

# Les plus récentes avancées depuis Septembre 2025

Cette investigation indique que [dans un usage à court terme, le déflazacort administré quotidiennement diminue la perméabilité membranaire et augmente la force maximale chez les souris mdx.](#) Le déflazacort est un corticostéroïde approuvé par la FDA pour le traitement de la DMD, et le traitement des souris dystrophiques avec du déflazacort réduit l'inflammation et améliore la régénération musculaire. On ignore si le déflazacort protège contre les lésions induites par la contraction chez les souris mdx. Pour répondre à cette question, des souris mdx adultes ont reçu 1,2 mg/kg de déflazacort par jour par gavage oral pendant 3 ou 8 à 9 semaines et ont été comparées à des souris mdx traitées par véhicule et à des témoins de type sauvage pour diverses mesures de la susceptibilité aux lésions. **Les traitements de 3 et 8-9 semaines au déflazacort ont tous deux réduit l'accumulation de colorant bleu d'Evans (EBD) in vivo par rapport aux témoins traités par véhicule, mais la réduction était nettement plus importante (58 % contre 26 %) après un traitement à court terme.** De plus, pour les muscles dorsiflexeurs évalués in situ, le traitement de 3 semaines au déflazacort a considérablement augmenté la production de force isométrique, et la diminution de la force induite par une seule contraction d'allongement a été réduite de plus de 50 % par rapport aux témoins traités par véhicule. À l'aide de préparations de muscles lombricaux ex vivo, il est alors constaté que les niveaux d'accumulation de calcium entre les contractions étaient significativement corrélés à la diminution de la force lors de contractions isométriques répétées chez toutes les souris traitées au déflazacort, et une tendance à une accumulation anormale de calcium plus faible a été observée après 3 semaines de traitement. Étant donné que certains effets protecteurs ont été réduits ou absents dans un modèle préclinique de DMD avec un traitement stéroïdien à long terme, ces données fournissent des preuves importantes de l'utilisation bénéfique du déflazacort à court terme.

Ce travail [indique qu'il faut se battre pour chaque battement](#) : **traitements cardiaques dans la dystrophie musculaire de Duchenne.** . À mesure que la maladie progresse, l'atteinte cardiaque devient une cause majeure de morbidité et de mortalité. À l'adolescence ou au début de l'âge adulte, de nombreux patients développent une cardiomyopathie dilatée et des arythmies. **Tout comme les muscles squelettiques, le muscle cardiaque des patients atteints de DMD manque de dystrophine et subit des changements dégénératifs similaires,** conduisant finalement à une dilatation ventriculaire, un dysfonctionnement systolique et une insuffisance cardiaque. Le dépistage précoce et la prise en charge proactive de la dysfonction cardiaque sont essentiels pour optimiser les résultats. Malgré des progrès significatifs et des décennies de recherche, un remède définitif à la DMD reste difficile à trouver. À l'occasion de la Journée mondiale de sensibilisation à la maladie de Duchenne, cette revue met en lumière les stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes susceptibles de transformer les soins cardiaques dans la DMD et d'améliorer la vie des personnes touchées.

Cette analyse indique [des altérations neurophysiologiques centrales chez les souris mdx dystrophiques sont corrélées à une réduction des niveaux hippocampiques du ligand endogène du récepteur NMDA, le D-aspartate.](#) Les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) peuvent présenter des troubles neurocomportementaux et cognitifs, y compris des symptômes psychiatriques, en raison de l'absence de dystrophine pleine longueur (Dp427), souvent accompagnée de déficiences en isoformes plus courtes. L'absence de dystrophine affecte les processus neurophysiologiques dès la phase utérine, ce qui a un impact sur les circuits neuronaux dans des régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe et le cervelet. Cela entraîne une réduction de la transmission GABAergique inhibitrice et une altération de la signalisation glutamatergique hippocampique. Le déséquilibre qui en résulte entre les entrées inhibitrices et excitatrices contribue aux déficits neurodéveloppementaux et cognitifs observés dans la DMD. Des études récentes ont mis en évidence des corrélations entre les taux sériques de D-aspartate et de D-sérine, ligands endogènes des récepteurs glutamatergiques, et des pathologies telles que la schizophrénie, l'amyotrophie spinale et le vieillissement. De plus, dans une étude clinique récente, nous avons signalé une dérégulation générale des acides aminés D-/L connus pour moduler la neurotransmission glutamatergique dans le sérum des patients atteints de DMD, avec des corrélations significatives entre l'atrophie musculaire, les troubles moteurs et les altérations des taux de L-glutamate et du rapport L-glutamine/L-glutamate. Pour approfondir cette question, il est alors mené une analyse neurochimique approfondie à l'aide d'une chromatographie liquide à haute pression afin de mesurer les niveaux des mêmes acides aminés D-/L dans différentes régions du cerveau, la moelle épinière et le sérum du modèle murin mdx de la DMD. Ces résultats ont révélé une réduction significative des niveaux prénataux de D-aspartate et des niveaux postnatals d'acides aminés L spécifiques dans l'hippocampe des souris dystrophiques par rapport au type sauvage. Chez les souris mdx adultes, nous avons également observé une diminution presque significative des niveaux de D-sérine dans l'hippocampe et une réduction significative des niveaux de D-aspartate dans la moelle épinière. Cette étude fournit la première preuve d'un lien potentiel entre le dysmétabolisme des acides aminés D/L dans l'hippocampe et les altérations neurophysiologiques décrites. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour valider cette hypothèse, les mécanismes proposés ici permettent de mieux comprendre comment les déséquilibres en acides aminés peuvent contribuer aux déficits neurologiques et cognitifs associés à la DMD, ce qui justifie le développement de futures stratégies thérapeutiques ciblées.

Cette étude présente [les Lignes directrices chinoises sur la prise en charge multidisciplinaire de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une myopathie récessive liée au chromosome X causée par des mutations du gène de la dystrophine. Elle se divise en plusieurs stades selon la progression de la maladie : présymptomatique, ambulatoire précoce, ambulatoire tardif, non ambulatoire précoce et non ambulatoire tardif. Certains patients présentent des retards de développement cognitif non progressifs au stade présymptomatique. Les patients atteints de DMD développent progressivement une ostéoporose, une cardiomyopathie, une diminution de la fonction respiratoire, un retard pubertaire et des symptômes gastro-intestinaux à mesure que la maladie progresse. Les stratégies de prise en charge multidisciplinaire requises varient selon les différents stades de la maladie. Afin de normaliser la prise en charge multidisciplinaire de la DMD, il fut créé le Comité de rédaction des lignes directrices sur la DMD sous l'égide de la branche des maladies rares de l'Association médicale chinoise. En combinaison avec les questions soulevées par les patients lors de multiples consultations, des experts en neurologie musculaire ont rédigé les lignes directrices sur la DMD en se basant sur des preuves cliniques

publiées, les pratiques actuelles et les recommandations d'experts. Un consensus a été atteint sur les recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge de la DMD après de longues consultations avec des spécialistes de plusieurs disciplines concernées. Les recommandations qui en ont résulté ont été approuvées par la branche des maladies rares de l'Association médicale chinoise. **Ces lignes directrices fournissent des recommandations pratiques et raisonnables à tous les professionnels de santé et soignants impliqués dans la prise en charge de la DMD, garantissant ainsi que les patients puissent bénéficier d'un traitement et de soins médicaux de haute qualité dans tout le pays.** Elles servent également de référence aux fonctionnaires impliqués dans la prise en charge de la DMD.

Cette étude montre [des Troubles neurologiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **revue exhaustive.** La dystrophie musculaire de Duchenne, forme la plus répandue de dystrophie musculaire, se caractérise par des complications neurologiques, notamment des troubles cognitifs, des troubles neuropsychiatriques et l'épilepsie. **Des examens d'imagerie cérébrale ont mis en évidence des altérations structurelles du cerveau, des troubles hémodynamiques et une dérégulation métabolique chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.** Ces troubles neurologiques sont principalement attribués à un déficit cérébral en dystrophine et aux anomalies moléculaires/cellulaires en aval qui en découlent, notamment une altération de l'équilibre excitation-inhibition, une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, une dérégulation du calcium et une neuroinflammation. Les stratégies thérapeutiques actuelles se concentrent sur deux méthodes principales : (1) améliorer l'expression cérébrale de la dystrophine tronquée ; (2) traiter les conséquences en aval de la perte de dystrophine. Cette revue synthétise la littérature récente.

Cette nouvelle analyse [indique une Évaluation de la déformabilité des muscles squelettiques pendant la paralysie clinique dans l'EAE, un modèle murin de sclérose en plaques.](#) La sclérose en plaques (SEP) et son modèle murin, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), sont des maladies neurodégénératives associées à une inflammation et à une démyélinisation du système nerveux central, entraînant souvent de graves déficits moteurs, notamment une paralysie progressive et une spasticité. **Bien que les aspects neurologiques de la SEP et de l'EAE soient largement décrits, l'influence de la progression de la maladie sur la structure et la mécanique des muscles squelettiques reste un domaine largement inexploré.** Dans la présente étude, il est alors évalué la déformabilité des muscles squelettiques pendant la paralysie induite par l'EAE à l'aide d'un microscope à force atomique (AFM), d'un examen histologique et d'une analyse de l'expression de la dystrophine et de la laminine en relation avec la gravité de la maladie EAE. Les mesures nanomécaniques ont montré une réponse biphasique des muscles des membres antérieurs : une augmentation précoce de la rigidité musculaire au début de la maladie, une diminution marquée au pic de la maladie, puis une augmentation ultérieure dans la phase chronique. Les muscles des membres postérieurs ont révélé une progression similaire mais plus progressive de la rigidité. Cette étude a révélé des altérations de l'histologie des muscles squelettiques dépendantes de la phase de la maladie, avec des changements dans la section transversale des fibres musculaires, la présence de fibres avec des noyaux situés au centre et une accumulation accrue de collagène, en particulier dans les phases aiguë et chronique. Des études par immunofluorescence et Western blot ont révélé une diminution de l'expression de la dystrophine et de la laminine, en particulier dans la phase chronique de l'EAE, ce qui suggère que la désorganisation du cytosquelette et le remodelage de la matrice extracellulaire sont des facteurs contributifs. Ces résultats démontrent que la paralysie liée à l'EAE comprend des

changements biomécaniques et structurels progressifs dans les muscles squelettiques, exacerbant l'incapacité motrice. La compréhension des conséquences musculo-squelettiques d'une maladie de type SEP pourrait fournir une vue d'ensemble plus complète de la pathologie de la maladie et pourrait motiver des stratégies thérapeutiques ciblant l'intégrité musculaire ainsi que la réparation neuronale.

Cette analyse présente [une thérapie combinatoire à base d'oligonucléotides pour améliorer la restauration de la dystrophine et la santé musculaire en cas de déficit en dystrophine](#). Malgré la sécurité avérée de la thérapie par oligomères phosphorodiamidate morpholino (PMO) ciblant la dystrophine, la mauvaise administration des PMO limite l'efficacité de cette thérapie génique visant à restaurer la dystrophine dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). **La myogenèse limitée et la fibrose excessive dans la DMD sont des caractéristiques pathologiques qui contribuent à la faible efficacité des PMO.** Il est ainsi montré que le modèle murin de DMD sévère (D2-mdx) reproduit non seulement ces caractéristiques pathologiques de la DMD, mais reflète également le déficit de restauration de la dystrophine induit par les PMO. L'activité élevée du facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), qui est une caractéristique commune des muscles des patients atteints de DMD et des souris D2-mdx, limite la myogenèse et provoque une fibrose. Il est alors développé un PO ciblant le TGF- $\beta$  (TPMO) qui, utilisé de manière aiguë, a réduit l'activité et la signalisation du TGF- $\beta$  des macrophages dans le muscle dystrophique, amélioré la régénération musculaire et renforcé la restauration de la dystrophine lorsqu'il était utilisé en association avec un PMO de saut d'exon de la dystrophine (DPMO). L'utilisation chronique de cette thérapie combinée à base de PMO chez des souris D2-mdx a réduit la fibrose musculaire et la perte musculaire, permis la restauration de la dystrophine dans les muscles squelettiques et le cœur, et conduit à une amélioration globale de la fonction musculaire squelettique. Cette approche tire parti de la sécurité de la thérapie à base de PMO et représente le premier traitement combiné à base de PMO pour la DMD qui améliore simultanément la restauration de la dystrophine, réduit la fibrose et atténue les déficits myogéniques afin d'améliorer en fin de compte la santé et la fonction des muscles dystrophiques.

Ce nouveau travail porte sur [la thérapie génique double S100A1 et ARC pour le traitement de la cardiomyopathie liée à la DMD](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie mortelle des muscles striés chez l'enfant, causée par la perte de dystrophine, pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. La cardiomyopathie est la principale cause de décès chez les personnes atteintes de DMD, et il existe un besoin clinique important non satisfait en matière de traitements efficaces contre la cardiomyopathie liée à la DMD. Ce travail a étudié les approches de thérapie génique à base de virus adéno-associés (AAV) pour traiter la cardiomyopathie liée à la DMD par surexpression des protéines de liaison au calcium S100A1 et du répresseur de l'apoptose avec domaines de recrutement des caspases (ARC). **À l'aide du modèle murin D2-mdx, qui présente une forme sévère de DMD, nous avons identifié que la thérapie génique S100A1 améliore la dysfonction diastolique associée à la cardiomyopathie DMD, tandis que la thérapie génique ARC prolonge la survie.** La combinaison de S100A1 et d'ARC dans un seul vecteur bicistronique améliore les résultats cardiaques à long terme des souris D2-mdx, le développement de l'insuffisance cardiaque causée par l'expression de la micro-dystrophine, et présente une innocuité via l'administration intracoronaire dans un modèle canin de DMD. De plus, la thérapie génique S100A1-ARC offre des avantages fonctionnels lorsqu'elle est exprimée dans le muscle squelettique D2-mdx.

Ensemble, ces résultats indiquent que la thérapie génique S100A1-ARC représente un traitement efficace pour la cardiomyopathie DMD et pourrait être efficace dans le traitement d'autres formes de cardiomyopathie et de pathologies musculaires.

Cette analyse présente [un Diagnostic réévalué dans un cas de myocardite persistante - rapport de cas.](#) Dans ce cas, une interaction entre le syndrome de Klinefelter et la dystrophie musculaire est démontrée, protégeant potentiellement notre patient contre un phénotype plus agressif de dystrophie musculaire de Duchenne. **En l'absence de résolution des symptômes, la réévaluation de son état, les examens complémentaires et la prise en compte de ses antécédents médicaux multisystémiques amènent à réaliser des tests génétiques qui ont permis d'établir le diagnostic correct.**

Cette analyse récente [porte sur des modèles cellulaires cardiaques et animaux pour la dystrophie musculaire de Duchenne à l'ère de la thérapie génique et de la médecine de précision.](#) Les cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients et les modèles animaux qui imitent les mutations spécifiques aux patients ont considérablement contribué à l'avancement de la médecine de précision basée sur les profils génétiques individuels. **À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique approuvé pour la cardiomyopathie liée à la DMD, qui reste l'une des principales causes de décès chez les patients atteints de DMD.** Par conséquent, le développement de traitements cardiaques efficaces représente une étape cruciale dans la recherche sur la DMD. Dans cette revue, il est ainsi présenté un aperçu des modèles cellulaires et animaux essentiels utilisés dans la recherche sur la DMD, en mettant particulièrement l'accent sur le cœur. Il est alors décrit leurs principales caractéristiques, leurs avantages et leurs limites. Il est considéré qu'une intégration complète et stratégique de ces modèles, basée sur une compréhension claire de leurs forces et faiblesses respectives, sera importante pour faire progresser le développement et l'application clinique de traitements ciblés pour la cardiomyopathie DMD.

Avec cette analyse on dispose [d'une étude récente sur l'essor des modèles murins pour la dystrophie musculaire de Duchenne et les évaluations thérapeutiques.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire grave liée au chromosome X, caractérisée par l'absence de dystrophine fonctionnelle, entraînant une perte musculaire progressive responsable d'une insuffisance cardiorespiratoire et d'un décès prématuré. Si les modèles murins, canins et porcins ont longtemps soutenu la recherche préclinique sur la DMD, chacun présente des limites en termes de gravité du phénotype, de pertinence translationnelle, de coût ou d'acceptabilité éthique. **L'émergence de modèles de rats DMD génétiquement modifiés marque une avancée majeure, offrant une plateforme intermédiaire qui combine une manipulation pratique, des caractéristiques robustes de la maladie et une précision de la trajectoire de la maladie chez les patients humains.** Les modèles de rats présentent une pathologie squelettique et cardiaque précoce, progressive et grave, y compris une régénération musculaire altérée due à la sénescence des cellules satellites, qui reflète étroitement la pathologie des patients. La transcriptomique in vivo à noyau unique a encore mis en évidence la complexité de la fibrose, de l'inflammation et du dysfonctionnement des cellules souches dans les tissus affectés. Il est important de noter que les modèles de rats atteints de DMD se sont révélés précieux pour les études thérapeutiques précliniques, notamment les thérapies géniques et par saut d'exon, les interventions à base de



petits composés ou de cellules, et les stratégies ciblant la sénescence. Ils ont également permis d'étayer des critères d'évaluation fonctionnels, histologiques et moléculaires alignés sur la pratique clinique. Il est important de noter que les lignées de rats atteints de DMD ne sont pas uniformes sur le plan phénotypique. Les variations dans le type de mutation, l'implication d'isoformes spécifiques de la dystrophine, le saut spontané d'exons et le contexte génétique entraînent des différences dans l'apparition de la maladie, sa gravité, l'atteinte des organes et la survie. Ces distinctions influencent la pertinence de chaque modèle pour les stratégies thérapeutiques de précision. Les modèles précliniques de rats atteints de DMD constituent donc un outil complémentaire puissant qui s'inscrit dans un continuum de modélisation visant à faire progresser la compréhension des mécanismes pathogènes, la découverte de biomarqueurs et la recherche translationnelle. Leur adoption progressive accélérera le développement de thérapies plus efficaces et cliniquement pertinentes pour les patients atteints d'un déficit en dystrophine.

Selon cette étude il existe bien [des Progrès pour la recherche sur la pathogenèse et les stratégies thérapeutiques de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire récessive liée au chromosome X qui se caractérise principalement par une dégénérescence progressive et une nécrose des muscles squelettiques, résultant de mutations du gène de la dystrophine. Les patients atteints de DMD présentent généralement une faiblesse musculaire progressive et une atrophie pendant l'enfance. **À l'heure actuelle, les options thérapeutiques disponibles pour la DMD restent limitées et leur efficacité n'est pas optimale.** Cette revue vise à fournir un aperçu systématique des progrès récents en matière de stratégies thérapeutiques pour la DMD, y compris une analyse des mécanismes sous-jacents aux différentes approches thérapeutiques, les résultats des essais cliniques et leurs applications cliniques potentielles, afin d'informer et de guider la prise de décision clinique.

Ce travail porte sur une [Amélioration de l'administration d'oligonucléotides antisens grâce à une conjugaison chimique basée sur la chimie « click » avec des peptides courts non cationiques conçus pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire mortelle liée au chromosome X, causée par des mutations par décalage du cadre de lecture dans le gène codant pour la dystrophine. Le 2'-O-méthyl phosphorothioate (2'-OMePS) sert de plateforme d'ARN antisens utilisée cliniquement chez les patients atteints de DMD pour faciliter le saut d'exon et la production d'une protéine dystrophine tronquée en interne, mais fonctionnelle. **L'administration et l'absorption efficaces des oligonucléotides antisens (ASO) par les cellules cibles sont cruciales pour leur efficacité.** Les ASO conjugués à des peptides offrent une plateforme prometteuse de nouvelle génération, dans laquelle un peptide pénétrant dans les cellules (CPP) est lié à la chaîne principale du 2'-OMePS afin d'améliorer l'absorption cellulaire. Nous avons conçu et synthétisé une nouvelle séquence CPP courte non cationique qui peut être efficacement conjuguée à la chaîne principale ASO 2'-OMePS chargée négativement à l'aide

de la chimie click. La conjugaison du peptide principal ETWWK à l'ASO 2'-OMePS a entraîné une internalisation cellulaire significative avec une localisation nucléaire précise de la charge ASO. L'absorption cellulaire a été évaluée dans des cellules C2C12 et des cellules myoblastiques humaines dérivées de patients atteints de DMD par microscopie à fluorescence et cytométrie en flux. De plus, le conjugué ETWWK-ASO synthétisé présente une régulation à la hausse significative de 1,94 fois de la protéine dystrophine dans la lignée cellulaire dérivée de patients atteints de DMD cliniquement pertinente. Ces résultats suggèrent que le peptide identifié est prometteur pour faciliter l'administration de l'ASO au site d'épissage. Cette étude met en évidence la conjugaison efficace des CPP à l'ASO 2'-OMePS chargé négativement grâce à des stratégies de conjugaison sur mesure, et constituera à terme une voie thérapeutique pour les futurs traitements de la DMD basés sur l'ASO.

Avec cette nouvelle étude [on dispose d'une information sur une nouvelle duplication partielle du gène DMD dérivée de l'ARNm identifiée lors d'un dépistage des porteurs par NGS.](#) **Dans cette étude, nous avons rapporté une nouvelle duplication du gène DMD dérivée de l'ARNm identifiée par un dépistage élargi des porteurs (ECS) basé sur le séquençage de nouvelle génération (NGS) chez une femme enceinte, qui n'avait pas été détectée avec précision par le test d'amplification multiplexe par sondes ligaturées (MLPA).** La divergence a été élucidée grâce à l'analyse du point de rupture de la duplication par des expériences de validation supplémentaires. Il a été confirmé que cette variation provenait d'une copie d'ADNc sans intron partiellement transcrite à l'envers d'un ARNm rare transcrit du gène DMD et réinsérée dans une région non codante du chromosome 13. La variation a été classée comme bénigne car le gène DMD est resté intact. Nous recommandons vivement d'analyser les points de rupture avant l'évaluation de la pathogénicité des variations de duplication du gène DMD identifiées dans l'ECS afin d'améliorer la précision des prédictions cliniques et du conseil génétique.

Avec cette étude il est [question du dysfonctionnement lymphatique est lié à la pathogenèse de la maladie dans les modèles animaux de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'inflammation chronique dans la DMD exacerbe les complications associées à la progression de la maladie. Étant donné que le système lymphatique joue un rôle crucial dans la régulation et la résolution de l'inflammation, notre objectif principal était d'étudier si les vaisseaux lymphatiques étaient dérégulés dans les muscles squelettiques des animaux atteints de DMD. Nous avons utilisé les modèles murins D2.mdx et canins GRMD (Golden Retriever Muscular Dystrophy), ainsi que des cellules musculaires lymphatiques (LMC) de souris et de rats afin de déterminer le rôle de la dystrophine dans la structure et la fonction lymphatiques des muscles squelettiques. **Les données de séquençage d'ARN unicellulaire provenant de LMC témoins ont montré l'expression de la dystrophine, et les résultats protéiques ont démontré que les isoformes de dystrophine de 427, 140 et 71 kDa étaient détectables dans les LMC des souris témoins, alors que l'isoforme de 427 kDa était indétectable dans les LMC dérivées de**

**souris D2.mdx.** Les résultats de la microlymphangiographie et de la lymphangiographie par résonance magnétique ont montré une diminution significative du transport lymphatique chez les souris D2.mdx et les chiens GRMD, respectivement. Les vaisseaux lymphatiques isolés du flanc des souris D2.mdx ont présenté une augmentation de la contraction tonique et une diminution significative de la fréquence et de l'amplitude contractiles phasiques, ce qui confirme le dysfonctionnement des vaisseaux lymphatiques. Le profil d'expression génétique et les analyses par immunofluorescence du muscle dystrophique ont révélé une lymphangiogenèse inflammatoire dans le muscle dystrophique. Les tissus musculaires squelettiques qui ont montré une amélioration de leur fonction après un traitement par virus adéno-associé-microdystrophine ont également montré une amélioration significative de la lymphangiogenèse inflammatoire chez les chiens GRMD. Ainsi, ces résultats montrent un lien entre la fonction lymphatique et la pathogenèse de la DMD qui mérite d'être approfondi chez les patients atteints de DMD.

Avec cette nouvelle étude on va disposer [de nouvelles données sur la Thérapie par cellules souches/progénitrices pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Actuellement, de nombreuses thérapies moléculaires visant à restaurer la dystrophine sont entrées en phase d'essais cliniques. Cependant, les bénéfices thérapeutiques de ces stratégies pour favoriser la régénération tissulaire et réduire la fibrose restent limités. La thérapie par cellules souches/progénitrices chez les patients atteints de DMD est une stratégie prometteuse pour favoriser la régénération musculaire, bien que les conditions de transplantation et les prétraitements de nombreux types cellulaires soient encore en cours d'optimisation. Plusieurs types cellulaires aux propriétés et origines variées, tels que les cellules souches/progénitrices myogéniques, les cellules souches mésenchymateuses (CSM) et les cellules souches pluripotentes induites (CSPi), ont été étudiés pour le traitement de la DMD. Les cellules souches/progénitrices myogéniques issues de donneurs sains devraient restaurer le nombre de myofibres ainsi que l'expression de la dystrophine dans les muscles atteints de DMD. **Les CSM issues de divers tissus, dont le cordon ombilical, possèdent des propriétés immunosuppressives et devraient améliorer les phénotypes de la DMD en association avec d'autres thérapies géniques.** Dans cette revue, nous résumerons les défis à relever pour réussir la régénération du tissu musculaire de la DMD et passerons en revue les dernières découvertes en matière de thérapie par cellules souches/progénitrices. Nous nous concentrerons sur le préconditionnement des cellules pour les thérapies de remplacement et le traitement de la niche pathologique afin d'améliorer l'intégration des fibres musculaires.

Au cours de cette analyse il est obtenu [des informations sur l'utilisation, le remboursement et le coût des thérapies ciblées pour la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\) dans les programmes Medicaid aux États-Unis](#) : **analyse descriptive des tendances de 2017 à 2022.** Au cours de cette période de six ans, le nombre total d'ordonnances pour la DMD a augmenté de manière significative, passant de 643 ordonnances en 2017, lorsque seul l'eteplirsén (Exondys 51®) était disponible, à un pic de 19 855 ordonnances en 2022, incluant les quatre nouveaux médicaments contre la DMD. De plus, le remboursement global a augmenté de près de 2809 %, passant de 22 027 999 dollars américains en 2017 à 640 890 515 dollars américains en 2022. Toutefois, le coût moyen par ordonnance a diminué d'environ 6 %, passant de 34 258 dollars américains en 2017 à 32 279 dollars américains en 2022. Conclusion : **L'augmentation considérable de l'utilisation et des dépenses liées aux**



**nouveaux médicaments contre la DMD a imposé une charge importante au budget de Medicaid, soulignant la nécessité de mesures politiques pour gérer la hausse des coûts et maintenir l'égalité d'accès au traitement.**

Une récente étude indique une [nouvelle Exploration du rôle de la télémédecine dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **avantages et défis**. Des pistes pour améliorer, adapter et faciliter la prise en charge des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne sont encore à l'étude. Ce point de vue, développé par un centre agréé pour la dystrophie musculaire de Duchenne, vise à présenter les options de télémédecine actuelles, spécifiquement adaptées aux patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, et à discuter des avantages et des limites de ces approches dans différents domaines de la santé. **Figurant parmi les premiers centres en Pologne à mettre en œuvre une telle approche, ce centre agréé propose des soins à domicile ciblés grâce à des plateformes numériques et des outils de télémédecine.** De plus, nous explorons le potentiel de la télémédecine pour soutenir différents types de communication à distance, notamment entre professionnels de santé, entre patients et soignants, et entre patients et soignants. Ce modèle a le potentiel d'améliorer considérablement l'accès aux soins spécialisés et d'améliorer la continuité et la qualité de vie des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.

Dans cet article on trouve des informations sur [l'augmentation de l'expression musculaire spécifique de JAG1 améliore le phénotype du muscle squelettique chez les souris déficientes en dystrophine](#). Les stratégies thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) nécessiteront probablement des approches complémentaires. Une possibilité consiste à explorer des modificateurs génétiques améliorant la régénération et la fonction musculaires. Les effets bénéfiques de la surexpression de Jagged-1 ont été décrits chez des chiens Golden Retriever atteints de dystrophie musculaire (GRMD) ayant une vie quasi normale, et validés chez le poisson zèbre déficient en dystrophine. **Afin de clarifier la biologie sous-jacente de la surexpression de JAG1 dans les muscles dystrophiques, il fut ainsi généré un modèle murin transgénique (mdx5cv-JAG1) dépourvu de dystrophine et surexprimant JAG1 humain dans les muscles striés.** Les muscles squelettiques des souris mdx5cv-JAG1 et mdx5cv ont été étudiés à 1, 4 et 12 mois. L'expression de JAG1 chez les souris mdx5cv-JAG1 a été multipliée par 3 à 5 par rapport à celle des souris mdx5cv. Par conséquent, les muscles mdx5cv-JAG1 étaient significativement plus volumineux et plus forts que ceux des témoins dystrophiques, et présentaient un nombre accru de myofibres. Les données protéomiques montrent une augmentation de la dysferline dans les muscles mdx5cv-JAG1 et une association de l'histone méthyltransférase Nsd1 avec le phénotype. Ces données corroborent l'effet positif de la surexpression de JAG1 dans les muscles dystrophiques.

- Avec cette analyse on obtient de nouvelles données [sur la voie NSP13 du SARS-CoV-2 interagit avec la voie TEAD pour inhiber la signalisation Hippo-YAP](#). La voie Hippo contrôle le développement, l'homéostasie et la régénération des organes, principalement en modulant l'expression des gènes médiés par YAP/TEAD. Bien que de nouvelles études signalent un dysfonctionnement de la voie Hippo-YAP après une infection virale, ce dysfonctionnement est largement méconnu dans le contexte du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2). Nous avons analysé ici les données de séquençage d'ARN issues de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC-CM) et d'échantillons pulmonaires humains infectés par le SARS-CoV-2, et observé une diminution

de l'expression du gène cible de YAP. **Lors du criblage des protéines non structurales du SARS-CoV-2, il est ainsi constaté que la protéine non structurale 13 (NSP13), une hélicase conservée du coronavirus, inhibe l'activité transcriptionnelle de YAP indépendamment des kinases Hippo LATS1/2 en amont.** De manière constante, l'introduction de NSP13 dans les cardiomyocytes de souris supprime une forme active de YAP (YAP5SA) in vivo. Des études ultérieures sur des mutants de NSP13 ont révélé que l'activité de l'hélicase de NSP13, notamment la liaison et le déroulement de l'ADN, est cruciale pour supprimer la transactivation de YAP dans les cellules HEK293T. Mécaniquement, TEAD4 sert de plateforme pour recruter NSP13 et YAP. NSP13 inactive probablement le complexe de transcription YAP/TEAD4 en remodelant la chromatine pour recruter des protéines, telles que le facteur de terminaison de la transcription 2 (TTF2), afin de se lier au complexe YAP/TEAD/NSP13. Ces résultats révèlent un nouveau mécanisme de régulation de YAP/TEAD et apportent des informations moléculaires sur la régulation de Hippo-YAP après une infection par le SARS-CoV-2 chez l'homme.

Il est question dans cette étude de nouvelles données sur [les Pathologies fonctionnelles et structurales du muscle squelettique d'un modèle de rat atteint de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les tissus musculaires of dystrophin-deficient Sprague-Dawley muscular dystrophy rat (=MDR) présentaient une perte de dystrophine totale et une teneur réduite en autres membres du complexe glycoprotéique de la dystrophine. Les muscles extensor digitorum longus (EDL) et les diaphragmes MDR présentaient une faiblesse musculaire prononcée et progressive dès l'âge de 3 mois, comparativement aux autres membres de portée sauvages. Les EDL sont également sensibles aux lésions induites par les contractions excentriques. **Les déficits fonctionnels des muscles soléaires étaient moins sévères et étaient associés à un décalage droit de la relation force-fréquence et à un changement de type de fibres musculaires.** Les muscles MDR présentent une histopathologie progressive, incluant des lésions dégénératives, une fibrose, des foyers régénératifs et un dépôt adipeux modeste. **Conclusions :** La MDR est un modèle préclinique de DMD qui présente de nombreuses caractéristiques translationnelles de la maladie humaine, notamment une large gamme dynamique de décréments musculaires, ce qui est très utile pour l'évaluation de thérapies potentielles pour la DMD.

Avec cette analyse on dispose de données sur [l'expression régionale des transcrits et des protéines du gène de la dystrophine dans le cerveau de la souris. Au-delà des symptômes moteurs, les patients atteints de DMD présentent fréquemment des comorbidités cérébrales, liées à la perte des isoformes de dystrophine exprimées dans le cerveau](#) : le plus souvent Dp427 et Dp140, et occasionnellement Dp71 et Dp40. Les modèles murins de DMD, y compris mdx5cv et mdx52, reproduisent des aspects clés du phénotype cognitif humain et récapitulent les principales catégories génotypiques du phénotype cérébral. Cependant, l'expression spatio-temporelle de la dystrophine cérébrale chez les souris reste mal définie, ce qui limite les connaissances sur la manière dont sa déficience perturbe le développement et la fonction du cerveau. Il est alors systématiquement cartographié l'expression de l'ARN et des protéines des isoformes de la dystrophine cérébrale (variantes de Dp427, Dp140, Dp71 et Dp40) à travers les régions cérébrales et les stades de développement chez des souris de type sauvage. Les isoformes de Dp427 étaient exprimées de manière différentielle dans le cerveau adulte, avec Dp427c enrichi dans le cortex, Dp427p1/p2 dans le cervelet, et Dp427m également détecté dans des régions spécifiques du cerveau. Dp140 était exprimé à des niveaux inférieurs à ceux de Dp427 ; Dp71 était l'isoforme la plus abondante à l'âge adulte. Dp140 et Dp71 ont montré des changements développementaux dynamiques, de E15 à P60, suggérant des rôles spécifiques à chaque étape. **Il fut également analysé des souris mdx5cv**

**dépourvues de Dp427 et des souris mdx52 dépourvues à la fois de Dp427 et de Dp140. Les deux modèles avaient des niveaux minimaux de transcript Dp427, probablement en raison de la dégradation médiée par un non-sens, et aucun n'exprimait la protéine Dp427.** Comme prévu, les souris mdx52 manquaient de Dp140, confirmant leur pertinence génotypique pour la DMD humaine. Cette étude fournit le premier atlas de l'expression de la dystrophine dans le cerveau de souris de type sauvage, aidant à comprendre la base anatomique des comorbidités comportementales et cognitives dans la DMD.

Selon cette étude il [est question d'une Évaluation immunohistochimique de l'infarctus aigu du myocarde](#) : **une revue systématique.** En médecine légale, repérer les signes d'un infarctus aigu du myocarde (IAM) juste après sa survenue reste complexe, surtout en cas de mort subite. L'histologie standard passe souvent inaperçue lors de ces premières heures critiques, car les lésions tissulaires sont trop subtiles pour être décelées. Pour y remédier, il fut alors analysé les recherches (1990-2023) de PubMed et Web of Science, conformément aux recommandations PRISMA. La travail se concentre sur les études utilisant l'immunohistochimie pour identifier les marqueurs d'IAM précoce dans les autopsies humaines et les modèles animaux, notamment dans les six heures suivant l'événement. Cette processus de sélection a permis de réduire de 418 dossiers à 37 articles clés. Nous avons examiné 49 marqueurs au total, mais seuls quelques-uns se sont distingués par un diagnostic fiable : C5b-9, troponines cardiaques, dystrophine et H-FABP, tous présentant une spécificité élevée. Des marqueurs comme S100A1 et IL-15 se sont également révélés prometteurs, tandis que JunB et la connexine-43 se sont révélés moins fiables. Il apparaît que l'immunohistochimie peut apporter une réelle valeur ajoutée à l'identification précoce de l'IAM, notamment grâce à l'utilisation de combinaisons de marqueurs choisis pour leurs forces complémentaires. Cependant, pour que cette approche soit applicable en milieu médico-légal, il fut alors mener davantage d'études sur des échantillons humains et nous mettre d'accord sur des protocoles de laboratoire standardisés.

Selon cette nouvelle étude [le VBIT-4 corrige le dysfonctionnement mitochondrial et réduit la dégénérescence du muscle squelettique](#) dans un modèle sévère de dystrophie musculaire de Duchenne. Une caractéristique pathologique clé de la DMD est le dysfonctionnement mitochondrial induit par une surcharge calcique, qui perturbe la phosphorylation oxydative et déclenche les voies de mort cellulaire. Cette étude démontre le potentiel thérapeutique de VBIT-4, un nouvel inhibiteur du canal anionique voltage-dépendant mitochondrial (VDAC), dans deux modèles murins déficients en dystrophine : la souche mdx légère et la souche D2.DMDel8-34 sévère. L'administration de VBIT-4 (20 mg/kg) a réduit la surcharge calcique mitochondriale, renforcé la résistance à l'induction des pores de transition de perméabilité et amélioré **l'ultrastructure mitochondriale chez les souris D2.DMDel8-34, avec des effets négligeables chez les souris mdx.** Le VBIT-4 a inhibé l'activité mitochondriale et totale de la calpaïne et a réduit les marqueurs de stress du réticulum endoplasmique, suggérant un rôle dans l'atténuation du stress protéotoxique. Cependant, il n'a pas restauré la phosphorylation oxydative ni réduit le stress oxydatif. Les tests fonctionnels ont révélé des améliorations limitées de la force musculaire et de la réduction de la fibrose, exclusivement dans le modèle sévère. Ces résultats soulignent le rôle du VDAC comme cible prometteuse pour la DMD sévère et soulignent le rôle crucial de l'homéostasie calcique mitochondriale dans la progression de la DMD.

Dans cette étude il est présenté comment [t réaliser uneThérapie à base de cellules iPS pour les troubles musculaires.](#) Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) ont été utilisées dans la recherche pour le développement de traitements pour diverses maladies réfractaires en raison de leur potentiel prolifératif et multipotent illimité. Il est envisager de développer de nouvelles thérapies pour les maladies musculaires réfractaires en utilisant des cellules iPS par deux approches, à savoir la thérapie cellulaire et le criblage de médicaments. Dans cette présentation, on se concentre sur la recherche en thérapie cellulaire. Il fut alors développé une méthode d'induction de la différenciation qui imite les étapes du développement et avons réussi à induire des cellules souches musculaires squelettiques applicables à la thérapie de transplantation cellulaire. Il est ainsi constaté que la transplantation cellulaire dans des souris modèles de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est efficace pour régénérer plus de 10 % des fibres positives à la dystrophine. De plus, certaines des cellules ont été greffées en tant que cellules satellites in vivo, et il est prévu que l'effet thérapeutique se poursuivra pendant une longue période. **En ce qui concerne l'efficacité sur la fonction motrice, nous avons récemment révélé que la régénération des myofibres positives à la dystrophine chez les souris modèles DMD améliore principalement la tolérance à la fatigue musculaire plutôt que la force de contraction maximale in vivo.** Il fut également développé une méthode de différenciation pour induire des cellules stromales mésenchymateuses (MSCs) à partir d'iPSCs. La transplantation de MSC dérivés d'iPSC (iMSCs) dans des souris modèles de dystrophie musculaire congénitale ulrichrome (UCMD) a permis la restauration du collagène de type VI qui a entraîné une amélioration de la régénération musculaire. Fait intéressant, les CSM somatiques telles que les CSM dérivées de la moelle osseuse ou les CSM dérivées du tissu adipeux n'ont pas d'effet thérapeutique même si elles peuvent également restaurer le collagène de type VI par la transplantation. Il est ainsi récemment trouvé l'un des candidats qui est responsable de la régénération musculaire et s'exprime spécifiquement dans les iMSCs.

Dans ce travail il est question [du Développement et des perspectives d'avenir du traitement par saut d'exon pour la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le développement de traitements pour la DMD favorisant la production de dystrophine ou améliorant la pathologie induite par un déficit en dystrophine est actuellement en cours. Ces traitements sont appelés traitements modificateurs de la maladie et incluent le traitement par saut d'exon utilisant des oligonucléotides antisens (AS-oligo). **Cette thérapie supprime la fonction d'une séquence amplificatrice d'épissage au sein d'un exon grâce à l'AS-oligo et supprime l'exon de l'ARNm, convertissant ainsi une délétion hors cadre (comme dans la DMD) en une délétion dans le cadre et induisant l'expression de la protéine dystrophine fonctionnelle.** En 2016, l'eteplirsén, qui induit le saut de l'exon 51, a bénéficié d'une autorisation accélérée aux États-Unis. Les AS-oligo, qui induisent le saut des exons 45 et 53, sont également actuellement utilisés en pratique clinique. Des oligo-AS induisant le saut d'autres exons devraient être développés à l'avenir, ainsi que des acides nucléiques modifiés plus puissants. Cependant, l'évaluation de l'efficacité de ces thérapies en pratique clinique après l'approbation accélérée reste insuffisante. De plus, de nombreuses questions, telles que l'efficacité d'un traitement précoce et l'association de ces thérapies à d'autres agents thérapeutiques innovants, doivent être prises en compte. Il est donc important de mettre en place un système de suivi de l'efficacité et de la sécurité à long terme des traitements. La mise en place d'un système de diagnostic précoce pourrait également être envisagée. Cette revue décrit le développement et les défis futurs de la thérapie par saut d'exon pour la DMD, ainsi que l'extension de la thérapie par commutation d'épissage (une thérapie utilisant des oligo-AS pour contrôler l'épissage), y compris la thérapie par saut d'exon, à d'autres maladies.

Ce travail concerne plus particulièrement [la Myopathie à desmine de l'adulte chez un patient atteint de sclérose en plaques](#). La desmine est un filament intermédiaire et la mutation de son gène, DES, est principalement responsable d'une myopathie myofibrillaire. Un patient de 26 ans, présentant une faiblesse proximale progressive, a été admis pour une évaluation diagnostique. À l'examen, une baisse de l'acuité visuelle droite et une légère atteinte sensitive superficielle ont été constatées, en plus de la faiblesse proximale des extrémités. Un taux élevé de créatine kinase sérique et des modifications myopathiques à l'électromyographie ont été détectés. La biopsie musculaire a révélé des modifications myopathiques avec des vacuoles immunoréactives à la dystrophine et une légère augmentation de l'endomysium. **L'IRM cérébrale a montré des lésions hyperintenses en T2, certaines avec rehaussement de contraste, compatibles avec une maladie démyélinisante primaire.** Le séquençage de l'ADN de nouvelle génération a révélé une mutation homozygote c.1289-2A>G du gène DES, qui n'avait été rapportée que chez une seule famille auparavant. Bien que l'atteinte du système nerveux central puisse être présente dans diverses maladies musculaires, la cooccurrence de sclérose en plaques (SEP) et de myopathie est très rare. À notre connaissance, il s'agit du premier cas de myopathie liée à la desmine et de SEP.

Dans ce travail il est présenté que [la force musculaire réduite chez les porcs dystrophiques DMDΔ52 est incomplètement restaurée par le recadrage systémique des transcrits \(DMDΔ51-52\)](#). Après stimulation par contraction, le muscle DMD a atteint 62,4 % ( $p < 0,05$ ) et le muscle DMD 67,1 % ( $p < 0,05$ ) de la force maximale absolue du muscle WT, ce qui indique une restauration partielle mais non complète de la force musculaire par recadrage du transcrit DMDΔ51-52. Après normalisation à la racine cubique de la masse corporelle, les valeurs étaient de 70,9 % pour le muscle DMD ( $p = 0,05$ ) et de 65,8 % pour le muscle DMD ( $p < 0,05$ ). Le muscle DMD a montré un taux réduit de contraction ( $p < 0,01$ ); le taux de relaxation a été diminué dans la DMD ( $p < 0,01$ ) et la DMO ( $p < 0,05$ ) par rapport au muscle WT. Après stimulation tétanique, le muscle DMD a atteint 54,7% ( $p < 0,001$ ) et le muscle BMD 80,4% ( $p = 0,08$ ) de la force musculaire WT. Les valeurs normalisées étaient de 62,7 % (DMD ;  $p < 0,01$ ) et 79,3 % (DMD ;  $p = 0,08$ ). Le taux de contraction a été réduit à la fois dans la DMD ( $p < 0,001$ ) et dans le muscle de la DMD ( $p < 0,01$ ), alors que le retour à l'état de repos a été prolongé ( $p < 0,001$ ) uniquement dans la DMD vs. muscle WT. **L'histopathologie et la protéomique n'ont révélé aucune différence significative entre les muscles DMD et WT, alors que des altérations sévères ont été observées chez les porcs DMD.** Conclusions : Cette étude est pionnière dans l'évaluation quantitative de la fonction musculaire squelettique chez les porcs dystrophiques. Il démontre que le saut systémique de l'exon 51 dans la DMD causé par la perte de l'exon 52 DMD restaure partiellement la fonction musculaire mais n'atteint pas les niveaux de WT. Ces résultats mettent en évidence la valeur des mesures dynamiques de la force musculaire comme outil sensible pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques dans le modèle de DMD porcine.

On trouve avec ce travail [une Analyse spatiotemporelle de l'expression de la dystrophine pendant la réparation musculaire](#). Il est ainsi révélé un programme complexe suggérant un contrôle à plusieurs niveaux : la transcription naissante est détectable avant même la fusion manifeste des myoblastes, ce qui suggère que les cellules « paient à l'avance » pour minimiser le retard ultérieur. Pendant la différenciation et la maturation des myotubes, lorsque les besoins en sarcolemmes sont élevés, l'initiation n'augmente que modestement, tandis que la stabilité des transcrits matures augmente considérablement pour générer un nombre élevé de transcrits de dystrophine matures, un état qui persiste jusqu'à la réparation complète, où



l'excès et la dégradation reprennent. Conclusion : **Ces données démontrent que l'ARNm de la dystrophine est en effet principalement contrôlé par le renouvellement, et non par l'initiation** : la dégradation représente donc une cible thérapeutique potentielle pour maximiser l'efficacité d'une restauration même modeste de la dystrophine.

Selon cette analyse on va décrire que le [modèle murin D2.B10-Dmdmdx/J de la DMD présente un déficit mitochondrial sévère non observé chez la souris C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J](#). Bien que les causes génétiques de la DMD aient été étudiées en profondeur, les conséquences énergétiques n'ont pas été bien étudiées sur les modèles animaux. Auparavant, le laboratoire a examiné la fonction mitochondriale dans des modèles murins de myopathie némonienne de gravité variable ; ici, les phénotypes mitochondriaux dans la DMD sont évalués par la comparaison des modèles murins C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (B10-mdx) et D2.B10-Dmdmdx/J (D2-mdx) plus sévères. Le D2-mdx présente une diminution significative de la respiration mitochondriale, des concentrations indétectables d'ATP, une augmentation du potentiel membranaire mitochondrial et des altérations des activités enzymatiques de la chaîne de transport des électrons. **En revanche, les B10-mdx ne montrent que des phénotypes mitochondriaux légers, y compris une diminution de la teneur en ATP.** La souris D2-mdx a des modificateurs génétiques, y compris LTBP4 et ANXA6, qui ont été montrés pour modifier la sévérité de DMD chez les humains. Cependant, ces modificateurs n'ont pas tenu compte des différences mitochondriales observées chez les souris mdx. Les deux modèles ont été traités par une thérapie génique AAV à la microdystrophine pour évaluer si la restauration de la dystrophine a sauvé les phénotypes mitochondriaux. La thérapie génique a atténué le déficit en ATP chez les souris B10-mdx, mais n'a amélioré que les potentiels membranaires mitochondriaux chez les souris D2-mdx. La cause exacte des phénotypes mitochondriaux D2-mdx reste inconnue, mais les processus secondaires de la maladie qui affectent les phénotypes mitochondriaux doivent être pris en considération lors du choix d'un modèle animal pour les études de DMD.

Cette investigation concerne [une Application des critères d'éligibilité du groupe de travail N-of-1 du consortium international de recherche sur les maladies rares \(IRDiRC\) pour les thérapies individualisées cas d'usage : dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le domaine de la thérapie par acides nucléiques progresse dans les maladies rares, avec de multiples modalités thérapeutiques réglementaires approuvées. Comme ces approches thérapeutiques sont programmables, elles offrent également la possibilité de développer des thérapies individualisées. En effet, actuellement plus de 30 individus sont traités avec de tels oligonucléotides antisens N-of-1. Le groupe de travail du Consortium international de recherche sur les maladies rares (IRDiRC) sur les traitements N-of-1 a publié une feuille de route pour décrire les différentes étapes qui sont impliquées, entre autres, dans l'établissement de l'éligibilité d'une personne au développement d'un traitement N-of-1. **Il fut alors testé ces principes, en utilisant la dystrophie musculaire de Duchenne comme cas d'utilisation.** Cette analyse montre que, bien que l'évaluation de certains aspects de l'admissibilité, comme l'admissibilité génétique, soit relativement simple, il était plus difficile d'évaluer d'autres critères, comme les besoins médicaux non satisfaits et l'extrapolation à partir de traitements approuvés.

Cette nouvelle analyse fait la [mise à jour des connaissances sur les dystrophinopathies](#). Les dystrophinopathies peuvent se manifester par un retard moteur, une faiblesse proximale et axiale progressive, une hypertrophie du mollet et une élévation de la créatine kinase supérieure à 1000 U/L. **Des transaminases élevées dans le cadre d'une élévation de la créatine kinase avec une  $\gamma$ -glutamyl transférase normale et un retard de la parole ou un autisme chez les garçons sont des présentations initiales moins fréquentes.** Le test génétique est généralement la prochaine étape du diagnostic et, selon la nature de la variation et la gravité prévue du phénotype, peut guider le choix du traitement.

Ce nouvel article révèle [des progrès translationnels dans le développement de pharmacothérapies pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des efforts considérables sont déployés à l'échelle mondiale pour comprendre la DMD et mettre au point des traitements, notamment des thérapies géniques, cellulaires et pharmacologiques. Plus de 400 essais cliniques sur la DMD et/ou la dystrophie musculaire de Becker (BMD) associée ont été enregistrés sur clinicaltrials.gov, dont beaucoup en sont à différents stades d'achèvement et plus de 40 ont été interrompus ou retirés. L'échec des interventions dans les essais cliniques représente un fardeau émotionnel important pour l'ensemble de la communauté DMD. Si certaines thérapies géniques sont en cours d'approbation, elles peuvent être coûteuses et ont actuellement tendance à cibler des mutations spécifiques. **Plusieurs thérapies cellulaires et stratégies d'ingénierie tissulaire sont également en cours de développement.** Parmi les nombreuses pharmacothérapies visant à traiter certains aspects de la physiopathologie de la DMD, tels que la préservation des fibres musculaires, l'amélioration de la régénération et l'augmentation de la force, les glucocorticoïdes restent les plus efficaces pour atténuer la progression de la maladie. Des pharmacothérapies efficaces pourraient permettre aux patients de bénéficier de thérapies géniques perfectionnées lorsqu'elles seront finalement disponibles. Il est ainsi exploré ici l'intérêt thérapeutique des différentes pharmacothérapies actuellement à l'étude et faisons le point sur les progrès récents en matière de thérapies géniques pour la DMD.

Dans cette étude il est [question de la voie PDGFBB-PDGFR \$\beta\$  et les laminines dans les péricytes sont impliquées dans le changement temporaire de polarité de l'AQP4 au cours de la pathogenèse de l'épilepsie du lobe temporal](#). **Déclaration d'importance** L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est un trouble neurologique courant et souvent résistant aux médicaments. La compréhension des changements moléculaires et cellulaires précoces pourrait révéler de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette étude démontre que les altérations de la polarité de l'aquaporine-4 (AQP4), un canal hydrique clé dans le cerveau, sont étroitement liées à l'épileptogénèse de l'ELT et se produisent parallèlement à des changements dans la couverture vasculaire des péricytes au cours de la progression de la maladie. Il est ainsi identifié en outre les laminines et le PDGF-BB comme des molécules dérivées des péricytes qui pourraient contribuer à maintenir la polarité de l'AQP4. Ces résultats mettent en évidence les interactions péricytes-astrocytes comme cibles thérapeutiques potentielles pour retarder ou réduire l'épileptogénèse, offrant ainsi un nouvel éclairage sur les mécanismes sous-jacents de l'ELT et de nouvelles pistes d'intervention.

Il est indiqué dans cet article que [la protéine ARC-18 améliore les performances motrices en inhibant l'acétylation de Smad2/3 médiée par ACLY dans un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'ARC-18 a considérablement amélioré les performances motrices

des souris atteintes de DMD (temps de rotation +65,9 %,  $p < 0,01$  ; temps de suspension +59,7 %,  $p < 0,05$  ; force de préhension +32,1 %,  $p < 0,0001$  ; temps d'escalade -29,0 %,  $p < 0,0001$  ; nombre de chocs électriques -69,3 %,  $p < 0,01$ ) en régulant à la hausse l'expression des protéines associées à la dystrophine (dystrophine,  $p < 0,01$  ;  $\alpha$ -dystroglycane,  $p < 0,01$ ) et en régulant à la baisse l'expression des protéines des cellules satellites/souches musculaires (Pax7,  $p < 0,05$  ; Myod,  $p < 0,05$  ; Myog,  $p < 0,05$  ;  $\alpha$ -SMA,  $p < 0,01$  ; fibronectine,  $p < 0,001$  ; collagène I,  $p < 0,05$ ). L'ARC-18 a empêché la progression de la fibrose musculaire, réduit les niveaux des facteurs inflammatoires TGF  $\beta 1$  ( $p < 0,05$ ), IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) et TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) et favorisé l'intégrité structurelle des muscles gastrocnémien et triceps. **L'analyse protéomique a démontré que le traitement par l'ARC-18 inversait le profil d'expression protéique des souris modèles DMD**, avec une enrichissement en ATP-citrate synthase (ACLY) dans la voie du cycle de Krebs, montrant une corrélation significative avec les niveaux d'expression de la DMD ( $R = -0,72$ ,  $p = 0,00031$ ). Des recherches plus approfondies ont révélé que l'ARC-18 se liait directement à l'ACLY ( $EC_{50} = 120,2$  nM) pour favoriser sa dégradation par le système protéasome et supprimait l'acétylation de Smad2/3 médiée par l'ACLY ( $p < 0,01$ ) afin de réduire sa localisation nucléaire ( $p < 0,05$ ) et d'inhiber la fibrose. **Conclusions** : Cette étude a montré que le traitement oral par l'ARC-18 ralentissait la progression de la maladie neuromusculaire dans un modèle animal fiable de DMD, ce qui suggère son potentiel en tant que médicament prometteur pour la DMD.

Cette récente étude concerne [plus particulièrement la thérapie cellulaire pour la dystrophie musculaire de Duchenne : promesses, défis et controverses](#). Malgré des études approfondies, la dystrophie musculaire de Duchenne, une maladie neuromusculaire causée par l'absence de dystrophine, une protéine structurelle clé des muscles, reste incurable. L'une des options thérapeutiques potentielles actuellement à l'étude est la thérapie cellulaire, bien qu'elle n'ait pas encore été cliniquement établie. Plusieurs stratégies, notamment les cellules satellites musculaires, les mésoangioblastes (cellules souches multipotentes associées aux vaisseaux) et les cellules musculaires dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC), ont émergé comme outils permettant de restaurer l'expression de la dystrophine et de régénérer les tissus musculaires endommagés. **Néanmoins, chacune de ces approches se heurte à des limites importantes, notamment une mauvaise prise de greffe cellulaire, une faible efficacité d'administration et le risque de rejet immunitaire.** En outre, la sécurité à long terme, la possibilité de tumorigénicité et les effets hors cible doivent être rigoureusement évalués. Il est important de noter que cette dernière technologie, qui utilise des cardiomyocytes différenciés à partir d'iPSC, pourrait permettre de traiter la cardiomyopathie, principale cause de décès des patients atteints de DMD. Parallèlement, plusieurs interventions utilisant des cellules présentant un potentiel souche ont vu le jour, soulevant des questions tant scientifiques qu'éthiques. Cette revue résume les avancées récentes dans le développement de thérapies cellulaires pour la DMD, en soulignant les progrès prometteurs tout en analysant de manière critique les approches discutables.

Avec cette étude il est question de [la translocations équilibrées impliquant le gène DMD comme cause de dystrophie musculaire chez les enfants de sexe féminin : description de trois cas](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est généralement décrite chez les garçons présentant une variante pathogène du gène DMD. Cependant, dans certains cas, les femmes peuvent également présenter les symptômes de cette maladie liée au chromosome X. Dans la présente étude, la cause de la dystrophie musculaire de Duchenne chez trois filles était des translocations réciproques t(X;2), t(X;12) et t(X;16), avec des points de rupture situés

dans la séquence du gène DMD. Toutes les patientes présentaient un retard global du développement, une faiblesse musculaire principalement proximale, une hypertrophie des muscles du mollet et des taux élevés de créatine kinase pouvant atteindre 100 fois la normale (16 000-26 694 U/L). **Toutes ont subi une échographie cardiaque et une électromyographie, et deux des filles ont également passé une IRM musculaire.** Après avoir reçu des résultats négatifs au test MLPA visant à détecter les délétions et les duplications du gène DMD, ainsi qu'au séquençage du panel de gènes de la dystrophie musculaire des ceintures, les patients ont été orientés vers un séquençage du génome entier, qui a permis de détecter une translocation impliquant le bras court du chromosome X et présentant des points de rupture dans le gène DMD. Le caryotypage a confirmé des translocations réciproques chez tous les patients, avec un statut de novo établi dans les trois cas. Les résultats de cette étude contribuent à la compréhension du polymorphisme clinique et de l'hétérogénéité génétique de la maladie, soulignant l'importance d'une approche globale du diagnostic génétique dans les cas atypiques.

Cette analyse concerne [le Mécanisme de l'angiogenèse rétinienne induite par HIF-1 \$\alpha\$  et HIF-2 \$\alpha\$  dans des conditions hyperoxiques.](#) Dans la rétinopathie du prématuré (ROP), la prévention de la dysplasie avasculaire peut être plus importante que l'inhibition de la néovascularisation anormale. Bien que les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF) soient impliqués dans l'angiogenèse, leur rôle dans la prévention de la ROP reste incertain. Un modèle de rétinopathie induite par l'oxygène (OIR) et un modèle cellulaire hyperoxique ont été utilisés dans cette étude. L'immunofluorescence, le western blot, l'ELISA, le kit de comptage cellulaire 8 (CCK-8) et la cytométrie en flux ont été utilisés pour évaluer les effets de l'hyperoxie sur les astrocytes. **Une co-culture d'astrocytes et de cellules endothéliales microvasculaires rétiniennes (RMEC) a été utilisée pour observer les effets de l'inactivation des astrocytes sur les RMEC.** La surexpression des HIF dans les astrocytes a été utilisée pour étudier le mécanisme. Le modèle OIR a révélé une diminution du nombre d'astrocytes rétiniens et de l'expression de la dystrophine et de la R-cadhérine dans les environnements hyperoxiques (P12), qui s'est inversée après un élevage à l'air ambiant (P17-P21), avec une tendance à la hausse dans les RMEC (P21). L'hyperoxie in vitro a induit une apoptose significative dans les astrocytes à 24 heures. De plus, l'expression des facteurs liés à l'angiogenèse (VEGF et ANGPTL4), à la stabilisation vasculaire et au développement (laminine- $\beta$ 2, dystrophine, R-cadhérine) était réduite. La co-culture d'astrocytes et de RMEC a abouti à des conclusions similaires, l'inactivation des astrocytes réduisant la capacité de formation de tubes des RMEC. La surexpression des HIF dans les astrocytes a favorisé l'expression du VEGF, de l'ANGPTL4 et de la laminine- $\beta$ 2 dans des conditions hyperoxiques. Il est important de noter que le HIF-1 $\alpha$  était plus efficace que le HIF-2 $\alpha$  pour favoriser l'expression de l'intégrine  $\beta$ 1, de la dystrophine et de la R-cadhérine. La surexpression des HIF dans les astrocytes inverse l'inactivation des astrocytes rétiniens induite par l'hyperoxie, ainsi que la perturbation structurelle et la dysplasie vasculaires rétiniennes. Il est frappant de constater que le HIF-1 $\alpha$  est une cible thérapeutique plus appropriée que le HIF-2 $\alpha$  pour la prévention de la ROP.

Avec cette étude on trouve [des données sur la thérapie d'édition génétique spécifique aux muscles via des particules pseudo-virales dirigées par des fusogènes mammifères.](#) Les

anomalies génétiques musculaires peuvent entraîner des troubles moteurs, une insuffisance respiratoire et d'autres symptômes graves. Le développement de thérapies curatives est difficile en raison de la nécessité d'acheminer des outils d'édition génétique dans les cellules musculaires squelettiques de tout l'organisme. Ici, nous utilisons des fusogènes musculaires (Myomaker et Myomerger) pour concevoir des particules pseudo-virales spécifiques aux muscles (MuVLP) afin d'acheminer de manière systémique des outils d'édition génétique. Nous démontrons que les MuVLP peuvent être chargées de diverses charges utiles, notamment des ribonucléoprotéines EGFP, Cre et Cas9/sgRNA (Cas9 RNP), et peuvent être acheminées vers les cellules musculaires squelettiques via une fusion membranaire ciblée. **L'administration systémique de MuVLP transportant des Cas9 RNP permet l'édition génétique spécifique des muscles squelettiques, qui a permis d'exciser l'exon contenant une mutation du codon de terminaison prématurée dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** Ce traitement rétablit l'expression de la dystrophine dans divers tissus musculaires squelettiques, notamment le diaphragme, le quadriceps, le tibia antérieur, le gastrocnémien et le triceps. En conséquence, les souris traitées présentent une capacité d'exercice et d'endurance considérablement accrue. Cette étude a établi une plateforme pour l'édition génétique précise dans les tissus musculaires squelettiques.

Il est obtenu avec ce travail des informations sur [la caractérisation d'un modèle murin humanisé de dystrophie musculaire de Duchenne pour soutenir le développement de médicaments génétiques](#). **Pour évaluer les médicaments génétiques ciblant l'être humain en vue de la restauration fonctionnelle de la dystrophine, il est nécessaire de disposer de modèles génétiques humanisés contenant le locus humain complet.** Cette étude a caractérisé le modèle murin hDMDΔ52/mdx précédemment décrit par Pickar-Oliver et ses collègues. La caractérisation génomique a confirmé la duplication complète du gène DMD avec des jonctions de délétion identiques de l'exon 52 sur les deux copies. L'analyse histologique a montré une augmentation de la fibrose du diaphragme et des noyaux centraux des muscles squelettiques chez les souris hDMDΔ52/mdx par rapport aux souris hDMD/mdx témoins. Les souris hDMDΔ52/mdx ont présenté une réduction de la force spécifique du muscle tibia antérieur, une diminution du diamètre des fibres musculaires squelettiques, une diminution de la résistance aux lésions induites par la contraction excentrique et des anomalies cardiaques. Plusieurs biomarqueurs sériques de la maladie ont été identifiés. L'utilisation d'une stratégie d'édition génétique CRISPR/Cas9 pour restaurer l'expression fonctionnelle de la protéine dystrophine humaine a permis d'observer une expression détectable de la dystrophine dans le cœur et les muscles squelettiques, ainsi qu'une résistance accrue aux lésions du muscle tibia antérieur. En résumé, les souris hDMDΔ52/mdx présentent de multiples déficits physiologiques et fonctionnels associés à la pathologie de la DMD, qui peuvent être restaurés par une thérapie ciblée sur l'être humain, ce qui confirme la pertinence de ce modèle pour le développement de médicaments génétiques ciblés sur l'être humain.

Dans cet article il est proposé [que les lésions lysosomales constituent une cible thérapeutique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les approches actuelles de thérapie génique visent à restaurer une forme raccourcie de dystrophine (microdystrophine) via l'administration d'un vecteur adéno-associé. Si les études cliniques récentes sont prometteuses, l'efficacité thérapeutique reste incomplète, ce qui souligne la nécessité d'améliorer les approches. Il fut ainsi identifié des perturbations lysosomales dans les fibres musculaires de patients atteints de DMD et de modèles animaux, un mécanisme de lésions cellulaires négligé dans les dystrophies musculaires. Celles-ci se caractérisaient notamment par la régulation à la hausse et le recrutement de la galectine-3, un biomarqueur de la perméabilisation de la membrane lysosomale, vers les lysosomes, ainsi que par des altérations du nombre, de la morphologie et de la fonction des lysosomes. **La thérapie par**



**microdystrophine chez les souris Dmdmdx ne parvient pas à corriger entièrement ces dommages.** Cependant, en l'associant au tréhalose, un disaccharide protecteur des lysosomes, on obtient une amélioration substantielle des résultats, notamment au niveau de la fonction musculaire, de la myopathologie et du transcriptome. Ces résultats soulignent l'importance des dommages lysosomaux dans la pathogénie de la DMD et suggèrent que l'association du tréhalose à la thérapie génique pourrait améliorer l'efficacité thérapeutique.

Avec cette approche on obtient [de nouvelles données sur la protéomique spatiale révèle que la laminine-111 humaine recombinante rétablit la signalisation d'adhésion dans les muscles déficients en laminine- \$\alpha\$ 2.](#) La dystrophie musculaire congénitale liée à la laminine- $\alpha$ 2 (LAMA2-CMD) est une maladie neuromusculaire grave causée par des mutations du gène LAMA2, entraînant la perte des hétérotrimères laminine-211/221, composants clés de la matrice extracellulaire du muscle squelettique. Leur absence perturbe l'adhésion entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire, entraînant une atrophie musculaire progressive. La laminine-211/221 interagit avec des complexes d'adhésion tels que le complexe glycoprotéique dystrophine/utrophine et l'intégrine  $\alpha$ 7 $\beta$ 1. Cependant, les mécanismes de régulation de ces complexes de liaison à la laminine et le rôle plus large de l'influence de la laminine sur la formation du réseau macromoléculaire dans le muscle squelettique restent flous. **Il fut ainsi précédemment démontré que la laminine-111 de souris administrée dans le modèle murin dyW<sup>-/-</sup> de LAMA2-CMD empêchait la progression de la maladie, améliorait la force et prolongeait la survie.** Il est alors émise l'hypothèse que la laminine-111, l'isoforme embryonnaire de la laminine, restaure les réseaux clés de signalisation d'adhésion. À l'aide de la protéomique spatiale sur les muscles de patients et de souris, Il fut identifié la perte de composants de signalisation essentiels : les protéines de choc thermique 27 et 70, la kinase c-Jun N-terminale et le transporteur de glucose 1 dans les muscles déficients en laminine- $\alpha$ 2. Le traitement par la laminine-111 humaine recombinante (rhLAM-111) a restauré la localisation des protéines, réduit les ROS et favorisé la signalisation glycolytique et pro-survie.

Avec cette étude on obtient de nouvelles données sur [le lien entre l'élastine dans la matrice extracellulaire du muscle squelettique et la fonction métabolique et aérobie dans le diabète de type 2 : analyse secondaire d'une intervention d'entraînement des membres inférieurs.](#)

Résultats : **Des corrélations positives ont été observées entre la teneur en élastine et le taux de perfusion de glucose ( $p = 0,0010$ ) et la CRF ( $0,0363$ ).** La surface de collagène était élevée chez les participants atteints de DT2 au départ ( $p = 0,0443$ ) et a montré une tendance à la baisse après 10 jours de SLET ( $p = 0,0867$ ). La masse de collagène est restée inchangée, ce qui suggère des différences de densité. Les niveaux de dystrophine ont augmenté avec le SLET ( $p = 0,0256$ ). Conclusions : Ces résultats montrent que les protéines structurales contribuent à la capacité aérobie et identifient l'élastine comme un composant de la MEC lié à la sensibilité à l'insuline et à la CRF.

Dans cet article il est présenté que [l'expression de la dystrophine et des protéines associées à la dystrophine diminue avec l'âge dans le muscle lisse vasculaire.](#) Avec l'âge, l'aorte se rigidifie, ce qui diminue sa fonction essentielle d'amortisseur. Cette rigidité accrue transmet des pressions plus élevées aux vaisseaux en aval dans les reins, le cerveau et le cœur, contribuant à l'hypertension et

aux lésions des organes cibles. Bien que de multiples mécanismes impliquant le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) et la contribution des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) à la rigidité aortique aient été décrits, d'autres acteurs moléculaires restent probablement non caractérisés. La dystrophine (DYS) et les protéines associées à la dystrophine (DAP) sont des stabilisateurs du cytosquelette connus pour protéger les cellules musculaires squelettiques des dommages induits par la contraction, mais ils sont mal caractérisés dans les VSMC. La perte de DYS a été associée à une rigidité myocardique et à des anomalies de l'artère carotide. Nous avons ici étudié la fonction de la DYS dans les propriétés biomécaniques de l'aorte murine. Il est ainsi démontré par immunofluorescence que la DYS et les DAP sont exprimées et colocalisées dans des VSMC murines fraîchement dissociées. Le modèle mdx, un modèle murin connu pour son absence de dystrophine, a été utilisé pour étudier les conséquences de l'absence d'expression de la dystrophine sur la géométrie et la biomécanique de l'aorte. **Chez les souris mdx, Il fut alors observé une diminution de l'épaisseur de la paroi aortique, mais aucune différence significative en termes de diamètre par rapport aux souris de type sauvage (WT).** Cette différence significative dans la géométrie aortique est directement liée au stress et à la rigidité ex vivo. Il est aussi mesuré la rigidité aortique à l'aide d'une perturbation sinusoïdale de petite amplitude et haute fréquence, et cela permet de déterminer que la dystrophine est essentielle au maintien d'une rigidité et d'un stress normaux à l'état basal. Cela suggère que les composants de la matrice extracellulaire dans l'aorte mdx contribuent à l'augmentation du stress et de la rigidité à l'état basal. Il fut également déterminé que la DYS n'est pas nécessaire pour maintenir un stress et une rigidité normaux en raison de la réponse contractile à la dépolarisation par un K<sup>+</sup> élevé ou un agoniste alpha, la contraction induite par la phényléphrine. Enfin, nous avons révélé par Western blot que l'expression de la DYS et de l'alpha-sarcoglycane, un DAP, est diminuée dans le muscle lisse vasculaire âgé. Des études antérieures montrent que la métalloprotéinase matricielle 2 (MMP2) peut dégrader la DYS dans le tissu cardiaque et que l'activité de la MMP2 augmente avec l'âge dans le tissu vasculaire. Bien qu'il ne fut pas évalué directement la MMP2 dans cette étude, Il est proposé son rôle comme hypothèse pour une exploration future. En résumé, cette étude identifie un nouveau rôle du DYS dans le maintien de l'intégrité mécanique de l'aorte et présente des preuves que le vieillissement diminue l'expression des protéines DYS et DAP dans les VSMC.

Dans cette étude on trouve [le ciblage de la sénescence cellulaire chez les souris doublement knock-out dystrophine \(-/-\)/utrophine \(-/-\) améliore la santé musculo-squelettique et augmente la durée de vie.](#) Des études antérieures ont détecté des cellules sénescents dans le muscle squelettique de souris et de rats humains atteints de DMD et présentant un déficit en dystrophine (Mdx). Cette étude visait à utiliser un modèle murin plus sévère dystrophine-/-/utrophine-/- (dKO-Hom) afin d'identifier les cellules qui deviennent sénescents et de déterminer si le ciblage de la sénescence cellulaire peut améliorer la qualité osseuse et la pathologie musculaire chez les souris dKO-Hom. L'immunohistochimie de P21 et GLB1 a révélé un nombre significativement plus élevé de cellules sénescents dans les tissus musculaires squelettiques de souris Mdx et dKO-Hom âgées de 4 semaines par rapport aux souris WT, mais pas dans le tissu osseux. Les cellules sénescents étaient principalement des macrophages (GLB1+/CD68+). Le traitement des souris dKO-Hom par le ruxolitinib a amélioré la microarchitecture osseuse trabéculaire de la colonne vertébrale L5 et atténué l'histopathologie des muscles squelettiques en réduisant les macrophages sénescents

(GLB1+CD68+, FUCA1+/CD68+ ou P21+/CD68+) et les phénotypes associés à la sénescence (SASP) tels que le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF) dans les muscles squelettiques. **Le traitement par le ruxolitinib a également amélioré la pathologie du muscle cardiaque en diminuant les macrophages sénescents. De plus, le traitement au ruxolitinib a augmenté la force de préhension musculaire et l'endurance sur tapis roulant des souris Mdx.** En outre, le ruxolitinib a considérablement prolongé la durée de vie des souris dKO-Hom après 12 jours de traitement. De plus, le traitement des souris dKO-Hom avec du ruxolitinib et du deflazacort a amélioré de manière synergique la microarchitecture osseuse de la vertèbre L5 de la colonne vertébrale et de l'os trabéculaire proximal du tibia (BV/TV, Tb.N, Tb.Th) en augmentant le nombre d'ostéoblastes et en diminuant le nombre d'ostéoclastes. L'administration concomitante de ruxolitinib et de deflazacort a également amélioré de manière synergique la pathologie des muscles squelettiques et du cœur. Par conséquent, le ciblage des cellules sénescents avec le ruxolitinib représente une approche prometteuse pour le traitement des patients atteints de DMD, mais nécessite des études supplémentaires chez l'homme.

Il est indiqué dans ce travail [l'existence d'une Amélioration de l'efficacité de la thérapie génique AAV9-UFμDys1 grâce à l'immunosuppression chez les souris présentant une immunité préexistante et mise en place](#) de stratégies de redosage pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Des progrès significatifs ont été réalisés dans le domaine de la thérapie génique pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie génétique grave touchant principalement les patients pédiatriques. Cependant, les réponses immunitaires déclenchées par l'administration systémique à forte dose de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) restent un défi majeur. Ces réponses comprennent la production d'anticorps anti-capside à longue durée d'action et une immunité potentielle contre le transgène thérapeutique, rendant la thérapie génique inefficace. De plus, les anticorps anti-AAV préexistants excluent certains patients du traitement. Pour pallier ces limites, il fut développé une stratégie d'immunosuppression (IMS) visant à atténuer les réponses immunitaires à la capside de l'AAV tout en améliorant l'expression de la microdystrophine. À l'aide d'une cassette d'expression optimisée (AAV9-UFμDys1) pour une expression soutenue de la microdystrophine dans les muscles striés et le cœur, il a été observé une amélioration de 40 % de la force musculaire par rapport aux animaux recevant un vecteur AAV9 témoin codant pour la GFP. **Chez les souris mdx, un traitement IMS à dose unique a considérablement augmenté l'expression de la microdystrophine dans les tissus cardiaques et squelettiques, et des doses répétées ont encore renforcé cette expression, un effet qui n'a pas été observé chez les souris mdx non traitées par IMS.** Afin de modéliser l'immunité préexistante, nous avons soumis des souris de type sauvage à une provocation immunitaire avec des capsides AAV9 vides et avons suivi les réponses anticorps au fil du temps. Le traitement IMS a efficacement réduit les niveaux totaux d'anticorps anti-AAV et augmenté l'expression de la microdystrophine chez les souris traitées par UFμDys1. Ces résultats soulignent le potentiel de l'IMS pour minimiser les barrières immunitaires, faciliter l'administration répétée d'AAV et élargir la fenêtre thérapeutique pour la thérapie génique de la DMD. Ces résultats soutiennent le développement d'approches médiées par l'AAV utilisant soit des vecteurs exprimant la microdystrophine, soit des systèmes de nouvelle génération délivrant de la dystrophine pleine longueur ou quasi pleine longueur.

Cette analyse porte sur [la connectivité effective basée sur les tâches révèle des altérations du réseau frontopariétal dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Outre les manifestations squelettiques et cardiaques, les troubles de la fonction exécutive sont omniprésents et persistants, touchant la majorité des jeunes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. Les troubles liés aux fonctions exécutives sont associés à un stress chronique, à des résultats scolaires insuffisants et à une faible réussite professionnelle. Parmi les domaines des fonctions exécutives, le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail sont touchés de manière disproportionnée et liés à des résultats scolaires insuffisants dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Malgré leur importance considérable pour la qualité de vie des personnes touchées, les substrats neuronaux à l'origine des troubles de la mémoire de travail sont mal compris dans cette maladie. Les interactions dynamiques du cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral, qui fait partie du réseau frontopariétal, sont essentielles pour la mémoire de travail. Une connectivité neuronale atypique au sein du réseau frontopariétal pourrait être à l'origine des troubles de la mémoire de travail dans la dystrophie musculaire de Duchenne. L'analyse efficace (directionnelle) de la connectivité de l'IRM fonctionnelle cérébrale est une approche analytique avancée qui quantifie la directionnalité et la nature (facilitatrice ou inhibitrice) des interactions causales entre les régions du cerveau. La force de la connectivité effective dans le réseau frontopariétal, plus forte (facilitative) à des fréquences Hertz plus élevées et plus faible (inhibitoire) à des fréquences Hertz plus faibles, a été analysée à l'aide d'une modélisation causale dynamique chez 11 participants masculins droitiers atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et 9 participants masculins droitiers neurotypiques pendant qu'ils effectuaient une tâche de mémoire de travail n-back. Les participants ont également passé des évaluations neurocognitives standardisées hors scanner. **Les scores de mémoire de travail corrigés en fonction de l'âge étaient comparables chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne (moyenne 100,0, écart-type 16,0) et chez les personnes neurotypiques (moyenne 109,0, écart-type 8,0) (P = 0,15).** Une hypoactivation des régions fronto-pariétales-occipitales liée à la tâche a été observée chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne. La différence entre les groupes en termes de connectivité effective fronto-pariétale moyenne pendant les tâches de mémoire de travail n-back réalisées dans le scanner était statistiquement inférieure d'un facteur bayésien de 3 chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne, par rapport aux personnes neurotypiques. La connectivité entre le pariétal postérieur droit et le préfrontal dorsolatéral était négativement corrélée aux performances de la mémoire de travail hors scanner chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne. Les temps de réaction médians pendant les tâches de mémoire de travail 0-back et 2-back étaient plus longs chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne que chez les personnes neurotypiques, mais la différence n'était pas statistiquement significative (P = 0,2). Le temps de réaction médian pendant la condition faciale effrayante 0-back était plus long chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne que chez les personnes neurotypiques (P = 0,01). Ces travaux impliquent une connectivité effective atypique basée sur les tâches au sein du réseau frontopariétal et une altération du traitement perceptif dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Les signatures dynamiques du réseau neuronal peuvent servir de cibles mécanistiques pour des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques visant à atténuer les troubles des fonctions exécutives dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Il est analysé dans [cette investigation scientifique une exploration de la desmine en tant que modificateur potentiel dans la cardiomyopathie associée à la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Chez les souris mdx, la desmine était élevée sous sa forme insoluble, phosphorylée et vraisemblablement filamenteuse, tandis que les chiens GRMD présentant un phénotype sévère de type DMD ne montraient pas une telle augmentation. La déficience en desmine chez les souris mdx a entraîné une aggravation sévère des caractéristiques dystrophiques, notamment une dysfonction cardiaque et une fibrose accrue. De plus, une réduction partielle de la desmine chez les souris mdx-Des+/- a entraîné l'annulation de l'augmentation de la desmine insoluble et a aggravé le phénotype dystrophique léger mdx. **Conclusion** : L'augmentation de la desmine filamenteuse semble avoir un effet protecteur sur le cœur des souris mdx et pourrait moduler la gravité de la cardiomyopathie DMD. Ces résultats confirment le rôle modificateur de la desmine et soulignent le potentiel thérapeutique de cette protéine dans le traitement de la DMD.

Avec cette étude on obtient [des nouvelles données sur l'augmentation de la minéralisation musculaire ectopique induite par l'acide tauroursodésoxycholique](#) qui se produit exclusivement dans les muscles dystrophiques et est indépendante du stress du réticulum endoplasmique. La calcification des muscles squelettiques dystrophiques a déjà été décrite et attribuée, entre autres, au stress du réticulum endoplasmique, à une concentration élevée de phosphate et à une inflammation chronique. L'acide tauroursodésoxycholique (TUDCA) est considéré comme une chaperonne artificielle protégeant les cellules contre le stress du RE et pourrait ainsi prévenir la minéralisation ectopique des tissus mous. Étant donné qu'un stress accru du RE est une caractéristique des muscles dystrophiques et qu'il favorise la minéralisation des tissus mous, nous avons émis l'hypothèse que le traitement au TUDCA devrait réduire les dépôts minéraux dans les muscles squelettiques dystrophiques, et avons testé ce concept à l'aide de deux modèles murins de DMD. Des souris mdx, mdx<sup>βetageo</sup> et w/t âgées de quatre semaines ont reçu du TUDCA dans leur eau potable pendant quatre semaines. À huit semaines, après nettoyage des tissus et coloration des minéraux calciques à l'alizarine, la minéralisation a été évaluée à l'aide d'un scanner corporel complet. **De plus, les muscles squelettiques isolés ont été analysés par Western blotting pour détecter les marqueurs du stress ER et de la calcification, et à l'aide de diverses méthodes microscopiques.** L'activité enzymatique de la phosphatase alcaline a également été testée. De manière inattendue, le TUDCA a amélioré la calcification des muscles dystrophiques, mais pas celle des muscles dystrophine-positifs. Le TUDCA n'a pas affecté les marqueurs de stress ER élevés trouvés dans les muscles dystrophiques, ni eu d'impact sur les protéines pro-calcifiantes RUNX2, Osterix et BMP2/4, qui étaient également surexprimées dans les muscles dystrophiques. Les taux de phosphatase alcaline, qui étaient réduits dans les muscles dystrophiques, n'ont pas été affectés par ce traitement. L'augmentation de la calcification ectopique dans les muscles dystrophiques induite par le TUDCA est spécifique aux muscles dépourvus de dystrophine. Cet effet n'est pas lié à l'atténuation du stress du RE ou à la surexpression de protéines directement impliquées dans l'accumulation de minéraux calciques.



Il est question ici de [la thérapie par saut d'exon médiée par antisens améliore les déficits de la jonction neuromusculaire dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des déficits morphologiques et fonctionnels de la jonction neuromusculaire ont été observés chez les souris mdx, un modèle dépourvu de dystrophine. Le saut d'exon médié par oligonucléotide antisens a été approuvé dans plusieurs pays. **On ne sait toutefois pas si la restauration partielle de la dystrophine obtenue est suffisante pour sauver le fonctionnement musculaire.** Bien qu'elle ait fait l'objet de nombreuses recherches au niveau des fibres musculaires, on ignore si la thérapie par saut d'exon a le potentiel d'améliorer ou de restaurer les déficits de la jonction neuromusculaire. Cette étude a examiné les effets du saut d'exon sur la structure et la fonction de la jonction neuromusculaire chez la souris mdx. En moyenne, une restauration de 16 % du niveau de protéine dystrophine de type sauvage a été obtenue dans le muscle diaphragmatique après traitement par un oligonucléotide antisens 2'-O-méthyl phosphorothioate. Cela a partiellement amélioré le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, comme en témoignent l'augmentation des amplitudes des potentiels miniatures de la plaque terminale et des potentiels de la plaque terminale, ainsi que la réduction de la sensibilité de la transmission neuromusculaire au bloqueur des récepteurs de l'acétylcholine, la d-tubocurarine, indiquant une amélioration de la force synaptique. De plus, la géométrie aberrante des clusters de récepteurs de l'acétylcholine s'est améliorée.

On trouve avec ce travail des informations [sur les stratégies intégrées de génotypage pour découvrir les structures détaillées des haplotypes et caractériser les duplications du gène DMD](#). Les duplications du gène DMD présentaient une hétérogénéité structurelle importante et ont été caractérisées en 4 modèles principaux : duplication en tandem (58 %), duplication-normal-duplication (16 %), duplication-inversion-duplication (16 %) et duplication complexe (10 %). Les arrangements complexes récurrents étaient associés à des répétitions à haute homologie et s'étendaient souvent au-delà du DMD, ce qui compliquait l'interprétation des haplotypes. Le WGS seul n'a pas permis de résoudre les haplotypes dans 34 % (13/38) des cas, tandis que l'OGM a manqué certaines duplications d'exons et de petits fragments dans 33 % des cas (2/6). L'intégration du WGS et de l'OGM a permis une reconstruction précise des haplotypes et une meilleure corrélation entre le génotype et le phénotype. **Conclusions : Ces résultats élargissent le spectre moléculaire des duplications DMD, soulignent leur complexité structurelle généralisée et mettent en évidence l'importance d'intégrer plusieurs technologies pour délimiter avec précision les structures des haplotypes de duplication et évaluer la pathogénicité des variants dont la signification est incertaine.** Ces résultats fournissent des informations précieuses pour la détection des duplications DMD, l'évaluation de la pathogénicité et le conseil génétique.

Ce travail indique [une Aldostéronisme primaire compliqué d'une insuffisance cardiaque précoce chez un jeune homme présentant une variante de la DMD : rapport de cas et revue de la littérature](#). Selon les critères consensuels d'évaluation postopératoire de

l'hyperaldostéronisme primaire, une rémission biochimique complète (normalisation du rapport aldostérone/rénine et du potassium) et une rémission clinique partielle (pression artérielle stable avec réduction des médicaments antihypertenseurs) ont été obtenues un mois après l'opération et se sont maintenues depuis. Au bout de 8 mois de suivi, sa fraction d'éjection ventriculaire gauche s'était améliorée pour atteindre 45,4 % et les taux de BNP s'étaient normalisés. Le séquençage complet de l'exon a révélé une mutation faux-sens du gène de la dystrophine (DMD). Certaines mutations du gène DMD sont associées à une cardiomyopathie dilatée liée au chromosome X avec absence ou atteinte subclinique des muscles squelettiques. Le séquençage Sanger a confirmé la mutation hémizygote chez le sujet. Le diagnostic final était une AP mal contrôlée avec une IC précoce, potentiellement influencée par une mutation faux-sens coexistante du gène DMD qui peut modifier à la fois l'apparition et la gravité de l'IC liée à l'AP. Leçons : La reconnaissance précoce et le traitement chirurgical de l'AP avec une IC précoce peuvent améliorer considérablement la fonction cardiaque, même en présence d'une susceptibilité génétique à la cardiomyopathie. Ce cas souligne la nécessité de prendre en compte les troubles génétiques cardiaques sous-jacents chez les patients atteints d'AP présentant une IC atypique ou précoce et soulève l'hypothèse que la variante DMD identifiée pourrait servir de gène potentiel.

Il s'agit ici dans [cette étude d'une Présentation néonatale sévère d'une délétion de gènes contigus Xp21 : crise surrénale et atteinte neuromusculaire](#). Il est ainsi décrit deux nourrissons de sexe masculin présentant dès leur plus jeune âge une insuffisance surrénale, un déséquilibre électrolytique, une hyperpigmentation et une hypotonie. Les résultats biochimiques ont révélé une élévation de l'ACTH, un faible taux de cortisol, un taux élevé de CK et une pseudo-hypertriglycémie. Dans le premier cas, le retard du diagnostic a entraîné une mort subite à l'âge de 7 mois. Dans le second cas, la suspicion clinique précoce a permis de réaliser des tests génétiques et un dépistage familial en temps opportun. Le MLPA a révélé une délétion du gène DMD dans les deux cas. Dans le deuxième cas, le caryotypage moléculaire a confirmé la délétion au niveau de Xp21.3-p21.1 ; la mère et la sœur étaient également porteuses. Conclusion : les cliniciens doivent envisager les syndromes Xp21 chez les nourrissons de sexe masculin présentant une insuffisance surrénale et des signes neuromusculaires ou métaboliques. Une reconnaissance précoce et des tests génétiques sont essentiels pour un diagnostic précis, une prise en charge efficace et un conseil familial éclairé.

On dispose avec ce travail [d'une Histoire naturelle des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne avec mutation non-sens traités par ataluren en Espagne](#). 28 patients âgés de 3,7 à 22 ans ont été inclus. L'âge moyen au début des symptômes était de 3,5 ans, et au moment du diagnostic génétique, de 4,5 ans. Tous les patients ont été traités par corticostéroïdes, et 17 patients ont également reçu de l'ataluren. Les patients traités par ataluren ont retardé la perte de la capacité de marche de trois ans (14 ans contre 10,9 ans). Aucun des patients traités par ataluren n'a nécessité de ventilation non invasive. **Conclusions**

: Les patients atteints de DMD causée par des mutations non-sens présentent un phénotype similaire à celui des patients atteints de DMD avec d'autres types de mutations. Les patients traités par ataluren ont retardé la perte de la capacité de marcher et semblaient mieux conserver leurs fonctions respiratoires et celles des membres supérieurs que ceux qui n'étaient pas traités par ataluren.

Cette étude concerne le [vieillissement phénotypique intervient dans l'association entre le rapport pourcentage de neutrophiles/albumine et les dystrophies musculaires](#) : **une étude basée sur la population.** Au total, 3 416 participants ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 268 cas de DM ont été signalés (6 %, pondéré). Après ajustement de toutes les variables à l'aide d'une régression logistique multivariée, chaque augmentation unitaire du NPAR et de l'âge phénotypique était associée à une augmentation de 29 % (OR = 1,29, IC à 95 % : 1,19-1,39) et 7 % (OR = 1,07, IC à 95 % : 1,03-1,12) respectivement. Des résultats cohérents ont été obtenus lorsque le NPAR et l'âge phénotypique ont été classés en tertiles, avec un p pour la tendance < 0,001. L'analyse par spline cubique restreinte (RCS) a indiqué une corrélation linéaire positive entre le NPAR et la prévalence des DM. L'analyse de médiation a montré que 22,26 % de la relation entre le NPAR et les DM était médiée par l'âge phénotypique (p = 0,026). Conclusion : Cette étude a mis en évidence une corrélation positive significative entre le NPAR et la DM, l'âge phénotypique agissant comme médiateur partiel dans cette relation. Ce résultat souligne le potentiel du NPAR en tant que marqueur prédictif de la prévalence de la DM et met en évidence l'importance de promouvoir un vieillissement en bonne santé afin de réduire le risque de DM.

Dans ce travail on trouve [des données sur une évaluation pharmacocinétique et pharmacodynamique du bidridistrogène xeboparvovec dans un modèle murin âgé de dystrophie musculaire des ceintures de type 2E/R4.](#) La dystrophie musculaire des ceintures de type 2E/R4 (LGMD2E/R4) est une maladie autosomique récessive ultra-rare causée par des mutations du gène SGCB, qui code pour la  $\beta$ -sarcoglycane (SGCB), un composant du complexe protéique associé à la dystrophine qui stabilise les fibres musculaires pendant les contractions. Le bidridistrogène xeboparvovec est un traitement expérimental par transfert de gène à l'aide d'un virus adéno-associé, conçu pour délivrer un SGCB humain optimisé au niveau des codons et induire l'expression ciblée de la protéine SGCB humaine fonctionnelle. Les données intermédiaires sur la sécurité et l'efficacité issues d'un essai clinique mené chez des patients âgés de 4 à 15 ans atteints de LGMD2E/R4 (NCT03652259) soutiennent la poursuite du développement clinique du bidridistrogène xeboparvovec. Environ 12 semaines après l'administration, nous avons observé l'expression du SGCB et constaté une réduction de la fibrose musculaire, une diminution des lésions musculaires et une restauration de la force musculaire. Dans l'ensemble, une augmentation dose-dépendante de l'exposition au vecteur dans tous les types de tissus a été observée, avec une augmentation non linéaire et dépendante de l'exposition de l'expression du SGCB et de l'amélioration fonctionnelle, qui a atteint la

saturation à  $7,4 \times 10^{13}$  vg/kg. Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont démontré une relation solide entre la biodistribution du vecteur, l'expression du SGCB et la force musculaire, ce qui renforce encore le développement clinique du bidridistrogène xeboparavec à la dose la plus élevée ( $7,4 \times 10^{13}$  vg/kg), dans une large population atteinte de LGMD2E/R4 et indépendamment de la progression de la maladie.

Dans cet article on va trouver [des informations sur le Profilage protéomique des annexines impliquées dans la réparation des fibres musculaires et leur rôle dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La régénération des fibres musculaires et la réparation des membranes jouent un rôle crucial dans le maintien du fonctionnement physiologique continu du système neuromusculaire. Un mécanisme de réparation rapide et efficace permet de restaurer rapidement l'intégrité du sarcolemme après une altération cellulaire dans les muscles squelettiques endommagés. Les membres de la famille des protéines annexines, qui se caractérisent par leur liaison périphérique aux membranes phospholipidiques acides, sont intrinsèquement impliqués dans ce processus de réparation des fibres musculaires. Le profil biochimique et protéomique de la dystrophinopathie, une maladie neuromusculaire grave et très progressive de la petite enfance, est présenté dans cet article, avec un accent particulier sur les annexines associées aux muscles squelettiques et leur rôle dans la réparation membranaire, la régénération des fibres musculaires et la pathogenèse cellulaire de la dystrophie musculaire de Duchenne. **Les résultats d'études comparatives basées sur la spectrométrie de masse sont décrits, et les altérations liées à la dystrophinopathie dans les profils d'expression des annexines sont discutées en vue de l'établissement de signatures biomarqueurs améliorées des troubles de l'atrophie musculaire squelettique.** Le profilage protéomique basé sur la spectrométrie de masse est particulièrement adapté à l'étude systématique des altérations pathobiologiques complexes et des adaptations inhérentes à la dystrophinopathie. Les modifications spécifiques à la maladie des annexines et des protéines apparentées du mécanisme de réparation membranaire peuvent désormais être utilisées pour améliorer le diagnostic, l'évaluation de la gravité de la maladie, le pronostic et le suivi thérapeutique, et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter la dystrophie musculaire liée au chromosome X.

Avec cet article on trouve [de nouvelles données sur la Cardiomyopathie associée à une dystrophie musculaire de Becker subclinique chez un patient présentant une rhabdomyolyse induite par l'anesthésie](#). La cardiomyopathie associée à la dystrophie musculaire de Becker (BMD) peut être négligée chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée (CMD). **Il est ainsi rapporté ici un cas de cardiomyopathie liée à la BMD dans lequel une rhabdomyolyse induite par l'anesthésie a conduit au diagnostic de BMD.** Le patient a présenté une rhabdomyolyse induite par l'anesthésie pendant un traitement de resynchronisation cardiaque. Le patient est devenu dépendant des inotropes et un dispositif d'assistance ventriculaire gauche a été implanté en toute sécurité en tenant compte de l'utilisation d'agents anesthésiques pour éviter la rhabdomyolyse. Le profil anormal de coloration immunohistochimique de la protéine dystrophine dans le myocarde et la mutation du gène dystrophine ont confirmé le diagnostic de BMD. La BMD doit donc être envisagée chez les patients atteints de DCM afin de prévenir les complications périopératoires, notamment la rhabdomyolyse.

Cette étude indique [l'existence d'une régulation négative du  \$\beta\$ -dystroglycane et altérations astrocytaires](#) : **un rôle possible dans la perturbation de la barrière hémato-encéphalique lors d'un paludisme cérébral expérimental**. La rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est une étape critique dans la pathogenèse du paludisme cérébral, conduisant à un œdème. Cependant, les mécanismes responsables de la perturbation de la BHE et du développement de l'œdème ne sont pas clairs. Il est ainsi présenté ici certains acteurs moléculaires clés présents à l'interface gliovasculaire qui altèrent l'intégrité de la BHE, en se concentrant sur les changements précoces des astrocytes au cours de la progression de la maladie jusqu'au stade terminal. À l'aide d'un modèle expérimental de paludisme cérébral (ECM), les changements survenus à deux stades pathologiques de la maladie, 5 jours après l'infection (d.p.i) (stade asymptomatique précoce) et 7 jours après l'infection (stade terminal), ont été étudiés. Un traitement précoce à l'artéméther (ARM) a été administré afin de suivre la guérison au cours de la pathologie. Dans un premier temps, la teneur en eau du cerveau et l'intégrité de la BHE ont été mesurées. Les profils d'expression des protéines ont été évalués par immunoblotting et leur localisation a été visualisée par coloration immunohistochimique. L'association entre diverses protéines a été déterminée par analyse par coloration immunofluorescente. Il fut alors constaté une augmentation de l'extravasation du colorant bleu d'Evans, une fuite de FITC-dextran et un œdème cérébral au stade terminal de la maladie par rapport au groupe traité par ARM. Les niveaux d'expression modifiés de diverses molécules présentes dans l'unité gliovasculaire ont été observés dès le stade précoce de la maladie. **De plus, l'analyse immunohistochimique a révélé une perte de  $\beta$ -dystroglycane ( $\beta$ -DG), une modification de la morphologie des astrocytes et une réduction de l'expression de la protéine de jonction serrée zonula occludens-1 (ZO-1) et du collagène IV au cours de la maladie.** En résumé, ces résultats suggèrent que le clivage du  $\beta$ -DG par la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) entraîne la perturbation de la connexion cellulaire astrocytaire avec le système vasculaire et que, lorsque les protéines du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) sont dérégulées, cela conduit au développement d'un œdème.

Cette étude porte [sur le dysfonctionnement intrinsèque des cellules souches musculaires dépourvues de dystrophine commence pendant la myogenèse secondaire](#). La perte de dystrophine provoque la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie neuromusculaire caractérisée par une fragilité musculaire et une altération des cellules souches musculaires (MuSC). Selon la conception classique, la DMD se manifeste après la naissance à la suite de lésions musculaires cumulatives. Ici, l'examen d'embryons de souris mdx dépourvus de dystrophine ne révèle aucune altération du programme myogénique primaire. **En revanche, l'analyse histologique et le séquençage d'ARN unicellulaire au cours de la myogenèse secondaire révèlent une augmentation de la proportion de MuSC fœtales (f) et une réduction marquée des progéniteurs myogéniques et des myocytes, ce qui conduit à une diminution du nombre de fibres musculaires de petit calibre.** Les fMuSC de type sauvage expriment la dystrophine pleine longueur qui interagit avec MARK2, tandis que les fMuSC mdx régulent à la baisse MARK2 et NUMB, présentant une polarisation PARD3 réduite. Il est frappant de constater que la suppression de la kinase associée à Numb, AAK1, rétablit la polarisation de NUMB et la génération de progéniteurs myogéniques dans le muscle fœtal mdx. Ensemble, ces résultats élucident une pathologie aiguë pendant le développement fœtal de la DMD et le potentiel d'intervention thérapeutique en ciblant AAK1.



Ce travail concerne [la thérapie génique CM-YAPon protège le cœur des souris contre l'infarctus du myocarde](#). L'infarctus du myocarde (IM) touche des millions de personnes dans le monde, causant des lésions irréversibles au cœur et altérant la fonction cardiaque<sup>1</sup>. Dans les modèles d'IM chez la souris et le porc, l'activation de YAP dans les cardiomyocytes (CM) stimule la réparation régénérative<sup>2,3</sup>. **Il est ainsi développé ici une thérapie à base de virus adéno-associé 9, appelée CM-YAPon, qui permet l'expression transitoire d'une variante active de YAP (YAP5SA) dans les CM après exposition à la petite molécule LMI070.** Une seule dose de LMI070 chez la souris déclenche l'expression de YAP5SA, la réentrée dans le cycle cellulaire des CM et la reprogrammation du microenvironnement cardiaque. L'induction de YAP5SA après un IM améliore rapidement la fonction cardiaque, tandis que l'induction avant l'IM confère une cardioprotection et réduit la mort cellulaire dans plusieurs types de cellules cardiaques. Ces résultats révèlent le potentiel thérapeutique de l'activation réversible des gènes pour les cardiopathies ischémiques.

Dans cette analyse [il est fait le constat d'une découverte des troubles moteurs dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **analyse comportementale automatisée sur 24 heures de souris DBA/2N-mdx**. Bien que le modèle de souris mdx C57BL/10 (B10-mdx) soit largement utilisé pour la recherche sur la DMD, il présente des symptômes plus légers que ceux observés chez les patients humains. En revanche, le modèle DBA/2N-mdx présente une pathologie plus grave, ce qui en fait un modèle prometteur pour évaluer les mécanismes de la maladie et les traitements. Dans cette étude, il fut ainsi utilisé un système de surveillance comportementale sur 24 heures pour étudier l'activité locomotrice spontanée et les caractéristiques de la démarche chez les souris DBA/2N-mdx. Il est alors observé une réduction significative des mouvements et des périodes d'activité plus courtes pendant la phase sombre (active) à l'âge de 4 et 8 semaines chez les souris DBA/2N-mdx par rapport aux témoins. L'analyse de la démarche qui a suivi a révélé des distances de marche plus courtes, des vitesses plus lentes et une extension corporelle réduite lors de la marche en ligne droite. Ces résultats suggèrent que le modèle murin DBA/2N-mdx présente des anomalies comportementales distinctes qui correspondent aux symptômes de la DMD chez l'homme. Cette approche de surveillance continue et non invasive offre une méthode innovante pour évaluer les troubles moteurs et pourrait faciliter des évaluations précliniques plus précises des traitements potentiels de la DMD.

Cette étude indique l'existence [d'une perte de dystrophine dans les tissus cardiaques artificiels reproduit les aspects cliniquement pertinents de la cardiomyopathie dystrophique](#). L'insuffisance cardiaque est la principale cause de décès chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), mais les mécanismes sous-jacents de la cardiomyopathie dilatée (CMD) associée ne sont pas entièrement compris. Pour combler cette lacune, il fut généré des tissus cardiaques artificiels (EHT) à partir de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines modifiées par CRISPR et dépourvus de dystrophine. **Ces EHT dystrophiques reproduisaient les aspects de la dysfonction systolique et diastolique observés dans la DCM liée à la DMD, car ils présentaient une fonction contractile altérée et une cinétique plus lente.** Une variabilité accrue de la fréquence cardiaque a également été observée dans les EHT dystrophiques. Ces aspects de la pathologie de la DMD s'accompagnaient d'une atténuation des transitoires de Ca<sup>2+</sup> et d'un ralentissement de la cinétique. Enfin, l'analyse histologique des EHT a révélé

que les cardiomyocytes dépourvus de dystrophine avaient une taille réduite et une longueur de sarcomère plus courte par rapport aux contrôles isogéniques. Ensemble, ces résultats démontrent que les EHT constituent un modèle humain physiologiquement pertinent de la cardiomyopathie associée à la DMD et peuvent servir de plateforme précieuse pour des études mécanistiques et des essais thérapeutiques.

Selon cette étude il existe [des variants bialléliques du gène UTRN provoquent une nouvelle forme d'arthrogrypose congénitale multiple](#). L'arthrogrypose congénitale multiple (AMC) est un vaste groupe de maladies congénitales caractérisées par des contractures articulaires touchant deux ou plusieurs parties du corps. Une partie des cas d'AMC est causée par des variants pathogènes hétérozygotes dans les gènes codant pour les composants sarcomériques des fibres musculaires squelettiques. Il est ainsi rapporté ici le cas d'un garçon de 7 ans présentant un phénotype comprenant une AMC avec des traits faciaux dysmorphiques, une petite taille, des malformations congénitales du cerveau, du côlon et du canal lacrymal. Le séquençage du génome entier du trio a permis d'identifier une hétérozygotie composée dans le gène UTRN, consistant en une variante d'épissage dans l'intron 57 (c.8434 + 1G>A) et une grande délétion hétérozygote couvrant les exons 3 à 51 (NM\_007124.3). On sait que l'utrophine, le produit du gène UTRN, est un homologue autosomique et une forme fœtale d'une protéine des muscles squelettiques, la dystrophine. **La présence de multiples malformations dans le phénotype du patient correspond à l'expression ubiquitaire de l'utrophine pendant la période embryonnaire.** L'analyse par séquençage d'ARN a révélé que la variante d'épissage introduit un codon de terminaison prématurée, qui devrait entraîner une protéine tronquée plus courte de 615 acides aminés (p.Val2786Argfs\*34), et que la délétion conduit à la transcription d'une isoforme d'ARN raccourcie. Il est alors suggéré que ces variants sont hypomorphiques et conservent partiellement la fonction protéique, ce qui explique le tableau clinique du patient. Dans l'ensemble, ces résultats fournissent la preuve que des variants bialléliques récessifs rares dans l'UTRN provoquent une nouvelle arthrogrypose congénitale multiple autosomique récessive.

Cette étude présente [des Analyses de la protéine dystrophine et de l'ARNm pour le diagnostic génétique moléculaire de la dystrophinopathie](#) : une nouvelle variante intronique profonde du gène DMD. **Cette étude de cas a permis d'identifier une nouvelle variante intronique profonde du gène DMD** grâce à l'application progressive du séquençage complet de l'exome, des analyses de la protéine dystrophine et de l'ARNm, du séquençage génomique Sanger et du séquençage à lecture longue, soulignant l'importance des variantes introniques du gène DMD chez les patients atteints de BMD génétiquement non diagnostiqués.

Ce travail indique [un nouveau mécanisme de glissement transcriptionnel sauve l'expression de la dystrophine d'une variante de décalage du cadre de lecture dans la DMD](#). Les variants pathogènes de la DMD suivent généralement la règle du cadre de lecture : les changements hors cadre provoquent la dystrophie musculaire de Duchenne, tandis que ceux dans le cadre produisent la dystrophie musculaire de Becker (BMD). Il est ainsi rapporté le cas d'un homme de 23 ans présentant une faiblesse de type BMD, une hypertrophie du mollet, une élévation de la créatine kinase et une cardiomyopathie dilatée. Une nouvelle variante hémizygotique c.2281delG a converti un motif A<sub>4</sub>GA<sub>5</sub> en A<sub>9</sub>, prédisant un décalage du cadre de lecture ; cependant, le Western blot a montré environ 15 % de dystrophine pleine longueur. **Le**

**séquençage direct de l'ARN sans ADNc ni réaction en chaîne par polymérase (PCR) a mis en évidence un glissement transcriptionnel, ajoutant 1 adénine (A<sub>10</sub>) qui rétablit le cadre de lecture et la dystrophine.** Ce sauvetage au niveau de l'ARN d'une variante DMD hors cadre explique le phénotype léger et souligne l'importance de l'analyse au niveau de la transcription dans les dystrophinopathies.

Au cours de cette étude [il est question de la thérapie génique humaine Smad7 optimisée par codon améliore la masse et la fonction musculaires squelettiques dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le développement commercial des thérapies géniques nécessite souvent le passage à des gènes humains, car les études initiales de validation de principe sur des modèles animaux utilisent souvent des orthologues spécifiques à un taxon. Ces transitions offrent également la possibilité de traiter les structures secondaires potentielles et les sous-séquences liées au système immunitaire, comme dans le cas e l'ADNc Smad7 humain, qui a été optimisé en supprimant plusieurs répétitions, des épingles à cheveux potentielles et des éléments cis négatifs. **La modélisation thermodynamique à des états d'énergie libre minimale ou supérieurs a révélé des améliorations substantielles de la structure secondaire, avec moins d'épingles à cheveux et de meilleurs scores de diversité.** Les vecteurs viraux adéno-associés de sérotype 6 avec des constructions d'expression Smad7 humain optimisées (AVGN7.2) étaient aussi efficaces, voire plus, que ceux avec Smad7 de souris de type sauvage pour stimuler l'hypertrophie des muscles squelettiques et améliorer le couple isométrique des muscles dorsiflexeurs des membres postérieurs in vivo. Dans les modèles murins de dystrophie musculaire de Duchenne, où les déficits en masse musculaire et les baisses disproportionnées de force sont pathognomoniques, l'AVGN7.2 a augmenté proportionnellement la masse musculaire et le couple isométrique tout en normalisant la cinétique contractile. Ces améliorations se sont produites sans effets néfastes sur la créatine kinase sérique, la fibrose ou la nucléation centrale des fibres musculaires. Ces données suggèrent que l'AVGN7.2 est capable d'améliorer la fonction musculaire dystrophique sans exacerber la dégénérescence musculaire. Bien que ces effets fonctionnels aient été partiels, ils ressemblaient à ceux de plusieurs médicaments ciblant la dystrophine et suggèrent que des approches combinatoires pourraient apporter des bénéfices supplémentaires en toute sécurité.

Cette analyse concerne [l'impact du déficit en dystrophine sur les cellules musculaires lisses vasculaires.](#) [Bien que de nombreuses recherches se soient concentrées sur ces systèmes,](#) le rôle des cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) reste peu étudié. Cette étude examine comment le déficit en dystrophine modifie la plasticité des VSMC à l'aide de souris mdx et de VSMC iPSC dérivées de patients atteints de DMD. L'immunohistochimie, le Western blot, la microscopie électronique et les analyses transcriptomiques ont révélé des anomalies significatives. Chez les souris mdx, une structure vasculaire anormale et une dégénérescence vasculaire ont été observées. **Les VSMC DMD ont montré une maturation altérée, une expression réduite des protéines contractiles et une perturbation de la dynamique mitochondriale, notamment une fission excessive et une réduction de la surface mitochondriale.** Ces cellules ont également présenté une augmentation de l'apoptose sous stress oxydatif. Le profilage transcriptomique a identifié des gènes dérégulés liés à la prolifération, à la différenciation et au développement vasculaire des VSMC, impliquant des facteurs de transcription tels que GADD45A, SOX9, TIA1, RBBP9 et FOXM1. Sous l'effet du stress, les voies apoptotiques étaient nettement régulées à la hausse. Ces résultats suggèrent que le déficit en dystrophine entraîne un changement de phénotype des VSMC et un dysfonctionnement mitochondrial, contribuant à la pathologie vasculaire dans la DMD. Ces

résultats soulignent l'importance de cibler les anomalies vasculaires dans les stratégies thérapeutiques visant à ralentir la progression de la maladie.

Dans ce travail on trouve des informations [sur l'administration systémique de MyoAAV-saRNA ce qui active l'utrophine endogène et corrige la pathologie dystrophique chez les souris mdx](#). Après administration intraveineuse de MyoAAV 2A-saRNA-257 chez des modèles murins mdx, une régulation à la hausse significative de l'ARNm de l'utrophine a été observée. Cette activation a entraîné des améliorations fonctionnelles, notamment une restauration partielle du sarcolemme, une amélioration histopathologique (réduction de la centronucléation, de l'inflammation et de la fibrose) et une augmentation de la force musculaire. **Conclusion :** Collectivement, ces résultats précliniques établissent le MyoAAV-saRNA comme une plateforme prometteuse et transposable pour l'induction de l'utrophine, soulignant son potentiel thérapeutique pour la DMD.

Cet article rapporte [que Prakriti et profilage génétique dans la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker](#) : **une évaluation ayurgenomique en vue de soins personnalisés**. Les aspects démographiques et cliniques de l'étude soulignent l'hétérogénéité de la gravité et de la progression de la maladie, avec 15,83 % de cas familiaux. La différence entre les taux de CPK de la DMD (12 445,15 U/L) et de la BMD (8 095 U/L) souligne le gradient habituel de gravité observé dans ces deux types. Une analyse génétique complète a révélé 87,5 % de DMD et 12,5 % de BMD, dont 90 % ont été identifiés comme des délétions, 4,17 % comme des duplications et 5,83 % comme des variants ponctuels. Dans la cohorte, 84,96 % des variants étaient hors cadre et 15,04 % dans le cadre. Les événements variants se situaient principalement dans les régions distales (78,33 %) et concernaient le domaine central hotspot (65,83 %). Parmi les délétions détectées, 45 à 52 délétions étaient principalement présentes chez les participants atteints de DMD, avec une fréquence accrue pour l'exon 50. Cette étude intègre de manière unique les profils ayurvédiques Prakriti dans l'analyse, apportant ainsi un éclairage supplémentaire sur le cadre pathologique. Sur la base de sept Prakritis distincts, trois profils se sont dégagés de manière significative dans notre étude. Il s'agit des profils KaphapradhaanaPitta-anubandhi (KP), KaphapradhaanaVaata-anubandhi (KV) et VaatapradhaanaKapha-anubandhi (VK). La répartition des Prakriti différait entre les participants atteints de DMD et ceux atteints de BMD. Dans les deux groupes, 46,67 % avaient un Prakriti KP, tandis que les participants atteints de DMD avaient 40,95 % de KV et 12,38 % de VK. À l'inverse, 53,33 % des participants atteints de BMD avaient un Prakriti KV, et le Prakriti VK était absent. **Conclusion : La distribution variable des profils ouvre des possibilités de stratification basée sur la Prakriti de la D/BMD.** L'analyse factorielle multiple (MFA) souligne l'importance de l'âge et de la gravité dans l'analyse. Une telle approche intégrative de l'Ayurgenomics est prometteuse pour une compréhension plus approfondie des conditions génétiques et pour ouvrir la voie au développement d'une prise en charge innovante, en temps réel et personnalisée.

On trouve dans cette étude [une expérience concrète de la thérapie génique dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : préparation des centres et sécurité des patients : rapport du Qatar. La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie neuromusculaire rare liée au chromosome X qui entraîne une dégénérescence musculaire progressive, une perte de la capacité de marcher et une mortalité prématurée due à une insuffisance respiratoire et cardiaque. Historiquement, la dystrophie musculaire de Duchenne était traitée par des traitements symptomatiques et de soutien, avec des options limitées pour modifier le cours de la maladie. **Cependant, les progrès de la thérapie génique ont permis de mettre au point des interventions prometteuses visant à traiter le déficit sous-jacent en dystrophine.** Le delandistrogène moxeparavec (Elevidys) a reçu une autorisation accélérée de la Food and Drug Administration américaine en juin 2023 pour les enfants ambulatoires âgés de 4 à 5 ans présentant un diagnostic confirmé de dystrophie musculaire de Duchenne. Cette autorisation a représenté une avancée, offrant un traitement modificateur de la maladie à un stade précoce, lorsque la fonction musculaire est encore relativement préservée. La Food and Drug Administration a étendu son autorisation en juin 2024 pour inclure les enfants ambulatoires et non ambulatoires âgés de 4 ans et plus. Cette étude fournit une analyse rétrospective en conditions réelles de huit patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne qui ont reçu le traitement génique Elevidys dans notre centre au Qatar. Compte tenu de la complexité du traitement des patients âgés atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, un protocole standardisé de soins pré et post-perfusion a été mis en place. Nos résultats soulignent les résultats cliniques positifs du traitement génique chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne au Qatar

Il va être indiqué ici une [nouvelle évaluation protéomique des résultats de la thérapie génique par AAV de la dystrophine dans le muscle squelettique mdx](#). Les tentatives thérapeutiques visant à restaurer une copie fonctionnelle de la dystrophine dans le muscle strié sont en cours de développement actif, et beaucoup utilisent des vecteurs viraux adéno-associés (AAV). Cependant, la capacité de charge limitée des AAV empêche l'acheminement de la dystrophine pleine longueur, une protéine de 427 kDa, vers les tissus cibles. Récemment, il fut mis au point une nouvelle méthode pour exprimer de grandes constructions de dystrophine à l'aide du mécanisme de trans-épissage des protéines (PTS) médié par des inteines fractionnées et des vecteurs AAV myotropes. L'efficacité de cette approche pour restaurer la fonction musculaire chez les souris mdx4cv a déjà été évaluée à l'aide de l'histologie, de l'immunomarquage de la dystrophine et du western blot. Ici notre caractérisation moléculaire des constructions de dystrophine de longueurs variables à l'aide d'une approche protéomique basée sur la spectrométrie de masse est alors élargie, ce qui nous permet de mieux comprendre les profils d'expression protéique uniques dans les muscles squelettiques des souris de type sauvage, dystrophiques mdx4cv et mdx4cv traitées par AAV. **Ces données révèlent plusieurs processus cellulaires affectés dans les muscles squelettiques mdx4cv, avec des modifications des profils d'expression des protéines clés pour l'homéostasie musculaire, tandis que l'expression réussie des constructions de dystrophine entraîne une restauration intermédiaire à complète.** Cette étude met en évidence plusieurs biomarqueurs qui pourraient être utilisés dans de futures études précliniques ou cliniques pour évaluer l'efficacité des stratégies thérapeutiques.



Une nouvelle investigation concerne [la Dystrophie musculaire liée à un déficit en dystrophine dans une famille de chiens Shiba Inu présentant une délétion complexe englobant l'exon 5 du gène DMD](#). L'histopathologie des échantillons de biopsie musculaire a révélé un phénotype dystrophique et l'immunomarquage a confirmé l'absence de protéine dystrophine dans les deux cas. Le séquençage du génome complet d'un chien atteint a révélé une délétion complexe dans le gène DMD englobant l'exon 5. Le dépistage de 27 chiens apparentés a confirmé une transmission liée au chromosome X. La variante a été identifiée chez trois chiens mâles apparentés. Un compagnon de portée est décédé d'un arrêt cardiaque et l'autre compagnon de portée ne présentait aucun signe clinique de myopathie au moment de la rédaction du manuscrit. Un autre chien mâle apparenté serait décédé subitement pendant le toilettage. **Conclusion : Cette étude ajoute une nouvelle race au spectre des dystrophinopathies canines présentant une délétion d'environ 17 kb qui englobe l'exon 5 du gène DMD.** Cette même délétion de l'exon 5 a été identifiée chez des patients humains atteints de dystrophie musculaire par déficit en dystrophine.

On trouve avec ce travail [une nouvelle information sur l'administration précoce de taurine diminue les niveaux de protéine kinase 1 sérine/thréonine interagissant avec les récepteurs dans le modèle murin mdx de la maladie de Duchenne](#). Il est ainsi rapporté que, tandis que les niveaux de protéines apoptotiques et autophagiques sont restés constants, une diminution sélective et significative des niveaux de protéine kinase 1 sérine/thréonine interagissant avec les récepteurs (RIP1) a pu être observée chez les mdx traités à la taurine par rapport aux mdx non traités. La RIP1 a été immunolocalisée dans les fibres musculaires, avec une coloration homogène faible chez les témoins sains du même âge, passant à un motif de coloration hétérogène chez les mdx, ce dernier diminuant avec le traitement à la taurine. **Conclusions : Compte tenu de son rôle de commutateur moléculaire dans les décisions relatives au destin cellulaire, la régulation à la baisse de la RIP1 induite par la taurine observée confirme les effets bénéfiques potentiels de l'osmolyte chez les mdx.**

Cette analyse indique la présence [de Cinq défis majeurs pour l'insertion des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine dans la membrane plasmique dans les systèmes modèles cellulaires](#). L'insertion des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) dans la membrane plasmique dépend de leur mouvement, de leur organisation et de l'incorporation de composants lipidiques. Les nAChR sont une cible très étudiée dans la recherche thérapeutique actuelle, notamment dans les études sur l'ouverture des canaux et le flux ionique. Ces deux domaines nécessitent des systèmes modèles cellulaires adaptés, qui ne sont pas facilement disponibles. Il convient de noter que les nAChR de type musculaire peuvent être générés dans de nouveaux systèmes modèles transgéniques. Malgré quelques succès mineurs, aucun des systèmes modèles existants ne reproduit parfaitement les récepteurs regroupés à haute densité et leur disposition unique à la surface cellulaire. Cette revue examine les défis qui doivent être surmontés pour permettre une insertion accrue des nAChR dans les membranes plasmiques des systèmes artificiels. Il est alors présenté des modèles tels que les radeaux lipidiques et l'orchestration des interactions protéine-lipide, et soulignons leur relation avec les nAChR en tant que réseau. D'autres études révèlent que les membranes ont besoin de composants lipidiques particuliers pour le processus d'insertion des nAChR. Il fut examiné l'utilisation d'un modèle de palissade avec une extension du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DGC) comme piquet spécialisé pour l'ancrage, le regroupement et la formation de nanodomaines des nAChR. **Il est aussi présenté plus précisément la fonction du DGC en tant que piquet spécial dans la formation de la plate-forme nAChR pour les**

**microagrégats et les voies de signalisation impliquées dans l'intégration des protéines dans ce modèle DGC. Cela permet de mieux comprendre pourquoi l'insertion des nAChR est minimale dans les systèmes artificiels.** Les principaux aspects sont évalués en appliquant notre système de modèle cellulaire transgénique. Si ces problèmes pouvaient être résolus, il serait possible de développer à l'avenir des systèmes de modèles cellulaires améliorés avec des densités d'insertion de nAChR plus élevées.

Cette analyse concerne le traitement à l'obestatine relie l'homéostasie mitochondriale et la réparation des muscles squelettiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Les soins actuels de [la DMD comprennent à la fois des médicaments de soutien et des médicaments ciblés modifiant la maladie](#). L'obestatine, un peptide dérivé de la préproghrelin, est un candidat potentiel pour améliorer les traitements existants de la DMD. Cette étude a été menée afin d'analyser le mécanisme moléculaire par lequel l'obestatine agit sur le métabolisme des fibres musculaires et la restructuration musculaire dans la DMD. À l'aide de modèles humains et animaux de la DMD, il fut identifié la protéine phosphatase 3 activée par le calcium (PPP3) comme un élément clé dans la signalisation de l'obestatine pour la restauration de l'homéostasie musculaire et l'activation de la réparation membranaire. Il est alors décrit en particulier comment la signalisation de l'obestatine rétablit la fonction musculaire par l'activation coordonnée du facteur de transcription EB (TFEB) et du facteur nucléaire des cellules T activées (NFATc1), dont la PPP3 est un composant essentiel. La déphosphorylation de la TFEB déclenche sa translocation nucléaire et l'activation de la macroautophagie/autophagie et de la biogenèse mitochondriale. La NFATc1 favorise l'utrophine, marqueur du phénotype des fibres musculaires lentes. **Dans l'ensemble, le traitement à l'obestatine améliore les caractéristiques dystrophiques distinctives de la DMD, notamment les lésions contractiles musculaires, les taux élevés de créatine kinase sérique et la réduction de la force musculaire.** L'obestatine représente donc une approche thérapeutique prometteuse pour le traitement de la DMD, non seulement en monothérapie, mais aussi dans le cadre de stratégies de traitement combinées visant à surmonter les obstacles qui limitent l'efficacité de la thérapie génique ou cellulaire.

Cet article porte sur [la structure du complexe glycoprotéique dystrophine révélée par cryo-microscopie électronique](#) Deux publications ont révélé, cette année, la structure fine du complexe dystrophine glycoprotéine (DGC pour *Dystrophin Glycoprotein Complex*) qui relie la matrice extracellulaire à l'extérieur de la myofibre, au cytosquelette à l'intérieur de la fibre. La compréhension de cette structure permet d'expliquer les pathologies liées aux mutations affectant les protéines du DGC et ouvre potentiellement la voie à des stratégies moléculaires de reconstruction du complexe

Ce travail concerne plus [particulièrement les Dystrophinopathies cérébrales et troubles cognitifs : pathogenèse, diagnostic et traitements](#). La protéine dystrophine joue un rôle essentiel non seulement dans les muscles, mais aussi dans le système nerveux central. L'absence et les mutations du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (le gène de la dystrophine) (DMD), qui code pour la protéine dystrophine, entraînent une dégénérescence musculaire progressive. En outre, ces déficiences entraînent des troubles des fonctions cérébrales avec des résultats cliniques variables. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de DMD ont un QI inférieur d'un écart-type à celui de la population générale. **Bien**

**que les manifestations neurologiques et cognitives de l'absence ou des mutations du gène de la dystrophine soient connues depuis plus de deux décennies, l'approche thérapeutique reste principalement axée sur les manifestations neuromusculaires.** Dans cette revue, il est ainsi résumé les études explorant les associations entre les mutations ou l'absence de DMD et les troubles cognitifs. Tout d'abord, on a alors passé en revue les modèles murins disponibles pour étudier diverses mutations du gène de la dystrophine. Ensuite, il est fourni un aperçu de la localisation des différentes isoformes de la dystrophine dans le cerveau. En outre, il est alors résumé l'ensemble des outils diagnostiques permettant d'évaluer les troubles cognitifs chez les patients atteints de DMD et les thérapies modernes qui pourraient être utilisées pour améliorer ces troubles cognitifs. Cette revue décrit les progrès récents dans notre compréhension du rôle de la dystrophine dans le cerveau, en explorant son implication dans la plasticité synaptique, la neurotransmission et la morphologie cérébrale. Il est essentiel de comprendre les conséquences du déficit en dystrophine sur le cerveau pour élucider la neuropathogénèse des dystrophies musculaires et concevoir des thérapies ciblées visant à améliorer à la fois la fonction musculaire et cognitive chez les patients atteints de DMD. La conclusion de ce travail est qu'une approche holistique est nécessaire pour diagnostiquer les troubles cognitifs chez les patients atteints de DMD. Il est également souligné l'importance des thérapies modernes pour répondre à ce besoin non satisfait.

Cette analyse porte sur [les ARN circulaires et leurs rôles émergents dans les maladies liées au système immunitaire musculaire](#). Ce travail a pour objectif d'identifier les connaissances circRNA sur les maladies à médiation immunitaire musculaire. Cependant, nous n'avons trouvé aucune étude de circRNA axée sur la myopathie inflammatoire idiopathique, seulement un corpus de travail limité dans la dystrophie musculaire de Duchenne, et principalement des preuves à base de cellules mononucléées du sang périphérique dans la myasthénie grave. Ces lacunes mettent en évidence des priorités claires : les atlas circRNA résolus par sous-type pour la myopathie inflammatoire idiopathique ; le profilage par paires de biofluides musculaires et de cellules résolus par type (y compris les populations immunitaires infiltrées); la validation fonctionnelle in vivo rigoureuse au-delà de l'expression corrélatrice ; une délimitation mécanistique plus complète au-delà de la compétition miRNA (par exemple, interactions avec les protéines de liaison à l'ARN, traduction, régulation épigénétique); et des cohortes longitudinales reliant la dynamique circRNA à l'activité de la maladie et à la réponse au traitement. **Il est alors particulièrement noté l'absence d'études approfondies sur l'interaction entre les muscles et les cellules immunitaires dans ces conditions.** En outre, Il fut examiné les efforts pionniers visant à concevoir les circRNA comme agents thérapeutiques, capables de neutraliser les voies pathogènes qui entraînent l'atrophie musculaire ou de restaurer l'expression de la dystrophine dans les modèles de maladies génétiques. Enfin, Il est ainsi décrit les diverses orientations futures pour le profilage de l'ARNcirc dans les tissus et les biofluides des patients, la validation fonctionnelle rigoureuse in vivo et le développement de diagnostics basés sur l'ARNcirc. Cela place les circRNA à l'avant-garde des stratégies de nouvelle génération pour comprendre et combattre les troubles musculaires d'origine immunologique.

Cette investigation [concerne la déficience en dystrophine rigidifie le muscle squelettique et altère l'élasticité](#) : un examen rhéologique in vivo. La rigidité est généralement évaluée passivement dans le muscle excisé, mais il est présenté ici le développement d'une méthode rhéologique in vivo pour évaluer les propriétés mécaniques du muscle antérieur tibial chez des souris anesthésiées de type sauvage (WT ; dystrophin-positive) et mdx (dystrophin-déficient)

à l'aide d'un appareil conçu sur mesure compatible avec un rhéomètre MCR 702. Pour caractériser la rigidité, la compressibilité et l'élasticité, les tests rhéologiques ont inclus des protocoles de déformation en compression et en cisaillement, ainsi que la récupération et les évaluations après une perte de résistance induite par la contraction. Par rapport aux souris WT, le tibia antérieur des souris mdx était plus épais, plus rigide et moins compressible. **Ces différences de génotype sont alignées sur la teneur en hydroxyproline, un marqueur de la fibrose.** La récupération post-déformation a été altérée chez les souris mdx sous contrainte de cisaillement, et la lésion induite par la contraction excentrique a encore augmenté la rigidité et la dissipation d'énergie dans le tibia antérieur des souris mdx. Cette plateforme rhéologique a maintenu l'intégrité in vivo du muscle tibia antérieur de souris et a montré de manière constante que les modules de stockage et de perte peuvent détecter de manière sensible l'impact néfaste de la déficience en dystrophine sur les propriétés viscoélastiques in vivo du muscle squelettique. Cette plateforme rhéologique, appelée profilage myomécanique, pourrait être un outil viable et sensible pour évaluer la qualité musculaire et le comportement mécanique du muscle squelettique lorsque les propriétés viscoélastiques sont affectées par la maladie.

Ce travail concerne [une Intégration du séquençage à lecture longue pour l'interprétation de la discordance phénotype-génotype dans la dystrophinopathie.](#) La biopsie musculaire a révélé un schéma dystrophique et une expression négative de la dystrophine-N et de la dystrophine-C. **L'analyse de l'ARNm de la dystrophine a permis d'identifier deux transcrits DMD hors-cadre, qui étaient différents de la délétion in-frame des exons DMD 50-51 et peuvent expliquer ce phénotype sévère.** Le séquençage à lecture longue a permis de découvrir une nouvelle variante de délétion (~97kb) dans le gène DMD, qui a produit les deux transcrits hors cadre par épissage aberrant. **Conclusion : Ce cas souligne la nécessité d'une stratégie d'analyse moléculaire par étapes pour l'interprétation** de la discordance phénotype-génotype dans la dystrophinopathie. Cette approche de diagnostic par étapes est essentielle pour caractériser avec précision les variants de la DMD, guider la prise en charge des patients et le conseil génétique.

Cette analyse donne [de nouvelles informations sur l'Histone désacétylases dans la dystrophie musculaire de Duchenne : un rôle dans le mécanisme de la maladie et une cible pour l'inhibition.](#) L'activité aberrante des histones désacétylases (HDAC) est un phénomène pathologique dans plusieurs maladies, dont la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Dans la DMD, la régulation à la hausse des HDAC est entraînée par le démontage du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC), qui, dans des conditions physiologiques normales, assure la stabilité mécanique des fibres musculaires et agit comme un hub de signalisation ancrant les protéines et les molécules de signalisation à leurs sites fonctionnels. Dans le muscle dystrophique, le démontage DAPC provoque la délocalisation des protéines de signalisation et, par conséquent, perturbe les voies de signalisation. Le déplacement des molécules de signalisation épigénétique conduit à l'activité incontrôlée des HDAC et à l'élimination excessive des groupes acétyle des protéines histoniques. Par conséquent, la chromatine devient étroitement liée, empêchant l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie musculaire. **Les conséquences pathologiques de l'activité accrue de HDAC s'étendent au-delà des fibres musculaires, affectant plusieurs types de cellules, se traduisant par un système immunitaire activé de manière chronique, favorisant la formation de tissus fibreux et adipeux et entravant la régénération musculaire.** Il est alors examiné ici les preuves actuelles impliquant les HDAC comme un facteur clé dans le

développement et la progression de la maladie de DMD. Il y est aussi décrit le mécanisme de suractivité de HDAC et les conséquences en aval qui contribuent à la pathogenèse de la maladie en perturbant la réparation et la régénération musculaires. Enfin, nous mettons en évidence les HDAC comme cibles d'inhibition, offrant une nouvelle stratégie thérapeutique pour contrer les multiples événements pathologiques de la DMD.

Cette nouvelle [investigation indique des données nouvelles sur L'ablation conditionnelle de Dmd dans les muscles et le cerveau provoque des effets profonds sur la fonction musculaire et le neurocomportement](#). La dystrophine est une protéine essentielle pour réguler la transmission de la force intracellulaire à la matrice extracellulaire (MEC) dans le muscle squelettique, mais joue également des rôles clés dans le neurocomportement et la fonction cognitive. Le gène Dmd de la souris est lié à l'X et possède plusieurs isoformes avec une expression tissulaire enrichie dans le muscle squelettique, le cœur et le cerveau. **La délétion constitutive et inductible de la dystrophine musculaire a entraîné une myopathie du muscle squelettique, une histopathologie dystrophique et des déficits fonctionnels par rapport à la souris mdx.** L'analyse transcriptomique des muscles Dmd mKO a révélé un dérèglement des voies ECM et cytokines. Les souris knockout de la dystrophine de Purkinje (Dmd : Pcp2 KO) présentaient des déficits neurocomportementaux dans l'approche sociale, la mémoire sociale et la mémoire spatiale. Ces études révèlent l'exigence essentielle de l'expression de la dystrophine dans le muscle squelettique et le cerveau pour une fonction physiologique et neurocomportementale normale.

On trouve dans cet article [de nouvelles Stratégies génétiques pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). À l'heure actuelle, il n'existe aucun remède contre la DMD, et les thérapies disponibles se concentrent principalement sur l'atténuation des symptômes plutôt que sur la correction du défaut génétique sous-jacent. Cependant, la restauration d'une version raccourcie de la dystrophine offre le potentiel de s'attaquer partiellement à la cause sous-jacente de la maladie. **Cette revue se concentre sur les promesses et les défis de diverses stratégies génétiques, telles que le saut d'exon, le remplacement de gènes et l'édition de gènes (par exemple, par CRISPR-Cas9) visant à restaurer ou à remplacer l'expression de la dystrophine ou à réguler l'utrophine, un analogue de la dystrophine qui est principalement exprimée au cours de la vie fœtale.** Enfin, de nouvelles approches pour les thérapies modulatrices sont envisagées. Bien qu'ils ne puissent pas s'attaquer à la cause de la DMD, ils offrent le potentiel d'atténuer les conséquences étendues de la carence en dystrophine. Bien que certaines de ces interventions aient démontré des résultats précliniques encourageants et un succès clinique à un stade précoce, il reste des défis à relever pour optimiser les méthodes d'administration, traiter les réponses immunitaires et assurer l'efficacité thérapeutique à long terme. La réalisation de ce dernier sera cruciale pour démontrer l'efficacité des stratégies de saut d'exon déjà enregistrées et de la thérapie génique avec la microdystrophine, ce qui est de la plus haute importance pour la validité du domaine.

Avec [cette investigation on accède à un Rapport de la table ronde multipartite sur le développement des médicaments de l'Organisation mondiale de Duchenne, axée sur les défis du développement clinique des thérapies](#). La maladie DMD est causée par des variants pathogènes qui abolissent la production de protéine dystrophine fonctionnelle. Il existe de



nombreuses approches thérapeutiques dans le développement clinique pour les patients atteints de DMD, mais jusqu'à présent, montrer des avantages cliniques dans les essais s'est avéré difficile. Le 6 mai 2025, l'Organisation mondiale de Duchenne a convoqué une table ronde multipartite sur le développement de médicaments pour discuter des aspects pertinents du développement de médicaments dans le domaine de la DMD : la conception des essais, l'impact des doses variables et du régime des glucocorticoïdes sur la trajectoire de la maladie, la thérapie génique et l'utilisation de preuves du monde réel. **Les points de discussion, les réalisations et les recommandations les plus importants sont résumés ici.** Comme les approches thérapeutiques actuelles pour les patients atteints de DMD visent à ralentir la progression de la maladie, il sera probablement difficile de mesurer les avantages. La conception de l'essai doit tenir compte du mécanisme d'action de l'approche thérapeutique, de l'effet thérapeutique attendu et de l'exposition aux glucocorticoïdes qui pourrait être considérée comme un facteur de stratification (régime et moment où les glucocorticoïdes ont été initiés). Pour la thérapie génique, il y a encore beaucoup d'incertitudes et, rétrospectivement, les essais n'ont pas tous été correctement conçus. À l'avenir, des données supplémentaires doivent être collectées pour évaluer l'effet thérapeutique et sa longévité. Enfin, les données du monde réel ne peuvent être utilisées que si elles sont en quantité et en qualité suffisantes. Cela nécessitera un alignement et une collaboration au niveau mondial.

Dans cette étude il [est question de la réparation du repliement défectueux de l'alpha-sarcoglycane est nécessaire pour promouvoir la prise de greffe de cellules myogéniques dans les modèles 3D de muscle artificiel de LGMDR3](#) La plupart des mutations de l'alpha-sarcoglycane (SGCA) sont erronées, conduisant à un alpha-sarcoglycan déficient en repliement qui est dégradé par le système ubiquitine-protéasome, déstabilisant le sarcolemme et provoquant une faiblesse musculaire progressive. Notamment, la restauration pharmacologique de la fonction de l'alpha-sarcoglycane à l'aide de correcteurs CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), tels que C17, peut sauver le complexe SG, améliorant la force musculaire dans un modèle murin LGMDR3. **Ici l'objectif initial était de générer des modèles 3D en forme de diaphragme de LGMDR3 en ensemençant des myoblastes dérivés de patients sur un échafaudage de diaphragme décellularisé, imitant ainsi l'environnement de la maladie et permettant le dépistage de médicaments au-delà des limites des cultures 2D.** Bien que les modèles ne se soient pas comportés comme prévu, le résultat inattendu nous a amenés à découvrir un rôle précédemment sous-estimé de l'alpha-sarcoglycane. Plus précisément, il fut ainsi constaté que l'alpha-sarcoglycane exprimé par des myoblastes immatures est crucial pour l'adhésion et la migration des cellules, des processus clés pour le développement musculaire, la régénération et la prise de greffe réussie dans une matrice extracellulaire décellularisée. Ces processus, compromis dans les cellules LGMDR3, peuvent être sauvés grâce aux correcteurs CFTR, ce qui renforce leur application thérapeutique potentielle dans LGMDR3.

Cette récente revue concerne [les Essais antisens et la thérapie génique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est sévère et la forme la plus fréquente de dystrophie musculaire dans l'enfance. **Il n'existe pas de remède pour cette maladie, mais plusieurs approches thérapeutiques approuvées visent à retarder la progression de la maladie.** Plusieurs essais cliniques en cours tentent de s'attaquer à la cause profonde de la maladie : oligonucléotides antisens sautants à l'exon (mutations spécifiques ciblant les ASO) et thérapie génique substitutive médiée par AAV.

Cette étude relate [l'alpha-Dystroglycane comme situé au carrefour ECM-Cell, indiquant des fonctions émergentes de son domaine N-terminal.](#) L'alpha dystroglycane appartient au complexe dystrophine-glycoprotéine, dont la structure globale a été récemment résolue, fournissant des informations fondamentales sur l'assemblage de ses différents composants protéiques, y compris le complexe dystroglycane. Cela incite les chercheurs à se lancer dans un « voyage de recueillement » opportun de nos études sur l'organisation du domaine des dystroglycanes, en nous concentrant principalement sur l'analyse ciblée de la mutagenèse du domaine N-terminal de l'alpha dystroglycane ( $\alpha$ -DGC) que a été réalisée au cours des 30 dernières années. **Le récit d'un tel voyage renforce également une notion cruciale dans la biochimie des protéines** : une seule substitution d'acides aminés peut conduire à une stabilité significativement améliorée de la protéine entière. La surstabilisation des protéines matricielles, et des protéines en général, a des répercussions positives sur l'étude de leurs propriétés structurelles et fonctionnelles, et constitue un outil crucial pour le développement d'applications biotechnologiques. Il est alors discuté ici des données nouvellement émergées sur une série de points non encore résolus concernant les caractéristiques biochimiques et le rôle biologique de l'alpha dystroglycane ainsi que l'utilisation biomédicale possible récemment émergée pour une variante stabilisée de ce domaine protéique dirigée vers un seul site.

Il est indiqué dans [cette étude l'existence d'autres thérapies innovantes pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) **Au cours des trois dernières décennies, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** Ces stratégies visent à corriger le défaut génétique primaire, à compenser les changements pathologiques secondaires résultant de la dystrophie musculaire, ou à stimuler la croissance et la régénération des muscles squelettiques pour surmonter la fonte musculaire. Cet article traite de trois concepts actuellement testés sur des patients atteints de DMD : les stratégies de restauration de la dystrophine, les agents pharmacologiques de prochaine génération et la thérapie cellulaire.

Dans cette analyse [on trouve une méthode de thérapie génique dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) En 2023, le delandistrogène moxeparvovec (Sarepta/Roche) a reçu une approbation accélérée de la Food and Drug Administration des États-Unis pour les patients pédiatriques ambulatoires, marquant la première autorisation réglementaire d'une thérapie génique pour la DMD. En revanche, le fordadistrogène movaparvovec (Pfizer) a montré des résultats encourageants en termes de biomarqueurs, mais a été associé à des événements indésirables graves d'origine immunologique, notamment des cas de microangiopathie thrombotique et des décès de patients dus à une insuffisance hépatique aiguë, conduisant finalement à l'arrêt du programme. **D'autres candidats expérimentaux, GNT0004 (Généthon), SGT-003 (Solid Biosciences) et RGX-202 (Regenxbio), incorporent des modèles de promoteurs distincts et des cassettes de microdystrophine et sont actuellement en phase d'évaluation précoce à intermédiaire.** Les questions clés comprennent l'immunogénicité contre les capsides AAV et les produits transgéniques, la durabilité de l'expression et la nécessité de redoser ou de stratégies combinatoires. La gestion de la thérapie génique soulève également des défis économiques et logistiques difficiles pour les systèmes de santé. Il est essentiel d'équilibrer l'accès rapide des patients à des thérapies susceptibles de modifier la maladie avec des normes scientifiques et réglementaires rigoureuses afin d'assurer un bénéfice sûr et durable pour les personnes atteintes de DMD.

Il est indiqué dans cette revue [une méthode de Prise en charge orthopédique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La thérapie glucocorticoïde à long terme peut prolonger la mobilité et l'espérance de vie, retarder le besoin de ventilation et réduire les taux de chirurgie de la scoliose. Les soins orthopédiques sont axés sur la prévention afin de préserver la fonction motrice et la santé osseuse et font appel à une équipe interdisciplinaire, à l'utilisation précoce d'orthèses et à la promotion d'une bonne posture. **Les déformations courantes comprennent le varus equinus, les rétractions du fléchisseur de la hanche, la scoliose et l'obliquité pelvienne.** La prise en charge de la scoliose implique une chirurgie de fusion postérieure étendue au bassin ou limitée à la vertèbre L5. L'évaluation préopératoire doit inclure l'évaluation du risque de décompensation de la flexion de la hanche après arthrodèse. Il semble maintenant y avoir un consensus croissant en faveur de la chirurgie des membres inférieurs seulement dans des cas exceptionnels. Ce changement est dû au succès limité de la chirurgie, avec une récurrence fréquente des rétractions musculaires et des avantages minimes attendus. La prise en charge des fractures implique un traitement par bisphosphonates après la fracture, la compression vertébrale et la fracture du membre inférieur étant les plus fréquentes.

Cette revue indique [de nouvelles informations sur la Génétique et la physiopathologie de la myopathie de Duchenne](#). La plupart des mutations sont des délétions intragéniques, et la règle du cadre de lecture prédit la gravité de la maladie : les mutations hors cadre abolissent la synthèse de la dystrophine, tandis que les délétions dans le cadre produisent des protéines partiellement fonctionnelles. La dystrophine ancre le cytosquelette au complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC), reliant les éléments contractiles à la matrice extracellulaire. La perte de dystrophine perturbe la stabilité du sarcolemme, entraînant un afflux de calcium, un dysfonctionnement mitochondrial, un stress oxydatif et une nécrose des myofibres. **S'ensuivent une inflammation, une fibrose et une infiltration graisseuse. La mauvaise localisation de l'oxyde nitrique synthase neuronal (nNOS) et la réduction du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) altèrent la vasorégulation et exacerbent les lésions ischémiques.** L'atteinte cérébrale résulte de la perte des isoformes de dystrophine Dp427, Dp140 et Dp71, qui régulent l'architecture de la membrane synaptique et gliale. La déficience de ces protéines contribue à une déficience cognitive par une perturbation de la signalisation GABAergique, une altération de la fonction neurovasculaire et un déséquilibre dans la transmission neuronale excitatrice-inhibitrice.

Dans ce travail il est question de [cibler le muscle squelettique dans la dystrophie musculaire de Duchenne : intégrer des approches in-silico et expérimentales à l'inhibition du SGLT2](#). Les inhibiteurs du Co-Transporteur-2 de Sodium-Glucose (SGLT2i) montrent des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires émergents. Il fut ainsi intégré des ensembles de données protéomiques et transcriptomiques en libre accès pour des analyses in silico, y compris l'expression génique différentielle (DE), l'analyse pondérée du réseau de co-expression génique (WGCNA) et l'enrichissement des voies pour identifier les voies dérégulées potentiellement réversibles par SGLT2i. La composition des cellules immunitaires a été estimée à l'aide de CIBERSORTx dans des ensembles de données humaines et murines. Les effets thérapeutiques ont été testés avec l'empagliflozine (EMPA) chez des souris mdx (30 mg/kg/jour pendant 4 semaines à partir de 12 semaines) et des rats DMDmdx (10 mg/kg/jour pendant 4 mois à partir de 5 mois), avec des témoins véhicules. La validation a utilisé la RT-qPCR, le test de résistance à l'adhérence et la coloration histologique de la fibrose. Les analyses ont mis en évidence une organisation matricielle extracellulaire dérégulée, la signalisation des cytokines et les réponses immunitaires. Quarante gènes se chevauchant ont été identifiés; les gènes de hub comprenaient COL3A1, COL5A2 et TGF- $\beta$ 1.

**L'EMPA a réduit l'expression de Tgfb1 chez les rats DMD et a considérablement diminué le dépôt de collagène dans le muscle squelettique.** Les tests fonctionnels ont montré une durée d'adhérence plus longue chez les souris traitées par EMPA. Le profilage immunitaire a révélé des changements dans les lymphocytes T et les macrophages, indiquant une immunomodulation. Les résultats étaient cohérents entre les espèces et les modalités de données analysées. Ces résultats démontrent que l'EMPA module la fibrose, l'inflammation et l'endurance musculaire dans les modèles de DMD. Ces données appuient la réaffectation du SGLT2i comme stratégie thérapeutique prometteuse pour la DMD.

Dans cet article [il est question du déficit en HDAC11 améliore le phénotype musculaire dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne en réduisant l'inflammation et la fibrose](#). À ce jour, il n'existe aucun remède contre la DMD et l'identification de nouvelles cibles moléculaires impliquées dans la progression de la maladie est nécessaire pour concevoir de nouvelles thérapies pour ralentir la progression de la DMD et prolonger la survie. Ici, nous montrons pour la première fois que la déficience génétique de HDAC11 dans un modèle murin de DMD a un impact positif sur le phénotype dystrophique en réduisant les dommages musculaires et la fibrose, ce qui entraîne une amélioration de la fonction musculaire. De plus, les muscles dystrophiques HDAC11-/- montrent une diminution de l'inflammation et des changements dans l'environnement inflammatoire qui affectent positivement la régénération. **Fait important, une réduction partielle des taux d'HDAC11 a également amélioré le phénotype dystrophique, et cet impact thérapeutique a également été observé chez des souris âgées.** Les FAP dystrophiques déficients en HDAC11 ont subi plus d'apoptose, limitant leur expansion, et ont produit moins de collagène. Les données de séquençage de l'ARN monocellulaire ont identifié des sous-populations distinctes de PAF, qui diffèrent entre les génotypes. Ces résultats sont en accord avec la réduction de l'inflammation observée chez les souris dKO et suggèrent des changements dans la plasticité des FAP. Dans l'ensemble, nos résultats montrent sans équivoque que la réduction totale ou partielle des taux d'HDAC11 améliore le phénotype dystrophique, à la fois histologiquement et fonctionnellement, chez les souris jeunes et âgées, donc HDAC11 pourrait être envisagé comme une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour améliorer la pathologie de la DMD.

Au cours de cette étude il est [question de l'entité SRSF2 qui est régulé à la hausse dans la dystrophie musculaire de Duchenne et altère l'autophagie myoblastique en épissant alternativement HUWE1](#). Ce travail visait à étudier l'effet du facteur d'épissage 2 riche en sérine et arginine (SRSF2) sur l'autophagie des myoblastes dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Des expressions protéiques de SRSF2 et HUWE1, et des expressions d'ARNm de SRSF2, d'isoforme HUWE1 1/2/3 (HUWE1-S1/S2/S3) ont été détectées chez des souris mdx (modèle DMD). Les plasmides de surexpression SRSF2, HUWE1-S1 et HUWE1-S2, et les siRNA SRSF2, HUWE1-S1 et HUWE1-S2 ont été transfectés dans des cellules C2C12 de myoblastes de souris seules ou en combinaison. SRSF2, HUWE1-S1 et HUWE1-S2, mais pas HUWE1-S3, ont été régulés à la hausse chez des souris mdx par rapport à des souris témoins. **Dans les myoblastes, SRSF2 a régulé positivement HUWE1-S1 et HUWE1-S2 mais a moins affecté HUWE1-S3.** L'immunoprécipitation de l'ARN a confirmé que la protéine SRSF2 se liait directement à HUWE1-S1 et HUWE1-S2, mais pas à HUWE1-S3. La surexpression de SRSF2 a réduit l'autophagie myoblastique reflétée par une expression inférieure de LC3B(II/I) et un flux autophagique, tandis que l'expression de p62 plus élevée ; cependant, le siRNA de SRSF2 a révélé des effets opposés. De plus, la surexpression de SRSF2 a diminué tandis que siRNA a augmenté l'autophagie dans les myoblastes déficients en dystrophine. La surexpression de HUWE1-S1 ou de siRNA n'a pas altéré l'autophagie ou atténué l'effet de SRSF2 sur l'autophagie dans les myoblastes. Notamment, le siRNA HUWE1-S2 a amélioré l'autophagie dans les myoblastes et atténué la déficience de

l'autophagie des myoblastes médiée par la surexpression de SRSF2 ; pendant ce temps, la surexpression de HUWE1-S2 a révélé des effets opposés. En conclusion, SRSF2 est régulé à la hausse dans le modèle murin DMD et altère l'autophagie des myoblastes grâce à l'épissage alternatif HUWE1.

Il apparaît selon ce travail que [la Transplantation cardiaque et un dispositif d'assistance ventriculaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne est possible : une nouvelle ère.](#) La maladie se caractérise par une faiblesse progressive du muscle squelettique, entraînant une perte de la mobilité et finalement une insuffisance respiratoire. Le muscle cardiaque est également impliqué, et la cardiomyopathie est une caractéristique importante de la DMD. La prise en charge des patients atteints de DMD a changé de manière importante au cours des 15 dernières années, avec l'utilisation de la thérapie stéroïdienne chronique combinée à un soutien respiratoire non invasif tel qu'une pression positive continue des voies respiratoires pour un usage à domicile. Plus récemment, des thérapies ciblant des mutations génétiques spécifiques de la DMD ont été approuvées, utilisant des oligonucléotides sautant des gènes, et de nombreuses autres thérapies innovantes sont évaluées dans des essais cliniques, y compris des gènes de mini-dystrophine délivrés par des vecteurs viraux. **Compte tenu de cette nouvelle ère dans les soins et les résultats, il convient de revoir le rôle des thérapies cardiaques avancées telles que les dispositifs d'assistance ventriculaire et la transplantation cardiaque dans les soins de cette population.** En septembre 2024, un groupe de professionnels de la santé ayant une expertise en DMD et en insuffisance cardiaque s'est réuni pour examiner ce sujet; l'opinion consensuelle de ce groupe (DMD Cardiac Care Consortium) est présentée dans ce manuscrit.

Dans cet article on trouve [des données multi-omiques du cachalot pygmée révèlent des adaptations de l'hypoxie chez les cétacés plongeurs en profondeur.](#) Ici, il a été étudié la base génétique de cette capacité en créant un assemblage de génome de novo pour le cachalot pygmée (*Kogia breviceps*) et en analysant de manière comparative les génomes de 12 espèces de cétacés, dont 2 autres cétacés plongeant en profondeur. Il fut ainsi également séquencé et comparé des données d'ARN monocentrique provenant du muscle et du cœur du spermatozoïde pygmée et de son parent terrestre *Bos taurus*. Il est alors constaté que les changements génétiques et cellulaires dans la voie HIF-1, la chaîne de transport des électrons, le catabolisme du glucose et des acides gras et la fréquence cardiaque peuvent contribuer à la tolérance à l'hypoxie chez les cétacés plongeurs profonds. **Les principales adaptations comprennent l'évolution rapide des gènes liés à la glycolyse (PYGM et ENO3), l'expression différentielle des gènes de la voie HIF-1 comme l'ARNT, et l'accélération des éléments non codants conservés dans des gènes tels que l'ATP5F1E (ATP synthase) et la DMD (dystrophine).** Il fut également constaté une augmentation des myocytes et des cardiomyocytes de type II dans le muscle et les tissus cardiaques du cachalot pygmée, ce qui peut soutenir le métabolisme énergétique et l'homéostasie lors de plongées profondes. **Conclusions :** Ces résultats suggèrent que les cétacés plongeurs ont des adaptations génétiques et cellulaires uniques pour faire face à l'hypoxie, offrant des informations sur la façon dont les mammifères gèrent les faibles niveaux d'oxygène au niveau cellulaire.



Cette étude concerne [une application de la multitechnique combinée pour la détection et le diagnostic prénatal des familles atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Parmi les 142 sujets testés, 73 cas de délétions/duplications importantes et 15 cas de petits variants du gène DMD ont été détectés. Les zones sensibles pour les variants étaient les exons 45 à 55. Au total, 41 types de variants ont été identifiés, dont 3 n'avaient pas été signalés auparavant. Dans 19 familles avec des patients suspectés, 7 délétions exoniques, 2 duplications exoniques et 3 petits variants ont été identifiés. Le diagnostic prénatal a été effectué sur 48 fœtus de 46 familles, révélant 16 fœtus masculins affectés (dont 12 avec des variants de délétion, 2 avec des variants de duplication et 2 avec de petits variants). Sept femmes porteuses ont été identifiées parmi les 16 fœtus femelles (dont 6 avec délétions et 1 avec duplication). **Parmi les couples ayant un fœtus atteint, 16 avaient choisi d'interrompre la grossesse, tandis que les parents de 32 fœtus avaient choisi de poursuivre la grossesse.** Dans les familles ayant reçu un diagnostic prénatal, 53 (79,1 %) femmes enceintes et les membres de leur famille portaient des mutations du gène DMD. **Conclusion :** La stratégie de détection combinée du MLPA, de la qPCR et du NGS peut englober de grandes délétions/duplications et de petites variantes du gène DMD, fournissant un diagnostic prénatal rapide et précis aux familles touchées par la DMD. En conjonction avec le conseil génétique, cela peut réduire efficacement le risque de produire une progéniture affectée, ce qui est crucial pour la prévention et le contrôle de cette maladie.

Il apparaît selon cette analyse [l'existence de différences liées à l'âge dans les fonctions exécutives chaudes et froides chez les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : changements individuels longitudinaux et comparaisons par groupe d'âge au cours de l'enfance et de l'adolescence. Cette étude a examiné les différences liées à l'âge dans les fonctions exécutives (EF) chaudes (affectives-motivationnelles) et froides (cognitives) chez les garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) au cours de l'enfance et de l'adolescence. Dans une conception transversale, 70 garçons atteints de DMD âgés de 5, 8, 11 et 14 ans ont effectué des évaluations de l'EF fondées sur le rendement, accompagnées de cotes d'EF déclarées par les parents. Des données longitudinales ont également été recueillies auprès d'un sous-échantillon de 13 garçons sur une période de trois ans, avec des évaluations répétées aux intervalles d'âge de 5-8, 8-11 et 11-14 ans. À l'âge de 5 ans, aucune altération significative de la FE n'a été observée. À l'âge de 8 ans, cependant, des déficits importants dans les tâches d'EF chaude sont apparus, suivis par des déficiences dans l'EF froide à l'âge de 11 ans. **Le rendement de l'EF à froid a indiqué un retard de développement plutôt qu'un déclin, comme en témoignent les données fondées sur les logits.** Les analyses longitudinales utilisant l'indice de variation fiable ont révélé des modèles de développement hétérogènes. Les résultats suggèrent que les garçons atteints de DMD présentent un développement perturbé de l'EF, avec une déficience croissante jusqu'à la moitié de l'enfance et une tendance positive potentielle de 11 à 14 ans. Ces résultats soulignent l'importance de surveiller la FE dans une tranche d'âge plus large de cette population.

On trouve dans cette investigation [une revue sur La dystrophie musculaire de Becker BMD\) est causée par une mutation nonsense de la dystrophine dans la famille originale de Becker et Kiener](#). La dystrophie musculaire de Becker, BMD (#300,324) a été décrite pour la première

fois par Becker et Kiener en 1955 et plus tard reconnue comme une forme allélique cliniquement plus douce de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Dans les biopsies musculaires, la BMD est caractérisée par l'expression résiduelle de la protéine dystrophine, ce qui entraîne une fonction apparemment partielle. Les mutations sous-jacentes à la BMD appartiennent à l'extrémité plus douce du large spectre des mutations de la dystrophine. Cela fut l'occasion d'étudier la mutation chez une descendance récente de la famille originale de Becker et Kiener et avons identifié une seule substitution d'acides aminés dans l'exon 3 du gène de la dystrophine : c.136G>T, p.(Asp46Tyr), une mutation faux-sens qui a déjà été décrite dans une autre famille de BMD d'Italie.

Dans cette étude il [est question de la  \$\beta\$ -Hydroxy- \$\beta\$ -methylbutyrate \(HMB\) qui améliore la fonction musculaire et mitochondriale à contraction rapide, l'histopathologie et la signalisation mTORC1 chez la souris dystrophique mdx](#) ce qui a été montré pour moduler le renouvellement des protéines et la fonction mitochondriale, qui sont tous deux dérégulés dans la DMD. Par conséquent, cette étude a examiné l'effet d'une supplémentation de 3 semaines en HMB (0,75 mg/g/jour par l'intermédiaire de l'eau potable), à partir de l'âge de 3 semaines chez les souris mdx. Les souris mdx traitées par HMB ont montré une force de préhension et une impulsion de maintien du corps entier augmentées, par rapport aux témoins mdx. Le traitement par HMB a également augmenté la masse musculaire normalisée du muscle extenseur rapide digitorum longus (EDL), ce qui a coïncidé avec une augmentation de la taille moyenne des fibres et une amélioration de la production de force absolue/spécifique in vitro. **De plus, les muscles EDL traités par HMB ont montré une activité accrue de la succinate déshydrogénase du complexe mitochondrial II, ainsi que des marqueurs de signalisation mTORC1 régulés à la hausse (phosphorylation p70S6K1 et 4EBP1), suggérant une synthèse protéique accrue.** Enfin, les fibres musculaires isolées de souris mdx traitées à l'HMB ont montré une amélioration de l'efficacité mitochondriale associée à une augmentation de la respiration maximale, de la capacité respiratoire de réserve et de la synthèse d'ATP. Cette étude est la première à montrer des améliorations induites par l'HMB sur les mesures in vitro et in vivo de la production de force musculaire squelettique mdx qui sont couplées à une fonction mitochondriale améliorée, suggérant que l'HMB pourrait être une option de traitement viable pour la DMD.

Cette article porte sur [une identification des myokines associées à la réponse pathologique au stress dans le modèle murin mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette analyse a démontré que la dystrophinopathie musculaire squelettique est associée à une expression accrue de nombreuses protéines dans le muscle squelettique mdx intact et le liquide extracellulaire par rapport aux souris saines. Une brève contention par scruff a révélé des protéines candidates avec une abondance différentielle dans le liquide extracellulaire mdx. **Plus précisément, il a été démontré que la modification de la sécrétion de follistatine-like 1 et d'adiponectine en réponse au stress de gommage dépendait de la dystrophinopathie musculaire squelettique.** Les divers rôles de signalisation de follistatin-like 1 dans le système cardiovasculaire, musculo-squelettique et nerveux l'impliquent comme un candidat myokine particulièrement intrigant régulant la réponse au stress mdx. Conclusions : Cette étude actuelle fournit des informations sur le profil de sécrétion du muscle squelettique dans

le mdx à la suite d'un stimulus stressant et fournit de nouvelles pistes pour élucider le mécanisme par lequel le muscle squelettique mdx orchestre la signalisation du stress inter-organe.

Il s'agit dans ce travail [d'un sauvetage comportemental inefficace malgré une restauration partielle de la Dp427 cérébrale par saut de l'exon 51 médié par AAV9-U7 chez des souris mdx52](#). Pour améliorer la restauration de la Dp427 et induire un effet thérapeutique durable, nous avons utilisé une approche vectorisée utilisant un vecteur à petit ARN nucléaire AAV-U7 pour délivrer des séquences antisens au cerveau des souris mdx52. Il fut ainsi évalué deux sérotypes AAV connus pour leur efficacité de transduction cérébrale (AAV9 et RH10) et deux voies d'administration, les injections intracistérales magna et intracérébroventriculaires (ICV), afin de maximiser le ciblage cérébral. **Sur la base des données d'expression GFP, il fut sélectionné la capside AAV9 et une voie de livraison ICV bilatérale.** En utilisant cette approche, nous avons démontré que l'administration par ICV d'AAV9-U7-Ex51M induisait le saut de l'exon 51 et restaurait l'expression de Dp427 dans le cerveau de souris mdx52 adultes, bien qu'avec une variabilité significative entre les individus. Alors que quelques souris ont montré des niveaux d'expression élevés de Dp427, la restauration moyenne a été limitée à environ 6%-12%. En conclusion, l'induction du saut d'exon dans le cerveau de souris mdx52 adultes par l'approche AAV9-U7 vectorisée s'est révélée moins efficace que le traitement synthétique ASO et n'a pas amélioré le comportement émotionnel des souris mdx52.

Dans cet article il va être investi [une inhibition de HuR/ELAVL-1 qui semble atténuer la progression fibrotique chez les souris Mdx présentant une cardiomyopathie dilatée](#). Les dysfonctionnements au sein de ce complexe, couplés à une infiltration accrue de cellules immunitaires inflammatoires, contribuent à l'apparition de la cardiomyopathie dilatée (DCM). Cette affection cardiaque, caractérisée par une nécrose et une fibrose, altère considérablement la fonction ventriculaire gauche. Malgré les différentes approches thérapeutiques, les effets fiables sur ces mécanismes pathogènes restent insaisissables. **Les protéines de liaison à l'ARN jouent un rôle central dans la modulation des voies souvent dérégulées en pathologie cardiaque.** Notamment, HuR, qui est régulé à la hausse dans les régions cardiaques fibrotiques et module l'activation du système immunitaire inné, émerge comme une cible prometteuse. Il fut ainsi étudié l'expression de HuR dans les tissus cardiaques du modèle murin mdx de DMD et évalué l'impact de son inhibition sur la progression du DCM. Ces résultats révèlent que l'HuR est en effet régulée à la hausse chez les souris mdx, et que son inhibition conduit à une atténuation de la fibrose cardiaque et à une amélioration de la fonction cardiaque. Ces résultats précliniques soulignent le potentiel de cibler HuR pour une intervention thérapeutique visant à atténuer les changements pathologiques associés au DCM, ce qui justifie une exploration plus approfondie pour le développement de traitements efficaces.

On observe selon cette [étude une amélioration du comportement chez la souris mdx23 dystrophique suite à des injections répétées d'oligonucléotides antisens](#). La déficience intellectuelle et les complications neurocomportementales, y compris le trouble du spectre de

l'autisme, les troubles déficitaires de l'attention et l'anxiété, se produisent cumulativement chez 33% à 43% des patients en raison d'une déficience en isoformes multiples de dystrophine produites dans le cerveau. Des travaux antérieurs ont également identifié des anomalies comportementales dans le modèle murin mdx23 de la DMD. Dans ce travail, nous avons cartographié l'expression des différentes isoformes de dystrophine dans différentes zones du cerveau de souris. Ensuite, Il fut ainsi déterminé les phénotypes comportementaux qui différencient le mieux mdx23 (dépourvu de l'isoforme Dp427) et les souris sauvages. **Enfin, il fut alors étudié la réponse à l'injection intracisternale de magna (ICM) d'oligonucléotides antisens phosphorodiamidate morpholino oligomère (PMO) sautant l'exon, ce qui induit le saut de l'exon 23 et restaure le cadre de lecture sur ces phénotypes.** L'administration de PMO a conduit à une restauration faible et détectable de la protéine dystrophine et du saut d'exon DMD dans différentes régions du cerveau. Les souris mâles mdx23 traitées ont montré un sauvetage petit mais significatif de leur réponse accrue à la peur. En conclusion il apparaît que l'administration de PMO par ICM conduit à de faibles niveaux de restauration de la dystrophine, mais ces niveaux sont suffisants pour induire un phénotype comportemental modeste chez les souris mdx23.

Cette analyse porte sur [la Dystrophie musculaire de Duchenne en Ossétie du Nord-Alanie](#) : **étude épidémiologique, questions diagnostiques et perspectives de traitement.** La prévalence de la maladie était de 1:3912 chez les garçons nouveau-nés (IC à 95 % : 1:2584-1:6242), ce qui est légèrement plus élevé que dans d'autres régions de la Fédération de Russie (RF) et la plupart des pays du monde. Le spectre des variants génétiques de la DMD dans l'ARNO s'aligne sur les tendances mondiales, mais révèle des différences de fréquences par rapport aux données RF. La fréquence des délétions exoniques dans le gène DMD varie de 65,0 à 70,0 % (60 % dans l'ARNO vs <50 % dans la RF) dans le monde, pour les duplications de 9,0 à 11,0 % dans le monde (16 % dans l'ARNO) et pour les variants non-sens de 9,7 à 26,5 % dans le monde (20 % dans l'ARNO). Douze patients (41,0 %) dans l'ARNO se sont qualifiés pour le traitement, et Translarna a été prescrit dans la plupart des cas. **Dans la cohorte d'enfants, une fille a été identifiée avec la DMD classique, confirmée par des études génétiques.** Différentes limites de l'étude ont été entravées par la petite taille de la cohorte, les résidences éloignées des patients et la mauvaise observance thérapeutique de nos patients. **Conclusions** : L'hétérogénéité du spectre de mutation entre différentes populations souligne l'influence du contexte ethnique. Par conséquent, cette étude souligne l'importance des études spécifiques à la population pour améliorer les soins de la DMD.

Cette revue résume [les connaissances actuelles sur la complexité de la transcription et du traitement de la dystrophine : implications du déséquilibre du transcrit sur les stratégies de ciblage des gènes de la dystrophine](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie mortelle, entraînant généralement la mort entre 20 et 40 ans, et actuellement, il n'existe aucun remède efficace. La DMD est causée par des mutations, le plus souvent de grandes délétions, dans le gène DMD, l'un des plus grands gènes du génome humain. Ce gène présente également une caractéristique distinctive connue sous le nom de déséquilibre du transcrit, qui se réfère à l'expression déséquilibrée du transcrit le long de sa longueur, l'extrémité 5' étant plus abondamment exprimée que l'extrémité 3'. Bien que le déséquilibre de la transcription ait été décrit pour la première fois en 1995, il demeure un phénomène mal compris, avec de nombreuses questions sans réponse. **Cette revue souligne la nécessité d'une étude plus approfondie sur le déséquilibre des transcriptions, qui n'a pas encore reçu suffisamment d'attention de la communauté scientifique ou des sponsors impliqués**

**dans la recherche translationnelle sur la DMD.** Comprendre et traiter ce phénomène est essentiel non seulement pour affiner les thérapies oligonucléotidiques antisens (AON) et améliorer leur efficacité thérapeutique, mais aussi pour développer des stratégies innovantes qui améliorent le ciblage du transcrit DMD et la livraison musculaire.

Selon cette étude il existe [une Valeur diagnostique de l'immunomarquage dystrophine pour le diagnostic histopathologique des tumeurs du muscle lisse utérin.](#) Les tumeurs du muscle lisse utérin sont un groupe hétérogène de néoplasmes mésenchymateux avec des défis diagnostiques et des caractéristiques histopathologiques qui se chevauchent. Récemment, l'évaluation moléculaire ou immunohistochimique de la dystrophine dans le diagnostic des tumeurs mésenchymateuses avec différenciation musculaire a attiré l'attention. Dans cette étude rétrospective, l'expression immunohistochimique de la dystrophine a été examinée dans 105 cas de néoplasmes du muscle lisse utérin, dont 71 cas de léiomyome (LM) et ses variants, 6 cas de tumeur du muscle lisse à potentiel malin incertain (STUMP), et 28 cas de léiomyosarcome (LMS). **Après une analyse approfondie, l'expression de la dystrophine était positive dans 83,3 % des cas STUMP et 96,7 % des cas de léiomyome.** En revanche, seuls 8 cas de SML (28,6 %) ont exprimé une dystrophine. Une différence significative dans l'expression de la dystrophine a été notée entre STUMP et LMS, ainsi que LMS et LM et ses variants. Le score H médian dans la ML était significativement plus élevé que dans les variants du léiomyome, le STUMP et la ML. En conclusion, l'expression de dystrophine peut être utile pour distinguer LM utérin, variants LM, et STUMP de LMS.

Dans cet article il est question [de l'inflammation dans un modèle sévère de cardiomyopathie dystrophique contient une forte proportion de lymphocytes T qui contribuent à l'apparition de la pathologie.](#) L'environnement inflammatoire dans le muscle squelettique dystrophique est bien étudié, mais on sait peu de choses sur l'inflammation dans la cardiomyopathie DMD en raison du manque de modèles animaux adéquats. Il a été récemment développé le modèle souris Fiona/dko, déficient à la fois en dystrophine et en utrophine, mais contenant un muscle squelettique spécifique exprimant le transgène de l'utrophine permettant la progression de la cardiomyopathie dystrophique. Ce modèle Fiona/dko est le premier modèle de cardiomyopathie DMD à progresser de manière reproductible vers une réduction de la fonction contractile cardiaque de 9 mois. Dans cette étude, il fut ainsi comparé la composition des cellules immunitaires entre les souris Fiona/dko et leurs congénères plus doux qui développent une pathologie cardiaque, mais ne démontrent pas de dysfonctionnement cardiaque complet. L'analyse par cytométrie de flux a révélé que les lymphocytes T constituent une proportion significative de la population de cellules immunitaires dans les cœurs dystrophiques, contrairement à la signature principalement myéloïde connue dans les muscles squelettiques dystrophiques. L'infiltration des lymphocytes T précède le développement d'une fibrose cardiaque et d'un dysfonctionnement chez les souris Fiona/dko. Le séquençage de l'ARN de cœurs entiers après un dysfonctionnement cardiaque montre une expression accrue de 68 gènes liés à la signalisation des lymphocytes T chez Fiona/dko par rapport à leurs congénères plus légers. **De plus, la déplétion des lymphocytes T CD3+ circulants avec un anticorps neutralisant améliore la pathologie précoce dans les cœurs Fiona/dko.** Ensemble, ces données suggèrent un rôle pour les lymphocytes T dans l'initiation et la persistance de la cardiomyopathie dystrophique. Ces résultats mettent en évidence l'environnement inflammatoire distinct dans le cœur dystrophique et fournissent de nouvelles informations sur la cardiomyopathie DMD, ouvrant la voie au développement futur de thérapies anti-inflammatoires ciblées.



Cette récente revue porte sur [les tendances actuelles en recherche et thérapie sur la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Modélisation cardiaque 3D**. Les traitements actuels ne parviennent pas à prévenir les mauvais pronostics, et bien que les thérapies approuvées par la FDA semblent prometteuses pour cibler la restauration de la dystrophine, y compris les approches basées sur l'ARN et la thérapie génique de la microdystrophine, les preuves cliniques à l'appui de leur efficacité restent limitées. Des défis importants persistent, en particulier pour atteindre un ciblage cardiaque efficace, assurer la sécurité à long terme et développer des traitements évolutifs. Des thérapies alternatives abordant la physiopathologie musculaire et cardiaque sont explorées parallèlement à des approches basées sur la dystrophine. Le traitement de la DMD se concentre de plus en plus sur le ciblage cardiaque avec des stratégies d'accouplement optimisées spécifiques au cœur. Les cellules souches pluripotentes induites par l'homme (CSPH) permettent la modélisation de la DMD, en reliant la physiopathologie et les phénotypes cliniques. Les cardiomyocytes dérivés de hiPSC (hiPSC-CMs) spécifiques aux patients atteints de DMD servent de modèles in vitro pour les mécanismes de la maladie et le traitement, avec des modèles cardiaques 3D, soit auto-organisés (sphéroïdes) ou moulés, se développant sur les hiPSC-CMs pour refléter les interactions cellulaires et l'architecture du tissu myocardique. Les méthodes avancées comme les feuilles de cellules 2D, les patches et les modèles cardiaques humains 3D conçus montrent le potentiel d'améliorer la prise de greffe cellulaire et la récupération fonctionnelle dans les cœurs blessés, mais leur application thérapeutique directe dans la DMD reste spéculative en raison de la perte de masse musculaire importante; la complexité des interactions cardiaques et musculaires squelettiques; et les défis non résolus liés à l'intégration cellulaire, la maturation et la fonction à long terme. **Compte tenu de l'état prématuré des thérapies cellulaires dans cette maladie complexe, les efforts actuels de traitement de la DMD se concentrent sur des approches génétiques.** Les progrès dépendront probablement de la combinaison de stratégies de restauration de la dystrophine avec des thérapies ciblant les mécanismes de la maladie et améliorant l'accouplement cardiaque.

Il est question ici [de la technique du Knock-out des isoformes spécifiques du gène DMD dans la lignée hESC parentale SA001 en utilisant CRISPR/Cas9](#). Le gène DMD, qui code pour la protéine dystrophine, est impliqué dans un groupe de maladies connues sous le nom de dystrophinopathies, qui comprend la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La DMD est un trouble musculaire progressif et mortel affectant principalement les garçons qui résulte de la perte de fonction de la dystrophine isoforme DP427 plus longue dans les muscles squelettiques. **Les dystrophinopathies sont également associées à des troubles neurocognitifs et neurodéveloppementaux mal compris.** Pour étudier le rôle des isoformes de dystrophine dans le développement neuronal, il fut ainsi spécifiquement initié la perturbation perturbé de trois isoformes de dystrophine exprimées dans le cerveau, à savoir DP427, DP140 et DP71, dans la lignée de cellules souches embryonnaires humaines mâles SA001 en utilisant le système CRISPR/Cas9.