'ingénierie tissulaire permet de découvrir les caractéristiques uniques des cellules satellites musculaires humaines en tant que source

cellulaire pour nos tissus musculaires. Les tissus fabriqués à partir de cellules satellites ont atteint leur maturité fonctionnelle en quelques jours, ce qui est plus rapide que ceux créés à partir de myoblastes. D'autre part, les tissus musculaires dérivés de cellules satellites n'ont pas pu conserver leur capacité contractile, alors que les tissus dérivés de myoblastes ont montré des contractions musculaires pendant plusieurs semaines. Les structures des sarcomères et les structures membranaires de la laminine et de la dystrophine ont été perdues en même temps qu'une détérioration fonctionnelle précoce. Partant de l'hypothèse qu'une insuffisance de nutriments était à l'origine de la réduction de la durée de vie, il a été ajouté 10 % de sérum au milieu de culture des tissus musculaires dérivés de cellules satellites, bien qu'un milieu à plus faible teneur en sérum soit couramment utilisé pour produire des tissus musculaires. **Combiné à l'inhibiteur du récepteur TGF- $\beta$ 1, le SB431542, la capacité contractile des tissus musculaires a été remarquablement augmentée et les microstructures des tissus ont été maintenues à plus long terme tout en conservant la fonctionnalisation précoce et les conditions de culture enrichies ont empêché la détérioration précoce.** Ces résultats ont renforcé notre compréhension de la biologie des myoblastes et des cellules satellites dans la formation des tissus musculaires et ont fourni de nouvelles idées sur les applications de l'ingénierie des tissus musculaires.

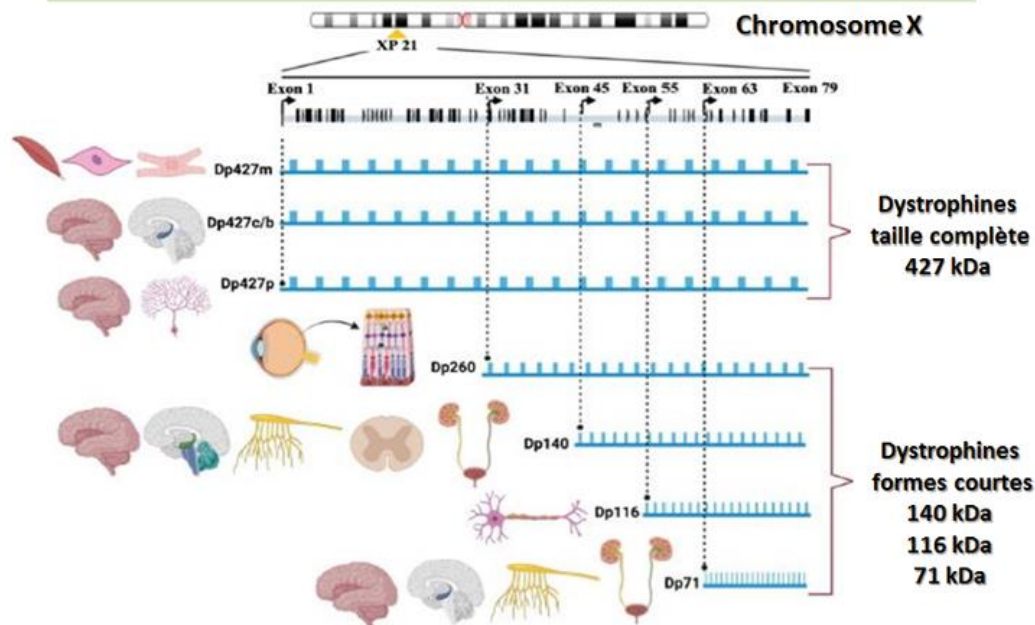


Ce travail porte sur [la perte de la compensation offerte par les muscles accessoires de la respiration conduit à un compromis du système respiratoire dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Malgré la faiblesse du diaphragme, la performance inspiratoire maximale est préservée chez les jeunes souris mdx déficientes en dystrophine, ce qui révèle une compensation adéquate par les muscles extra-diaphragmatiques. **Les activités EMG des muscles obligatoires (diaphragme, intercostal externe et intercostal parasternal) sont plus faibles chez les souris mdx, apparaissant tôt dans la maladie dystrophique, avant le déclin temporel de la performance maximale.** Les activités EMG

maximales de certains muscles accessoires sont plus faibles, tandis que d'autres sont préservées. Le recrutement du muscle trapèze est plus important chez les souris mdx lors de l'activation maximale du système. Chez les souris phrénicotomisées présentant une paralysie confirmée du diaphragme, la contribution des muscles extra-diaphragmatiques à la pression inspiratoire maximale est plus importante chez les souris mdx que chez les souris de type sauvage. La lésion chirurgicale des muscles accessoires (y compris abdominaux) affecte négativement la génération du pic de pression chez les souris mdx. Le remodelage du diaphragme conduisant à sa rigidification procure un avantage mécanique à la génération du pic de pression via l'action facilitée des muscles extra-diaphragmatiques dans les premiers stades de la maladie dystrophique. Les activités EMG accessoires de pointe sont plus faibles chez les souris mdx âgées de 12 mois que chez les souris de type sauvage. La pression inspiratoire maximale diminue chez les souris mdx à un stade avancé de la maladie. En conclusion il apparaît que la compensation offerte par les muscles accessoires de la respiration diminue dans la maladie dystrophique avancée, précipitant l'émergence d'un dysfonctionnement du système respiratoire. Un schéma récapitule tout le processus

Il apparaît avec [ce travail que Le séquençage du génome entier permet d'identifier de nouvelles variations structurelles du gène DMD à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne chez deux filles.](#) Il est analysé deux jeunes filles présentant une faiblesse musculaire sévère, des dystrophies musculaires et des taux de créatine kinase (CK) supérieurs à 10 000 U/L. Dans les tissus musculaires squelettiques, la réaction de coloration de la dystrophine a révélé un mosaïcisme. L'inactivation X presque entièrement asymétrique dans les deux cas a confirmé la possibilité d'une dystrophinopathie. Malgré les diagnostics moléculaires standards (y compris l'amplification multiplex par sonde dépendante de la ligature (MLPA) et le séquençage du panel de gènes par séquençage de nouvelle génération (NGS)), la cause génétique de l'état des jeunes filles est restée inconnue. Cependant, le séquençage du génome entier a révélé deux translocations réciproques entre leurs chromosomes X et les chromosomes 5 et 19, respectivement. **Dans les deux cas, les points de rupture sur les chromosomes X étaient situés directement dans le gène DMD (dans les introns 54 et 7, respectivement) et étaient responsables des phénotypes des patientes.** Des techniques supplémentaires telles que le séquençage Sanger, le caryotypage conventionnel et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ont confirmé la perturbation du gène DMD chez les deux patients par le biais de translocations. Ces résultats soulignent l'importance de données cliniques précises combinées à une analyse histopathologique pour déterminer avec précision la maladie génétique sous-jacente présumée. En outre, cette étude illustre la viabilité du séquençage du génome entier en tant que méthode rapide et très efficace pour identifier les facteurs génétiques responsables de constellations génétiques complexes dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

## Les isoformes DMD et leurs cibles d'expression



Selon Wijekoon et al., J Clin Med. 2023 Aug 29;12(17):5637.

L'étude ci-dessous [analyse la dystrophie musculaire de Duchenne, du cerveau au muscle : le rôle des isoformes de la dystrophine cérébrale dans les fonctions motrices](#). La présente étude a exploré comment la perte cumulative d'isoformes de dystrophine, l'âge et un traitement aux corticostéroïdes affectent les résultats moteurs de la DMD. Au total, 133 patients sri-lankais atteints de DMD et confirmés génétiquement ont été divisés en deux groupes en fonction de l'atteinte des isoformes de dystrophine les plus courtes (Dp140, Dp116 et Dp71) : Le groupe 1, composé de patients dont les Dp140, Dp116 et Dp71 étaient affectés (n = 98), et le groupe 2, composé de patients non affectés (n = 35). Un sous-ensemble de 52 patients (groupe 1, n = 38 ; groupe 2, n = 14) a été suivi jusqu'à trois fois à des intervalles moyens de 28 mois. L'effet de la perte cumulative des isoformes de dystrophine les plus courtes sur l'histoire naturelle de la DMD a été analysé. Au total, 74/133 (56 %) patients ont présenté des retards de développement, 66/74 (89 %) appartenant au groupe 1 et 8/74 (11 %) au groupe 2 (p < 0,001). Les retards de développement moteur étaient prédominants. La force musculaire de la hanche et du genou, selon l'échelle du Medical Research Council (MRC) et les activités du North Star Ambulatory Assessment (NSAA), "se tenir sur une jambe à droite", "se tenir sur une jambe à gauche" et "marcher", a diminué rapidement dans le groupe 1 (p < 0,001). Dans l'analyse de suivi, les patients du groupe 1 se sont retrouvés en fauteuil roulant à un âge plus jeune que ceux du groupe 2 (p = 0,004). **Le dysfonctionnement moteur de la DMD est lié à des mutations de la DMD qui affectent des isoformes plus courtes de la dystrophine.** Lors de la stratification des individus pour les essais cliniques, il est crucial de prendre en compte le site de la mutation DMD et son impact sur une isoforme plus courte de la dystrophine. Une illustration résume la distribution selon les organes des diverses formes de dystrophines.

Cette analyse porte sur [le décodage du transcriptome de la dystrophie musculaire de Duchenne au niveau du noyau unique révèle des corrélations cliniques-génétiques](#). Les conséquences cellulaires et moléculaires de l'absence de dystrophine chez l'homme ne sont

que partiellement connues, ce qui est crucial pour le développement de nouvelles thérapies visant à ralentir ou arrêter la progression de la maladie. Il est analysé des biopsies musculaires du quadriceps de sept patients atteints de DMD âgés de 2 à 4 ans et de cinq témoins appariés selon l'âge et le sexe en utilisant le séquençage de l'ARN du noyau unique (snRNAseq) et les résultats obtenus sont corrélés avec les données cliniques. Le snRNAseq a permis d'identifier des différences significatives dans la proportion de la population cellulaire présente dans les échantillons musculaires, notamment une augmentation du nombre de fibres régénératives, de cellules satellites et de cellules progénitrices fibro-adipogènes (FAP) et une diminution du nombre de fibres lentes et de cellules musculaires lisses. Les échantillons de muscles Dans le cas des FAP, Il est observé la régulation de gènes impliqués dans la régénération de la matrice extracellulaire, mais aussi dans plusieurs voies de signalisation. **En effet, une analyse plus poussée du profil potentiel de communication intercellulaire a montré une dysrégulation du profil de communication dans les échantillons de DMD, identifiant les FAPs comme un régulateur clé de la signalisation cellulaire dans les échantillons de muscle DMD des jeunes patients présentant une faiblesse légère et stable étaient caractérisés par une augmentation des fibres régénératives, tandis que les patients plus âgés présentant une faiblesse modérée et progressive étaient caractérisés par une perte de fibres musculaires et une augmentation des cellules progénitrices fibro-adipogènes.** Une analyse du profil d'expression génique dans les fibres musculaires a permis d'identifier une forte signature régénérative dans les échantillons de DMD, caractérisée par l'augmentation des gènes impliqués dans la myogenèse et l'hypertrophie musculaire. En conclusion, cette étude a identifié des différences significatives aux niveaux cellulaire et moléculaire dans les différentes populations de cellules présentes dans les échantillons de muscles squelettiques de patients atteints de DMD par rapport aux témoins.

Il est présenté [dans cette analyse un ré-examen de la prise en charge thérapeutique des dystrophies musculaires à l'aide d'une approche centrée sur le muscle lisse vasculaire.](#) Contrairement à l'accent mis depuis longtemps sur la physiopathologie des muscles squelettiques dans la recherche d'un remède à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), nous pensons que le dysfonctionnement de la dystrophine produite par les muscles lisses vasculaires est un facteur majeur de la pathologie de la maladie. Nous pensons qu'un glucane modificateur de la réponse biologique (BRMG), dont les études cliniques sur la DMD ont montré qu'il stimulait l'expression de la dystrophine du muscle lisse vasculaire et qu'il avait des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires, pourrait jouer un rôle clé dans la réduction de la pathogenèse de la DMD. D'après l'évaluation des biomarqueurs, ce BRMG, qui est sûr et sans effets secondaires, réduit la pathogenèse de la DMD. **Il est décrit l'ensemble des mécanismes d'action possibles par lesquels ce BRMG contribue à atténuer les symptômes de la DMD en ciblant la dystrophine du muscle lisse, ainsi que ses avantages par rapport à d'autres modalités thérapeutiques, et comment il peut servir d'adjuvant précieux aux thérapies existantes.** Il est suggéré que l'utilisation d'adjuvants BRMG ciblant la dystrophine des muscles lisses serait une approche thérapeutique potentielle permettant de prolonger la durée de vie et d'allonger la durée de la déambulation dès l'apparition de la DMD. D'autres études sont nécessaires pour valider cette hypothèse. Consulter le tableau de la figure N°1 pour une vue d'ensemble.

Ce travail indique [l'expression et la fonction de quatre constructions à base d'AAV pour la restauration de la dystrophine dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'expression robuste de la dystrophine raccourcie et fonctionnelle a incité à développer des constructions basées sur le virus adéno-associé (AAV) pour une application clinique. Étant donné que plusieurs cassettes sont testées dans le cadre d'essais cliniques, cette

étude a comparé l'efficacité des quatre combinaisons suivantes de promoteurs de la dystrophine raccourcie, avec les implications que cela implique pour les résultats des essais cliniques : Promoteur MHCK7 ou MCK avec un transgène de dystrophine raccourci contenant l'extrémité N-terminale et les répétitions de spectrine R1, R2, R3 et R24 (rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine et rAAVrh74.MCK. micro-dystrophine, respectivement) ; une construction de dystrophine raccourcie contenant le site de liaison de l'oxyde nitrique neuronal (nNOS) (rAAVrh74.MHCK7.DV.mini-dystrophine) ; et une dystrophine raccourcie contenant l'extrémité C-terminale (rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine.Cterm). **Les bénéfices fonctionnels et histologiques ont été examinés 4 semaines après l'administration intramusculaire chez des souris mdx. La rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine a fourni l'expression transgénique la plus robuste et a augmenté de manière significative la force de sortie spécifique dans le muscle tibialis anterior.** L'environnement musculaire a été normalisé (réduction de la nucléation centrale), ce qui indique les avantages fonctionnels et histologiques de la rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine. Ainsi, le choix du promoteur et la conception du transgène sont essentiels pour une expression/distribution optimale de la dystrophine en vue d'une amélioration fonctionnelle maximale.

Cet article porte [sur l'efficacité des oligonucléotides antisens DMD pour le saut d'exon est en corrélation avec le temps de rétention de l'intron flanquant et la position de la cible dans l'exon.](#) Les mutations du gène DMD sont responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Le saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens (AON) pour restaurer le cadre de lecture perturbé de la dystrophine est une approche thérapeutique qui permet la production d'une protéine plus courte mais fonctionnelle. Comme les mutations responsables de la DMD peuvent affecter la plupart des 79 exons codant pour la dystrophine, une grande variété d'AON est nécessaire pour traiter la population de patients. La conception des AONs est largement guidée par des essais et des erreurs, et ce qui définit la possibilité de sauter un exon n'est pas encore clair. Il est utilisé ici une bibliothèque d'oligomères morpholino phosphorodiamidés (PMO) ayant des propriétés physiques similaires pour tester la possibilité de sauter un grand nombre d'exons de la DMD. Le transcrit de la DMD est épissé de manière non séquentielle, ce qui signifie que certains introns sont retenus plus longtemps dans le transcrit que les introns situés en aval. Il a été vérifié si le temps de rétention relatif des introns avait un effet significatif sur l'efficacité de l'AON et nous avons constaté que le ciblage d'un exon hors cadre flanqué à son extrémité 5' par un intron qui est retenu plus longtemps dans le transcrit (intron "lent") conduit à une efficacité de saut d'exon globalement plus élevée que lorsque l'intron flanquant à l'extrémité 5' est "rapide". **Indépendamment de la vitesse d'épissage des introns flanquants, il est constaté que le positionnement d'un AON plus près de l'extrémité 5' de l'exon cible conduit à une plus grande efficacité de saut d'exon que le ciblage de l'extrémité 3' d'un exon.** Les données présentées ici peuvent servir à orienter la sélection future des cibles et des sites de liaison préférentiels des AON pour la DMD et d'autres maladies pouvant faire l'objet de thérapies par saut d'exon.

Il est question dans [cet article d'un essai quantitatif très sensible pour la protéine dystrophine en utilisant la technologie de comptage de molécules uniques.](#) L'expression de la protéine dystrophine est un biomarqueur utilisé pour évaluer les traitements qui restaurent les niveaux de dystrophine des patients. Actuellement, un test semi-quantitatif utilisant le western blotting, qui normalise l'expression de la dystrophine par rapport à celle d'une population de contrôle, est utilisé pour le classement réglementaire. Cependant, les méthodes actuelles sont

limitées en termes de sensibilité, de quantification et de reproductibilité. **Pour y remédier, un essai immunitaire sandwich quantitatif et très sensible utilisant la technologie de comptage de molécules uniques a été mis au point, avec la protéine recombinante de dystrophine comme calibreur.** Les anticorps de capture et de détection ont été sélectionnés pour détecter la dystrophine de pleine longueur. En utilisant ce test optimisé, les niveaux de dystrophine dans les échantillons musculaires de sujets atteints de dystrophie myotonique (n = 9) et de DMD (n = 8) étaient respectivement de  $93,2 \pm 31,9$  (fourchette : 49,4-145,3) et de  $14,5 \pm 6,8$  (fourchette : 6,18-22,6) fmol/mg de protéines totales. La plus faible concentration de dystrophine mesurée dans les échantillons de DMD était 5 fois supérieure à celle de la limite inférieure de quantification, un niveau non détecté par western blotting. Ces données indiquent que ce test mesure de manière précise et sensible la protéine dystrophine et peut être utile dans les essais cliniques évaluant la restauration de la dystrophine

[Biomarkers for Duchenne muscular dystrophy progression: impact of age in the mdx tongue spared muscle.](#)

Lorena MDSV, Santos EKD, Ferretti R, Nagana Gowda GA, Odom GL, Chamberlain JS, Matsumura CY. *Skelet Muscle*. 2023 Sep 13;13(1):16. doi: 10.1186/s13395-023-00325-z. PMID: 37705069

Il est question dans ce travail des biomarqueurs de la progression de la dystrophie musculaire de Duchenne : impact de l'âge dans le muscle épargné de la langue mdx. Les résultats indiquent que : L'analyse histologique de la langue du ventre moyen n'a montré aucune différence entre les groupes. Aucune différence n'a été trouvée entre les concentrations de métabolites provenant de langues entières de type sauvage ou mdx du même âge. Les métabolites alanine, méthionine et 3-méthylhistidine étaient plus élevés, et la taurine et le glycérol étaient plus faibles dans les jeunes langues de type sauvage et mdx ( $p < 0,001$ ). Les métabolites glycine ( $p < 0,001$ ) et acide glutamique ( $p = 0,0018$ ) n'étaient différents que dans les groupes mdx, étant plus élevés chez les jeunes souris mdx. L'acide acétique, la phosphocréatine, l'isoleucine, l'acide succinique, la créatine et les protéines TNF- $\alpha$  et TGF- $\beta$  ne présentaient aucune différence dans l'analyse entre les groupes ( $p > 0,05$ ).

Les conclusions sont les suivantes : **De manière surprenante, l'analyse histologique, des métabolites et des protéines révèle que la langue des vieux mdx reste partiellement épargnée par la myonécrose sévère observée dans les autres muscles.** Les métabolites alanine, méthionine, 3-méthylhistidine, taurine et glycérol peuvent être efficaces pour des évaluations spécifiques, bien que leur utilisation pour le suivi de la progression de la maladie doive être prudente en raison des changements liés à l'âge dans le muscle de la langue. L'acide acétique, la phosphocréatine, l'isoleucine, le succinate, la créatine, le TNF- $\alpha$  et le TGF- $\beta$  ne varient pas avec le vieillissement et restent constants dans les muscles épargnés, ce qui suggère leur potentiel en tant que biomarqueurs spécifiques de la progression de la DMD indépendamment du vieillissement.

[Myocardial native T<sub>1</sub> mapping and extracellular volume quantification in asymptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy gene mutations.](#)

Lucia M, Roman P, Martin P, Luz MM, Tomáš H, Vladimír K, Lenka J, Jan M, Lukáš O, Věra F. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Sep 11;18(1):283. doi: 10.1186/s13023-023-02899-9. PMID: 37697356 Free PMC article.

Le sujet de cet article est la cartographie T1 native du myocarde et la quantification du volume extracellulaire chez des femmes asymptomatiques porteuses de mutations génétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne. Les résultats sont les suivants: Il y avait 38 DMD-FC (âge moyen  $39,1 \pm 8,8$  ans) et 22 volontaires sains (âge moyen  $39,9 \pm 12,6$  ans) imaginés par CMR. Le temps de relaxation T1 natif global moyen était similaire pour les DMD-FC et les CG ( $1005,1 \pm 26,3$  ms vs.  $1003,5 \pm 25,0$  ms ; valeur  $p = 0,81$ ). De même, la valeur moyenne du VCE global était également similaire entre les groupes ( $27,92 \pm 2,02$  % contre  $27,10 \pm 2,89$  % ;  $p$ -value = 0,20). L'analyse segmentaire des valeurs moyennes de la VCE selon la classification de l'American Heart Association n'a pas montré de différences entre les groupes DMD-FC et CG. Il y avait une tendance non significative vers des valeurs moyennes de VCE plus élevées dans les segments inférieurs et inféro-latéraux du myocarde (valeur  $p = 0,075$  et  $0,070$  respectivement). **En conclusion : Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les temps de relaxation T1 natifs moyens globaux et segmentaires et dans les valeurs ECV moyennes globales ou segmentaires.** Il y avait une tendance à des valeurs moyennes segmentaires de VCE plus élevées pour le DMD-FC dans les parois inférieures et inféro-latérales du myocarde.

[Nutrient rescue of early maturing and deteriorating satellite cell-derived engineered muscle tissue.](#)

Takahashi H, Ishiyama K, Takeda N, Shimizu T. Tissue Eng Part A. 2023 Sep 11. doi: 10.1089/ten.TEA.2023.0007. Online ahead of print. PMID: 37694582

L'étude suivante indique comment il est possible que le sauvetage nutritionnel du tissu musculaire dérivé de cellules satellites en début de maturation et en cours de détérioration. Cette étude rapporte que notre technique d'ingénierie tissulaire permet de découvrir les caractéristiques uniques des cellules satellites musculaires humaines en tant que source cellulaire pour nos tissus musculaires. Les tissus fabriqués à partir de cellules satellites ont atteint leur maturité fonctionnelle en quelques jours, ce qui est plus rapide que ceux créés à partir de myoblastes. D'autre part, les tissus musculaires dérivés de cellules satellites n'ont pas pu conserver leur capacité contractile, alors que les tissus dérivés de myoblastes ont montré des contractions musculaires pendant plusieurs semaines. Les structures des sarcomères et les structures membranaires de la laminine et de la dystrophine ont été perdues en même temps qu'une détérioration fonctionnelle précoce. Partant de l'hypothèse qu'une insuffisance de nutriments était à l'origine de la réduction de la durée de vie, il a été ajouté 10 % de sérum au milieu de culture des tissus musculaires dérivés de cellules satellites, bien qu'un milieu à plus faible teneur en sérum soit couramment utilisé pour produire des tissus musculaires. **Combiné à l'inhibiteur du récepteur TGF- $\beta$ 1, le SB431542, la capacité contractile des tissus musculaires a été remarquablement augmentée et les microstructures des tissus ont été maintenues à plus long terme tout en conservant la fonctionnalisation précoce et les conditions de culture enrichies ont empêché la détérioration précoce.** Ces résultats ont renforcé notre compréhension de la biologie des myoblastes et des cellules satellites dans la formation des tissus musculaires et ont fourni de nouvelles idées sur les applications de l'ingénierie des tissus musculaires.

[Translated with DeepL](#)

This study reports that our tissue engineering technique allowed us to discover unique characteristics of human muscle satellite cells as a cell source for our muscle sheet tissue. The



tissues engineered from satellite cells functionally matured within several days, which is earlier than those created from myoblasts. On the other hand, satellite cell-derived muscle sheet tissues were unable to maintain the contractile ability, whereas the myoblast-derived tissues showed muscle contractions for several weeks. The sarcomere structures and membrane-like structures of laminin and dystrophin were lost along with early functional deterioration. Based on a hypothesis that an insufficiency of nutrients caused a shortened lifetime, we supplemented the culture medium for the satellite cell-derived muscle sheet tissues with 10% serum; although a lower serum medium is commonly used to produce muscle tissues. Further combined with the TGF- $\beta$ 1 receptor inhibitor, SB431542, the contractile ability of the muscle tissues was increased remarkably and the tissue microstructures were maintained for a longer term while retaining the early functionalization and the enriched culture conditions prevented early deterioration. These results strengthened our understanding of the biology of myoblasts and satellite cells in muscle tissue formation and provided new insights into the applications of muscle tissue engineering.

[Loss of compensation afforded by accessory muscles of breathing leads to respiratory system compromise in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy.](#)

O'Halloran KD, Maxwell MN, Marullo AL, Hamilton CP, Ó Murchú SC, Burns DP, Mahony CM, Slyne AD, Drummond SE. *J Physiol.* 2023 Sep 8. doi: 10.1113/JP285203. Online ahead of print. PMID: 37688347

Ce travail porte sur la perte de la compensation offerte par les muscles accessoires de la respiration conduit à un compromis du système respiratoire dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne. Malgré la faiblesse du diaphragme, la performance inspiratoire maximale est préservée chez les jeunes souris mdx déficientes en dystrophine, ce qui révèle une compensation adéquate par les muscles extra-diaphragmatiques. **Les activités EMG des muscles obligatoires (diaphragme, intercostal externe et intercostal parasternal) sont plus faibles chez les souris mdx, apparaissant tôt dans la maladie dystrophique, avant le déclin temporel de la performance maximale.** Les activités EMG maximales de certains muscles accessoires sont plus faibles, tandis que d'autres sont préservées. Le recrutement du muscle trapèze est plus important chez les souris mdx lors de l'activation maximale du système. Chez les souris phrénicotomisées présentant une paralysie confirmée du diaphragme, la contribution des muscles extra-diaphragmatiques à la pression inspiratoire maximale est plus importante chez les souris mdx que chez les souris de type sauvage. La lésion chirurgicale des muscles accessoires (y compris abdominaux) affecte négativement la génération du pic de pression chez les souris mdx. Le remodelage du diaphragme conduisant à sa rigidification procure un avantage mécanique à la génération du pic de pression via l'action facilitée des muscles extra-diaphragmatiques dans les premiers stades de la maladie dystrophique. Les activités EMG accessoires de pointe sont plus faibles chez les souris mdx âgées de 12 mois que chez les souris de type sauvage. La pression inspiratoire maximale diminue chez les souris mdx à un stade avancé de la maladie. En conclusion il apparaît que la compensation offerte par les muscles accessoires de la respiration diminue dans la maladie dystrophique avancée, précipitant l'émergence d'un dysfonctionnement du système respiratoire.

[Whole-Genome Sequencing Identified New Structural Variations in the \*DMD\* Gene That Cause Duchenne Muscular Dystrophy in Two Girls.](#)

Pluta N, von Moers A, Pechmann A, Stenzel W, Goebel HH, Atlan D, Wolf B, Nanda I, Zaum AK, Rost S. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 1;24(17):13567. doi: 10.3390/ijms241713567. PMID: 37686372 Free PMC article.

Il apparaît avec ce travail que Le séquençage du génome entier permet d'identifier de nouvelles variations structurales du gène DMD à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne chez deux filles. Il est analysé deux jeunes filles présentant une faiblesse musculaire sévère, des dystrophies musculaires et des taux de créatine kinase (CK) supérieurs à 10 000 U/L. Dans les tissus musculaires squelettiques, la réaction de coloration de la dystrophine a révélé un mosaïcisme. L'inactivation X presque entièrement asymétrique dans les deux cas a confirmé la possibilité d'une dystrophinopathie. Malgré les diagnostics moléculaires standards (y compris l'amplification multiplex par sonde dépendante de la ligation (MLPA) et le séquençage du panel de gènes par séquençage de nouvelle génération (NGS)), la cause génétique de l'état des jeunes filles est restée inconnue. Cependant, le séquençage du génome entier a révélé deux translocations réciproques entre leurs chromosomes X et les chromosomes 5 et 19, respectivement. **Dans les deux cas, les points de rupture sur les chromosomes X étaient situés directement dans le gène DMD (dans les introns 54 et 7, respectivement) et étaient responsables des phénotypes des patientes.** Des techniques supplémentaires telles que le séquençage Sanger, le caryotypage conventionnel et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) ont confirmé la perturbation du gène DMD chez les deux patients par le biais de translocations. Ces résultats soulignent l'importance de données cliniques précises combinées à une analyse histopathologique pour déterminer avec précision la maladie génétique sous-jacente présumée. En outre, cette étude illustre la viabilité du séquençage du génome entier en tant que méthode rapide et très efficace pour identifier les facteurs génétiques responsables de constellations génétiques complexes dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).

#### [Duchenne Muscular Dystrophy from Brain to Muscle: The Role of Brain Dystrophin Isoforms in Motor Functions.](#)

Wijekoon N, Gonawala L, Ratnayake P, Amaratunga D, Hathout Y, Mohan C, Steinbusch HWM, Dalal A, Hoffman EP, de Silva KRD. J Clin Med. 2023 Aug 29;12(17):5637. doi: 10.3390/jcm12175637. PMID: 37685704 Free PMC article.

L'étude ci-dessous analyse la dystrophie musculaire de Duchenne, du cerveau au muscle : le rôle des isoformes de la dystrophine cérébrale dans les fonctions motrices. La présente étude a exploré comment la perte cumulative d'isoformes de dystrophine, l'âge et un traitement aux corticostéroïdes affectent les résultats moteurs de la DMD. Au total, 133 patients sri-lankais atteints de DMD et confirmés génétiquement ont été divisés en deux groupes en fonction de l'atteinte des isoformes de dystrophine les plus courtes (Dp140, Dp116 et Dp71) : Le groupe 1, composé de patients dont les Dp140, Dp116 et Dp71 étaient affectés (n = 98), et le groupe 2, composé de patients non affectés (n = 35). Un sous-ensemble de 52 patients (groupe 1, n = 38 ; groupe 2, n = 14) a été suivi jusqu'à trois fois à des intervalles moyens de 28 mois. L'effet de la perte cumulative des isoformes de dystrophine les plus courtes sur l'histoire naturelle de la DMD a été analysé. Au total, 74/133 (56 %) patients ont présenté des retards de développement, 66/74 (89 %) appartenant au groupe 1 et 8/74 (11 %) au groupe 2 (p < 0,001). Les retards de développement moteur étaient prédominants. La force musculaire de la hanche et du genou, selon l'échelle du Medical Research Council (MRC) et les activités du North Star Ambulatory Assessment (NSAA), "se tenir sur une jambe à droite", "se tenir sur une jambe à gauche" et "marcher", a diminué rapidement dans le groupe 1 (p < 0,001). Dans l'analyse de suivi, les patients du groupe 1 se sont retrouvés en fauteuil roulant à un âge plus jeune que ceux du groupe 2 (p = 0,004). **Le dysfonctionnement moteur de la DMD est lié à des mutations de la DMD qui affectent des isoformes plus courtes de la dystrophine.** Lors de

la stratification des individus pour les essais cliniques, il est crucial de prendre en compte le site de la mutation DMD et son impact sur une isoforme plus courte de la dystrophine.

[Decoding the transcriptome of Duchenne muscular dystrophy to the single nuclei level reveals clinical-genetic correlations.](#)

Suárez-Calvet X, Fernández-Simón E, Natera D, Jou C, Pinol-Jurado P, Villalobos E, Ortez C, Monceau A, Schiava M, Codina A, Verdu-Díaz J, Clark J, Laidler Z, Mehra P, Gokul-Nath R, Alonso-Perez J, Marini-Bettolo C, Tasca G, Straub V, Guglieri M, Nascimento A, Diaz-Manera J. *Cell Death Dis.* 2023 Sep 7;14(9):596. doi: 10.1038/s41419-023-06103-5. PMID: 37673877 Free PMC article.

Cette analyse porte sur le décodage du transcriptome de la dystrophie musculaire de Duchenne au niveau du noyau unique révèle des corrélations cliniques-génétiques. Les conséquences cellulaires et moléculaires de l'absence de dystrophine chez l'homme ne sont que partiellement connues, ce qui est crucial pour le développement de nouvelles thérapies visant à ralentir ou arrêter la progression de la maladie. Il est analysé des biopsies musculaires du quadriceps de sept patients atteints de DMD âgés de 2 à 4 ans et de cinq témoins appariés selon l'âge et le sexe en utilisant le séquençage de l'ARN du noyau unique (snRNAseq) et les résultats obtenus sont corrélés avec les données cliniques. Le snRNAseq a permis d'identifier des différences significatives dans la proportion de la population cellulaire présente dans les échantillons musculaires, notamment une augmentation du nombre de fibres régénératives, de cellules satellites et de cellules progénitrices fibro-adipogènes (FAP) et une diminution du nombre de fibres lentes et de cellules musculaires lisses. Les échantillons de muscles Dans le cas des FAP, Il est observé la régulation de gènes impliqués dans la régénération de la matrice extracellulaire, mais aussi dans plusieurs voies de signalisation. **En effet, une analyse plus poussée du profil potentiel de communication intercellulaire a montré une dysrégulation du profil de communication dans les échantillons de DMD, identifiant les FAPs comme un régulateur clé de la signalisation cellulaire dans les échantillons de muscle DMD des jeunes patients présentant une faiblesse légère et stable étaient caractérisés par une augmentation des fibres régénératives, tandis que les patients plus âgés présentant une faiblesse modérée et progressive étaient caractérisés par une perte de fibres musculaires et une augmentation des cellules progénitrices fibro-adipogènes.** Une analyse du profil d'expression génique dans les fibres musculaires a permis d'identifier une forte signature régénérative dans les échantillons de DMD, caractérisée par l'augmentation des gènes impliqués dans la myogenèse et l'hypertrophie musculaire. En conclusion, cette étude a identifié des différences significatives aux niveaux cellulaire et moléculaire dans les différentes populations de cellules présentes dans les échantillons de muscles squelettiques de patients atteints de DMD par rapport aux témoins.

[Re-examination of therapeutic management of muscular dystrophies using a vascular smooth muscle-centered approach.](#)

Preethy S, Yamamoto N, Osaza S, Raghavan K, Dedeepiya VD, Iwasaki M, Abraham SJ. *J Smooth Muscle Res.* 2023;59:67-80. doi: 10.1540/jsmr.59.67. PMID: 37673649 Free PMC

Il est présenté dans cette analyse un ré-examen de la prise en charge thérapeutique des dystrophies musculaires à l'aide d'une approche centrée sur le muscle lisse vasculaire. Contrairement à l'accent mis depuis longtemps sur la physiopathologie des muscles squelettiques dans la recherche d'un remède à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), nous pensons que le dysfonctionnement de la dystrophine produite par les muscles lisses vasculaires est un facteur majeur de la pathologie de la maladie. Nous pensons qu'un glucane modificateur de la réponse biologique (BRMG), dont les études cliniques sur la DMD ont montré qu'il stimulait l'expression de la dystrophine du muscle lisse vasculaire et qu'il avait des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires, pourrait jouer un rôle clé dans la réduction de la pathogenèse de la DMD. D'après l'évaluation des biomarqueurs, ce BRMG, qui est sûr et sans effets secondaires, réduit la pathogenèse de la DMD. **Il est décrit l'ensemble des mécanismes d'action possibles par lesquels ce BRMG contribue à atténuer les symptômes de la DMD en ciblant la dystrophine du muscle lisse, ainsi que ses avantages par rapport à d'autres modalités thérapeutiques, et comment il peut servir d'adjuvant précieux aux thérapies existantes.** Il est suggéré que l'utilisation d'adjuvants BRMG ciblant la dystrophine des muscles lisses serait une approche thérapeutique potentielle permettant de prolonger la durée de vie et d'allonger la durée de la déambulation dès l'apparition de la DMD. D'autres études sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

[Expression and function of Four AAV-based constructs for dystrophin restoration in the mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy.](#)

Potter RA, Griffin DA, Heller KN, Mendell JR, Rodino-Klapac LR. Biol Open. 2023 Sep 5;bio.059797. doi: 10.1242/bio.059797. Online ahead of print. PMID: 37670674 Free article.

Ce travail indique l'expression et la fonction de quatre constructions à base d'AAV pour la restauration de la dystrophine dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne. L'expression robuste de la dystrophine raccourcie et fonctionnelle a incité à développer des constructions basées sur le virus adéno-associé (AAV) pour une application clinique. Étant donné que plusieurs cassettes sont testées dans le cadre d'essais cliniques, cette étude a comparé l'efficacité des quatre combinaisons suivantes de promoteurs de la dystrophine raccourcie, avec les implications que cela implique pour les résultats des essais cliniques : Promoteur MHCK7 ou MCK avec un transgène de dystrophine raccourci contenant l'extrémité N-terminale et les répétitions de spectrine R1, R2, R3 et R24 (rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine et rAAVrh74.MCK. micro-dystrophine, respectivement) ; une construction de dystrophine raccourcie contenant le site de liaison de l'oxyde nitrique neuronal (nNOS) (rAAVrh74.MHCK7.DV.mini-dystrophine) ; et une dystrophine raccourcie contenant l'extrémité C-terminale (rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine.Cterm). **Les bénéfices fonctionnels et histologiques ont été examinés 4 semaines après l'administration intramusculaire chez des souris mdx. La rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine a fourni l'expression transgénique la plus robuste et a augmenté de manière significative la force de sortie spécifique dans le muscle tibialis anterior.** L'environnement musculaire a été normalisé (réduction de la nucléation centrale), ce qui indique les avantages fonctionnels et histologiques de la rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophine. Ainsi, le choix du promoteur et la conception du

transgène sont essentiels pour une expression/distribution optimale de la dystrophine en vue d'une amélioration fonctionnelle maximale.

[DMD antisense oligonucleotide mediated exon skipping efficiency correlates with flanking intron retention time and target position within the exon.](#)

Goossens R, Verwey N, Ariyurek Y, Schnell F, Aartsma-Rus A. RNA Biol. 2023 Jan;20(1):693-702. doi: 10.1080/15476286.2023.2254041. PMID: 37667454 Free PMC article.

Cet article porte sur l'efficacité des oligonucléotides antisens DMD pour le saut d'exon est en corrélation avec le temps de rétention de l'intron flanquant et la position de la cible dans l'exon. Les mutations du gène DMD sont responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Le saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens (AON) pour restaurer le cadre de lecture perturbé de la dystrophine est une approche thérapeutique qui permet la production d'une protéine plus courte mais fonctionnelle. Comme les mutations responsables de la DMD peuvent affecter la plupart des 79 exons codant pour la dystrophine, une grande variété d'AON est nécessaire pour traiter la population de patients. La conception des AONs est largement guidée par des essais et des erreurs, et ce qui définit la possibilité de sauter un exon n'est pas encore clair. Il est utilisé ici une bibliothèque d'oligomères morpholino phosphorodiamidés (PMO) ayant des propriétés physiques similaires pour tester la possibilité de sauter un grand nombre d'exons de la DMD. Le transcrit de la DMD est épissé de manière non séquentielle, ce qui signifie que certains introns sont retenus plus longtemps dans le transcrit que les introns situés en aval. Il a été vérifié si le temps de rétention relatif des introns avait un effet significatif sur l'efficacité de l'AON et nous avons constaté que le ciblage d'un exon hors cadre flanqué à son extrémité 5' par un intron qui est retenu plus longtemps dans le transcrit (intron "lent") conduit à une efficacité de saut d'exon globalement plus élevée que lorsque l'intron flanquant à l'extrémité 5' est "rapide". **Indépendamment de la vitesse d'épissage des introns flanquants, il est constaté que le positionnement d'un AON plus près de l'extrémité 5' de l'exon cible conduit à une plus grande efficacité de saut d'exon que le ciblage de l'extrémité 3' d'un exon.** Les données présentées ici peuvent servir à orienter la sélection future des cibles et des sites de liaison préférentiels des AON pour la DMD et d'autres maladies pouvant faire l'objet de thérapies par saut d'exon.

[A highly sensitive and quantitative assay for dystrophin protein using Single Molecule Count Technology.](#)

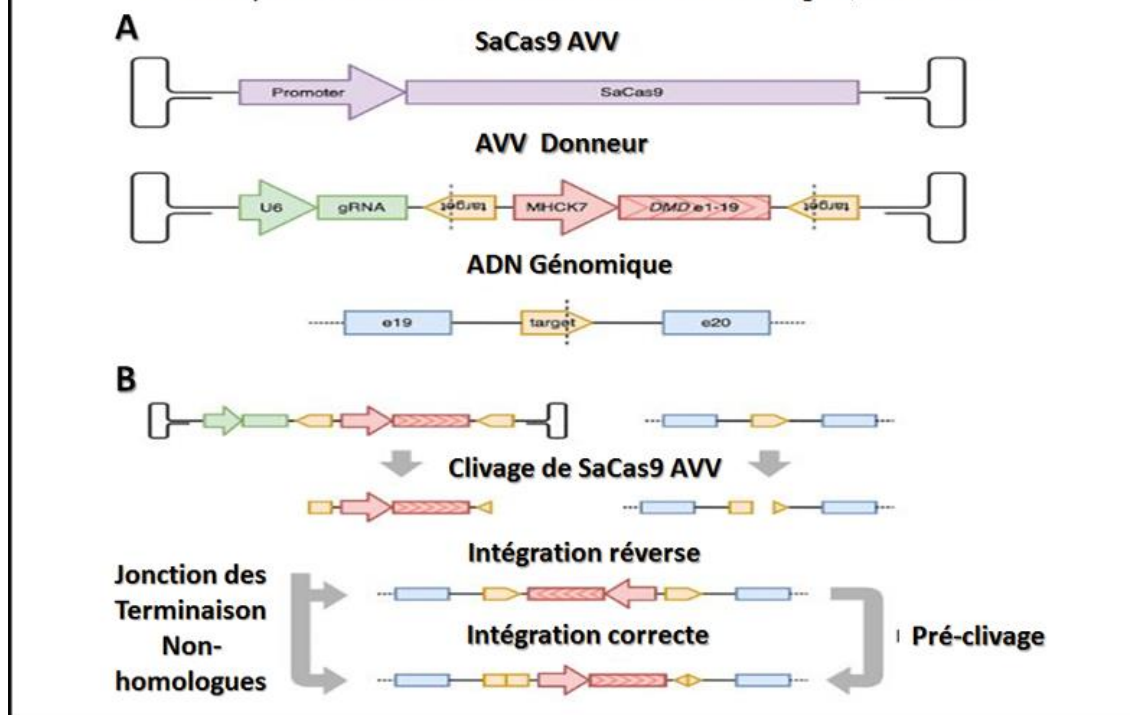
Il est question dans cet article d'un essai quantitatif très sensible pour la protéine dystrophine en utilisant la technologie de comptage de molécules uniques. L'expression de la protéine dystrophine est un biomarqueur utilisé pour évaluer les traitements qui restaurent les niveaux de dystrophine des patients. Actuellement, un test semi-quantitatif utilisant le western blotting, qui normalise l'expression de la dystrophine par rapport à celle d'une population de contrôle, est utilisé pour le classement réglementaire. Cependant, les méthodes actuelles sont limitées en termes de sensibilité, de quantification et de reproductibilité. **Pour y remédier, un essai immunitaire sandwich quantitatif et très sensible utilisant la technologie de comptage de molécules uniques a été mis au point, avec la protéine recombinante de dystrophine comme calibre.** Les anticorps de capture et de détection ont été sélectionnés pour détecter la dystrophine de pleine longueur. En utilisant ce test optimisé, les niveaux de dystrophine dans les échantillons musculaires de sujets atteints de dystrophie myotonique (n =

9) et de DMD (n = 8) étaient respectivement de  $93,2 \pm 31,9$  (fourchette : 49,4-145,3) et de  $14,5 \pm 6,8$  (fourchette : 6,18-22,6) fmol/mg de protéines totales. La plus faible concentration de dystrophine mesurée dans les échantillons de DMD était 5 fois supérieure à celle de la limite inférieure de quantification, un niveau non détecté par western blotting. Ces données indiquent que ce test mesure de manière précise et sensible la protéine dystrophine et peut être utile dans les essais cliniques évaluant la restauration de la dystrophine.

Cette étude porte sur [la Sécurité et l'efficacité de la thérapie DT-DEC01 chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une étude de suivi sur 12 mois après administration systémique intra-osseuse. Il a été précédemment rapporté la sécurité et l'efficacité préliminaires jusqu'à six mois après l'administration de DT-DEC01, une nouvelle thérapie cellulaire chimérique exprimant la dystrophine (DEC) créée par la fusion de myoblastes d'un patient DMD et d'un donneur normal. Dans cette étude de suivi de 12 mois, il est rapporté la sécurité et les résultats fonctionnels de trois patients atteints de DMD après l'administration systémique intra-osseuse du DT-DEC01. La sécurité du DT-DEC01 a été confirmée par l'absence d'événements indésirables (EI) et d'événements indésirables graves (EIG) jusqu'à 21 mois après l'administration intra-osseuse du DT-DEC01. L'absence d'anticorps anti-HLA et d'anticorps spécifiques aux donneurs (DSA) a également confirmé la sécurité du traitement par DT-DEC01. Les évaluations fonctionnelles chez les patients ambulatoires ont révélé des améliorations dans le test de marche de 6 minutes (6MWT) et les fonctions chronométrées de l'évaluation ambulatoire North Star (NSAA). De plus, les améliorations du test PUL2.0 et de la force de préhension sont corrélées à une augmentation de la durée des potentiels de l'unité motrice (MUP) enregistrée par électromyographie (EMG) chez les patients ambulatoires et non ambulatoires. L'effet systémique du DT-DEC01 a été confirmé par l'amélioration des paramètres cardiaques et pulmonaires et des enregistrements d'activités quotidiennes. Cette étude de suivi a confirmé la sécurité et l'efficacité préliminaire du DT-DEC01 chez les patients atteints de DMD jusqu'à 12 mois après l'administration intra-osseuse. Le DT-DEC01 introduit un nouveau concept de thérapie cellulaire personnalisée à base de myoblastes, indépendante du type de mutation, ne nécessitant pas d'immunosuppression ni l'utilisation de vecteurs viraux, et n'entraînant aucun risque de mutations hors cible. Cela fait du DT-DEC01 une option thérapeutique prometteuse et universellement efficace pour tous les patients atteints de DMD. Voir également la figure 2 de l'article cité en référence.

## conception d'un système d'intégration ciblée indépendante de l'homologie pour la correction de mutations dans les 19 premiers exons de la DMD

Selon Stephenson Mol Ther Methods Clin Dev. 2023 Aug 18;30:486-499



Il est question dans cet article de [l'intégration ciblée indépendante de l'homologie CRISPR-Cas9 des exons 1 à 19 rétablit la dystrophine pleine longueur chez la souris](#). La plupart des altérations observées sont des délétions d'un ou plusieurs exons, qui peuvent théoriquement être corrigées par CRISPR-Cas9-mediated knockin. L'intégration ciblée indépendante de l'homologie est un mécanisme qui permet de réaliser une telle « knockin » sans dépendre des voies de réparation dirigées par l'homologie, qui sont inactives dans le muscle. Il a été conçu un système basé sur l'insertion dans l'intron 19 d'un fragment d'ADN contenant un méga-exon pré-épisé codant pour les exons 1-19 de la DMD, ainsi que le promoteur MHCK7, et cela fut délivré via une paire de vecteurs AAV9 chez des souris porteuses d'une duplication de l'exon 2 de la DMD. L'efficacité maximale a été obtenue en utilisant un ratio de 1:5 entre Cas9 et le virus adéno-associé (AAV) donneur, avec Cas9 sous le contrôle du promoteur SPC5-12. Cette approche a permis d'éditer 1,4 % des génomes dans le cœur, entraînant une correction de 30 % au niveau de la transcription et la restauration de 11 % des niveaux normaux de dystrophine. L'efficacité du traitement a été moindre dans les muscles squelettiques. Le séquençage a en outre révélé l'intégration de génomes AAV fragmentaires et recombinaison sur le site cible. **Ces données apportent la preuve de concept d'un système d'édition de gènes qui pourrait restaurer la dystrophine pleine longueur chez les individus porteurs de mutations en amont de l'intron 19, ce qui représente environ 25 % des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne.** La Figure 1 est présentée ci-contre. c'est la conception d'un système d'intégration ciblée indépendante de l'homologie pour la correction de mutations dans les 19 premiers exons de la DMD (A) Le système d'édition de gènes basé sur HITI est délivré par une paire de vecteurs AAV, dont l'un code pour l'enzyme Cas9 de *S. aureus*, et l'autre contient une cassette d'expression U6-gRNA et un fragment donneur, flanqué de sites cibles Cas9 dans l'orientation inverse par rapport à l'ADN génomique. Le donneur est constitué des 19 premiers exons de la DMD, sous le contrôle du promoteur MHCK7. (B) Cas9 est exprimé à partir du vecteur AAV et clive à la fois le vecteur donneur et l'ADN génomique.

Les extrémités sont réparées par jonction non homologue. L'intégration du donneur HITI dans l'orientation inverse reconstitue les sites cibles de Cas9 et permet un nouveau clivage jusqu'à ce que l'intégration soit correcte.

Dans cette analyse on trouve [une caractérisation clinique, pathologique et génétique d'une grande cohorte chinoise atteinte de dystrophinopathie féminine](#). Cent quarante femmes porteuses d'une variante de la DMD confirmée génétiquement et/ou pathologiquement ont été recrutées, dont 104 porteuses asymptomatiques et 36 porteuses symptomatiques. Vingt des 36 porteuses symptomatiques et 16 des 104 porteuses asymptomatiques étaient sporadiques, sans antécédents familiaux. Une analyse pathologique des muscles a été réalisée chez 53 porteurs et une analyse de l'inactivation du chromosome X (XCI) chez 19 porteurs. Chez les porteurs asymptomatiques, l'âge médian était de 35,0 ans (intervalle 2,0-58,0) et le taux sérique de créatine kinase (CK) était de 131 (intervalle 60-15 745) UI/L. L'âge médian, l'âge d'apparition et le taux de CK des porteurs symptomatiques étaient respectivement de 15,5 (intervalle 1,8-62,0) ans, 6,3 (intervalle 1,0-54,0) ans et 6 659 (intervalle 337-58 340) UI/L. Quatre femmes porteuses d'une translocation de l'autosome X ont présenté un phénotype de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Un XCI asymétrique était présent chez 70,0 % des porteurs symptomatiques. Par rapport aux porteurs de la dystrophie musculaire de Becker (BMD), les porteurs de la DMD étaient plus susceptibles d'avoir un âge d'apparition précoce, une faiblesse musculaire rapidement progressive, un retard de la marche, des niveaux élevés de CK, une réduction sévère de la dystrophine et un XCI asymétrique. **Cette étude rapporte la plus grande série de femmes symptomatiques porteuses de DMD et suggère que la marche retardée, les niveaux élevés de CK, la réduction sévère de la dystrophine, la translocation de l'autosome X et le schéma XCI asymétrique sont associés à un phénotype sévère dans la dystrophinopathie féminine.**

Cette publication indique que [le dysfonctionnement de la manipulation du calcium et dommages cardiaques suite à un défi de précharge ventriculaire aiguë dans le cœur de la souris déficiente en dystrophine](#). Les résultats sont : Les cœurs des souris sauvages et dystrophiques présentaient une fonction contractile du ventricule gauche similaire. Suite à un défi de précharge, les cœurs dystrophiques présentaient une réduction des cardiomyocytes GCaMP6f-positifs et une augmentation du nombre de cardiomyocytes présentant des vagues de Ca<sup>2+</sup>/surcharge. **L'incidence des arythmies cardiaques était faible à la fois dans les cœurs de type sauvage et les cœurs dystrophiques en mode Langendorff sans charge. Cependant, après une élévation de la précharge à 20 mmHg, les cœurs des souris dystrophiques présentaient une incidence accrue de PVC par rapport aux cœurs des souris de type sauvage.** En conclusion, ces données indiquent une susceptibilité à la surcharge en Ca<sup>2+</sup> induite par la précharge, des dommages ventriculaires et un dysfonctionnement ventriculaire dans les cœurs mâles Dmdmdx-4Cv. Nos données soutiennent l'hypothèse selon laquelle la surcharge en Ca<sup>2+</sup> des cardiomyocytes est à l'origine du dysfonctionnement cardiaque dans la dystrophie musculaire.

L' article suivant porte [sur le préconditionnement ischémique à distance prévient la protéolyse associée au sarcolemme par l'inhibition de la MMP-2](#). La mort des myocytes se produit par différentes voies, mais la rupture de la membrane plasmique est le point clé de la transition d'une lésion réversible à une lésion irréversible. Dans les myocytes, trois grands groupes de protéines structurelles relient les milieux extracellulaires et intracellulaires et confèrent une stabilité structurelle à la membrane cellulaire : le complexe protéique associé à la dystrophine, le lien vinculine-intégrine et le cytosquelette sous-membranaire à base de spectrine. L'objectif était de déterminer si le préconditionnement ischémique à distance (rIPC) préserve les



protéines du cytosquelette associées à la membrane (dystrophine et  $\beta$ -dystroglycane) par l'inhibition de l'activité de la métalloprotéinase de type 2 (MMP-2). Un deuxième objectif était de décrire certains des signaux intracellulaires du rIPC qui modifient la fonction mitochondriale au début de la reperfusion. Des cœurs de rats isolés ont été soumis à 30 minutes d'ischémie globale et 120 minutes de reperfusion (I/R). Le rIPC a été réalisé par 3 cycles d'ischémie/reperfusion dans le membre inférieur (rIPC). Le rIPC a significativement diminué la taille de l'infarctus, induit la phosphorylation Akt/GSK-3  $\beta$  et l'inhibition de l'ouverture du MPTP. **Le rIPC a amélioré la fonction mitochondriale, en augmentant le potentiel membranaire, la production d'ATP et le contrôle de la respiration. L'I/R a augmenté la production d'ONOO-, qui active la MMP-2.** Cette enzyme dégrade le  $\beta$ -dystroglycane et la dystrophine et contribue à la rupture du sarcolemme. Le rIPC atténue la dégradation de la  $\beta$ -dystroglycane et de la dystrophine par l'inhibition de l'activité de la MMP-2. En outre, nous confirmons que le rIPC active différentes voies intracellulaires qui impliquent un pore Akt/Gsk3 $\beta$  et MPTP avec préservation de la fonction mitochondriale.

Cette analyse révèle [que l'hybridation in situ de l'ARNm montre une répartition déséquilibrée des transcriptions nucléaires/cytoplasmiques de la dystrophine dans les cellules myogéniques de Duchenne et les biopsies de muscles squelettiques.](#) Pour mieux comprendre la dynamique de la transcription du gène de la dystrophine (DMD) et sa localisation spatiale, il a été dosé la quantité d'ARNm de la DMD et défini sa compartimentation dans les myoblastes, les myotubes et les biopsies de muscles squelettiques de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). En utilisant la PCR numérique en gouttelettes, la PCR en temps réel et l'hybridation in situ RNAscope, il a été montré que la quantité de transcrits DMD est extrêmement réduite à la fois dans les cellules et les biopsies musculaires des patients DMD et qu'il existe des différences liées à la mutation. Il est également constaté que, par rapport aux témoins, la transcription de la DMD est considérablement réduite dans le cytoplasme, puisque jusqu'à 90 % de la transcription est localisée dans les noyaux, de préférence dans la région périnucléaire. **En utilisant des expériences de colocalisation ARN/protéine, nous avons montré qu'environ 40 % de l'ARNm DMD nucléaire est localisé dans les nucléoles à la fois dans les cellules myogéniques témoins et DMD.** Ces résultats montrent clairement que la quantité d'ARNm DMD mutant est fortement réduite dans les cellules myogéniques et les biopsies musculaires des patients. De plus, la compartimentation de l'ARNm DMD mutant est spatialement déséquilibrée en raison d'un déplacement de sa localisation vers les noyaux. Cette répartition anormale des transcrits contribue à la faible abondance et disponibilité du messageur de la dystrophine dans le cytoplasme. Cette nouvelle découverte a également des répercussions importantes pour les thérapies ciblées sur l'ARN.

Une nouvelle [étude montre que DOCK3 régule la régénération normale du muscle squelettique et le métabolisme du glucose.](#) DOCK (dedicator of cytokinesis) est une famille de 11 membres de facteurs d'échange de nucléotides guaninés (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 fut précédemment identifié DOCK3 comme étant fortement régulé dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), en particulier dans les muscles squelettiques des patients DMD et des souris dystrophiques. Les souris KO ubiquitaires Dock3 sur fond de dystrophine déficiente ont exacerbé les phénotypes des muscles squelettiques et cardiaques. **Il est généré des souris knock-out conditionnelles Dock3 pour le muscle squelettique (Dock3 mKO) afin de caractériser le rôle de la protéine DOCK3 exclusivement dans le lignage musculaire adulte.** Les souris Dock3 mKO présentaient une hyperglycémie significative et une augmentation de la masse grasse, ce qui indique un rôle métabolique dans le maintien de la santé des muscles squelettiques. Les souris Dock3 mKO présentent une architecture musculaire altérée, une activité locomotrice réduite, une régénération des myofibres altérée et un dysfonctionnement métabolique. **Il est identifié une nouvelle interaction entre DOCK3 et SORBS1 par l'intermédiaire du domaine C-terminal de DOCK3, qui pourrait expliquer sa dysrégulation métabolique.** L'ensemble de ces résultats démontre un rôle essentiel de DOCK3 dans les muscles squelettiques, indépendant de la fonction de DOCK3 dans les lignées neuronales.

Cet élégant travail porte [sur la génération de deux lignées de cellules souches pluripotentes induites à partir de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie récessive liée à l'X qui entraîne la mort au début de l'âge adulte. Les patients atteints de DMD présentent des mutations nulles entraînant la perte de la protéine dystrophine fonctionnelle. **Il est généré ici deux lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC), l'une avec une délétion de l'exon 51 et l'autre avec une mutation non-sens d'un seul nucléotide (c.10171C > T).** Les deux lignées exprimaient des niveaux élevés de marqueurs de pluripotence, avaient la capacité de se différencier en dérivés des trois couches germinales et possédaient des caryotypes normaux. Ces lignées iPSC peuvent servir d'outils puissants pour modéliser la DMD in vitro et de plateforme pour le développement thérapeutique.

On trouve dans cette [analyse les caractéristiques phénotypiques des porcs génétiquement modifiés DMD-XKOXWT.](#) Les porcs DMD-XKOXWT présentaient diverses caractéristiques communes aux patients humains porteurs de DMD, à savoir une hyperCKémie asymptomatique, des profils d'expression de la dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques, des caractéristiques histopathologiques de dégénérescence des muscles squelettiques, des lésions myocardiques à l'âge adulte et une mort sporadique. Les anomalies pathologiques observées dans les muscles squelettiques des porcs DMD-XKOXWT indiquent une incidence fréquente d'anomalies pathologiques dans les tissus musculo-squelettiques des porteurs latents de DMD. **Ces résultats suggèrent que le risque d'anomalies myocardiques chez les femmes porteuses de la DMD est plus élevé qu'on ne le pensait auparavant.** Les conclusions apportent la démonstration que les porcs DMD-XKOXWT pouvaient servir de modèle animal de grande taille pour comprendre le mécanisme pathogène chez les porteurs de DMD et développer des thérapies pour les femmes porteuses de DMD.

Une nouvelle étude montre [l'identification d'une nouvelle mutation d'épissage de novo dans le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne dans une famille iranienne.](#) Rapport du cas : Il y est étudié le cas d'un garçon de 8 ans qui présentait les caractéristiques cliniques de la DMD. Le dépistage des délétions/duplications a été effectué à l'aide d'une amplification par sonde multiplex ligation-dépendante, et un séquençage de l'exome entier a été réalisé afin d'identifier les variants potentiels. **Une nouvelle variante de novo du site d'épissage a été identifiée dans le gène DMD (DMD : c.8548-2A>G).** Afin d'explorer l'effet d'un nouveau

variant dans la DMD, diverses analyses in silico ont été effectuées pour étudier la pathogénicité du variant causal. Pour étudier la structure d'une protéine DMD et obtenir des informations sur l'impact du variant génétique sur le site d'épissage dans des modèles de DMD de type sauvage et muté, nous avons réalisé différentes études computationnelles. Le séquençage Sanger a été effectué pour confirmer le variant et analyser la ségrégation familiale. La discussion montre que ce nouveau variant de novo devrait avoir un effet sur l'épissage, ce qui conduit à la DMD en raison de son impact significatif sur la fonctionnalité de la dystrophine. On s'attend à ce que la nouvelle mutation perturbe la structure de la protéine.

On trouve ici des [données nouvelles sur les progrès dans le diagnostic et la thérapie de la dystrophinopathie](#). La dystrophie musculaire de Duchenne s'accompagne d'une perte osseuse et d'une ostéoporose, qui sont exacerbées par le traitement aux glucocorticoïdes. Les procédures de diagnostic des dystrophinopathies comprennent le dosage de la créatine kinase, l'analyse des haplotypes, l'analyse par Southern blot, l'analyse immunologique, la PCR multiplex, l'amplification par sonde dépendante de la ligature multiplex, le séquençage de l'ADN par Sanger et le séquençage de l'ADN de nouvelle génération. Le traitement pharmacologique des dystrophinopathies comprend des glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone et deflazacort), de la vamorolone et de l'ataluren. Cependant, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et les  $\beta$ -bloquants sont les traitements de première intention pour prévenir la cardiomyopathie dilatée chez les patients atteints de dystrophinopathie. Les stratégies de thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne comprennent le transfert de gènes, le saut d'exon, le recadrage d'exon et l'édition de gènes CRISPR. L'eteplirsén, un médicament antisens-oligonucléotide permettant de sauter l'exon 51 du gène de la dystrophine, est disponible sur le marché et peut aider jusqu'à 14% des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. **Il existe plusieurs médicaments approuvés par la FDA pour le saut de l'exon, notamment ExonDys-51 pour l'exon 51, Vyondys-53 et Viltolarsén pour l'exon 53 et Amondys-45 pour le saut de l'exon 45.** D'autres médicaments à base d'oligonucléotides antisens sont en cours de développement, notamment le casimersén pour l'exon 45, le suvodirsén pour l'exon 51 et le golodirsén pour le saut de l'exon 53. Les progrès réalisés dans le diagnostic et la thérapie des dystrophinopathies offrent de nouvelles perspectives pour leur découverte et leur prise en charge précoces.

Dans cette analyse on trouve [des informations sur l'efficacité d'un programme de télé réadaptation de 5 semaines avec des lunettes de réalité virtuelle chez des garçons atteints de Duchenne et de Becker au cours de l'étude COVID-19](#) : Un essai clinique. Les participants ont montré une augmentation de 19,55 m sur l'échelle 6MWT. La fonction motrice est également restée stable selon les autres échelles utilisées pour l'évaluer. Les résultats du North Start sont restés stables dans les deux traitements (valeur  $P = .199$ ). En outre, le test Time up and go a été plus court de 0,1 seconde dans le temps de télé réadaptation et la mesure de la fonction motrice dans les 3 dimensions n'a pas montré de différences significatives avec une valeur  $P = .084$ . Enfin, l'effort du nourrisson (EPInfant) a montré qu'au cours de l'entraînement, la fatigue augmentait au milieu et diminuait à la fin, mais la perception tout au long des sessions était plus faible, même si l'intensité de l'exercice augmentait. Les conclusions sont les suivantes : **Il n'y a pas de différence entre un traitement conventionnel et un traitement de téléadaptation, de sorte que l'outil de téléadaptation pourrait être utilisé sans nuire à ce type d'enfants, en facilitant leur accès aux thérapies et en stimulant l'apprentissage pour maintenir leur capacité fonctionnelle.** La téléadaptation peut aider

à maintenir la fonction motrice chez les enfants atteints de DMD et de BMD. L'effet d'apprentissage a contribué à réduire la sensation de fatigue des enfants pendant le programme.

Cette étude présente [un rapport sur un cas particulier](#) : un nouveau variant intronique profond modifiant l'épissage dans la DMD comme cause de la dystrophie musculaire de Becker. C'est le cas d'un homme chez qui on a finalement diagnostiqué une dystrophie musculaire de Becker (BMD ; MIM# 300376) après l'apparition d'une faiblesse musculaire à l'adolescence qui a progressivement conduit à d'importantes difficultés de marche à l'âge de 20 ans. Un diagnostic génétique a été recherché, mais l'examen initial n'a révélé aucune aberration dans le gène de la dystrophine (DMD), bien que l'immunohistochimie et l'analyse par Western blot aient suggéré le diagnostic de dystrophinopathie. **Finalement, après plus de 10 ans, une analyse de l'ARN a mis en évidence un épissage anormal où 154 nucléotides de l'intron 43 ont été insérés entre les exons 43 et 44, entraînant un décalage du cadre de lecture et un codon stop prématuré.** Un épissage normal du gène DMD a également été observé. En outre, une nouvelle variante c.6291-13537A>G de la DMD a été confirmée dans l'ADN génomique du patient. La fonction prédite de cette variante correspond aux résultats obtenus pour l'ARNm. En conclusion, nous démontrons ici que l'analyse de l'ARNm peut guider le diagnostic des variantes génétiques non codantes dans la DMD.

Il est question ici [du rôle de la fibrose dans la physiopathologie de la dystrophie musculaire](#). La dystrophie musculaire a des répercussions importantes et dramatiques sur les patients qui en sont atteints, notamment une fonte musculaire progressive entraînant une insuffisance pulmonaire et cardiaque et une réduction considérable de la durée de vie. Bien que l'accent ait été mis pendant de nombreuses années sur le dysfonctionnement induit par la perte de fonction de la dystrophine ou des composants apparentés du costamère du muscle strié, des études récentes ont démontré que les pathologies associées, en particulier la fibrose musculaire, contribuent également de manière négative à l'évolution des patients. Un nombre important de recherches a maintenant montré que le ciblage thérapeutique de ces pathologies d'accompagnement par le biais de leurs mécanismes moléculaires sous-jacents peut fournir de nouvelles approches pour la prise en charge des patients qui peuvent compléter la norme actuelle de soins. **Dans cette revue, il est discuté de l'interaction entre la fibrose musculaire et la pathologie de la dystrophie musculaire.** Une meilleure compréhension de ces processus permettra d'améliorer les options de prise en charge des patients, de restaurer la fonction musculaire et de réduire la morbidité et la mortalité des patients.

Il est présenté dans [ce rapport un nouveau cas rare de non compaction du ventricule gauche chez deux frères et sœurs chinois atteints de dystrophie musculaire de Becker causée par la délétion des exons 10 à 12 du gène DMD](#). **Dans la présente étude, il est identifié une mutation de délétion dans les exons 10 à 12 (EX10\_12 del) du gène DMD (séquence de référence NM\_004006.2) chez deux frères et sœurs chinois atteints de DMO et de LVNC par séquençage ciblé à haut débit de la prochaine génération (NGS) et par réaction en chaîne de la polymérase quantitative (qPCR).** Le proband était un homme de 22 ans admis pour dyspnée, distension abdominale et polysérose. Il convient de noter que le patient et son jeune frère présentaient tous deux une atrophie musculaire progressive et une élévation de la créatine kinase (CK). L'examen au microscope optique et électronique des biopsies musculaires a montré les caractéristiques typiques des dystrophinopathies. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque et l'échocardiographie ont montré que les deux frères présentaient une hypertrophie du ventricule gauche, une NCVG et une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite. Enfin, le proband a subi une transplantation cardiaque à l'âge de 26 ans avec un suivi sans événement pendant 4 ans après la transplantation. **Ce cas enrichit**

**nos connaissances sur les symptômes, le génotype, les performances cardiaques, la prise en charge et le pronostic des patients atteints de DMO compliquée par une NCVG.** Il est recommandé d'envisager une évaluation cardiaque complète précoce pour les patients atteints de DMO afin d'exclure une NCVG, car cela peut avoir un impact significatif sur leur pronostic.

[Cette revue résume les connaissances sur la Pathogenèse cellulaire de la dystrophie musculaire de Duchenne : dégénérescence progressive des myofibres, inflammation chronique, myofibrose réactive et dysfonctionnement des cellules satellites.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie hautement progressive de la fonte musculaire de la petite enfance, caractérisée par des changements physiopathologiques et histopathologiques complexes dans le système contractile volontaire, y compris la myonécrose, l'inflammation chronique, la substitution des graisses et la myofibrose réactive. La perte continue de myofibres fonctionnelles et leur remplacement par des cellules non contractiles, ainsi que l'importante cicatrisation et la diminution de l'élasticité des tissus, entraînent une grave faiblesse des muscles squelettiques. En outre, les muscles dystrophiques présentent une capacité de régénération fortement diminuée pour contrer le processus continu de dégénérescence des fibres. Dans les tissus musculaires normaux, un pool abondant de cellules souches constitué de cellules satellites localisées entre le sarcolemme et la lame basale constitue une source riche pour la production de cellules progénitrices myogéniques activées qui sont impliquées dans la réparation efficace des myofibres et la régénération des tissus. Il est intéressant de noter que l'auto-renouvellement des cellules satellites pour maintenir un pool essentiel de cellules souches dans les muscles squelettiques matures est accru dans les fibres déficientes en dystrophine. Cependant, l'hyperplasie des cellules satellites n'entraîne pas une récupération efficace des muscles dystrophiques en raison de l'altération des divisions cellulaires asymétriques. **L'absence d'expression de l'isoforme Dp427-M de la dystrophine, qui est due à des défauts primaires du gène DMD, semble affecter les régulateurs clés de la polarité des cellules satellites, ce qui entraîne une différenciation réduite des progéniteurs myogéniques, qui sont essentiels pour la régénération des myofibres.** Cette revue souligne la complexité de la dystrophinopathie et décrit l'importance du rôle physiopathologique du dysfonctionnement des cellules satellites. Une brève discussion sur l'utilité bioanalytique de la protéomique cellulaire unique pour les études futures de la biologie des cellules satellites est fournie.

Cette récente analyse [révèle la trajectoire myopathologique de la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\) révèle une absence de régénération due à la sénescence des cellules satellites.](#) L'absence de dystrophine entraîne une fonte et une dégénérescence musculaires progressives qui aboutissent à une insuffisance cardiorespiratoire. Malgré l'absence d'un remède définitif, des voies thérapeutiques innovantes émergent. Les études myopathologiques sont importantes pour mieux comprendre les mécanismes biologiques de la maladie et pour identifier des repères histopathologiques pour les évaluations cliniques. Ici il est mené une analyse myopathologique sur vingt-quatre biopsies musculaires de patients atteints de DMD, en mettant l'accent sur la régénération, les progéniteurs fibro-adipogènes et le comportement des cellules souches musculaires. Il y est décrit une augmentation du contenu en progéniteurs fibro-adipogéniques, orchestrateurs centraux de la progression fibrotique et du dépôt de lipides, en même temps qu'un déclin de la capacité de régénération musculaire. Cette déficience régénérative est fortement corrélée à l'activation et à l'expansion compromises des cellules souches musculaires. **En outre, cette étude met en évidence l'acquisition précoce d'un phénotype de sénescence par les cellules souches musculaires affectées par la DMD.** La présentation montre ici une trajectoire myopathologique intrinsèque à la DMD et cela permet d'établir la sénescence des cellules souches musculaires comme un indicateur essentiel pour de futures interventions thérapeutiques.

On va trouver dans [cette revue des mises à jour sur les approches pharmacothérapeutiques du traitement des dystrophies musculaires](#). Les dystrophies musculaires constituent un groupe hétérogène de troubles génétiques de la fonte musculaire qui sont subdivisés en fonction de la région du corps touchée par la faiblesse musculaire ainsi que de l'activité fonctionnelle des mutations génétiques sous-jacentes. La physiopathologie des dystrophies musculaires a en commun une inflammation chronique associée au remplacement de la masse musculaire par des cicatrices fibrotiques. Avec la progression de ces troubles, de nombreux patients souffrent de cardiomyopathies avec fibrose du tissu cardiaque. Les glucocorticoïdes anti-inflammatoires représentent la norme de soins pour la dystrophie musculaire de Duchenne, la dystrophie musculaire la plus répandue dans le monde ; cependant, l'exposition à long terme aux glucocorticoïdes entraîne des effets secondaires très néfastes, ce qui limite leur utilisation. **Il est donc important de développer de nouvelles approches pharmacothérapeutiques pour limiter l'inflammation et la fibrose afin de réduire les dommages musculaires et de promouvoir la réparation.** Cette revue concerne un examen précis de la physiopathologie, le contexte génétique et les stratégies thérapeutiques émergentes pour les dystrophies musculaires.

Cet article concerne [le vol spatial comme susceptible d'induire une diminution de la force chez Caenorhabditis elegans](#). La force neuromusculaire était plus faible chez les témoins en vol que chez les témoins au sol (baisse de 16,6 %,  $p < 0,05$ ), la dys-1 étant significativement plus affectée (23 % de force en moins,  $p < 0,01$ ) que les types sauvages. Les signatures transcriptionnelles de l'ontologie des gènes caractérisant les deux souches d'animaux plus faibles en vol corroborent fortement les résultats précédents pour toutes les espèces, enrichies de voies de réponse au stress régulées à la hausse et de processus mitochondriaux et cytosquelettiques régulés à la baisse. L'analyse des groupes de gènes fonctionnels a permis d'impliquer une diminution de la fonction neuronale, y compris une manipulation anormale du calcium et une signalisation de l'acétylcholine, dans les baisses de force induites par l'espace, sous le contrôle prévu des facteurs de transcription UNC-89 et DAF-19. Enfin, les modules de gènes spécifiquement altérés chez les animaux dys-1 en vol se regroupent à nouveau sur des voies neuronales/neuromusculaires, suggérant que la perte de force dans la DMD comprend une forte composante neuronale qui prédispose ces animaux à une perte de force exacerbée dans l'espace. Les conclusions sont les suivantes : **Des signatures génétiques hautement reproductibles sont fortement associées à la perte de force neuromusculaire induite par l'espace chez toutes les espèces et les modifications neuronales de la signalisation calcium/acétylcholine doivent faire l'objet d'une étude plus approfondie.** Ces résultats encouragent les efforts médicaux ciblés et fournissent un modèle in vivo pour envoyer en toute sécurité des animaux et des personnes dans l'espace lointain dans un avenir proche.

[Appendicular lean mass index changes in patients with Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy](#). Wong BL, Summer S, Horn PS, Rutter MM, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Kalkwarf HJ. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023 Oct 25. doi: 10.1002/jcsm.13357. Online ahead of print. PMID: 37878526

On trouve ici [un bilan des changements de l'indice de masse maigre appendiculaire chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne et de la dystrophie musculaire de Becker](#). Les trajectoires de l'ALM et de l'ALMI des patients atteints de DMO ont été

parallèles à celles des témoins sains jusqu'à l'adolescence, contrairement à celles des patients atteints de DMD. Les scores Z de l'ALMI des patients atteints de DMO sont restés dans une fourchette de  $\pm 2$  SD sans décliner, tandis que ceux des patients atteints de DMD sont tombés en dessous de  $-2$  SD vers l'âge de 12 ans. Chez les patients atteints de DMO, l'ALM et l'ALMI augmentaient avec l'âge, avec un pic d'accumulation entre les âges de 10 et  $<14$  ans. L'ALMI a diminué après l'âge de 14 ans chez les patients atteints de DMD intermédiaire, contre 10 ans chez les patients atteints de DMD typique. Les patients présentant des mutations dans les exons 63-79 avaient une diminution plus importante de l'ALMI que ceux présentant d'autres génotypes après l'âge de 10 ans. Les conclusions sont les suivantes : **Les changements de l'ALMI liés à l'âge chez les patients atteints de BMD et de DMD intermédiaire diffèrent de ceux atteints de DMD typique, ce qui reflète leurs phénotypes cliniques.** L'ALM et l'ALMI devraient être étudiés plus avant chez les patients atteints de BMD et de sous-types de DMD pour leur valeur potentielle en tant que marqueurs de substitution permettant de caractériser la gravité de la BMD et de la DMD et d'éclairer les décisions en matière de soins cliniques et la conception des essais cliniques.

Dans cet analyse il est rapporté [que l'ivabradine améliore la progression de la cardiomyopathie chez un rat modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des preuves récentes montrent que la réduction de la fréquence cardiaque est attendue comme l'une des stratégies prometteuses pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, mais l'administration d'une dose suffisante de  $\beta$ -bloquant pour les patients atteints de DMD avec tachycardie est difficile en raison de leur faible pression artérielle (PA). Cette étude visait donc à clarifier le rôle de l'ivabradine, qui supprime les stimulateurs cardiaques du nœud sinusal sans diminuer la tension artérielle, dans l'amélioration de la progression de la cardiomyopathie dans un modèle de rat atteint de DMD. Une administration unique d'ivabradine par voie transorale a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque en fonction de la dose, sans réduction significative de la tension artérielle. **Des administrations transgastriques répétées de 5 mg/kg d'ivabradine deux fois par jour pendant 3 mois ont montré une amélioration de la cardiomyopathie chez les rats DMD d'après les observations échocardiographiques et histopathologiques (dysfonctionnement du ventricule gauche, dysfonctionnement du ventricule droit et fibrose myocardique) par rapport à l'administration d'un véhicule.** Ces résultats indiquent que l'ivabradine devrait constituer un autre choix de traitement pour les patients atteints de DMD et souffrant de tachycardie.

Cet article traite [des approches thérapeutiques basées sur la dystrophine et l'utrophine pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Une revue comparative.** Alors que la prise en charge médicale se concentre principalement sur le traitement symptomatique, des décennies de recherche ont permis de mettre au point les premières thérapies capables de restaurer le cadre de lecture affecté des transcrits de la dystrophine ou d'induire la synthèse d'une protéine de dystrophine tronquée à partir d'un vecteur, d'autres stratégies basées sur la thérapie génique et la signalisation cellulaire étant en cours de développement préclinique ou clinique. Néanmoins, des rapports récents montrent que des dystrophines potentiellement thérapeutiques peuvent être immunogènes chez les patients. Cela soulève la question de savoir si un paralogue de la dystrophine, l'utrophine, pourrait être une protéine thérapeutique plus appropriée. Il est comparé ici les séquences d'acides aminés et les structures de la dystrophine et de l'utrophine, en combinant les données publiées avec nos analyses in silico étendues. La discussion porte ensuite sur ces résultats dans le contexte des approches thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Plus précisément, un focus est dirigé sur les stratégies basées sur la livraison des gènes de la micro-dystrophine et de la micro-utrophine avec des vecteurs viraux adéno-associés recombinants, le saut d'exon des pré-ARNm de la dystrophine mutée, la lecture des codons de terminaison avec des petites molécules, la lecture des codons de terminaison à l'aide de petites molécules qui masquent les codons d'arrêt prématurés, la réparation du gène de la dystrophine par génie génétique à l'aide de

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) et de CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9), et l'augmentation des niveaux d'utrophine. **Ces analyses soulignent l'importance des différents domaines de la dystrophine et de l'utrophine dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, ce qui permet d'envisager la conception de nouveaux composés thérapeutiques plus efficaces et moins immunoréactifs.** Bien que les sites de liaison nécessaires à l'actine et au  $\beta$ -dystroglycane soient présents dans les deux protéines, d'importantes distinctions fonctionnelles peuvent être identifiées dans ces domaines et d'autres parties des dystrophines tronquées pourraient nécessiter une nouvelle conception en raison de leurs qualités potentiellement immunogènes. Par ailleurs, les thérapies basées sur les utrophines pourraient constituer une approche plus sûre et plus efficace.

Cette analyse présente [les anomalies cérébrales dans la dystrophie musculaire de Becker : Évaluation par l'ITD basée sur les Voxels et l'analyse morphométrique.](#) Une diminution significative de l'anisotropie fractionnelle a été observée dans le planum temporale gauche et le lobule pariétal supérieur droit par rapport au groupe témoin et au groupe atteint de dystrophie musculaire de Becker. **Dans le sous-groupe Dp140-, une diminution de l'anisotropie fractionnelle a été observée dans le planum temporale gauche, mais aucun changement significatif n'a été observé dans le sous-groupe Dp140+.** L'analyse basée sur les ROI a donné les mêmes résultats. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes en ce qui concerne les volumes de matière grise ou blanche ou les paramètres IDT autres que l'anisotropie fractionnelle. Conclusions : Une analyse métrique de l'ITD est utile pour détecter les anomalies microstructurelles de la matière blanche dans la dystrophie musculaire de Becker qui peuvent être affectées par l'expression de l'isoforme Dp140.

Dans cet article il est présenté [que le fébuxostat est susceptible d'améliorer la dégénérescence musculaire et les troubles du mouvement du modèle mutant de la dystrophine chez Caenorhabditis elegans.](#) Des thérapies telles que l'administration de glucocorticoïdes, le saut d'exon des gènes mutants et l'introduction de mini-gènes de dystrophine ont été essayées, mais il n'existe pas de thérapie radicale pour la DMD. Dans cette étude, il est utilisé des *C. elegans* porteurs de mutations dans le gène *dys-1* comme modèle de DMD pour examiner les effets du fébuxostat (FBX). **On a appliqué le FBX à des animaux mutants *dys-1* portant un marqueur de noyaux musculaires et de mitochondries, et il est alors constaté que le FBX améliorait la perte musculaire. Il fut ensuite utilisé un modèle plus sévère, le double mutant *dys-1 ; unc-22*, et nous avons constaté que la mutation *dys-1* provoque une contraction musculaire affaiblie.** Il a été appliqué la FBX et d'autres composés aux animaux doublement mutants et il fut testé le mouvement. Il est donc constaté que l'administration de FBX en combinaison avec de l'acide urique avait les meilleurs effets sur le modèle DMD.

Ce travail concerne [un champ magnétique oscillant ce qui supprime la croissance des cristaux de glace pendant la congélation rapide du tissu musculaire des souris.](#) La médecine régénérative bénéficierait d'une méthode de cryoconservation sûre et efficace pour prévenir les perturbations structurelles causées par la formation de cristaux de glace dans les cellules et les tissus. Plusieurs tentatives ont été faites pour surmonter ce problème, dont l'une consiste à utiliser un champ magnétique oscillant (OMF). Cependant, le mécanisme sous-jacent n'est pas clair. **Dans cette étude, pour évaluer l'effet d'un champ magnétique oscillant sur la formation de cristaux de glace dans les muscles des pattes de souris, nous avons utilisé la méthode de la coupe congelée avec une vitesse de congélation plus lente que la normale, ce qui a entraîné la formation de cristaux de glace dans le tissu.** Il est alors évalué la taille moyenne et le nombre par unité de surface des trous de glace intracellulaires dans des sections



de tissu musculaire, avec et sans OMF. La croissance des cristaux de glace a été réduite dans les tissus congelés soumis à l'OMF. En outre, il fut évalué la structure et la fonction des protéines dans le tissu congelé soumis à l'OMF par immunocoloration à l'aide d'un anticorps anti-dystrophine et par histochimie enzymatique pour le NADH-TR et la myosine ATPase. Les résultats impliquent que la capacité de l'OMF à supprimer la croissance des cristaux de glace pourrait être liée à la stabilisation de l'eau liée dans les biomolécules pendant la congélation.

Cette investigation [porte sur les anomalies cognitives dans la dystrophie musculaire de Becker](#) : un lien mystérieux entre la déficience en dystrophine et les fonctions exécutives. Il a été réalisé une évaluation neuropsychologique approfondie sur 28 patients atteints de dystrophie musculaire de Becker, âgés de 18 à 65 ans. Comme sujets témoins, il est sélectionné 20 patients atteints de dystrophie musculaire des ceintures, dont le tableau clinique était similaire, à l'exception de l'intégrité cognitive. **L'évaluation, bien qu'étendue à tous les domaines, s'est concentrée sur les capacités de contrôle préfrontal, avec une distinction entre les processus inhibiteurs de l'attention sélective et les processus activateurs de la mémoire de travail.** Résultats et conclusions : Des sous-performances significatives ont été trouvées exclusivement dans les tests Dual Task et PASAT, pour démontrer une atteinte sélective de la mémoire de travail qui, sans causer de déficience intellectuelle, réduit le potentiel intellectuel des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker.

Le travail présenté [indique des stratégies de thérapie cellulaire pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une revue systématique des applications cliniques. Malgré des efforts de recherche considérables, la découverte d'un traitement curatif de la DMD reste insaisissable, ce qui souligne la nécessité d'étudier de nouvelles approches thérapeutiques. Les thérapies cellulaires sont apparues comme des approches prospectives pour traiter la physiopathologie sous-jacente de la DMD. **Cette revue examine la situation actuelle des thérapies cellulaires, y compris les cellules CD133 +, les cellules précurseurs du muscle, les mésoangioblastes, les cellules mononucléaires dérivées de la moelle osseuse, les cellules souches mésenchymateuses, les cellules dérivées de la cardiosphère et les cellules chimériques exprimant la dystrophine.** Au total, 12 études ont été jugées éligibles, car il s'agissait d'essais cliniques de thérapie cellulaire, d'applications cliniques ou de rapports de cas avec des résultats quantitatifs. L'évaluation a porté sur les limites et les avancées potentielles dans ce domaine de recherche particulier, ainsi que sur la sécurité et l'efficacité des thérapies cellulaires dans le contexte de la DMD. D'une manière générale, les données disponibles indiquent que diverses approches de thérapie cellulaire peuvent constituer une nouvelle modalité de traitement sûre et efficace pour les patients atteints de DMD. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour comprendre

Cette analyse présente [un aperçu du rôle du microbiote intestinal dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **une étude liée à l'âge chez la souris mdx.** De nombreuses études ont mis en évidence la relation étroite entre le microbiote intestinal et le muscle squelettique. Les objectifs de cette étude étaient i) de caractériser la composition du microbiote intestinal au cours du temps jusqu'à l'âge de 1 an, chez des souris mdx déficientes en dystrophine ; ii) d'analyser la structure-fonction de l'intestin et l'expression des gènes liés aux métabolites dérivés des bactéries dans l'iléon, le sang, le muscle tibial antérieur et le muscle soléaire afin d'étudier les interactions inter-organes. Les souris Mdx ont montré une réduction significative du nombre global de différentes unités taxonomiques opérationnelles et de leur abondance ( $\alpha$ -diversité). Le génotype Mdx a prédit 20 % de la divergence de la  $\beta$ -diversité, avec une grande modification taxonomique des quatre phyla : Actinobacteria,

Proteobacteria, Tenericutes, Deferribacteres et les genres inclus. **Il est intéressant de noter que la motilité intestinale et l'expression des gènes de la jonction serrée et du récepteur Ffar2 ont été régulées à la baisse dans l'iléon du génotype mdx.** Parallèlement, l'inflammation liée au microbiote intestinal a été révélée par une augmentation des marqueurs inflammatoires circulants (TNF, IL-6, MCP-1) et de la voie Tlr4/Myd88 de l'inflammation musculaire (TLR4 connu comme récepteur des métabolites bactériens). Enfin, chez les souris mdx, l'adiponectine est réduite dans le sang et son récepteur modulé dans les muscles. Cette étude met en évidence une composition spécifique du microbiote intestinal et souligne les interactions inter-organes dans la physiopathologie de la souris mdx, le microbiote intestinal pouvant être considéré comme un organe métabolique central.

Ce travail porte sur [l'interleukine 4 qui apparait comme susceptible d'améliorer la prise de greffe des cellules souches dérivées de l'adiposité en interagissant avec les progéniteurs fibro/adipogènes chez les souris dystrophiques.](#) La thérapie par cellules souches dérivées de l'adipeuse (CSDA) est prometteuse en tant que traitement efficace de la dystrophinopathie. Les progéniteurs fibro/adipogènes (FAP) jouent un rôle essentiel dans la myogenèse des cellules satellites musculaires et contribuent à la fibrose musculaire et à l'infiltration adipocytaire. La voie de l'interleukine 4 (IL-4) agit comme un interrupteur qui régule les fonctions des FAP. L'interaction entre les FAP et les cellules greffées n'est pas claire. **Dans cette étude, il fut utilisé un système de co-culture pour étudier l'interaction possible entre les FAP de souris dystrophiques et les ADSC surexprimant l'IL4 (IL4-ADSC) et les ADSC de contrôle.** La transplantation systémique d'ADSC IL4 et d'ADSC témoins chez des souris dystrophiques a été réalisée pendant 16 semaines, après quoi la fonction motrice et les améliorations moléculaires ont été évaluées. La surexpression de l'IL4 dans les CDAA a favorisé de manière significative la myogenèse in vitro, en augmentant l'expression de Pax7, Myogenin et MyHC. La co-culture a indiqué que, bien que les myoblastes dérivés des ADSC de contrôle aient favorisé la différenciation adipogénique et fibrogénique des FAP, les FAP n'ont pas affecté de manière significative la myogenèse des myoblastes dérivés des ADSC. Cependant, la surexpression de l'IL4 dans les ADSC a inhibé leur promotion de la différenciation des FAPs dépendante des myotubes d'une part et a encouragé les FAPs à améliorer la myogenèse d'autre part. Les souris dystrophiques auxquelles on a administré des myoblastes dérivés de l'IL4-ADSC présentaient une capacité motrice significativement meilleure, davantage de cellules greffées montrant une expression de dystrophine, et moins de fibrose musculaire, d'adipocytes intramusculaires et d'infiltration de macrophages que les souris auxquelles on a administré des myoblastes dérivés de l'ADSC de contrôle. En conclusion, l'activation de l'IL4 a renforcé le potentiel thérapeutique de la transplantation de CDA chez les souris dystrophiques, probablement en améliorant la myogenèse des CDA IL4 et en modifiant la diaphonie entre les cellules souches greffées et les FAP résidentes.

Le texte suivant porte sur [le stress physiologique améliore la modélisation de la cardiomyopathie dystrophique par les cellules souches.](#) L'insuffisance cardiaque contribue à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), qui résulte de mutations qui abaissent la dystrophine, rendant la membrane plasmique sujette à des perturbations. La rupture de la membrane des cardiomyocytes chez les patients atteints de DMD produit un profil de lésion sérique similaire à d'autres types de lésions myocardiques avec la libération de créatinine kinase et d'isoformes de troponine. Les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CM) sont très utiles mais peuvent être améliorés. Nous avons généré des hiPSC-CM DMD et soumis ces cellules à une contrainte mécanique équi-biaxiale pour reproduire le stress in vivo. Par rapport aux cellules saines, les DMD hiPSC-CMs ont montré une plus grande sensibilité à la déformation équi-biaxiale après 2 heures à une déformation de 10%. **Il a été généré un profil basé sur les aptamères des protéines libérées par les cellules hiPSC-CM au repos et soumises à une contrainte, et il fut identifié une forte corrélation entre le protéome induit par la contrainte mécanique des cellules hiPSC-CM et le sérum des patients atteints de DMD.** Cela permet d'exposer les

hiPSC-CM à l'annexine A6 recombinante, un agent de recollement des protéines, et il fut constaté une réduction de la libération des biomarqueurs dans les hiPSC-CM DMD et les hiPSC-CM de contrôle soumises à une contrainte. Ainsi, l'application d'une contrainte mécanique aux hiPSC-CMs produit un modèle qui reflète un profil de lésion in vivo, fournissant une plateforme pour évaluer l'intervention pharmacologique.

L'analyse suivante indique [la découverte des véritables caractéristiques du réarrangement du gène de la dystrophine et amélioration du diagnostic moléculaire des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker](#). Actuellement, il n'existe pas de méthode intégrative pour la détection précise de tous les variants potentiels de la DMD, une lacune qui se trouve comblée à l'aide du séquençage à lecture longue. Le panel de séquençage à lecture longue développé dans cette étude a été appliqué à 129 sujets, dont 11 avaient des cas non résolus auparavant. **Les résultats ont montré que cette méthode permettait de détecter avec précision les mutations de la DMD, qu'il s'agisse de variations d'un seul nucléotide ou de variations structurelles.** En outre, ces résultats ont révélé que la duplication/délétion continue d'exon dans la cohorte DMD/BMD peut être attribuée à des réarrangements segmentaires complexes et que la duplication/délétion non contiguë est généralement attribuée à une inversion intragénique ou à une translocation interchromosomique. Il a été confirmé que les mutations dans les introns profonds produisaient un pseudoexon. En outre, les variations chez les femmes porteuses ont été identifiées avec précision. La méthode intégrée et précise de dépistage du gène DMD proposée dans cette étude pourrait améliorer le diagnostic moléculaire de la DMD/BMD.

L'étude présentée [indique que la réalimentation en NAD+ réduit les aspects de la maladie du muscle strié dans un modèle canin de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie liée à l'X causée par des mutations dans le gène DMD et la perte de la protéine dystrophine, qui conduit finalement à la fragilité et à la nécrose de la membrane des myofibrilles, avec finalement une atrophie musculaire et des contractures. Les garçons atteints meurent généralement au cours de leur deuxième ou troisième décennie en raison d'une insuffisance respiratoire ou d'une cardiomyopathie. Parmi les stratégies thérapeutiques développées pour la DMD, les approches de thérapie génique restaurent partiellement l'expression de la micro-dystrophine ou de la quasi-dystrophine. **Cependant, en dépit de nombreuses tentatives pour développer des thérapies définitives pour la DMD, la norme de soins reste les corticostéroïdes, qui n'ont que des avantages palliatifs.** Les modèles animaux ont joué un rôle clé dans l'étude de la pathogenèse de la DMD et dans la mise au point de traitements. Le chien Golden retriever muscular dystrophy (GRMD) présente un phénotype qui s'aligne sur l'évolution progressive de la DMD. Par conséquent, les études sur les chiens peuvent être mieux transposées à l'homme. Des études récentes ont suggéré que le contenu cellulaire en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+) pourrait être un déterminant essentiel de la fonction des muscles striés. Il est montré ici que la teneur en NAD+ était diminuée dans les muscles striés de la GRMD, entraînant une altération de l'une des enzymes cosubstrates du NAD+, la PARP-1. En outre, il est démontré que l'augmentation de la teneur en NAD+ à l'aide de la nicotinamide (NAM), un précurseur naturel du NAD+, réduit modestement les aspects de la maladie du muscle strié. L'ensemble de ces résultats permet de mieux comprendre le mécanisme de la DMD.

Cette analyse indique [l'existence d'une homéostasie du fer dérégulée dans les cardiomyocytes déficients en dystrophine](#) : **correction par édition de gènes et traitement pharmacologique.** À notre connaissance, cette étude a démontré pour la première fois une altération du métabolisme du fer dans les cardiomyocytes DMD humains, et une inversion potentielle de cet effet par la correction de la mutation DMD ou un traitement pharmacologique. Cela implique que les composés régulant la surcharge en fer peuvent servir de nouveaux agents thérapeutiques dans la cardiomyopathie associée à la DMD. Perspective translationnelle : La cardiomyopathie liée à la DMD est associée à une surcharge en fer et au stress oxydatif et aux dommages mitochondriaux qui en résultent. **Des anomalies dans le maintien de l'homéostasie du fer et la surcharge en fer qui en résulte peuvent expliquer les caractéristiques pathologiques précédemment observées de la cardiomyopathie associée à la DMD, telles que l'augmentation du stress oxydatif, et servir de point de départ à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.** La déféroxamine et la pioglitazone, des médicaments approuvés par la FDA pour le traitement de la surcharge en fer et du diabète, respectivement, ont démontré un effet positif sur la réduction du niveau de ROS dans les cardiomyocytes déficients en dystrophine ; par conséquent, nous pensons qu'il serait bénéfique de poursuivre les études pour valider leur efficacité et leur efficacité.

Cette étude présente l'évidence que [la déficience en dystrophine qui altère la formation des jonctions cellulaires au cours de la myogenèse embryonnaire.](#) Les mutations du gène DMD sont à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne, une maladie neuromusculaire grave liée au chromosome X qui se manifeste par l'acquisition de fonctions motrices chez les jeunes garçons. La DMD est diagnostiquée après 2 à 4 ans, mais l'absence de dystrophine a un impact avant l'apparition des symptômes chez les patients, ce qui pose un sérieux défi dans l'optimisation des normes de soins. Dans ce rapport, il est étudié les conséquences précoces de la déficience en dystrophine au cours du développement du muscle squelettique. **Il est utilisé le profilage transcriptomique unicellulaire pour caractériser la trajectoire myogénique des cellules souches pluripotentes humaines et il est montré que les cellules DMD bifurquent vers une branche alternative lorsqu'elles atteignent le stade du somite.** Ici, la déficience en dystrophine a été liée à des dysrégulations marquées des familles de jonctions cellulaires impliquées dans les transitions d'états cellulaires caractéristiques de la somitogenèse. Dans l'ensemble, ce travail démontre qu'in vitro, la déficience en dystrophine a des conséquences précoces au cours du développement myogénique, ce qui devrait être pris en compte dans les futures stratégies thérapeutiques pour la DMD.

Il est présenté ici que [le traitement à l'empagliflozine sauve les courants Na anormalement réduits dans les cardiomyocytes ventriculaires des souris mdx déficientes en dystrophine.](#) Les arythmies cardiaques contribuent de manière significative à la mortalité dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie musculaire grave causée par des mutations du gène codant pour la protéine intracellulaire dystrophine. L'une des principales sources de vulnérabilité aux arythmies chez les patients atteints de DMD est l'altération de la conduction des impulsions ventriculaires, qui prédispose à l'asynchronisme ventriculaire, à la diminution du débit cardiaque et au développement de circuits réentrants. En utilisant le modèle de souris mdx déficiente en dystrophine pour la DMD humaine, il fut précédemment rapporté que l'absence de dystrophine entraîne une perte significative du pic du courant Na (INa) dans les cardiomyocytes ventriculaires. **Cette découverte a fourni une explication mécaniste des défauts de conduction ventriculaire et des arythmies concomitantes dans le cœur dystrophique. Dans la présente étude, il fut exploré l'hypothèse selon laquelle l'empagliflozine (EMPA), un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose 2 utilisé en clinique pour traiter le diabète de type II et l'insuffisance cardiaque non diabétique,**

**permet de récupérer le pic de perte d'INa dans les cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine.** Il est alors constaté que l'INa des cardiomyocytes dérivés de souris mdx, qui avaient reçu des doses cliniquement pertinentes d'EMPA pendant 4 semaines, était rétabli à un niveau de type sauvage. De plus, l'incubation de cardiomyocytes ventriculaires mdx isolés avec 1  $\mu$ M d'EMPA pendant 24 heures a augmenté de manière significative leur INa maximal. Cet effet était indépendant de l'inhibition de l'échangeur Na-H 1 par le médicament. Ces résultats impliquent que le traitement à l'EMPA peut sauver le pic INa anormalement réduit des cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine. L'administration à long terme d'EMPA peut diminuer la vulnérabilité à l'arythmie chez les patients atteints de DMD.

Il apparaît selon cette [étude que l'administration d'uridine favorise la normalisation de la fonction mitochondriale du cœur chez les souris déficientes en dystrophine et diminue la fibrose tissulaire.](#) Ce travail montre l'effet du modulateur métabolique uridine sur le fonctionnement et l'ultrastructure des mitochondries cardiaques chez des souris mdx déficientes en dystrophine. L'administration intrapéritonéale d'uridine (30 mg/kg/jour pendant 28 jours) a amélioré le transport du K<sup>+</sup> et a augmenté sa teneur dans les mitochondries cardiaques des souris mdx jusqu'au niveau des animaux de type sauvage. Ceci s'est accompagné d'une diminution significative du niveau de malondialdéhyde et d'une augmentation du nombre de mitochondries dans le cœur des souris mdx. **Parallèlement, l'uridine n'a pas affecté l'hyperfonctionnalité des mitochondries chez les souris mdx, qui se manifeste par une augmentation de la capacité de rétention du calcium.** Néanmoins, il est à noter que l'uridine provoque une diminution significative du niveau de fibrose dans le cœur des souris mdx, ce qui atteste d'un effet positif de la thérapie.

Cette étude présente [des informations sur la fonction cognitive chez les porteurs de DMD : série de cas personnels et revue de la littérature.](#) L'amélioration des conditions cliniques a permis aux médecins d'accorder plus d'attention à la fonction cognitive des patients atteints de DMD, ce qui a conduit à la description d'une déficience cognitive non seulement chez les hommes atteints, mais aussi chez les femmes porteuses. Cette étude avait pour but d'étudier les troubles cognitifs dans une cohorte de porteurs de DMD et de résumer les connaissances actuelles sur les troubles intellectuels et le profil neuropsychologique des porteurs de DMD/BMD. La série de cas proposée se compose de 22 patients porteurs provenant de deux centres différents (IRCCS Mondino, Pavie et Policlinico Gemelli, Rome), pour lesquels il a été recueilli rétrospectivement des données cognitives, cliniques et génétiques. Pour l'analyse de la littérature, il fut sélectionné 9 études publiées en anglais entre 2011 et 2023 et citées dans PubMed. Il est alors constaté que le QI moyen des porteurs de DMD était inférieur (74 ; très faible) au score moyen de la courbe normale (100 comme score standard moyen). En outre, environ 50 % d'entre eux se situaient dans la fourchette "QI extrêmement bas", contre 2 à 3 % dans la population générale. Une incidence plus élevée de la déficience intellectuelle a été confirmée chez les porteurs symptomatiques de DMD (QI moyen de 66 ; extrêmement faible) de l'IRCCS Mondino, mais pas chez les asymptomatiques (QI moyen de 99 ; moyen), par rapport à la population générale. La littérature actuelle, bien que limitée, semble confirmer la présence d'une déficience cognitive chez les porteurs, bien que plus légère que chez les hommes atteints, mais avec un profil neuropsychologique similaire. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour approfondir cette question et fournir un soutien éducatif adéquat.

Cette analyse concerne [la cognition sociale chez deux frères atteints de dystrophie musculaire de Becker](#) : **une étude exploratoire révélant des phénotypes comportementaux divergents.** Ces patients atteints de dystrophie musculaire de Becker étaient significativement

différents en termes de précision interceptive, le patient 1 étant extrêmement précis et le patient 2 étant significativement moins précis que son frère mais plus précis que le témoin. Il est intéressant de noter qu'ils présentaient des modèles opposés de distance interpersonnelle. Le patient 1 était à l'aise avec une distance interpersonnelle très courte ( $\leq 50$  cm du partenaire/objet) par rapport au témoin et au patient 2. En revanche, le patient 2 préférait une plus grande distance par rapport au témoin et au patient 1. Le patient 1 a également présenté des difficultés dans les compétences sociales et émotionnelles lors de l'évaluation psychopathologique. **Conclusions : Il est évident qu'il s'agit d'un petit échantillon ; néanmoins, il s'agit également de la première description de tels aspects dans la BMD et du premier rapport sur un tel modèle comportemental divergent.** Comme les troubles de la cognition sociale affectent la qualité de vie et les relations sociales, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués.

Il est question dans cet article [de l'interaction entre la dystrophie musculaire de Duchenne et la résistance à l'insuline](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), causée par une déficience de la protéine fonctionnelle dystrophine, est une maladie musculaire fatale et progressive qui s'accompagne fréquemment d'un dérèglement métabolique. Il est exploré ici les conséquences physiologiques de la déficience en dystrophine dans le contexte de l'obésité et de la résistance à l'insuline. **Il est émis l'hypothèse que la déficience en dystrophine augmente la fréquence de la résistance à l'insuline et que la résistance à l'insuline potentialise la pathologie musculaire causée par la déficience en dystrophine.**

Cette analyse [porte sur le développement de dérivés de la négamycine à restriction conformationnelle pour une puissante activité de réactivation](#). La (+)-négamycine, qui est un antibiotique de type dipeptide contenant une structure hydrazide, présente une activité de réactivation qui permet de restaurer la dystrophine chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Lors de notre précédente étude sur la relation structure-activité de la négamycine, nous avons constaté que son analogue naturel, la 3-épi-désoxynégamycine (TCP-107), sans activité antimicrobienne, présentait une activité de réactivation supérieure à celle de la négamycine. Dans cette étude, nous avons conçu et synthétisé des dérivés conformationnellement restreints de la TCP-107 à base de cyclopropane et évalué leur activité de réactivation dans le test du rapporteur cellulaire contre une mutation de type TGA dérivée de la DMD. Il en résulte qu'un isomère down-cis, le TCP-304, a montré une activité de relecture significative parmi les quatre isomères. En outre, le TCP-306, un dérivé acylé par l'acide l- $\alpha$ -aminoundécanoïque, possédait une activité environ trois fois supérieure à celle du TCP-304. Ces dérivés down-cis ont montré une activité de lecture dépendante de la dose et ont été efficaces non seulement pour les mutations TGA mais aussi pour les mutations TAG. **Ces résultats suggèrent que la restriction conformationnelle des dérivés de la négamycine par l'introduction de l'anneau cyclopropane est efficace pour démontrer une puissante activité de lecture.**

Cette étude concerne [l'haploinsuffisance de DAG1 qui est associée à une hyperCKémie sporadique et familiale, isolée ou pauci-symptomatique](#). Les variantes de perte de fonction bi-alléliques de DAG1 provoquent une dystrophie musculaire sévère et une maladie muscle-

œil-cerveau. Une contribution possible de la déficience en DAG1 à des phénotypes musculaires plus légers a été suggérée. Il fut étudié les antécédents génétiques de douze sujets présentant une hyperCKémie légère à sévère persistante afin de disséquer le rôle de DAG1 dans cette pathologie. Les tests génétiques ont été réalisés par séquençage de l'exome (ES) ou par des panels NGS personnalisés comprenant divers gènes impliqués dans un spectre de troubles musculaires. Des analyses histopathologiques et par Western blot ont été réalisées sur des échantillons de biopsie musculaire prélevés chez trois patients. Il fut aussi identifié sept nouveaux variants tronquants hétérozygotes de DAG1 ségrégeant avec une hyperCKémie isolée ou pauci-symptomatique dans toutes les familles. **Les variants étaient rares et on a prédit qu'ils conduisaient à une décroissance de l'ARNm médiée par le non-sens ou à la formation d'un transcrit tronqué.** Dans quatre cas, les variants DAG1 ont été hérités de parents affectés de la même manière. L'analyse histopathologique a révélé une diminution de l'expression des sous-unités de la dystroglycane et le Western blot a confirmé une réduction significative de l'expression de la bêta-dystroglycane dans les muscles.

Cette analyse indique [l'impact de la double tâche sur la mobilité fonctionnelle et l'interaction du niveau fonctionnel et de l'équilibre chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des différences significatives dans les résultats du test TUG entre les conditions ont été observées à la fois dans le groupe DMD et dans le groupe de développement typique ( $p < 0,05$ ). **Les enfants atteints de DMD ont présenté des temps de réalisation plus longs que les enfants au développement normal ( $p < 0,05$ ).** Chez les enfants atteints de DMD, il y avait une corrélation significative entre les scores TUG dans différentes conditions de tâches et l'évaluation de l'équilibre ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,571$  à  $-0,819$ ). Les scores plus faibles de la MFM-32 chez les enfants atteints de DMD étaient corrélés à une performance plus faible du TUG dans les différentes conditions ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,586$  à  $-0,868$ ). Signification : Cette étude met en lumière la nature multiforme des défis liés à la double tâche chez les personnes atteintes de DMD, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des implications pour les stratégies de réadaptation.

Ce travail montre [une évaluation des effets pro-régénérateurs et anti-inflammatoires de l'acide isolécanique dans le muscle : Traitement potentiel de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des recherches antérieures ont montré que l'inhibition pharmacologique de la GSK-3 $\beta$  favorise la différenciation myogénique et joue un rôle important dans la modulation des processus inflammatoires. L'acide isolécanorique (ILA) est un produit naturel isolé à partir d'une culture fongique qui présente des propriétés inhibitrices de la GSK-3 $\beta$ . La présente étude visait à étudier les propriétés pro-régénératrices et anti-inflammatoires de ce composé naturel dans le contexte de la DMD. **Ces résultats ont montré que l'ILA favorise nettement la différenciation myogénique des myoblastes en augmentant la signalisation de la  $\beta$ -Caténine et en renforçant le potentiel myogénique des cellules souches de souris et humaines.** Une découverte importante est que la voie GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -Caténine est altérée dans les muscles des souris dystrophiques et que l'ILA améliore la formation de myofibres des CSM dystrophiques. Le traitement avec ce composé naturel améliore la régénération musculaire des souris dystrophiques et, par conséquent, les performances fonctionnelles. En outre, l'ILA améliore la réponse inflammatoire dans les explants musculaires et les macrophages isolés de souris dystrophiques, atténuant ainsi la fibrose après une lésion musculaire. Dans l'ensemble, Il est démontré que l'ILA module à la fois l'inflammation et la régénération musculaire, contribuant ainsi à améliorer le phénotype dystrophique.

Cette analyse concerne [la cognition sociale chez deux frères atteints de dystrophie musculaire de Becker](#) : **une étude exploratoire révélant des phénotypes comportementaux divergents.** Ces patients atteints de dystrophie musculaire de Becker étaient significativement différents en termes de précision interceptive, le patient 1 étant extrêmement précis et le patient 2 étant significativement moins précis que son frère mais plus précis que le témoin. Il est intéressant de noter qu'ils présentaient des modèles opposés de distance interpersonnelle. Le patient 1 était à l'aise avec une distance interpersonnelle très courte ( $\leq 50$  cm du partenaire/objet) par rapport au témoin et au patient 2. En revanche, le patient 2 préférait une plus grande distance par rapport au témoin et au patient 1. Le patient 1 a également présenté des difficultés dans les compétences sociales et émotionnelles lors de l'évaluation psychopathologique. **Conclusions : Il est évident qu'il s'agit d'un petit échantillon ; néanmoins, il s'agit également de la première description de tels aspects dans la BMD et du premier rapport sur un tel modèle comportemental divergent.** Comme les troubles de la cognition sociale affectent la qualité de vie et les relations sociales, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués.

Il est question dans cet article [de l'interaction entre la dystrophie musculaire de Duchenne et la résistance à l'insuline.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), causée par une déficience de la protéine fonctionnelle dystrophine, est une maladie musculaire fatale et progressive qui s'accompagne fréquemment d'un dérèglement métabolique. Il est exploré ici les conséquences physiologiques de la déficience en dystrophine dans le contexte de l'obésité et de la résistance à l'insuline. **Il est émis l'hypothèse que la déficience en dystrophine augmente la fréquence de la résistance à l'insuline et que la résistance à l'insuline potentialise la pathologie musculaire causée par la déficience en dystrophine.**

Cette analyse porte sur [le développement de dérivés de la négamycine à restriction conformationnelle pour une puissante activité de réactivation.](#) La (+)-négamycine, qui est un antibiotique de type dipeptide contenant une structure hydrazide, présente une activité de réactivation qui permet de restaurer la dystrophine chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Lors de notre précédente étude sur la relation structure-activité de la négamycine, nous avons constaté que son analogue naturel, la 3-épi-désoxynégamycine (TCP-107), sans activité antimicrobienne, présentait une activité de réactivation supérieure à celle de la négamycine. Dans cette étude, nous avons conçu et synthétisé des dérivés conformationnellement restreints de la TCP-107 à base de cyclopropane et évalué leur activité de réactivation dans le test du rapporteur cellulaire contre une mutation de type TGA dérivée de la DMD. Il en résulte qu'un isomère down-cis, le TCP-304, a montré une activité de relecture significative parmi les quatre isomères. En outre, le TCP-306, un dérivé acylé par l'acide 1- $\alpha$ -aminoundécanoïque, possédait une activité environ trois fois supérieure à celle du TCP-304. Ces dérivés down-cis ont montré une activité de lecture dépendante de la dose et ont été efficaces non seulement pour les mutations TGA mais aussi pour les mutations TAG. **Ces résultats suggèrent que la restriction conformationnelle des dérivés de la négamycine par l'introduction de l'anneau cyclopropane est efficace pour démontrer une puissante activité de lecture.**



Cet article concerne [le Ptpn23 qui contrôle la formation des tubules T cardiaques en favorisant l'assemblage du complexe Dystrophine-Glycoprotéine](#). Le niveau d'expression de Ptpn23 a été réduit dans les cœurs défaillants de patients et de souris atteints de cardiomyopathie dilatée. La délétion génétique de Ptpn23 a entraîné une désorganisation des tubules T avec des diamètres élargis et une cardiomyopathie dilatée progressive sans affecter l'organisation des sarcomères. La mutagenèse somatique mosaïque médiée par AAV9 a en outre indiqué un rôle cellulaire autonome de Ptpn23 dans la régulation de la formation des tubules T. **Des analyses génétiques et biochimiques ont montré que Ptpn23 était essentiel pour l'intégrité des costamères, qui ancrent la membrane des tubules T aux disques Z, par le biais d'interactions avec l' $\alpha$ -actinine et la dystrophine.** La suppression de l' $\alpha$ -actinine a modifié la localisation subcellulaire de Ptpn23 et des DGC. De plus, l'inactivation génétique de la dystrophine a entraîné des défauts des tubules T similaires à ceux de la perte de fonction de Ptpn23 sans affecter la localisation de Ptpn23 au niveau des disques Z. Enfin, l'inactivation inductible de Ptpn23 à l'âge de 1 mois a montré que Ptpn23 est également nécessaire au maintien des tubules en T dans les cardiomyocytes adultes.

Cet article porte [sur l'établissement d'une méthode de quantification par HPLC-MS triple quadrupole pour la protéine Dystrophine dans le muscle squelettique de la souris et de l'homme](#). Pour évaluer quantitativement la protéine dystrophine humaine dans les échantillons de biopsie musculaire, il est impératif de détecter de manière cohérente aussi peu que 0,003 % de la protéine dystrophine par rapport à la teneur totale en protéines du muscle. La quantification de la protéine dystrophine a traditionnellement été réalisée par immunoblotting semi-quantitatif ou immunohistochimie ; cependant, il existe un besoin croissant d'établir une méthode quantitative plus précise en utilisant la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse (LC-MS) pour mesurer la protéine dystrophine. **Dans cette étude, une nouvelle méthode de quantification a été établie à l'aide d'une plateforme d'expérimentation murine appliquée à la quantification clinique de la protéine dystrophine humaine.** Cette méthode, qui utilise une approche de type spike-in avec une LC-MS triple quadripôle, a permis de quantifier la dystrophine chez les souris transgéniques DMD humaines et de type sauvage, mais pas chez les souris DMD-null. En conclusion, nous avons établi une méthode de quantification de la dystrophine par HPLC-LC-MS avec une nouvelle approche "spike-in". Ces résultats indiquent que notre méthodologie pourrait être appliquée à plusieurs dispositifs LC-MS pour permettre la mesure précise de la protéine dystrophine chez les patients atteints de DMD.

Cette analyse sous le Titre : [Diagnostic moléculaire des dystrophinopathies au Sri Lanka en vue de prédictions phénotypiques](#); donne un aperçu d'une région d'Asie du Sud aux ressources limitées. Dans l'ensemble de la cohorte de patients (n = 236), la mPCR a uniquement permis d'identifier des délétions dans le gène DMD chez 131/236 patients (DMD-120, BMD-11). Dans la même cohorte, la MLPA a confirmé les délétions chez 149/236 patients [DMD-138, BMD -11]. Ces résultats suggèrent que la mPCR a un taux de détection de 95% (131/138) parmi tous les patients qui ont reçu un diagnostic. Les points chauds de délétion distale et proximale pour la DMD étaient les exons 45-55 et 6-15. L'exon 45-60 a été identifié comme un nouveau point chaud de variation in-frame. L'exon 45-59 était un point chaud pour les délétions de la DMO. Les comparaisons avec la littérature internationale montrent des variations significatives dans les fréquences de délétion et de duplication du

gène DMD dans différentes populations. Conclusion : **Les délétions et les duplications du gène DMD sont concentrées dans les exons 45-55 et 2-20 respectivement, ce qui correspond aux points chauds de la variation globale.** Des disparités dans les fréquences de délétion et de duplication ont été observées en comparant nos données à celles d'autres populations asiatiques et occidentales. Il a été identifié un taux de détection des délétions de 95 % pour la mPCR, ce qui en fait une approche de diagnostic moléculaire initiale viable pour les pays à faibles ressources où la MLPA pourrait être utilisée pour évaluer les cas négatifs de mPCR et les cas avec des frontières de mutation ambiguës. Ces résultats peuvent avoir des implications importantes pour l'identification précoce de la DMD avec des ressources limitées au Sri Lanka et pour le développement d'algorithmes de diagnostic moléculaire adaptés qui sont spécifiques à la région et à la population et facilement mis en œuvre dans des contextes à ressources limitées.

L'article ci-dessous indique une [nouvelle activation de pseudoexon due à la formation de points de branche ultra rares dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les variants introniques profonds qui créent ou améliorent un site d'épissage sont de plus en plus souvent signalés comme une cause importante de maladies monogéniques. Cependant, les variants à intrusion profonde qui activent des pseudoexons en affectant un point de branchement sont extrêmement rares dans les maladies monogéniques. Il est décrit ici un nouveau variant « deep-intronic » DMD qui a créé un point de branchement chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Un garçon de 7 ans a été recruté parce qu'il était suspecté d'être atteint de DMD sur la base de ses caractéristiques cliniques, d'imagerie musculaire et pathologique. **Les tests génétiques de routine n'ont pas permis de découvrir une variante pathogène de la DMD.** Il est alors effectué une analyse de l'ARNm de la dystrophine dérivé du muscle et détecté un transcrit aberrant contenant un pseudoexon. Un séquençage génomique Sanger plus poussé et des analyses bioinformatiques ont révélé une nouvelle variante d'épissage deep-intronic dans la DMD (NM\_004006.2:c.5325+1759G>T), qui a créé une nouvelle séquence de point de branchement et donc activé un nouveau pseudoexon de dystrophine (NM\_004006.2:r.5325\_5326ins5325+1779\_5325+1855). Cette étude met en évidence le rôle significatif des altérations du point de branchement dans la pathogenèse des maladies monogéniques.

Il s'agit ici de [la caractérisation de la variabilité phénotypique dans la dystrophie musculaire de Becker pour la pratique clinique et la préparation aux essais : Une étude de suivi sur deux ans.](#) Parmi l'hétérogénéité clinique, une atteinte plus sévère est souvent observée chez les patients ayant un del 45-X, avec une progression de la maladie sur deux ans. Le 6MWT semble sensible pour détecter les modifications par rapport à la ligne de base au cours du suivi, alors qu'aucune variation n'a été observée par le test MRC. **L'IRM musculaire des membres inférieurs est en corrélation avec les paramètres cliniques.** Cette étude souligne que la variabilité phénotypique des patients adultes atteints de DMO rend difficile la description d'une évolution uniforme et justifie la nécessité d'identifier des paramètres prédictifs et des biomarqueurs pour stratifier les patients.

On trouve dans [cette étude un traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avec un vecteur lentiviral contenant le gène de la mini-dystrophine in vivo](#). De nombreux chercheurs cherchent à restaurer la dystrophine tronquée à l'aide de vecteurs viraux. Cependant, la faible capacité d'emballage et l'immunogénicité des vecteurs ont entravé leur application clinique. Il a été construit quatre vecteurs lentiviraux avec des gènes de dystrophine tronqués et optimisés en termes de séquence, pilotés par des promoteurs spécifiques aux muscles. Les quatre vecteurs lentiviraux ont exprimé de façon stable la mini-dystrophine dans des cellules musculaires C2C12 in vitro. Pour estimer l'effet du traitement in vivo, **Il a été transféré les vecteurs lentiviraux dans des souris néonatales C57BL/10ScSn-Dmdmdx par injection locale**. Les niveaux d'expression de la dystrophine modifiée ont augmenté et leur distribution a également été restaurée chez les souris traitées. Dans le même temps, elles ont présenté une restauration de la force de traction et une diminution du nombre de cellules mononucléaires. Les rémissions ont duré de 3 à 6 mois in vivo. De plus, aucun site d'intégration des vecteurs n'a été distribué dans les oncogènes. En résumé, cette étude a démontré de manière préliminaire la faisabilité et la sécurité des vecteurs lentiviraux contenant de la mini-dystrophine pour la thérapie génique de la DMD et a fourni une nouvelle stratégie pour restaurer la dystrophine tronquée.

Cette étude [porte sur des frères atteints de dystrophie musculaire de Becker qui présentent une discordance dans les résultats de la tomodynamométrie des muscles squelettiques](#) : A case report. Les grandes variations observées dans la progression de l'atrophie musculaire dans la dystrophie musculaire de Becker sont considérées comme multifactorielles, y compris les différences dans les mutations et les facteurs environnementaux. Dans ce cas, deux frères âgés de 2 et 3 ans présentaient la même mutation DMD, confirmant leur diagnostic de dystrophie musculaire de Becker. À l'âge de 16 ans, ils ont commencé à utiliser des mains courantes pour monter et descendre les escaliers en raison d'une faiblesse musculaire progressive. Au cours d'un suivi de 18 ans, le frère aîné a toujours présenté des taux sériques de créatine kinase élevés, nettement supérieurs aux taux médians. **Les résultats de la tomodynamométrie musculaire ont révélé que les sections transversales du grand fessier et du vaste fémoral du frère aîné ne représentaient respectivement que la moitié et le tiers de celles du frère cadet**. Les valeurs tomodynamométriques moyennes du grand fessier et du vaste fémoral étaient significativement plus faibles chez le frère aîné. Ce rapport suggère que l'atrophie musculaire dans la dystrophie musculaire de Becker ne peut être expliquée uniquement par la mutation de la dystrophine ou par des facteurs environnementaux.

Cette analyse concerne [des vieux muscles , mais une morphologie préservée et stabilité des déterminants antigéniques pour de bon dans des cryosections de muscle vastus lateralis humain datant de plusieurs dizaines d'années](#). Le typage des fibres par immunohistochimie sur des cryosections de biopsies de muscles squelettiques humains est un outil essentiel pour le diagnostic et la recherche sur les maladies musculaires, le vieillissement et les réponses à l'entraînement physique et à la désaccoutumance. La préservation de la qualité de ces échantillons congelés peut s'avérer difficile, surtout s'ils sont conservés pendant de longues périodes avant le traitement histologique, ce qui est souvent le cas dans les études comportant un grand nombre de sujets et/ou des échantillonnages répétés espacés de plusieurs années. **Il**

est démontré dans cet article que la morphologie et la réactivité des épitopes des isoformes de la chaîne lourde de myosine et de la dystrophine sont bien préservées dans des cryosections non fixées et non colorées de *m. vastus lateralis* humain (n = 241) conservées jusqu'à 18 ans. Toute variation de l'intensité de la coloration entre les échantillons n'était pas liée à l'âge du donneur de la biopsie ou à la période de stockage des cryosections non colorées, et dans tous les cas, les images obtenues étaient appropriées pour l'analyse d'image, telle que la détermination de la composition du type de fibre et de la surface de section transversale de la fibre, et l'analyse quantitative de la capillarisation musculaire.

Cette analyse porte [le maintien de la susceptibilité au stress chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne, après la surexpression de PGC-1 \$\alpha\$  ou l'ablation de IDO1 ou CD38](#). Dans le modèle de souris mdx de la DMD légèrement affectée, un bref stress de scruff provoque l'inactivité, tandis qu'un stress de subordination plus sévère entraîne la létalité. Ici, nous avons étudié la voie de la kynurénine de la dégradation du tryptophane et la voie métabolique du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) chez les souris mdx et leur implication en tant que médiateurs possibles de la pathologie liée au stress chez les souris mdx. **Il a été identifié une régulation à la baisse de la dérivation de l'acide kynurénique, une branche neuroprotectrice de la voie de la kynurénine, dans le muscle squelettique mdx, associée à une activité de régulation transcriptionnelle atténuée du coactivateur 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) du récepteur gamma activé par les proliférateurs de péroxysomes.** Le rétablissement de la dérivation de l'acide kynurénique par la surexpression du PGC-1 $\alpha$  spécifique du muscle squelettique chez les souris mdx n'a pas empêché l'inactivité induite par le scruff, pas plus que l'abrogation de l'activité de la voie extrahépatique de la kynurénine par la délétion génétique de l'enzyme limitant le taux de la voie, l'indoleamine-oxygénase 1. Il est également montré que la réduction de la production de NAD<sup>+</sup> dans le muscle squelettique mdx après l'exposition à un stress de subordination correspond à des niveaux élevés de catabolites du NAD<sup>+</sup> produits par l'ectoenzyme cluster of differentiation 38 (CD38), qui ont été impliqués dans la production de NAD<sup>+</sup> dans le muscle squelettique mdx.

Cet article traite de [la médecine de précision utilisant le séquençage du génome entier identifie une nouvelle variante de la dystrophine \(DMD\) pour la dystrophie musculaire liée à l'X chez un chat](#). Les activités de l'aspartate aminotransférase (687 UI/L) et de la créatine kinase (24 830 UI/L) étaient augmentées et une légère hypokaliémie (3,7 mmol/L) était présente. Des échantillons de biopsie du muscle du trapèze ont confirmé une myopathie dégénérative et régénérative et des altérations protéiques identifiées par immunohistochimie ont permis de diagnostiquer une forme de MD liée à l'X déficiente en dystrophine. **Le séquençage du génome a permis d'identifier une variante de gain de stop (c.4849C>T ; p.Gln1617Ter) de la dystrophine.** Les efforts de médecine de précision/génomique pour le chat domestique et en médecine vétérinaire soutiennent la découverte de variantes de maladies et de modèles animaux et offrent des possibilités de traitements ciblés pour les animaux de compagnie.

