

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 deflazacort 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 deflazacort 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 deflazacort 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 postnataux 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 β (TGF- β), 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- β (TPMO) qui, utilisé de manière aiguë, a réduit l'activité et la signalisation du TGF- β 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-déficient 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. Le 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 [réaliser une thérapie 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 téτανique, 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 γ -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, $p < 0,01$; α -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, $p < 0,05$; α -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 β ($p < 0,05$) et TNF- α ($p < 0,05$) 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- β 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- β 2 dans des conditions hyperoxiques. Il est important de noter que le HIF-1 α était plus efficace que le HIF-2 α pour favoriser l'expression de l'intégrine β 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 α est une cible thérapeutique plus appropriée que le HIF-2 α 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- α 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 α 7 β 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^{-/-} 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- α 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⁺ 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^{βetageo} 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 β -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 xeboparvovec 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'artéméthér (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 β -dystroglycane (β -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 β -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 cardiaque¹. Dans les modèles d'IM chez la souris et le porc, l'activation de YAP dans les cardiomyocytes (CM) stimule la réparation régénérative^{2,3}. **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 Ca²⁺ 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 hémizygote c.2281delG a converti un motif A₄GA₅ en A₉, 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 (A₁₀) 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 nanodomains 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 corrélative ; 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-sarcoglycane 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 (α -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- β 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 capsid 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'accouchement 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'accouchement 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.

Ce nouvel article traite de [l'hyperactivité, des comportements compulsifs et de la diminution de la flexibilité dans les modèles murins de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cependant,

la base génétique d'autres phénotypes sous-jacents aux déficits cognitifs et aux troubles neuropsychiatriques, tels que les dysfonctions exécutives et les troubles de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), n'est toujours pas claire. Dans cette étude, il est caractérisé comportementalement deux modèles murins (mdx5Cv, mdx52) dépourvus de dystrophines cérébrales, Dp427 ou Dp427 et Dp140 respectivement, qui ensemble correspondent à environ 90% des profils de mutation des patients atteints de DMD. Il fut alors inclus de nouveaux paradigmes permettant une collecte automatisée et à haut débit de données comportementales auprès de groupes sociaux de souris dans des conditions de soins à domicile. **Il est ainsi montré que les deux modèles présentent une activité exploratoire circadienne inchangée dans de telles conditions, à l'opposé de l'inhibition motrice exprimée dans les tests comportementaux autonomes.** En revanche, les deux modèles ont développé de manière variable des comportements d'hyperactivité, impulsifs et persévérants, déclenchés par des changements soudains de l'état de la tâche tels que l'augmentation des délais d'attente pour accéder aux récompenses, avec un impact modéré sur la réduction des délais. Le déficit cumulé en Dp427 et Dp140 a entraîné une réduction de la mémoire d'extinction de la peur et une altération de la flexibilité comportementale lors de l'inversion de la règle de stratégie d'apprentissage dans une tâche de mémoire de travail. Ces résultats sont pertinents pour le diagnostic de comorbidité du TDAH dans les principaux profils de mutation de la DMD; ils mettent également en évidence une contribution spécifique de la carence en Dp140 à l'inflexibilité comportementale inadaptée, et fournissent de nouvelles mesures de résultats spécifiques au génotype pour sonder les traitements ciblant le cerveau dans les futures études précliniques.

Ce travail fait le bilan des résultats [à deux ans après le traitement par Delandistrogène Moxeparvovec chez des patients ambulatoires atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : essai de phase 3 EMBARK](#). À 2 ans, les patients EMBARK ont montré un bénéfice statistiquement significatif par rapport à la cohorte EC dans les résultats pronostiques fonctionnels pour retarder la perte de la mobilité (NSAA, Time to Rise, 10-m Walk/Run), démontrant une stabilisation soutenue ou un ralentissement de la progression de la maladie. L'expression de la micro-dystrophine delandistrogène moxeparvovec et la localisation sarcolemmale ont été maintenues pendant 64 semaines. **Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé entre la semaine 52 et la semaine 104.** Entre l'inclusion et la semaine 104, il n'y a eu aucun décès lié au traitement, aucun arrêt de l'étude en raison d'événements indésirables ou d'événements indésirables cliniquement significatifs médiés par le complément. **Conclusions :** À 2 ans, une stabilisation ou un ralentissement de la progression de la DMD a été observé chez les patients ambulatoires de sexe masculin atteints de DMD âgés de 4 à < 8 ans recevant du delandistrogène moxeparvovec versus une cohorte appariée de la CE. L'innocuité était conforme aux données d'EMBARK à un an et gérable avec une surveillance appropriée.

Cette récente analyse permet [de comprendre les complications de la cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne : des voies moléculaires à la gestion de la maladie](#). Des recherches récentes ont fait progresser la compréhension de la cardiomyopathie dilatée dans la DMD. Les progrès comprennent la thérapie génique, le saut d'exon et les interventions ciblant la dysfonction mitochondriale, le déséquilibre calcique et la fibrose, qui montrent tous des résultats précliniques prometteurs. Les approches de soins

multidisciplinaires ont prolongé la survie et amélioré la qualité de vie. **Discussion :** La carence en dystrophine entraîne l'inflammation, le stress oxydatif et le remodelage myocardique dans la cardiomyopathie DMD. Bien que la prise en charge de soutien soit efficace pour retarder la progression, l'accès aux thérapies avancées est incohérent et les traitements curatifs restent insaisissables. **Conclusion :** La prise en charge à long terme bénéficie d'un diagnostic précoce et de soins coordonnés impliquant la neurologie, la cardiologie, la pneumologie et la réadaptation. La poursuite de la recherche sur les interventions moléculaires ciblées est prometteuse pour améliorer les résultats de la cardiomyopathie associée à la DMD.

Il est question dans cette investigation de [la livraison de muscle cardiaque et squelettique de produits biothérapeutiques avec un peptide de ciblage de substance épicaudique de vaisseau sanguin](#). Ici, nous avons identifié un peptide de déplacement musculaire (BV2) contre la substance épicaudique des vaisseaux sanguins (BVES) par affichage des phages. La BV2 présente une forte affinité de liaison au BVES et est internalisée principalement par endocytose médiée par les cavéoles. Plus important encore, BV2 permet une administration efficace de l'oligomère morpholino phosphorodiamidate (PMO) de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), de la protéine mCherry et des exosomes au muscle squelettique et au cœur in vivo. La protéine BV2-mCherry et le peptide anti-myostatine BV2-E31R ont été efficacement délivrés aux couches musculaires lorsque des micro-aiguilles chargées de ces biothérapies ont été implantées sur les membres postérieurs des souris. **La masse musculaire et la taille des myofibres ont également augmenté de manière significative chez les souris atteintes d'atrophie musculaire greffées avec des micro-aiguilles BV2-E31R.** De plus, une restauration significativement améliorée de la protéine de la dystrophine a été obtenue dans les muscles périphériques et cardiaques des souris mdx et dystrophine/utrophine à double knockout déficientes en dystrophine lorsque les exosomes ont été modifiés simultanément avec BV2 et PMO. Ces résultats mettent en évidence la puissance de la BV2 dans l'administration ciblée de divers produits biothérapeutiques aux muscles et au cœur, fournissant ainsi un outil efficace pour la DMD et d'autres troubles musculaires et cardiaques.

Avec ce travail il est question d' [un nouveau modèle de rat déficient en dystrophine reflétant le saut d'exon chez les patients présentant des délétions de l'exon 45 DMD](#). Ici, il fut ainsi généré un nouveau modèle de rat avec une délétion de l'exon 45 en utilisant CRISPR/Cas9. Le rat <« PH_0 »> récapitule les principales caractéristiques de la DMD, y compris la dégénérescence progressive des muscles squelettiques, les troubles de la fonction musculaire et cardiaque et les déficits cognitifs. Les analyses transcriptomiques ont révélé des modèles d'expression génique compatibles avec une carence en dystrophine. **Dans le muscle squelettique, il est alors observé une transition des réponses précoces au stress et à la régénération vers l'inflammation chronique, la fibrose et le dysfonctionnement métabolique. Les profils cardiaques ont également progressé à partir des réponses inflammatoires précoces au remodelage fibrotique et à la déficience métabolique.** Notamment, les rats DmdD45 ont présenté un phénotype plus doux que les autres modèles de rats DMD. Cette atténuation est probablement due à un saut d'exon spontané, en particulier l'exon 44, qui restaure partiellement le cadre de lecture et augmente les fibres révertantes dystrophine-positives avec l'âge. La dérégulation des gènes liés aux épisséosomes suggère un mécanisme potentiel pour ce saut d'exon. Dans l'ensemble, ce modèle fournit des

informations précieuses sur la variabilité phénotypique et les stratégies thérapeutiques de saut d'exon.

Cette nouvelle étude révèle un [Décès en thérapie génique de la dystrophie musculaire de Duchenne et d'autres maladies : mécanismes sous-jacents et stratégies d'atténuation](#). La thérapie génique à base de virus adéno-associés (AAV) est prometteuse pour restaurer la dystrophine manquante et améliorer la qualité de vie. De nombreux essais cliniques ont été menés ou sont en cours. **Malgré des données précliniques convaincantes, le plein potentiel de la thérapie génique AAV reste à établir chez les patients atteints de DMD.** Fait important, l'administration intraveineuse de doses élevées d'AAV a entraîné des hospitalisations et plusieurs décès chez des patients atteints de DMD et d'autres maladies héréditaires en raison de réponses immunitaires innées et adaptatives aux vecteurs. Bien que les issues fatales soient rares, une analyse critique de ces cas peut fournir des informations pour affiner la thérapie génique AAV systémique pour la DMD et d'autres maladies héréditaires. Ici, figure un examen précis sur les résultats cliniques du décès signalé et des cas connexes dans la thérapie génique AAV pour la DMD et d'autres maladies. Il est ainsi également évalué les mécanismes sous-jacents et discutons des stratégies d'atténuation et des orientations futures.

On va trouver avec cet article [de nouvelles stratégies thérapeutiques émergentes dans la dystrophie musculaire : une revue actualisée sur la pathogenèse et les avancées thérapeutiques](#). Les troubles musculaires tels que les myopathies myofibrillaires et la dystrophie musculaire de Duchenne impliquent des mutations dans les protéines clés du cytosquelette et conduisent à une dégénérescence musculaire progressive. Pourtant, la caractérisation mécanique des cellules musculaires affectées s'est appuyée principalement sur des modèles immatures ou non humains. Ici, il a été introduit une plateforme in vitro humaine basée sur des myoblastes immortalisés dérivés de patients différenciés en myotubes sur des substrats nanogrooved, qui favorisent l'alignement et la maturation organotypique. En utilisant l'immunomarquage et la microscopie à force atomique (AFM), nous montrons que les myotubes mutés par la desmine et la dystrophine présentent des phénotypes morphologiques et mécaniques distincts par rapport aux myotubes de type sauvage. **Il fut alors développé un pipeline de rigidité AFM pour quantifier la rigidité du corps cellulaire à travers des myotubes d'épaisseur variable.** Les myotubes mutés par la desmine et la dystrophine sont plus rigides que les témoins, les mutants de la desmine présentant également une désorganisation cytosquelettique. Un essai de fatigue dynamique (indentations d'AFM cycliques au fil du temps) a révélé une rigidification altérée et une fatigue mécanique plus rapide chez les mutants de desmine, tandis que les mutants de dystrophine préservaient la résilience. Cet ensemble de résultats établit un système reproductible et pertinent pour l'homme pour sonder la mécanique musculaire dans la maladie, offrant un modèle intermédiaire unique entre les lignées immortalisées conventionnelles et les tissus complexes dérivés de l'iPSC, et permettant de futures applications de dépistage quantitatif et translationnel.

Cette nouvelle analyse présente [un profilage morpho-mécanique dépendant du génotype de myotubes humains dérivés de patients sur des substrats nanorainurés](#). Pourtant, la

caractérisation mécanique des cellules musculaires affectées s'est appuyée principalement sur des modèles immatures ou non humains. Ici, il a été introduit une plateforme in vitro humaine basée sur des myoblastes immortalisés dérivés de patients différenciés en myotubes sur des substrats nanogrooved, qui favorisent l'alignement et la maturation organotypique. En utilisant l'immunomarquage et la microscopie à force atomique (AFM), il fut ainsi montré que les myotubes mutés par la desmine et la dystrophine présentent des phénotypes morphologiques et mécaniques distincts par rapport aux myotubes de type sauvage. Il est alors développé un pipeline de rigidité AFM pour quantifier la rigidité du corps cellulaire à travers des myotubes d'épaisseur variable. Les myotubes mutés par la desmine et la dystrophine sont plus rigides que les témoins, les mutants de la desmine présentant également une désorganisation cytosquelettique. **Un essai de fatigue dynamique (indentations d'AFM cycliques au fil du temps) a révélé une rigidification altérée et une fatigue mécanique plus rapide chez les mutants de desmine, tandis que les mutants de dystrophine préservaient la résilience.** Cet ensemble de résultats établit un système reproductible et pertinent pour l'homme pour sonder la mécanique musculaire dans la maladie, offrant un modèle intermédiaire unique entre les lignées immortalisées conventionnelles et les tissus complexes dérivés de l'iPSC, et permettant de futures applications de dépistage quantitatif et translationnel.

Selon cette étude il existe [de multiples modes d'AFM révèlent des propriétés mécaniques distinctes pour la dystrophine et l'utrophine qui ne se manifestent pas par de petits fragments.](#) On suppose que la dystrophine agit comme un amortisseur moléculaire qui limite les dommages à la membrane myofibreuse lors d'un déploiement réversible lors de l'étirement et de la contraction musculaires. Ici, il est ainsi rapporté la caractérisation mécanique de molécules uniques de dystrophine pleine longueur (Dys) en utilisant deux modes opérationnels de microscopie à force atomique; vitesse constante et force constante ainsi que des simulations de Monte Carlo. **De plus, il fut alors comparé Dys avec de grands fragments codant pour le N-terminus par la répétition de spectrine 10 (DysN-R10), l'isoforme C-terminale rétinienne de la dystrophine (Dp260) et l'utrophine pleine longueur (Utr).** Ces données complètes révèlent que Dys, DysN-R10 et Dp260, montrent tous un comportement de dépliage uniforme et fragile, tandis que Utr montre un dépliage plus complexe dominé par un comportement de ressort de rigidification. Ces comportements mécaniques fondamentalement différents in vitro suggèrent des fonctions in vivo différentes pour Dys et Utr avec des implications pour l'efficacité potentielle de la régulation Utr pour remplacer le déficit en Dys dans la DMD.

Dans ce travail on trouve [des informations sur le muscle qui rencontre les lysosomes : stratégies émergentes dans la dystrophie musculaire.](#) Bien que les traitements par microdystrophine mDMD virale adéno-associée (AAV) aient progressé sur le plan clinique, leurs avantages restent partiels, ce qui souligne la nécessité d'identifier les défauts cellulaires secondaires qui limitent l'efficacité thérapeutique. Dans notre étude récente, il fut démontré que la dysfonction lysosomale est une caractéristique conservée, intrinsèque et persistante de la pathologie de la DMD. En utilisant des muscles dystrophiques de souris, de chien et d'homme, nous montrons une perméabilisation marquée de la membrane lysosomale (LMP), une acidification altérée, une protéolyse défectueuse et une réparation inefficace de la membrane, toutes des caractéristiques de l'intégrité lysosomale compromise. L'accumulation de cholestérol dans les myofibres dystrophiques exacerbe encore ces défauts, liant la dérégulation lipidique aux lésions lysosomales et à la dégénérescence musculaire accélérée. Il est ainsi démontré que l'altération de la macroautophagie/autophagie dans la DMD provient en partie d'une réduction de la fusion autophagosome-lysosome, recadrant l'échec de

l'autophagie comme une conséquence en aval des lésions lysosomales mDMD la thérapie génique ne corrige que partiellement ces anomalies et ne rétablit pas complètement la stabilité lysosomale. En revanche, la combinaison de mDMD avec le tréhalose disaccharidique activant les lysosomes produit des avantages synergiques, améliorant la force musculaire, l'architecture et les signatures moléculaires au-delà de l'un ou l'autre traitement seul. Ces résultats positionnent la dysfonction lysosomale comme un facteur central de la physiopathologie de la DMD et soutiennent des stratégies thérapeutiques qui associent restauration génique et amélioration lysosomale.

Cette nouvelle étude présente [une stratégies thérapeutiques émergentes dans la dystrophie musculaire : une revue actualisée sur la pathogenèse et les avancées thérapeutiques.](#) La dystrophie musculaire (DM) comprend une classe de conditions génétiques caractérisées par la dégénérescence progressive et la faiblesse du muscle squelettique. Les étiologies génétiques diffèrent entre les principales dystrophies musculaires : la dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est liée à l'expansion répétée de la CTG dans la DMPK alors que la DM2 est liée à l'expansion répétée de la CCTG dans la CNBP; la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale (FSHD1) est liée à la contraction de la répétition D4Z4 pour provoquer une expression inappropriée de DUX4 alors que la FSHD2 est liée à des mutations dans le modificateur de chromatine SMCHD1 qui dépriment l'expression de DUX4. **Malgré les progrès dans les recherches sur les mécanismes moléculaires, les traitements efficaces de la DM restent limités.** Cette revue vise à développer la pathogenèse de chaque type de DM, y compris les mutations génétiques sous-jacentes, le dysfonctionnement cellulaire et la dérégulation des voies. Il fut également mené des recherches approfondies sur diverses percées dans les stratégies de traitement, y compris les thérapies de remplacement des protéines, les cellules souches, le saut d'exon, la thérapie génique et les médicaments récemment découverts pour la DM. En outre, cette étude se concentre sur l'amélioration basée sur l'intelligence artificielle (IA) dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement de la DM. La découverte de composés basée sur l'IA a fourni de nouvelles modalités de traitement qui présentent un potentiel pour la gestion des affections de MD.

Avec cette étude on obtient [des informations nouvelles sur l'expression hétérogène du glycane O-mannosyl liant la laminine sur l'alpha-dystroglycane \(a-DG\) dans la lignée cellulaire du cancer du pancréas MIA PaCa-2 et corrélation avec les propriétés cellulaires.](#) La perturbation de la synthèse du glycane liant la laminine sur a-DG est liée aux dystrophies musculaires. En outre, la perte de ce glycane est fréquemment observée dans de nombreux cancers, y compris l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC= pancreatic ductal adenocarcinoma), en corrélation avec un mauvais pronostic. Cependant, l'importance de ce glycane dans la pathologie du cancer reste incertaine. **Cette étude visait à clarifier la signification biologique de l'O-mannosyl glycane liant la laminine sur a-DG dans les cellules PDAC.** Étant donné qu'une lignée de cellules cancéreuses dérivées d'une tumeur est constituée de cellules ayant des caractéristiques diverses, nous avons d'abord obtenu plusieurs clones dérivés d'une seule cellule en utilisant MIA PaCa-2, une lignée cellulaire PDAC indifférenciée couramment utilisée, et nous avons constaté que le niveau de modification du glycane lié à la laminine sur a-DG diffère entre les différents clones. Le niveau de modification du glycane était bien corrélé avec le niveau d'expression de l'ARNm de LARGE1, l'enzyme qui synthétise la structure de liaison de la laminine sur le glycane. Nous avons analysé plusieurs propriétés des cellules PDAC, telles que la morphologie cellulaire, la prolifération et les capacités de migration/invasion, et examiné leur corrélation avec la

modification du glycanes. Nous avons constaté qu'un niveau élevé de modification de l'O-mannosyl glycanes lié à la laminine sur a-DG était corrélé à la morphologie cellulaire allongée, à la capacité d'invasion élevée et à la faible activité de blebbing membranaire, et vice versa. De plus, la manipulation de la synthèse du glycanes O-mannosyle liant la laminine a confirmé que ce glycanes contribuait partiellement à ces propriétés. Dans l'ensemble, cette étude fournit des informations précieuses sur les rôles du glycanes liant la laminine sur a-DG dans le PDAC.

Il s'agit ici dans cette analyse [d'une reclassification des duplications du gène DMD intragénique par cartographie optique du génome résout les incertitudes et améliore la prise en charge clinique](#). Le nombre de copies pathogènes et les variantes de séquence dans le gène de la dystrophine (DMD) provoquent des dystrophinopathies liées à l'X. Prédire les conséquences cliniques des duplications intragéniques de DMD est difficile car leur impact fonctionnel dépend de l'emplacement physique du matériel dupliqué, qui ne peut pas être déterminé par des tests conventionnels. **La cartographie optique du génome est une méthode d'analyse des variantes structurales qui permet d'identifier à la fois la quantité et l'emplacement des segments réarrangés.** Il est ainsi rapporté trois patients de sexe masculin présentant des duplications intragéniques de DMD dont la signification a été révisée en utilisant la cartographie optique clinique du génome. Deux ont été insérés à l'extérieur du gène DMD et reclassés comme probablement bénins. Le troisième était situé en tandem avec la séquence originale et reclassé comme pathogène. Ces cas soulignent l'importance d'évaluer la localisation génomique des duplications de DMD, en particulier lorsque le phénotype du patient ne correspond pas à sa classification génotypique, et mettent en évidence les implications pour la prise en charge clinique et le conseil génétique.

Dans ce travail il est question [de concevoir le système MmeFz2-wARN pour une édition efficace du génome grâce à un cadre informatique-expérimental intégré](#). Les protéines eucaryotes de Fanzor sont des nucléases compactes, programmables guidées par l'ARN, avec un potentiel substantiel pour l'édition du génome, bien que leur efficacité dans les cellules de mammifères reste sous-optimale. Nous présentons ici une stratégie d'ingénierie combinatoire pour optimiser un système Fanzor représentatif, MmeFz2- wARN. La refonte rationnelle alimentée par AlphaFold3 a produit un échafaudage wARN minimisé qui est 30% plus petit tout en maintenant un rendement allant jusqu'à 82,2%. L'ingénierie protéique synergique guidée par la structure et augmentée par l'IA a généré deux variants, enMmeFz2 et evoMmeFz2, qui ont montré une augmentation moyenne d'environ 32 fois de l'activité dans 38 loci génomiques. **De plus, la fusion du domaine de liaison à l'ADN non spécifique HMG-D a encore amélioré les performances d'édition (enMmeFz2-HMG-D et evoMmeFz2-HMG-D).** Notamment, evoMmeFz2-HMG-D a démontré une activité robuste d'édition du génome in vivo, permettant la restauration de la dystrophine dans des modèles murins humanisés de dystrophie musculaire de Duchenne masculine via l'administration d'un seul virus adéno-associé (AAV). Cette étude établit Fanzor2 comme une plate-forme d'édition de gènes pour l'ingénierie du génome et les applications thérapeutiques, et souligne la puissance de l'ingénierie guidée par l'IA pour accélérer le développement d'éditeurs de génome tout en réduisant la charge expérimentale.

Cet article concerne [le sauvetage de la Dystrophine dans le cerveau pour DMD](#). En résumé, le travail fournit des informations importantes à la fois sur la promesse et les limites du saut d'exon médié par AAV9-U7 pour la restauration de la dystrophine du SNC. **Ces résultats renforcent le besoin de stratégies de livraison du SNC de prochaine génération, que ce soit par une conception améliorée de la capsid, des outils d'épissage améliorés ou des**

plateformes de modulation génique alternatives, pour atteindre des niveaux uniformes et fonctionnellement significatifs d'expression de la dystrophine. Relever ces défis sera essentiel pour développer des solutions thérapeutiques complètes pour la DMD qui ciblent à la fois la pathologie musculaire et les composantes neurologiques de la maladie.

Cet intéressant travail concerne [les mécanismes indépendants du domaine associé amélioré transcriptionne \(Transcriptional Enhanced Associated Domain =TEAD\) de la fonction YAP dans la rentrée du cycle cellulaire des cardiomyocytes.](#) Les cœurs de mammifères adultes présentent une capacité de régénération limitée en raison du renouvellement restreint des cardiomyocytes. Des études récentes révèlent que les cœurs de mammifères présentent un potentiel régénératif transitoire dans un court laps de temps après la naissance, suggérant un mécanisme de régulation qui empêche les cœurs adultes d'initier une réponse régénérative aux lésions cardiaques. **Ici, Il fut découvert qu'une forme active de YAP, appelée YAP6SA, qui n'est pas inhibée par la voie de signalisation Hippo et n'interagit pas avec les TEAD, induit une rentrée du cycle cellulaire des cardiomyocytes.** De plus, YAP6SA interagit avec la protéine d'échafaudage MPDZ pour réguler les Rho GTPases et favoriser la progression du cycle cellulaire dans les cardiomyocytes (CM). Fait important, la surexpression de YAP6SA est bien tolérée dans les cœurs de mammifères. Ces résultats fournissent de nouvelles informations sur la fonction YAP dans les cardiomyocytes.

Selon ce travail il est indiqué [l'existence d'une évaluation des anomalies de repolarisation par ECG à 12 dérivations et d'une surveillance Holter ECG sur 24 heures chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les patients atteints de DMD présentaient des fréquences cardiaques au repos significativement plus élevées. L'intervalle Tp-e était similaire entre les groupes, tandis que l'intervalle QT était significativement plus court dans le groupe de patients, l'intervalle QTc n'a montré aucune différence significative entre les groupes. Le rapport Tp-e/QT était plus élevé dans le groupe de patients ; les rapports Tp-e/QTc n'ont montré aucune différence. **L'intervalle QTc a été significativement prolongé dans le groupe DMD non ambulatoire.** Les valeurs de MTWA ne différaient pas significativement entre les groupes. En raison de la taille limitée de l'échantillon et de l'absence de valeurs de référence pédiatriques établies, les résultats de l'étude MTWA doivent être considérés comme non concluants. Conclusion : **En conclusion, cette étude révèle des altérations subtiles de la repolarisation chez les patients atteints de DMD, notamment une fréquence cardiaque au repos élevée et une tendance vers un rapport Tp-e/QT accru.** Bien que ces résultats n'établissent pas encore un phénotype arythmique définitif, ils suggèrent la présence de changements électrophysiologiques précoces qui pourraient justifier une évaluation cardiaque longitudinale. Des études de suivi prospectives sont essentielles pour déterminer la signification pronostique de ces paramètres et leur relation avec les résultats arythmiques cliniques dans la population pédiatrique atteinte de DMD.

On trouve avec cette [étude de nouvelles informations sur les promesses et les pièges de la thérapie génique par AAV pour la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'absence de dystrophine fonctionnelle entraîne une déstabilisation du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DAPC), des lésions sarcolémiques et une dégénérescence progressive des fibres musculaires. Les stratégies thérapeutiques actuelles se concentrent sur la restauration de l'expression de la dystrophine en utilisant des approches d'édition du génome. Les vecteurs du

virus adéno-associé (AAV) représentent la principale plateforme d'administration en raison de leur fort tropisme pour le tissu musculaire, de leur faible immunogénicité et de leur capacité à atteindre une expression transgénique à long terme. **Cependant, la capacité d'emballage limitée de l'AAV (~4,7 kb) nécessite l'utilisation de transgènes tronqués de mini- et micro-dystrophine ainsi que de systèmes compacts d'édition du génome (SaCas9, NmeCas9, Cas12f, TIGR-Tas, et autres).** Les principaux défis comprennent les réponses immunitaires contre la capsid virale et les produits transgéniques, ainsi que l'incapacité à effectuer des administrations répétées. De plus, la durée d'expression est limitée par la nature épisomale des génomes AAV et leur perte lors de la régénération des fibres musculaires. Malgré des progrès substantiels, des questions non résolues concernant la sécurité, l'immunogénicité et la stabilité de la correction génétique demeurent, définissant les orientations clés pour la recherche future dans la thérapie de DMD.

Cette investigation montre plus [particulièrement l'inhibition de la myostatine avec *Lactobacillus casei* administré par voie orale exprimant une protéine de myostatine humaine modifiée](#) : **avantages fonctionnels et potentiel translationnel dans la dystrophie musculaire de Duchenne avancée.** Le BLS-M22 a induit une réponse systémique robuste en anticorps anti-myostatine et réduit significativement les taux sériques de créatine kinase, indiquant une atténuation des lésions musculaires. Les souris traitées ont montré une meilleure endurance dans les performances du rotarod. Cependant, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le poids corporel, la section transversale des fibres musculaires ou la fibrose, ce qui reflète la capacité de régénération limitée à un stade avancé de la maladie. Conclusion : **Cette étude démontre que l'inhibition de la myostatine par *L. casei* administré par voie orale exprimant une protéine de myostatine humaine modifiée confère des avantages fonctionnels même dans la DMD avancée, tout en mettant en évidence ses limites thérapeutiques sans restauration concomitante de la dystrophine.** En tant que plate-forme rentable, non invasive et immunologiquement distincte, ce système possède un potentiel translationnel non seulement pour la DMD, mais aussi pour des applications plus larges dans la sarcopénie et les troubles métaboliques.

Cette analyse porte sur la [Recherche de pointe et les nouvelles perspectives pharmacologiques concernant l'atteinte rénale dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **une revue narrative. Les données disponibles indiquent une association étroite entre la dysfonction cardiaque et rénale, en particulier chez les patients atteints de DMD à un stade avancé.** La revue explore les mécanismes sous-jacents potentiels de l'insuffisance rénale, y compris la déficience intrinsèque en dystrophine dans le rein, les effets secondaires des complications cardiovasculaires et l'impact néphrotoxique des traitements médicamenteux, mettant en évidence la fonction rénale comme un déterminant actif du risque clinique. **Conclusions : Alors que la surveillance de la fonction cardiaque est déjà une pierre angulaire des soins multidisciplinaires pour cette maladie multisystémique, une évaluation systématique de la fonction rénale devrait également être mise en œuvre, avec des implications pour la prise en charge clinique et l'innocuité des médicaments.** De plus, le risque de néphrotoxicité induite par les médicaments mérite une attention particulière tant dans la prise en charge clinique que dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la DMD.

Il est question dans cette [analyse de la Génétique statistique des mutations génétiques de la DMD dans une cohorte kazakhe](#) : **validation des variants MLPA/NGS et modélisation génotype-phénotype**. Les délétions multi-exoniques étaient la classe de mutation prédominante, avec une concentration marquée dans le point chaud canonique couvrant les exons 44-55. Des délétions récurrentes affectant les exons 46-50 et 45-50 sont apparues chez plusieurs patients non apparentés. NGS a confirmé des variants sévères de tronquage des protéines, y compris p. Lys1049* et p. Ser861Ilefs*7. **La sévérité phénotypique suivait une hiérarchie cohérente : les délétions associées aux points chauds et les variants tronqués précoces montraient la perte la plus précoce de la déambulation, tandis que les variants au site d'épissage et les duplications montraient les évolutions les plus bénignes**. Les taux de CPK étaient corrélés avec l'étendue de l'atteinte génomique, bien que des élévations extrêmes ne prédisaient pas systématiquement un déclin fonctionnel précoce. Les modèles de régression ont identifié la localisation des points chauds et l'effet hors-cadre comme prédicteurs indépendants de la perte de la déambulation. **Conclusions : Cette étude fournit la première caractérisation statistiquement modélisée des mutations du gène DMD au Kazakhstan**. Bien que le paysage des mutations reflète largement les tendances mondiales, une variabilité notable de la gravité clinique suggère la présence de modificateurs spécifiques à la population. L'intégration du diagnostic moléculaire complet aux approches statistiques et génétiques améliore la précision pronostique et soutient le développement de stratégies thérapeutiques ciblées sur les mutations en Asie centrale.

Cet article concerne [le Cerveau comme important dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **sites de mutation de la DMD et leur association avec des comorbidités neurologiques par altération des isoformes**. 264 patients atteints de DMD/DMO répondaient aux critères d'inclusion. 22 variantes n'ont jamais été décrites auparavant. Une prévalence élevée de comorbidités neuropsychiatriques a été identifiée dans la cohorte avec des valeurs plus élevées chez les patients présentant des mutations distales. Le nombre de comorbidités a augmenté avec le nombre d'isoformes de dystrophine cérébrale qui devraient être perdues. **Une comparaison fonctionnelle versus structurelle a révélé que les variants 5'UTR de la Dp140 pourraient ne pas affecter l'expression des protéines**. L'épilepsie et la déficience intellectuelle (DI) ont montré une association significative dans cette cohorte. Le phénotype neuropsychiatrique variait considérablement chez les patients présentant des variantes identiques, même entre frères et sœurs. **Conclusions : Il s'agit de l'une des plus grandes cohortes européennes pour laquelle toutes ces comorbidités ont été étudiées en association avec le site de mutation du gène DMD et de la première étude de ce type réalisée sur la population DMD/BMD d'Europe de l'Est**. Le groupe a analysé, pour la première fois, les variants Dp140 5'UTR par rapport à tous les phénotypes neuropsychiatriques et a montré que l'épilepsie et l'ID sont fortement associées chez les patients atteints de DMD/BMD.

Cette étude présente [de nouvelles évaluations neuromusculaires et neuromécaniques des performances respiratoires dans le modèle murin mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne à travers l'histoire naturelle de la maladie](#). La souris mdx, dépourvue de dystrophine, est le modèle préclinique de DMD le plus largement utilisé, mais la trajectoire de dysfonction respiratoire dans ce modèle reste incomplètement définie. Nous avons évalué la pulsion respiratoire neurale (DNR), l'efficacité neuromécanique (EMN), l'indice de tension-temps (ITT), la vitesse de pulsion inspiratoire et les paramètres du spectre de fréquence électromyographique (EMG) dans le diaphragme, les muscles externes intercostaux et parasternaux à travers l'histoire naturelle de la maladie (âgés de 1 à 16 mois). Malgré des réductions précoces et persistantes de l'activité EMG et des paramètres du spectre de

fréquence chez les souris mdx, la DNR et le ITT dans les muscles respiratoires étaient largement équivalents aux contrôles. Le EMN a été paradoxalement augmenté chez les souris mdx, reflétant probablement le recrutement compensatoire des muscles accessoires plutôt que l'amélioration de l'efficacité contractile des principaux muscles inspiratoires de la respiration. **L'aire sous la courbe pression-temps pendant l'occlusion trachéale prolongée a été réduite chez les souris mdx à l'âge de 1 mois, mais était équivalente aux valeurs de type sauvage à tous les autres âges, démontrant une compensation robuste même dans la maladie avancée.** Aucune différence significative dans le rapport cyclique inspiratoire, l'effort musculaire respiratoire ou l'ITT n'a été observée entre les groupes. Nous concluons que les évaluations de la morbidité respiratoire intégrative chez les souris mdx devraient se concentrer sur les animaux âgés de ≥ 16 mois ou sur des modèles alternatifs avec progression accélérée de la maladie. Nos résultats soulignent le besoin de modèles translationnels raffinés et soulignent l'importance d'intégrer des indices EMG pour la détection précoce et la surveillance des troubles respiratoires dans la DMD.

Ce nouvel article présente une [stratégie pour améliorer l'angiogenèse et améliorer l'efficacité du saut d'exon à base d'ASO pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les thérapies à base d'oligonucléotides antisens (ASO) visent à restaurer le cadre de lecture ouvert et à produire une protéine dystrophine tronquée mais fonctionnelle. Bien que plusieurs ASO soient approuvés aux États-Unis et au Japon via des procédures d'approbation accélérées, la restauration de la dystrophine dans les biopsies de patients reste faible, soulignant la nécessité d'améliorer la puissance des ASO. Une limitation majeure est la mauvaise biodistribution de l'ASO dans le muscle squelettique, influencée à la fois par la chimie de l'ASO et les caractéristiques pathologiques du tissu dystrophique. Chez les patients atteints de DMD et les souris mdx, des anomalies microvasculaires et une angiogenèse altérée limitent probablement l'administration d'ASO. **Ici, il fut émis l'hypothèse que l'amélioration de la vascularisation musculaire pourrait améliorer la biodistribution de l'ASO et les résultats thérapeutiques.** Des souris Mdx ont été traitées par un traitement pro-angiogénique avant l'administration d'ASO ciblant l'exon 23 du pré-ARNm de la dystrophine. La stimulation angiogénique a augmenté la densité capillaire et amélioré la délivrance d'ASO aux muscles (3,8 fois), le saut d'exon (1,8 fois) et l'expression de dystrophine (1,5 fois) par rapport à ASO seul. Ces améliorations moléculaires ont été associées à une augmentation de la taille des myofibres, à une plus grande surface transversale moyenne et à une diminution des taux sériques de myoméline, sans signes de toxicité. Cette étude apporte la preuve de concept que la promotion de l'angiogenèse peut améliorer la puissance des traitements à base d'ASO, offrant une stratégie complémentaire pour améliorer les résultats thérapeutiques dans la DMD.

Dans cet article il est décrit comment [une régulation géométrique de la différenciation myogénique et ostéogénique existe pour des substrats de polystyrène de microgéométrie](#). Les progrès de la technologie de microfabrication ont permis un contrôle précis de la géométrie de surface, qui influence fortement le comportement cellulaire, y compris l'adhésion, l'alignement et la différenciation. Cependant, les études précédentes ont utilisé divers matériaux de substrat et conditions de fabrication, ce qui rend difficile d'évaluer rigoureusement les effets géométriques purs des microstructures. Par conséquent, les variations des propriétés physico-chimiques et mécaniques, telles que la chimie de surface et la rigidité, ont déconcerté l'interprétation des effets spécifiques à la géométrie. Afin de clarifier l'influence de la microgéométrie sur le comportement cellulaire, en particulier la

différenciation cellulaire, des substrats de polystyrène à bandes et à mailles ont été utilisés pour étudier systématiquement la relation entre la géométrie de surface et le comportement cellulaire. **Des cellules souches mésenchymateuses humaines (CSMh) et des myoblastes C2C12 ont été ensemencés sur les substrats, et leur morphologie d'adhésion et leur alignement ont été observés en utilisant la coloration calcéine-AM.** La différenciation ostéogénique et myogénique a ensuite été induite, et l'expression des marqueurs de différenciation a été analysée par immunomarquage et RT-qPCR. Dans les CSMh, la différenciation ostéogénique a été favorisée dans les géométries qui facilitaient le contact intercellulaire, alors qu'elle a été supprimée dans les géométries très confinées, telles que les rayures et les mailles avec des hauteurs d'arête plus élevées. Dans les myoblastes C2C12, une nette amélioration de la différenciation myogénique a été observée sur des substrats striés, où les cellules présentaient des morphologies allongées alignées avec les sillons, accompagnées d'une expression élevée de myogénine et de dystrophine. Ces résultats indiquent que les effets favorisant la différenciation ou supprimeurs de différenciation de la microgéométrie sont dépendants du type cellulaire et sont régis par l'alignement cellulaire, les interactions intercellulaires et la morphologie d'adhésion. Les résultats de cette étude pourraient contribuer à la conception rationnelle d'échafaudages régénératifs de nouvelle génération et mettre en évidence les applications potentielles des substrats microgéométriques dans les plateformes de criblage de médicaments.

Il est rapporté dans cette étude comment [l'existence d'un impact de la glycosylation agit sur les ensembles conformationnels de \$\beta\$ -, \$\delta\$ - et \$\gamma\$ Sarcoglycans.](#) La glycosylation est une modification post-traductionnelle essentielle qui influence le repliement, la stabilité et les interactions des protéines, avec des implications directes pour la pathogenèse de la dystrophie musculaire et les thérapies géniques émergentes. Les sarcoglycans (SG), les sous-unités β -, δ -, γ - et α - du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC), contiennent des sites de glycosylation N-liés essentiels, et des mutations qui perturbent l'attachement du glycan, déstabilisent le complexe et provoquent une dystrophie musculaire des ceintures. Cependant, les conséquences structurales de la glycosylation des SG restent mal définies en raison de l'absence de structures expérimentales complexes de sarcoglycans. **Ici, il fut utilisé la modélisation d'homologie, les prédictions AlphaFold et les simulations de dynamique moléculaire des allatomes pour sonder la façon dont les glycanes liés à N remodelent les ensembles conformationnels des monomères β -, δ - et γ -SG et du cœur de l'hétérotrimère β - δ - γ .** Il est ainsi trouvé que la glycosylation augmente la flexibilité et l'hétérogénéité conformationnelle dans les monomères isolés mais renforce une architecture compacte et stabilisée dans l'hétérotrimère. Les analyses de cartes de contact et de clustering montrent que les glycanes redistribuent les interactions locales de résidus tout en préservant l'organisation globale des trimères, suggérant un rôle dépendant du contexte dans la déstabilisation des monomères tout en renforçant la stabilité complexe. Ces résultats fournissent les premiers renseignements atomistiques sur la façon dont la glycosylation prépare les sarcoglycans à l'assemblage et peuvent expliquer pourquoi les mutations aux sites de glycosylation perturbent l'intégrité complexe et entraînent des phénotypes de dystrophie musculaire.

On observe selon [cette étude des progrès récents dans la synthèse de \$\alpha\$ -dystroglycan O-mannose glycans.](#) La protéine baptisée α -Dystroglycane (α -DG) est une composante importante du domaine extracellulaire du complexe dystrophine, avec des modifications O-mannosylation étendues et diverses, qui peuvent largement participer à divers processus

physiologiques et pathologiques. **En particulier, les glycanes O-mannose M1, M2 et M3 du cœur, qui sont des modifications post-traductionnelles de α -DG, jouent un rôle essentiel dans le développement musculaire et cérébral.** Cependant, l'élucidation de leurs mécanismes précis a été entravée par l'hétérogénéité structurelle inhérente, créant une demande urgente de méthodes efficaces pour obtenir des glycanes homogènes. Malgré leur complexité structurelle, d'énormes progrès ont été réalisés ces dernières années dans la synthèse des glycanes O-mannose et des glycopeptides. En comparant systématiquement les stratégies et les méthodologies de synthèse, cette revue met en évidence les progrès récents dans la synthèse chimique, enzymatique et chimioenzymatique des trois principaux types de glycanes O-mannose du α -DG. En outre, les principaux défis de synthèse, y compris la glycosylation stéréosélective, la fonctionnalisation spécifique au site et l'évolutivité, sont discutés. Enfin, les limites actuelles et les perspectives futures de la synthèse des glycanes O-mannose sont décrites, dans le but d'inspirer davantage d'innovation méthodologique et d'applications biologiques.

Ce travail montre un [consensus d'experts chinois sur le diagnostic et le traitement de la dystrophie musculaire de Becker \(BMD\)](#). La présentation clinique de la BMD englobe quatre sous-types cliniques : faiblesse musculaire des ceintures, myopathie des quadriceps, syndrome isolé de crampes-douleurs et hypercréatine kinase-émie asymptomatique. Les patients peuvent également présenter une atteinte cardiopulmonaire, des problèmes neuropsychologiques, des contractures articulaires et des déformations de la colonne vertébrale. Le diagnostic repose principalement sur des tests génétiques et/ou des biopsies musculaires. Le traitement et la prise en charge de la BMD nécessitent des interventions complètes et multidisciplinaires impliquant des spécialistes en neurologie, cardiologie, médecine respiratoire, médecine de réadaptation, orthopédie, gastro-entérologie, anesthésiologie, nutrition clinique, psychologie et génétique médicale. **Cette approche coordonnée vise à préserver la fonction motrice, la fonction osseuse/articulaire, la fonction cardiopulmonaire et la fonction digestive des patients, tout en maintenant un bon état nutritionnel et un bien-être psychologique.** Pour normaliser le diagnostic, le traitement et la prise en charge de la BMD en Chine, un comité mixte composé d'experts multidisciplinaires de la branche des maladies rares de l'Association médicale chinoise et de la branche des maladies rares de l'Association médicale de Beijing a été créé. Ce comité a formulé le consensus d'experts chinois sur le diagnostic et le traitement de la DMO, avec pour principaux objectifs d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire le fardeau de la maladie.

On va trouver [ici une revue concernant une Histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Becker](#) (BMD): **revue systématique de la littérature.** Sur 4948 résumés examinés, 121 publications ont été incluses. Parmi 36 études de population générale sur la BMD, à partir de 41ans (indicateur du risque à vie), 93,6% des patients présentaient une faiblesse musculaire ; 69,4% une atteinte cardiaque; 55,6% une scoliose; 47,4% une perte de la marche; et 33,3% des troubles respiratoires. Une diminution ou un dysfonctionnement cognitif a été rapporté chez 41% des patients, tous âges confondus. Parmi les patients ayant atteint des étapes clés de la maladie (79 études), l'âge moyen (écart-type) au début des symptômes était de 12,5 ans (9,7); la faiblesse musculaire, de 19,9 ans (11,7); la scoliose, de 24,9 ans (3,1); l'atteinte cardiaque, de 31,9 ans (13,4); la perte de la marche, de 33,3 ans (13,5); la détresse respiratoire, de 35,7 ans (12,2); et le décès, de 55,6 ans (19,4). La disponibilité des données variait de trois à 1079 patients par critère d'évaluation. Conclusions : **Cette revue systématique met en évidence la variabilité de la présentation clinique de la maladie dans la BMD.** La stratification des populations atteintes de BMD en groupes phénotypiques,

basée sur l'ensemble des manifestations cliniques, pourrait permettre de mieux appréhender la progression de la maladie et d'améliorer la comparabilité entre les études.

Dans cette étude on trouve [des informations sur le rythme circadien du complexe associé à la dystrophine dans le cerveau et l'organisme](#). Le complexe associé à la dystrophine (DAC) est une structure membranaire intégrale qui régule la polarisation cellulaire et l'organisation structurale dans le cerveau et les tissus périphériques. Dans le cerveau, le DAC ancre le canal hydrique aquaporine 4 (AQP4) aux pieds vasculaires des astrocytes, assurant ainsi l'élimination des déchets glymphatiques pendant la phase d'inactivité. Des études récentes ont soulevé la question de savoir si l'expression du gène du DAC est soumise à un contrôle circadien. **En exploitant quatre bases de données indépendantes de transcriptomes et de translatomes circadiens, couvrant de multiples régions cérébrales, tissus périphériques, âges et espèces, nous démontrons que l'Aqp4 et les composants du DAC présentent des rythmes circadiens d'expression génique dans la majeure partie du cerveau et du corps chez la souris, le poulet et le babouin.** De plus, l'Aqp1 présente une rythmicité circadienne dans les tissus périphériques. La phase de ces rythmes varie selon le type de tissu, mais l'ensemble de ces résultats soutient l'hypothèse selon laquelle l'activité du DAC régulée par l'horloge circadienne représente un mécanisme conservé de coordination de l'homéostasie ionique, hydrique et structurale dans tout l'organisme.

Avec cet article il est observé [des manifestations cardiaques précoces comme la présentation initiale de la dystrophie musculaire de Duchenne dans la petite enfance](#). Bien que la déficience en dystrophine affecte le muscle cardiaque dès la naissance, une atteinte cardiaque cliniquement apparente est généralement considérée comme une manifestation tardive, rendant rares les anomalies cardiaques structurelles échographiques évidentes au cours de la petite enfance. Il est rapporté ici l'existence d'un nourrisson de sexe masculin avec un développement moteur précoce normal qui s'est présenté initialement à l'âge de neuf mois avec de la fièvre, des urines foncées, des transaminases élevées et une augmentation marquée des taux sériques de créatine kinase (CK), qui ont été initialement attribués à l'hémolyse et présumés être une myosite virale dans le contexte d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. **Les taux de CPK sont restés élevés de façon persistante, ce qui a incité à une évaluation plus approfondie.** À l'âge de 12 mois, l'examen neurologique était normal ; cependant, l'évaluation cardiaque a révélé une légère dilatation du ventricule gauche avec une fonction systolique préservée à l'échocardiographie et des caractéristiques électrocardiographiques compatibles avec une hypertrophie du ventricule gauche. Les tests génétiques ont ensuite confirmé une délétion exon 44 hors cadre compatible avec la dystrophie musculaire de Duchenne. La stagnation motrice est apparue à l'âge de 15 mois, tandis que les évaluations échocardiographiques en série ont montré une dilatation du ventricule gauche persistante mais stable. Ce cas illustre une présentation cardiaque précoce de la dystrophie musculaire de Duchenne dans laquelle des anomalies cardiaques structurelles ont précédé des manifestations neuromusculaires manifestes. Chez les nourrissons présentant une élévation persistante de la créatine kinase sérique au-delà de la période de récupération attendue de la maladie intercurrente, une évaluation plus approfondie, y compris une évaluation cardiaque précoce, peut être cliniquement importante, même lorsque l'examen neurologique et le développement moteur précoce semblent normaux.

Cette analyse rapporte l'existence [d'une anesthésie totale par voie intraveineuse pour transplantation cardiaque chez un adolescent atteint de dystrophie musculaire de Becker](#) : **un rapport de cas**. La dystrophie musculaire de Becker (BMD) est une maladie génétique causée par une carence partielle en dystrophine, entraînant une faiblesse progressive des muscles squelettiques et une insuffisance cardiaque. Jusqu'à un tiers des personnes atteintes développent une cardiomyopathie dilatée, nécessitant éventuellement une transplantation cardiaque à un jeune âge. Bien que la BMD ne soit pas directement liée à l'hyperthermie maligne (HM), les patients peuvent présenter des réactions sévères de type HM, en particulier lorsqu'ils sont exposés à la succinylcholine ou à des anesthésiques volatils. Par conséquent, l'anesthésie intraveineuse totale (TIVA) est souvent préférée dans cette population, malgré les avantages cardioprotecteurs des agents volatils par le préconditionnement myocardique. **Il est présenté ici le cas d'un adolescent atteint de BMD et de cardiomyopathie avancée qui a subi avec succès une transplantation cardiaque sous TIVA.** L'anesthésie a été maintenue avec une perfusion contrôlée contre cible (TCI) de propofol et de rémifentanil. Des bolus supplémentaires de kétamine et de midazolam ont été administrés pour maintenir un indice bispectral (BIS) entre 40 et 60. En postopératoire, le patient a été admis à l'unité de soins intensifs où il a reçu des perfusions à faible dose de dobutamine, de nitroprussiate de sodium et d'oxyde nitrique inhalé, et a été extubé en toute sécurité 3 h plus tard. Ce cas met en évidence la faisabilité et la sécurité de TIVA chez les patients atteints de BMD subissant une chirurgie cardiaque majeure.

Ce travail traite de [la fonction respiratoire dans la dystrophie musculaire de Becker \(BMD\)](#) : **une étude longitudinale complète**. Le déclin respiratoire de la BMD semble graduel et variable, ne touchant généralement pas les enfants (< 18 ans). Le soutien respiratoire était peu fréquent (11,2%), toujours non invasif et limité à l'utilisation nocturne. La perte de la déambulation est apparue comme un fort prédicteur d'une diminution plus rapide de la capacité vitale forcée en pourcentage de la CVF prévue (estimation -0,58%/an, $p = 0,002$), avec la nécessité d'appareils d'assistance à la marche marquant un stade transitoire critique. La fonction du membre supérieur, évaluée via l'élément d'entrée PUL 2.0, était significativement corrélée à la CVF%, en particulier chez les patients non ambulants ($\rho = 0,60$, $p = 0,02$). L'atteinte cardiaque a montré un effet limité sur la fonction respiratoire, probablement induit par des patients présentant une cardiomyopathie plus avancée. **Aucune corrélation génotype-phénotype cohérente n'a été observée.** Conclusion : Ces résultats fournissent des preuves importantes pour éclairer la prise en charge clinique, appuyant la recommandation de stratégies de surveillance respiratoire individualisées et contribuant à la conception et à l'interprétation des essais cliniques sur la BMD.

Le sujet de cette étude indique [une implication potentielle de la ferroptose dans la cardiomyopathie associée à la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il est ainsi observé une augmentation des dépôts de fer et de la peroxydation lipidique dans les cœurs des souris mdx:utr-/-. Les essais de viabilité vivants/morts ont révélé que les cardiomyocytes mdx:utr/- présentaient une plus grande sensibilité à la ferroptose que les cardiomyocytes WT à la fois à l'inclusion et lors de l'exposition à des inducteurs de ferroptose. Il a été également utilisé des souris mdx:utr/- avec un fond de knockout de sarcolipine hétérozygote (SLN) (sln)+/- pour

étudier l'effet de la réduction de SLN sur la sensibilité à la ferroptose dans le DMD-CM. Notamment, la ferroptose était significativement supprimée dans les cardiomyocytes des souris mdx:utr-/-:sln+/- ($p < 0,01$). L'analyse par Western blot a confirmé la régulation à la hausse du récepteur de la transferrine 1 (TfR1) et de la 15-lipoxygénase-1 (15LOX1), ainsi que la régulation à la baisse de l'hème oxygénase-1 (HMOX-1) et de la protéine suppresseur de ferroptose 1 (FSP1) dans les cœurs mdx:utr-/-, tandis que les taux de glutathion peroxydase 4 (GPX4) sont restés inchangés. **Un schéma similaire d'altérations des biomarqueurs liés à la ferroptose a été observé dans des échantillons de cœur humain prélevés chez des patients atteints de DMD par rapport à des témoins sains.** **Conclusions :** Ces résultats fournissent des preuves directes que la ferroptose contribue à la pathologie du DMD-CM et suggèrent que la réduction de l'expression de la SLN et l'inhibition de la ferroptose pourraient représenter des stratégies thérapeutiques potentielles pour cette condition.

On trouve dans cette étude des données [sur les Effets des bisphosphonates sur la micro architecture osseuse des enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **étude comparative prospective.** Au total, 25 (86,2 %), 26 (92,9 %) et 13 (86,7 %) patients des groupes ZOL, alendronate et contrôle ont terminé l'étude. Après 3 ans, le Z-score TBS a augmenté par rapport à l'inclusion de 1,13 ($p < 0,01$), 0,68 ($p < 0,01$) et 0,26 ($p > 0,05$) dans les groupes ZOL, alendronate et contrôle, respectivement. L'augmentation moyenne du Z-score TBS par rapport à l'inclusion était significativement plus importante dans les deux groupes de traitement par bisphosphonates par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ZOL et alendronate. La DMOa du LS, de la FN et de la TH a augmenté de 35,8 %, 23,7 % et 34,5 % dans le groupe ZOL (tous $p < 0,01$ par rapport à l'inclusion et au groupe témoin) et de 21,5 %, 29,3 % et 25,0 % dans le groupe alendronate (tous $p < 0,05$ par rapport à l'inclusion et au groupe témoin). Les Z-scores de DMOa LS et FN ont augmenté de 1,56 et 1,63 dans le groupe ZOL (tous $p < 0,01$ par rapport à l'inclusion), de 1,32 et 1,48 dans le groupe alendronate (tous $p < 0,05$ par rapport à l'inclusion). Les bisphosphonates ont montré un profil de sécurité favorable pendant la période d'étude. **Conclusion :** Cette étude à relativement long terme confirme que l'acide zolédronique et l'alendronate sont bénéfiques pour améliorer la microarchitecture reflétée par le SCT et la DMOa chez les enfants ou les adolescents atteints de DMD.

Cette investigation porte sur [les pathologies fonctionnelles et structurelles dans le muscle squelettique d'un modèle de rat de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Un rat atteint de dystrophie musculaire de Sprague-Dawley (MDR) présentant une déficience en dystrophine avec des tissus musculaires a présenté une perte de dystrophine de pleine longueur et une teneur réduite en autres membres du complexe glycoprotéique de la dystrophine. **Les muscles et les diaphragmes de l'extenseur MDR digitorum longus (EDL) présentaient une faiblesse musculaire prononcée et progressive à partir de l'âge de 3 mois, par rapport à ceux de leurs congénères WT.** Les EDLs présentent également une susceptibilité aux dommages excentriques induits par la contraction. Les déficits fonctionnels des muscles soléaires étaient moins graves et étaient associés à un décalage à droite de la relation force-fréquence. Les muscles MDR présentent une histopathologie progressive comprenant des lésions dégénératives, une fibrose, des foyers régénératifs et un dépôt adipeux modeste.

Conclusions : La MDR est un modèle préclinique de la DMD qui présente de nombreuses caractéristiques translationnelles de la maladie humaine, y compris une large gamme dynamique de décréments musculaires, qui a une grande utilité pour l'évaluation de traitements potentiels pour la DMD.

Cette analyse concerne [la Cardiomyopathie avec déficit en dystrophine](#) : **Un constat sur le fait que la signature IRM d'un cœur qui s'estompe.**

Ce travail porte sur le [fibroblaste RUNX1 induit un remodelage post-infarctus du myocarde inadapté](#). Il existe des preuves convergentes soulignant que le fibroblaste RUNX1 est un facteur clé dans l'accumulation de matrice extracellulaire inadaptée et la signalisation cellule-cellule nocive après un stress cardiaque. **En fait, cette étude redéfinit RUNX1 d'un marqueur général de blessure à un facteur spécifique de réponses fibroblastiques mal adaptées.** En identifiant les fibroblastes activés comme le site principal de la pathologie dépendante de RUNX1, ce travail fournit un guide pour des traitements ciblés qui réduisent le remodelage post-MI inadapté tout en épargnant les fonctions de RUNX1 dans d'autres organes.

Il est question dans cette étude [de l'innocuité et de l'efficacité du fordadistrogène movaparvovec chez les participants ambulatoires atteints de dystrophie musculaire de Duchenne \(CIFEEO\)](#) : **étude de phase 3, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo.** L'étude n'a pas atteint son critère principal d'efficacité. Sur la base des données d'efficacité et de sécurité de cette étude de phase 3, le profil bénéfice-risque du fordadistrogène movaparvovec a été jugé négatif. Ainsi, le promoteur de l'étude a interrompu tout développement clinique ultérieur de cet agent expérimental de thérapie génique.

Dans cette étude on trouve [les vecteurs AAV9 et microdystrophine optimisés bio-conçus augmentent le sauvetage phénotypique dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il fut ainsi estimé qu'une combinaison d'ingénierie rationnelle des capsides AAV9 modifiées aux sites de modification post-traductionnelle, de sélection optimale des promoteurs et d'optimisation du codon de la microdystrophine (μ Dys) peut améliorer la fonctionnalité du vecteur AAV9. Ce criblage initial du promoteur a démontré une amélioration de l'expression de la dystrophine dans les fibres musculaires avec un promoteur CAG ubiquitaire (1,61 fois chez les souris CAG vs MHCK7, $p < 0,0001$). Il fut ensuite évalué deux capsides AAV9 modifiées (N57Q, K51Q) contenant du CAG- μ Dys par voie intramusculaire in vivo, ce qui a démontré une amélioration significative de la force de préhension 18 semaines après la thérapie génique. L'évaluation ultérieure d'un transgène de microdystrophine optimisé par le codon sous le contrôle du promoteur CAG optimal et de la capside (AAV9K51Q) par administration intramusculaire a révélé une force de préhension musculaire accrue et une restauration du complexe dystrophine-glycoprotéine jusqu'à 4 mois après la thérapie génique. **Sur la base de l'amélioration des performances des vecteurs AAV9K51Q lors du transfert de gènes intramusculaires, Il fut effectué une**

administration systémique de ces vecteurs seuls, et une comparaison avec le groupe témoin a révélé une force de contraction musculaire significativement augmentée de 1,6 à 1,7 fois et une restauration de la dystrophine de 30 à 60 % dans les muscles squelettiques et cardiaques, jusqu'à 14 mois après la thérapie génique. Collectivement, cette étude souligne le potentiel thérapeutique des vecteurs AAV9 modifiés pour une application clinique potentielle chez les patients atteints de DMD.

Avec ce travail il est posé la réflexion suivante à savoir : [Si la dystrophie musculaire de Becker se manifeste initialement par une maladie cardiaque et une rhabdomyolyse, un bilan neurologique est impératif.](#)

Cette investigation fait [mention d'une Faible quantification de la liaison protéine-bicelle via des nanoléviers d'ADN de surface.](#)

Ce manuscrit porte sur [un essai randomisé de bêta-1,3-1,6-glucanes produits par Aureobasidium pullulans chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne :](#) changements favorables du microbiote intestinal et résultats cliniques indiquant leur potentiel en manipulation épigénétique. Après l'administration de N-163 bêta-glucane, la constitution du microbiome intestinal chez tous les participants a été modifiée en une seule avec des résultats positifs sur la santé. Il y a eu une augmentation des espèces productrices de butyrate telles que Roseburia et Faecalibacterium prausnitzii. **Il y avait une diminution des bactéries nocives associées à l'inflammation telles que les entérobactéries et les Alistipes.** **Conclusion : La reconstitution bénéfique du microbiome intestinal après administration de Neu REFIX bêta-glucane et sa sécurité ont été confirmées.** Ces résultats, corrélés aux effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques ainsi qu'à l'augmentation de la dystrophine dans le muscle squelettique et le plasma, rapportés plus tôt, nous incitent à recommander une exploration plus approfondie de son rôle dans la manipulation épigénétique qui, lorsqu'elle est jugée encourageante, pourrait aider d'autres maladies génétiques.

Cette nouvelle étude porte plus précisément sur [la mutation de la leucine 170 modifie la distribution subcellulaire, la croissance des neurites et la structure tridimensionnelle des dystrophines Dp71 et Dp40.](#) Ces recherches ont révélé que la délétion de la leucine 170 (Δ L170) perturbe la localisation membranaire et favorise le cytoplasme et l'accumulation nucléaire de Dp71 et Dp40 dans les cellules PC12 Tet-On indifférenciées et différenciées par le NGF. De plus, cette mutation a altéré la croissance des neurites des cellules Tet-On PC12. Il est important de noter que la délétion de la leucine 170 (Δ L170) et la mutation de la leucine 170 en proline (L170P) entraînent des altérations des structures 3D de ces dystrophines. **Conclusions : La perte ou la mutation de la leucine 170 perturbe la localisation subcellulaire, les fonctions neuronales et les structures 3D de Dp71 et Dp40. Cela peut entraîner des déficits cognitifs chez les patients atteints de DMD.**

Ce récent travail concerne [l'inhibition de PTBP1 reprogramme la myogenèse pour sauver la régénération musculaire altérée chez les souris mdx en corrigeant l'épissage E2A](#). Il est ainsi révélé que l'épissage alternatif du facteur de transcription E2-alpha (codant les facteurs de transcription E12 et E47) joue un rôle pivot dans la progression myogénique. L'E47 est fortement exprimée dans les myoblastes proliférants et favorise la prolifération, tandis que l'E12 est régulée à la hausse lors de la différenciation et stimule l'engagement myogénique. Mécaniquement, **Il fut identifié le facteur d'épissage nucléaire polypyrimidine tract binding protein 1 comme un régulateur clé du facteur de transcription E2-alpha mutuellement exclusif**. Les taux de protéine de liaison 1 du tractus de la polypyrimidine diminuent pendant la différenciation normale des myoblastes, ce qui facilite le passage de E47 à E12. Cependant, chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et les souris mdx, la protéine de liaison 1 du tractus polypyrimidine reste aberramment élevée, ce qui entraîne une dérégulation des rapports E47/E12 (augmentation de E47 et diminution de E12), ce qui perturbe la différenciation myogénique et altère la régénération musculaire. Thérapeutiquement, le knockdown de la protéine de liaison du tractus polypyrimidine 1 restaure la différenciation des myoblastes, améliore la réparation musculaire et améliore la fonction musculaire chez les souris mdx. De plus, il fut démontré que la dergrasine, un inhibiteur de la deubiquitine, induit la dégradation de la protéine 1 de liaison des voies polypyrimidines, restaure la différenciation myogénique et améliore la pathologie dystrophique. Ces résultats identifient la protéine 1 de liaison du tractus polypyrimidine comme cible thérapeutique potentielle pour la dystrophie musculaire de Duchenne et mettent en évidence la modulation de l'épissage du facteur de transcription E2-alpha comme une stratégie prometteuse pour restaurer la régénération musculaire.

On trouve ici une étude sur [la Cardiomyopathie avec déficit en dystrophine due à un nouveau variant hémizygote de DMD indel](#). Il est ainsi présenté un cas de cardiomyopathie avec déficit en dystrophine chez un homme de 36 ans qui s'est présenté en choc cardiogénique en raison d'une cardiomyopathie dilatée sévère nécessitant un dispositif d'assistance ventriculaire gauche bridge-to-transplant. Les tests génétiques ont identifié un variant DMD c.4857_4859del d'importance incertaine. **Après transplantation cardiaque, l'immunohistochimie du cœur explanté a révélé une diminution marquée de la coloration à la dystrophine, ce qui suggère que le variant est pathogène**. Les tests en cascade ont permis d'identifier plusieurs membres de la famille touchés. Discussion : Ce rapport de cas souligne l'importance de synthétiser le phénotype clinique avec des tests fonctionnels pour classer avec précision les variants du gène de la cardiomyopathie.

Dans cette étude il est répertorié l'ensemble [des propriétés viscoélastiques des muscles squelettiques de souris déficients en dystrophine sont résilientes à l'exercice de fatigue isométrique](#). La prescription d'exercice pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est compliquée par la susceptibilité du muscle squelettique instable aux dommages induits par la contraction. Bien que les preuves suggèrent que les contractions isométriques peuvent conférer des avantages moléculaires et physiologiques au muscle DMD, leur impact sur les propriétés viscoélastiques n'a pas été évalué in vivo. **Étant donné que la DMD est caractérisée par une instabilité musculaire due à l'absence de dystrophine, nous avons utilisé le « profilage myomécanique » - un appareil personnalisé compatible avec un rhéomètre MCR702e - pour évaluer la rigidité, la compressibilité et l'élasticité du muscle antérieur du tibia de souris mâles après un exercice de fatigue isométrique sous-maximal**. La fatigue a été standardisée à une réduction de 50% de la résistance. Immédiatement après l'exercice, les muscles dystrophin-positifs (de type sauvage) et dystrophin-déficients (mdx) ont montré une compressibilité réduite. Les modules de stockage et de perte, reflétant la raideur et la

dissipation d'énergie pendant la déformation en rotation, ont augmenté de manière marquée dans le muscle sauvage fatigué, mais sont restés inchangés dans le muscle mdx. Inversement, l'élasticité n'a pas été affectée dans le muscle sauvage mais a déplacé le muscle mdx vers un état plus visqueux. Ces résultats indiquent que la compressibilité, la rigidité et la capacité de stockage d'énergie ne sont pas affectées de manière disproportionnée dans les muscles déficients en dystrophine par rapport aux muscles sauvages suite à des contractions fatigantes. Ainsi, les contractions métaboliquement fatigantes et non allongeantes ne semblent pas compromettre les propriétés viscoélastiques dans les muscles déficients en dystrophine, soutenant leur utilisation clinique potentielle sans exacerber l'instabilité musculaire.

Cet article porte sur [la cartographie optique du génome et le séquençage à longue lecture identifient une nouvelle inversion du gène de la dystrophine chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il y est rapporté qu'un homme de 5 ans se présente avec des étapes motrices retardées, des chutes fréquentes et des difficultés à monter les escaliers en raison d'une faiblesse musculaire généralisée. Les études de laboratoire ont révélé une élévation marquée de la CK (13 041 U/L) et une élévation chronique des transaminases. L'examen clinique a montré un signe de Gower, une pseudohypertrophie du mollet, une scoliose neuromusculaire et une déficience cognitive. **Les premiers tests neuromusculaires ont identifié plusieurs variantes d'une importance incertaine, et la biopsie musculaire a montré une réduction marquée du marquage de la dystrophine.** Le séquençage de la DMD à lecture courte avec analyse de délétion/duplication à l'âge de 11 ans est resté négatif. Compte tenu des résultats négatifs persistants, nous avons utilisé la cartographie optique du génome (Bionano Genomics) et le séquençage à longue lecture (Oxford Nanopore Technologies) pour identifier des variants structuraux potentiels. Les deux méthodes ont détecté indépendamment une nouvelle inversion identifiée pour couvrir 31 kb et englobant les exons 68-73 du gène DMD (ChrX : 31,171,362-31,202,982), classé comme pathogène. Ce cas met en évidence un diagnostic cliniquement définitif de DMD manqué par les tests génétiques standard. Ces résultats démontrent que la cartographie optique du génome et le séquençage à longue lecture fournissent des outils complémentaires à haute résolution pour identifier les variants structuraux non identifiés précédemment et devraient être pris en compte dans les cas non résolus avant des procédures invasives telles que la biopsie musculaire.

Cette récente étude concerne [le polymorphismes du gène SNTB1 et risque de myopie élevée : méta-analyse et validation monocentrique](#). Quatre études connexes ont été menées pour mieux comprendre l'association entre les polymorphismes du gène de la syntrophine bêta-1 (SNTB1) et le risque élevé de myopie. Le site SNTB1 rs4455882 a été associé à une diminution du risque global de myopie élevée (p. ex. G vs A ; OR = 0,815 ; IC à 95 %, 0,688-0,984 ; p hétérogénéités = 0,465 ; p = 0,017). Des tendances similaires ont été détectées au site rs4395927 (p. ex. T vs. C ; OR = 0,791 ; IC à 95 %, 0,670-0,935 ; p hétérogénéités = 0,199 ; p = 0,006) et au site rs6469937 (p. ex. A vs. G ; OR = 0,811 ; IC à 95 %, 0,697-0,944 ; p hétérogénéités = 0,030 ; p = 0,007). De plus, les patients atteints de myopie élevée porteurs des génotypes SNTB1 rs6469937 AA+AG ont présenté des augmentations prononcées des taux sériques de SNTB1 par rapport au génotype GG (p < 0,01), mais ont montré une tendance inverse par rapport aux témoins normaux appariés au génotype (p < 0,05). **Conclusions : La présente étude suggère que les polymorphismes SNTB1 rs4455882, rs4395927 et rs6469937 pourraient être des facteurs d'influence potentiels d'une myopie élevée.** En outre, le polymorphisme rs6469937 peut offrir une valeur en tant que variante

candidate nécessitant une validation qui peut aider à l'identification précoce et à l'évaluation pronostique de la myopie élevée.

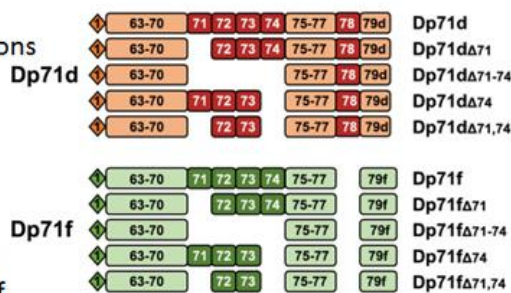
Cette récente étude porte [sur les marqueurs cardiaques et autonomiques précoces et leurs associations génotype-phénotype dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les mesures HRV des sujets DMD ont montré des amplitudes d'ondes LFnu, LF/HF et SDNN, RMSSD, de puissance totale significativement plus élevées par rapport aux témoins, et PR significativement raccourcie, QTc prolongé, Q, S, R plus élevées. Des E, E/A significativement plus élevés et des FEVG, LVID (d), LVID(s), IVS (d) significativement plus faibles ont été observés chez les sujets atteints de DMD. De plus, HR et LF étaient positivement corrélés avec le temps de montée en décubitus dorsal ($p = 0,002$ et $p = 0,008$ respectivement) et HR avec le temps de montée de quatre escaliers standards ($p = 0,005$). Les corrélations génotype-phénotype ont révélé plus de dysfonctionnement cardiaque avec une amplitude Q plus élevée et des vitesses E, A plus faibles dans le groupe de mutation proximal (exons1-44) que distal (exons45-79). **Discussion/conclusions : Une réduction du HRV accompagnée d'une augmentation de l'activité sympathique et d'une diminution de l'activité parasympathique a été observée chez les sujets atteints de DMD.** Des anomalies significatives dans les investigations cardiaques suggèrent l'initiation d'une atteinte cardiaque précoce chez les patients atteints de DMD plus jeunes. Des associations significatives entre l'autonomie cardiaque, la fonction et le génotype soulignent le besoin de recherches plus approfondies pour explorer ces relations en profondeur.

Cette analyse rapporte [une up-régulation d'Utrophin par CRISPR-Cas9 ce qui améliore la dystrophie musculaire de Duchenne. L'up-régulation de l'utrophine, un paralogue de dystrophine, est une approche prometteuse de thérapie génique](#). Ici, Il est ainsi présenté une stratégie basée sur CRISPR-Cas9 pour améliorer l'expression de l'utrophine en perturbant les sites de liaison du répresseur. En utilisant un complexe ribonucléoprotéique Cas9/gRNA, nous avons perturbé plusieurs de ces sites dans les myoblastes DMD et identifié le site de liaison micro-ARN Let-7c comme efficace pour soulager la répression du gène UTRN. **Il est intéressant de noter que les indels générés par Cas9 étaient aussi efficaces que l'élimination complète du site de liaison de Let-7c dans la régulation de l'expression UTRN, avec des effets hors cible minimes.** Dans un modèle tridimensionnel de muscle squelettique humain de DMD, cette stratégie d'édition a entraîné une augmentation significative de l'utrophine et des améliorations fonctionnelles de la dérégulation calcique et de la contraction musculaire. Enfin, chez la souris mdx, l'administration locale ou systémique de virus adéno-associés recombinants codant pour Cas9 et l'ARNg ciblant le site de liaison Let-7c a entraîné une hyper-régulation de l'utrophine et une amélioration de l'histopathologie et de la fonction musculaires. Ces résultats jettent les bases d'une stratégie thérapeutique de modification génétique de la DMD, indépendante de la mutation et potentiellement universelle.

Identification des isoformes Dp71

Schémas montrant les compositions des exons pour les groupes Dp71d et Dp71f, isoformes de Dp71 trouvées dans ce travail.

L'exon 79 est référencé 79d et 79f car son cadre de lecture est modifié par le saut de l'exon 78 dans le groupe Dp71f



Selon González-Reyes et al., Molecular Neurobiology (2024) 61:10883–10900

Au cours de cette investigation [il est présenté le mécanisme moléculaire sous-jacent à la distribution sous-cellulaire différentielle des isoformes de la dystrophine Dp71](#). Il est ainsi démontré que la Dp71d et la Dp71f se translocalisent toutes deux dans le noyau par l'importation de $\alpha 2/\beta 1$, interagissent avec les protéines nucléaires et sont exportées par une NES partagée dans l'exon 77 (NES1). **Cependant, il est alors identifié et caractérisé une seconde NES (NES2) située au niveau de la séquence fondatrice, qui se lie au CRM1 d'exportation avec une affinité plus élevée, et qui favorise ainsi une exportation nucléaire efficace de Dp71f.** Conclusions : L'épissage alternatif à l'exon 78, génère une NES unique à Dp71f, qui dicte la localisation subcellulaire et la fonction de cette isoforme. En conséquence, le Dp71f est exporté efficacement et devient principalement cytoplasmique, tandis que le Dp71d, sans cette NES, est exporté moins efficacement et reste plus longtemps dans le noyau. Voir schéma ci-contre des isoformes de Dp71 décrites dans ce travail

Avec ce travail il est indiqué comment [le peptide modifié ciblé par les mitochondries favorise la myogenèse, atténue la fibrose et réduit l'inflammation dans la dystrophie musculaire de duchenne en supprimant la NF- \$\kappa\$ B activation, médiée par les mitoROS](#). Les traitements actuels reposent principalement sur la prise en charge symptomatique de la pathophysiologie de la DMD par un traitement par corticostéroïdes, car les médicaments sautant l'exon sont inaccessibles à la majorité de la population DMD en raison de leur coût élevé. Cependant, le traitement à long terme par corticostéroïdes est associé à une série d'effets indésirables. Pour résoudre ce problème, Il est ainsi développé une banque de peptides dérivée d'un micropeptide favorisant la myogenèse et identifié M.P-2 comme un candidat principal pour promouvoir la myogenèse. M.P-2 a ensuite été transformé en E.M.P-2, un peptide ciblé par les mitochondries pour traiter les pathologies secondaires de la DMD. E.M.P-2 favorise la différenciation myogénique en régulant à la hausse MyHC et MyoD à une dose nanomolaire (0,156 μ M) tout en supprimant la fibrose. Il chélate efficacement les ions calcium pour réduire les espèces réactives de l'oxygène mitochondrial (ROS) et maintenir le potentiel de la membrane mitochondriale. E.M.P-2 démontre également un potentiel significatif de modulation de l'inflammation via l'inhibition de l'expression d'IL-6 et TGF β . **Mécaniquement, l'E.M.P-2 fonctionne par inhibition de l'activation du NF- κ B pathway induite par les mitoROS, qui favorise collectivement la myogenèse, supprime la fibrose et gère l'inflammation.** Dans l'ensemble, E.M.P-2 présente un potentiel pour aborder la

pathophysiologie de la DMD en tant que premier traitement à base de peptides offrant une alternative plus sûre aux corticostéroïdes.

Cet article présente [une récente imagerie multimodale corrélative pour la cartographie spatiale à microéchelle des interactions collagène-gène dans les tissus humains](#). Il est essentiel de comprendre comment l'activité génique est liée à d'autres structures biologiques pour étudier les processus de remodelage tissulaire, la maladie et la régénération. Le test d'hybridation in situ RNAscope permet la détection d'une molécule unique de transcrits ciblés, tandis que la microscopie multiphotonique sans étiquette permet une imagerie quantitative à haute résolution du collagène de la matrice extracellulaire. Ces modalités n'ont pas été combinées auparavant pour extraire des corrélations résolues spatialement entre les caractéristiques moléculaires et structurelles au sein d'une même section de tissu. **Ici, il fut alors introduit l'imagerie multimodale corrélative qui intègre RNAscope avec la microscopie de deuxième génération harmonique pour aligner la localisation des transcrits avec les métriques quantitatives de l'architecture du collagène à la résolution à l'échelle microscopique.** Il est ainsi appliqué cette approche à des biopsies de muscles squelettiques humains de patients sains et malades, atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. En appliquant notre flux de travail, il est observé que, dans cette preuve de concept, les régions enrichies en transcrits de dystrophine spécifiques (ciblant les exons 37-42 et 63-75) sont associées à des augmentations localisées de la longueur et de la densité des fibres de collagène, suggérant une corrélation spatiale potentielle entre la distribution des transcrits de dystrophine et l'organisation du collagène. Ce flux de travail permet l'intégration à l'échelle microscopique des données moléculaires et structurelles. En outre, il peut être facilement étendu à divers tissus, cibles et contextes de maladie, fournissant une plate-forme polyvalente pour une découverte de biomarqueurs spatiaux plus profonde, des études de fibrose et de régénération, l'évaluation à l'échelle microscopique des effets morphologiques sur les tissus des thérapies basées sur les transcrits.

Dans cet article on va trouver [des informations sur la perte de dystrophine réduit l'expression des récepteurs CB1 et la plasticité synaptique endocannabinoïde-dépendante dans le cortex cérébelleux](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie dégénérative avec de graves déficits du SNC en plus de l'affaiblissement musculaire bien connu. **Cependant, il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour les aspects liés au SNC de cette maladie. Étant donné que la signalisation endocannabinoïde est altérée dans le muscle dystrophique et l'importance de la signalisation endocannabinoïde dans la fonction du SNC, il fut alors examiné la signalisation endocannabinoïde dans le cervelet des souris DMD mdx, un modèle de DMD.** En utilisant l'immunomarquage et l'électrophysiologie ex vivo, nous trouvons une diminution significative de l'expression et de la fonctionnalité de CB1R spécifiquement aux synapses de fibres parallèles, ce qui entraîne une réduction ou l'abolition de la plasticité synaptique à court et à long terme. Ces résultats démontrent que les changements dans la fonction endocannabinoïde contribuent aux déficits du SNC dans la DMD et ouvrent la porte à de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement.

Cette analyse porte sur [la protéomique sérique fournit de nouveaux biomarqueurs de l'inflammation, des lésions tissulaires et de la réponse thérapeutique dans la maladie de Chagas expérimentale](#). La maladie de Chagas reste un défi majeur de santé publique et manque encore de biomarqueurs sériques fiables capables de refléter avec précision la progression de la maladie et la réponse thérapeutique. Ici, Il est réalisé une analyse

protéomique sérique quantitative sans marqueur dans un modèle murin infecté par deux souches de *Trypanosoma cruzi* présentant une sensibilité contrastée au benznidazole (Be-78, sensible ; VL-10, résistant), évaluée au cours des phases aiguës et chroniques, en présence ou non de traitement. Des signatures protéomiques distinctes ont été observées entre les souches, les stades d'infection et les groupes expérimentaux, impliquant des voies liées à l'activation du complément, aux réponses inflammatoires, aux immunoglobulines, au métabolisme énergétique et au remodelage tissulaire. **Les marqueurs des lésions cellulaires, y compris LDH-A, C1q et C6, sont restés majoritairement élevés chez les souris infectées par la souche résistante au benznidazole, alors que les animaux infectés par Be-78 ont montré une normalisation protéomique substantielle après le traitement.** De plus, les protéines structurales telles que la dystrophine, la nébuline, l'alpha-adducine et la myosine XVIIIb ont clairement distingué les profils d'agressivité de la maladie et de lésions tissulaires dépendants de la souche. Des analyses intégrées ont révélé que l'efficacité du benznidazole est fortement influencée par les caractéristiques biologiques de la souche infectante et est directement reflétée dans le protéome sérique. Collectivement, ces résultats identifient des biomarqueurs sériques prometteurs des lésions tissulaires et de la réponse thérapeutique et soulignent l'importance de la variabilité génétique parasitaire dans le suivi de la maladie et dans le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques améliorées.

On obtient avec cette [étude des informations nouvelles sur les effets protecteurs anti-inflammatoires et synaptiques de l'inactivation du TNF- \$\alpha\$ dans le modèle de souris MDX](#). L'Étanercept à la dose de 12 mg/kg a réduit l'astroglie et l'activation microgliale ; restauré les marqueurs synaptiques, dont la synaptophysine, l'acide glutamique décarboxylase 65 (GAD-65) et le transporteur vésiculaire du glutamate 1 (VGLUT-1); et diminué les cytokines pro-inflammatoires. **Le traitement a réduit les astrocytes GFAP+/TNF- α + et a significativement diminué la polarisation des lymphocytes Th1 chez les souris MDX traitées.** Ces effets cellulaires ont été accompagnés d'améliorations de la fonction locomotrice. Conclusions : Ensemble, ces résultats indiquent que le blocage du TNF- α par l'Étanercept exerce des actions neuroprotectrices et anti-inflammatoires dans la moelle épinière de souris dystrophiques,

Avec cet article on obtient des indications [sur la technique de la « Thérapie via ARN » pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) **saut d'exon, édition de l'ARN et observations translationnelles à partir de modèles de micromini-pig édités par génome.** Les thérapies à base d'ARN, en particulier le saut d'exon médié par les oligonucléotides antisens (ASO) et l'adénosine désaminase agissant sur l'édition de l'ARN guidée par l'ARN (ADAR), sont apparues comme des approches complémentaires qui modulent l'épissage du pré-ARNm ou corrigent les transcrits sans altérer l'ADN génomique. Les médicaments phosphorodiamidate morpholino oligomère (PMO) actuels ciblant les exons 51, 53 et 45 apportent un bénéfice spécifique à la classe de mutation. Parallèlement, les stratégies d'administration de prochaine

génération (p. ex., les PMO conjugués aux peptides (PPMO), les anticorps conjugués aux oligonucléotides (AOC) et les véhicules d'échappement endosomique) visent à améliorer l'exposition squelettique, cardiaque et diaphragmatique. **En parallèle, les stratégies d'édition de l'ARN offrent une voie pour corriger certaines variantes non-sens ou mal-sens au niveau de la base et peuvent, en principe, restaurer l'expression de la dystrophine quasi-native.** Une traduction significative de ces modalités nécessite des modèles prédictifs de grands animaux. Un microminipig modifié par génome (MMP) portant des mutations de l'exon-23 de la DMD récapitule fidèlement les caractéristiques de la DMD humaine. Cela comprend des déficits locomoteurs précoces, une élévation de la créatine kinase sérique (CK) et de la troponine T cardiaque, une fibrose myocardique progressive et une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), tout en maintenant une durée de vie gérable d'environ 30 mois adaptée aux études à long terme. En particulier, le modèle MMP fournit une plate-forme pratique pour relever le défi persistant de l'administration thérapeutique efficace au cœur et au diaphragme par le dosage longitudinal, l'imagerie et la biopsie. Dans cette revue, il est ainsi synthétisé les progrès cliniques dans le saut d'exon, soulignons la promesse de l'édition de l'ARN et intégrons les connaissances récentes du modèle de dystrophie musculaire de Duchenne pour les microminipigs (DMD-MMP) comme substitut avancé pour le développement préclinique et l'évaluation translationnelle.

Cette récente étude [permet de mieux évaluer les biomarqueurs du métabolisme osseux et le rôle de la voie de signalisation de l'interleukine-6 chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Ce travail consiste en plusieurs analyses de biomarqueurs pour comprendre la santé osseuse chez les personnes vivant avec la DMD. Les données démographiques et les Z-scores de densité minérale osseuse (DMO) de la TBLH ont été recueillies auprès de 160 garçons atteints de DMD âgés de 6 à 11 ans recevant un traitement par corticostéroïdes (prednisone, prednisolone ou deflazacort) qui ont participé à l'essai SPITFIRE (NCT03039686). Des échantillons de sérum de 45 garçons traités par placebo ont été comparés à 50 volontaires sains appariés selon l'âge. Des taux plus faibles de dickopf-1, d'ostéoprotégérine (OPG), de procollagène de type 1 propeptide N-terminal (P1NP) et de télopeptide C-terminal (CTX-1) ont été rapportés chez des garçons atteints de DMD. Les taux de sclérostine, activateur des récepteurs du ligand kappa-B du facteur nucléaire (RANKL) et du récepteur soluble de l'interleukine-6 (IL-6R) étaient plus élevés. Les niveaux d'IL-6 étaient inchangés et corrélés positivement avec les niveaux de P1NP, CTX-1 et OPG. Les Z-scores de la DMO ont diminué sur 6 (-0,15 [n = 139]) et 12 mois (-0,29 [n = 80]), tandis que l'âge et les Z-scores de la DMO à l'inclusion étaient des paramètres cliniques associés à la progression longitudinale du Z-score de la DMO. Scores Z de la DMO de la TBLH associés aux taux circulants d'IL-6R à l'inclusion. **Des traitements pour prévenir les fractures de fragilité ostéoporotique dans la DMD sont nécessaires.** Les résultats suggèrent que la signalisation IL-6 est un médiateur clé de la fragilité osseuse dans la DMD, servant de nouvelle approche thérapeutique potentielle.

Cette approche [concerne la Dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **options thérapeutiques contemporaines et défis réels dans la sélection des traitements**. Au cours de la dernière décennie, le paysage thérapeutique de la DMD s'est considérablement élargi, passant de soins exclusivement de soutien à des paradigmes de traitement multidimensionnels centrés sur le patient, y compris les corticostéroïdes, les thérapies spécifiques aux mutations, les approches de modification des maladies par petites molécules et les stratégies de remplacement génique. Malgré ces progrès, aucun traitement actuellement disponible ne restaure la dystrophine de pleine longueur ou n'arrête complètement la progression de la maladie. Cette revue fournit un aperçu clinique complet des médicaments actuellement approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour la DMD, avec un accent particulier sur les corticostéroïdes, les thérapies de saut d'exon, les agents de lecture de mutations non-sens, la thérapie génique récemment approuvée et certains essais de thérapie génique en cours. **Il est ainsi résumé ici les mécanismes d'action, l'efficacité clinique, les considérations d'innocuité, le statut réglementaire et il est alors soulignés les défis liés à l'intégration de ces thérapies dans les soins longitudinaux**. Grâce à des vignettes cliniques illustratives, ce travail indique précisément la complexité réelle de la sélection des traitements, de la prise de décision partagée et de la planification des soins longitudinaux dans la gestion contemporaine de la DMD.

Dans ce travail il est présenté [des Progrès dans la prise en charge pharmacothérapeutique de la dystrophie musculaire de duchenne](#) : **une mise à jour**. L'expansion thérapeutique récente a été motivée en partie par des voies de régulation accélérées reposant sur des critères d'évaluation de substitution. **Bien que ces progrès offrent un accès important, les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme demeurent limitées**. Les progrès futurs nécessiteront probablement des résultats cliniques rigoureux et une combinaison rationnelle de stratégies de traitement multimodales.

On trouve ici une analyse sur [les Complications métaboliques et anomalies hépatiques détectées par échographie chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'âge moyen des 131 participants était de $11,2 \pm 4,4$ ans ; 72 étaient ambulants. La plupart (78 %) ont été traités par corticothérapie pendant une durée moyenne de $52,6 \pm 46,7$ mois. Une augmentation des z-scores de l'IMC a été observée chez 41 % des garçons atteints de DMD (19 % obèses, 22 % en surpoids), avec une variation significative liée à l'âge ($\chi^2 = 15,68$, $p = 0,0035$). L'USS a révélé une hépatomégalie chez 56 % et une stéatose chez 24 % des patients ; les deux étaient plus fréquents avec l'âge et un Z-score IMC plus élevé. **Les garçons de plus de 13 ans, avec une scintigraphie hépatique normale, avaient des z-scores de poids/IMC plus faibles, un taux de CRP et des taux de HDL-C plus élevés**. Une dyslipidémie a été rapportée chez 81 % des patients, et une insulino-résistance chez 13,9 %, les taux d'insuline augmentant avec l'âge. **Conclusions** : La complexité métabolique de la DMD nécessite des soins précoces ciblés ; comprendre le rôle de la dystrophine peut être crucial.

Avec cette étude il est [question des mécanismes moléculaires et stratégies thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque due à une carence en dystrophine](#) : **un examen complet**. En effet, une carence en dystrophine entraîne la dégénérescence progressive du muscle squelettique et

compromet gravement la structure et la fonction des cardiomyocytes, conduisant finalement à une cardiomyopathie dilatée et à une insuffisance cardiaque. **Ainsi, cette revue fournit une analyse approfondie des mécanismes moléculaires sous-jacents à la cardiomyopathie déficiente en dystrophine, y compris l'instabilité membranaire, la dérégulation calcique, la dysfonction mitochondriale et la fibrose.** Le rôle des réponses inflammatoires dans la progression de la maladie est également discuté. De plus, il est ainsi évalué les stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes, y compris la thérapie génique, les interventions pharmacologiques et les approches de médecine régénérative, et il est mis en évidence les données d'essais précliniques et cliniques récents. Enfin, il est alors exploré différentes orientations futures de la médecine de précision, les nouveaux biomarqueurs pour la détection précoce et les schémas thérapeutiques combinés, afin de fournir une ressource complète aux cliniciens et aux chercheurs travaillant dans ce domaine difficile.

Avec cette étude on [obtient une nouvelle mesure quantitative de l'alpha-dystroglycane \(αDG\) glycosylé comme biomarqueur de la gravité de la maladie dans la dystrophie musculaire des ceintures de membres de type 2I/R9.](#) Sur les 96 participants inscrits, 71 ont subi au moins une biopsie TA (54 homozygotes pour le variant c.826C>A et 17 avec d'autres génotypes FKRP). Les participants qui étaient homozygotes pour le variant c.826C>A avaient tendance à être plus âgés, à être composés d'un pourcentage plus élevé de femmes, à avoir eu moins de temps depuis le diagnostic et à être composés d'un pourcentage plus élevé de participants ambulatoires que ceux qui avaient d'autres génotypes FKRP. Les taux αDG glycosylés étaient systématiquement plus faibles chez les participants LGMD2I/R9 que chez les témoins à l'inclusion (médiane de 8,5 % du groupe témoin, intervalle interquartile [IQR] 10,8 %) et reflétaient la gravité de la maladie par génotype, avec c.826C>A homozygotes présentant des taux αDG glycosylés médians plus élevés (10,5 % du groupe témoin, IQR 10,9 %, n = 54) que chez les participants ayant d'autres génotypes FKRP (4,6 % du groupe témoin, IQR 4,3 %, n = 17). **Les taux de αDG glycosylé sont restés stables sur 6 à 12 mois.** Discussion : Le αDG glycosylé était systématiquement plus faible chez les participants atteints de LGMD2I/R9 que chez le témoin non affecté, reflétait la gravité de la maladie par génotype et est resté stable sur 6 à 12 mois, ce qui suggère qu'il pourrait être un biomarqueur approprié pour évaluer l'effet des traitements potentiels pour LGMD2I/R9.

Cette étude rapporte le cas [d'une Dystrophinopathie avec une délétion de l'exon DMD 49-50 chez une patiente qui a développé une schizophrénie : un cas d'autopsie.](#) Le patient présentait un retard de développement, une déficience intellectuelle et une schizophrénie, et est décédé à l'âge de 66 ans d'une insuffisance rénale et cardiaque. Une analyse de variation du nombre de copies et un séquençage du génome entier ont révélé une délétion hétérozygote dans chrX:31774440-31859356 (hg38), englobant les exons 49 et 50 de la DMD (NM_004006.3). Un examen neuropathologique a montré que les couches corticales étaient en grande partie préservées ; cependant, dans certaines parties du cortex visuel, certains neurones étaient densément disposés en ligne à travers les couches IV-V, et des hétérotopies mononeuronales ont été observées dans les régions sous-pendymales autour des ventricules latéraux et dans la matière blanche du gyrus frontal moyen. **Ces résultats suggèrent un développement cérébral anormal focal plus doux que celui rapporté dans la dystrophie musculaire de Duchenne, qui peut en partie refléter l'expression réduite et mosaïque de la dystrophine due à l'inactivation du chromosome X.** Conclusion : Les résultats neuropathologiques dans ce cas et dans les études précédentes de la dystrophie musculaire de Duchenne se chevauchent partiellement avec ceux de la schizophrénie. Afin d'élucider la pathogenèse et la relation entre

la schizophrénie et les mutations de la DMD, l'attention clinique et de la recherche devrait être orientée vers la coexistence des deux troubles.

Il est question dans ce travail [d'une Restriction spatiale associée au domaine myonucléaire et dépendante de la nucléation centrale de l'expression de la protéine dystrophine](#). L'expression de la dystrophine totale a augmenté d'environ 2,8 fois ($p < 0,010$) chez les souris mdx52-XistΔhs âgées (60 semaines) par rapport aux adultes âgés de 6 semaines, ce qui suggère une accumulation associée au vieillissement de myonoyaux exprimant la dystrophine par sélection positive, bien que cela ait été insuffisant pour résoudre la discordance de la dystrophine sarcolemmale. La dystrophine non uniformément répartie a conféré une protection partielle contre le renouvellement musculaire lié à la pathologie d'une manière dépendante du niveau d'expression chez les souris mdx52-XistΔhs adultes et âgées par rapport aux souris n'exprimant pas de dystrophine. Les myofibres mdx52-XistΔhs isolées présentaient une bande 'zébrée' inégale de la couverture sarcolemmique de la dystrophine qui se colocalisait avec β-dystroglycan mais pas avec la monoxyde d'azote synthase neuronale, qui était uniformément distribuée. La classification systématique des myofibres mdx52-XistΔhs isolées a révélé des différences inattendues et profondes associées à la nucléation centrale, la dystrophine étant absente dans les myofibres et les segments de myofibres à nucléation centrale. La lésion musculaire seule était insuffisante pour récapituler ce phénomène, suggérant qu'il s'agit d'une caractéristique de l'environnement dystrophique. **L'ARNm Dmd s'est avéré être présent dans tous les segments nucléés centralement, et des protéines telles que la titine et la F-actine ont été uniformément distribuées, suggérant que la dystrophine est spécifiquement réprimée au niveau des protéines dans ces régions.** Le réseau de microtubules a été modérément perturbé dans le mdx52-XistΔhs 'zebra-banded' fibers, mais cet effet n'était pas différent entre les sous-domaines de myofibres dystrophin-positif et dystrophin-négatif. En revanche, les myofibres mdx52-XistΔhs à nucléation centrale ont présenté une perturbation grave du réseau de microtubules. Conclusions : Ces résultats révèlent de nouvelles perspectives sur l'importance de la localisation spatiale de la dystrophine et identifient une barrière jusqu'alors inappréciée à une restauration thérapeutique efficace de la dystrophine, en particulier dans les myofibres régénérées ou nucléées centralement.

Avec cet article on obtient [de nouvelles avancées sur l'étude EVOLVE pour évaluer l'expérience réelle avec l'éteplirsén, le golodirsén et le casimersén pour le traitement de la DMD](#). En date du présent rapport intermédiaire de données de 2023, 161 patients étaient inclus : 126 étaient traités par éteplirsén (inclusion terminée), âge moyen (écart-type [ET]) de 14,0 (5,51) ans ; 23 recevaient du golodirsén, âge moyen (ET) de 13,3 (4,25) ans ; et 12 étaient traités par casimersén, âge moyen (ET) de 16,1 (7,21) ans. La durée totale moyenne (ET) du traitement était de 6,2 (1,92) ans pour l'éteplirsén, de 2,4 (0,83) ans pour le golodirsén et de 1,7 (0,62) ans pour le casimersén. **Tous les PMO ont présenté des profils de sécurité favorables, sans aucun effet indésirable grave lié au traitement.** La plupart des patients traités par éteplirsén (95,2 %, $n = 120$) ont poursuivi le traitement. Parmi les 85 patients qui étaient ambulatoires au début du traitement, 37 patients ont perdu la mobilité, dont 34 (91,9 %) sont restés sous éteplirsén. Conclusion : Conformément aux résultats des

essais cliniques précédents sur l'innocuité, l'éteplirsén, le golodirsén et le casimersén ont montré des profils d'innocuité favorables chez les patients atteints de DMD dans la pratique clinique courante. EVOLVE continuera de décrire les résultats cliniques à long terme

Ce travail porte plus particulièrement [sur l'empagliflozine préserve la fonction cardiaque et module le métabolisme dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cette étude a examiné le potentiel thérapeutique de l'empagliflozine (EMPA), un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), sur la fonction cardiaque dans le modèle murin mdx de DMD présentant un déficit en dystrophine. Des souris mâles ont été nourries avec du chow témoin ou du chow contenant de l'EMPA (~ 25 mg/kg/jour), et la fonction cardiaque a été évaluée longitudinalement par échographie en quatre dimensions. L'EMPA n'a pas modifié la masse ventriculaire gauche ni le volume de la chambre, mais a préservé la fraction d'éjection (FE) pendant 12 semaines, a maintenu une FE significativement plus élevée pendant 24 semaines et a atténué l'altération globale de la déformation myocardique systolique et diastolique. **Ces améliorations fonctionnelles ont été accompagnées d'une diminution de l'hypertrophie cardiomyocytaire et d'une diminution de l'expression des gènes de stress cardiaque.** L'EMPA a réduit les lésions de l'ADN mitochondrial, augmenté le nombre de copies de l'ADN mitochondrial et induit des signatures transcriptionnelles compatibles avec un métabolisme accru des acides gras et des cétones, contribuant à une augmentation de la teneur en ATP myocardique. Systémiquement, l'EMPA a amélioré la trajectoire de la masse corporelle, préservé la masse maigre relative, augmenté le couple musculaire squelettique et n'a pas affecté négativement la fonction rénale. Ensemble, ces résultats démontrent que l'EMPA améliore la performance cardiaque et l'intégrité mitochondriale tout en améliorant la disponibilité de l'énergie myocardique chez les souris mdx, soutenant les inhibiteurs du SGLT2 comme stratégie thérapeutique prometteuse pour les

Une nouvelle étude porte plus [particulièrement sur les formes des dystrophines DP71 et DP427 déterminent la viabilité cellulaire lors de la prolifération et de la différenciation des myofibres](#). Au fur et à mesure que la maladie progresse, les garçons atteints perdent leur capacité à marcher et meurent prématurément. Tous les patients atteints de DMD n'ont pas la dystrophine DP427 complète, alors qu'environ 10 % perdent toutes les dystrophines, y compris DP71, synthétisées dans divers types cellulaires, y compris les myoblastes. Il existe des preuves que les symptômes cognitifs des patients atteints de DMD varient en fonction de l'emplacement du site de mutation et du nombre de dystrophines manquantes, et il y a certaines indications que cela peut également être le cas dans le muscle squelettique. Nous avons donc étudié les rôles de DP427 et DP71 lors de la prolifération cellulaire et de la différenciation des fibres. Il fut ainsi inclus des utrophines paralogues dans nos analyses, en particulier l'isoforme UP395, en raison de sa présence dans le muscle et de sa capacité partielle à compenser l'absence de DP427. Il est donc démontré que DP71 et DP427 jouent un rôle important dans la viabilité cellulaire lors de la prolifération cellulaire et de la différenciation des fibres, respectivement. Malgré leurs différents profils d'expression, l'absence de DP71 et DP427 a entraîné un phénotype similaire, incluant une perméabilité membranaire accrue, une agrégation mitochondriale, une ROS élevée et une cyto- et génotoxicité accrue, mais a induit des programmes de transcriptome sensiblement différents associés à une prolifération cellulaire altérée et à une réorganisation structurelle des myotubes, respectivement. Le phénotype est survenu

indépendamment de la contraction de la myofibre, du dysfonctionnement des jonctions neuromusculaires ou myotendineuses, ou d'autres types cellulaires. **Il fut alors également montré que l'utrophine UP395 peut compenser partiellement non seulement le DP427 mais aussi le DP71.** Ces résultats expliquent les différences observées dans la sévérité de la maladie parmi les patients atteints de DMD et suggèrent que les individus déficients en DP71 et DP427 peuvent nécessiter une approche thérapeutique différente que les patients déficients en DP427 seulement.

Dans cet article on trouve [des informations nouvelles sur la transcriptomique à un seul noyau/cellule révèle la dynamique cellulaire induite par la DMD et les mécanismes d'amorçage des tissus inflammatoires des fibroblastes dans le muscle dystrophique humain.](#) Les technologies de cellules/noyaux uniques ont révolutionné notre compréhension du remodelage des tissus multicellulaires complexes qui accompagne les blessures, la régénération et les maladies. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique mortelle de l'enfance caractérisée par une faiblesse musculaire squelettique progressive résultant de la mutation de la DMD et de la perte de la dystrophine fonctionnelle. Nous rapportons ici, à résolution unicellulaire, la dynamique d'expression cellulaire et génique intramusculaire au sein d'une large cohorte de biopsies musculaires à l'aiguille obtenues chez des individus atteints de DMD avec différents degrés de sévérité, y compris un sous-ensemble avec de faibles niveaux de dystrophine. Il est rapporté une forte corrélation négative entre l'expression de la dystrophine et la sévérité de la maladie et rapportons des différences substantielles dans la cellularité et l'expression des gènes spécifiques du type cellulaire dans les groupes de sévérité de la DMD par rapport aux muscles sains. Les signatures d'expression indiquent que les myofibres de DMD deviennent immunologiquement alertes, régulant à la hausse les capteurs immunitaires innés et adaptatifs, y compris les récepteurs TLR4, IL15, de la famille TNF et le CMH et les co-stimulateurs. **Dans cette cohorte, le muscle dystrophique a été remodelé avec 50% de myofibres en moins avec une expansion et une diversification des fibroblastes et des cellules myéloïdes.** Il est ainsi identifié une sous-population de fibroblastes TNF α -responsive Thy-1+/C3+ spécifiques à la DMD que nous proposons comme étant des fibroblastes inflammatoires amorceurs de tissus et trois populations myéloïdes spécifiques à la DMD qui expriment des signatures de mémoire immunitaire innée. Les lymphocytes T CD8+GZMK+/GZMB+ (Tek) sont multipliés par 8, avec des caractéristiques d'activité immunitaire adaptative et innée. Nous proposons que ces cellules résidentes musculaires non myofibreuses interagissent et instillent épigénétiquement une mémoire tissulaire à long terme pour perpétuer et amplifier un état hyper-inflammatoire dans le muscle DMD, contribuant à une régénération altérée, à la mort des myofibres et à la fibrose. Ce recueil de noyaux unicellulaires sert de référence précieuse et a un impact immédiat sur la découverte de biomarqueurs, la conception d'essais cliniques, l'identification des obstacles aux thérapies de remplacement de la dystrophine et les nouveaux mécanismes cellulaires médicamenteux fonctionnant dans la DMD.

Il est question dans [cette analyse de la forme \$\beta\$ III-tubuline phospho-mimique qui semble capable de sauver les microtubules et les défauts cardiaques chez les souris atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Bien que le rôle de la dystrophine dans le maintien de l'intégrité sarcolemmique soit bien établi, son association spécifique avec la dynamique des microtubules par le biais de modifications post-traductionnelles (PTM) reste sous-étudiée. Nous avons identifié ici la phosphorylation β III-tubuline Ser172 comme un résidu régulateur spécifique dans la pathologie des microtubules cardiaques DMD. En utilisant des souris MDX générées par CRISPR portant une mutation phospho-mimique S172E en β III-tubuline, nous démontrons le sauvetage des défauts d'organisation des microtubules, y compris la

normalisation du désalignement orthogonal des microtubules, et la restauration de la densité physiologique et de la cinétique de polymérisation. La stabilisation des microtubules a encore amélioré les phénotypes secondaires, y compris la phosphorylation de la connexine-43 (Cx43) et la rétention sur les disques intercalés, essentiels pour le couplage électrique et la transduction du signal. **De plus, l'expression de S172E protégeait contre les arythmies induites par l'isoprotérénol et la fibrose cardiaque dans le modèle murin mdx.** L'expression lentivirale du mutant S172E β IVb-tubuline a confirmé la conservation de ces effets dans le β -tubuline isoformes. cardiaque Ces résultats révèlent un lien régulateur entre la dynamique des microtubules et Cx43, établissent la phosphorylation β -tubuline Ser172 comme régulateur clé de la dynamique des microtubules dans les cœurs dystrophiques, et aideront à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant la stabilisation des microtubules dans la cardiomyopathie DMD.

Cet article porte sur [l'analyse des interactions gènes-environnement confirme les effets de modificateurs génétiques sur l'efficacité des stéroïdes par la voie TGF- \$\beta\$ dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il y est décrit le développement de méthodes pour la découverte de modificateurs génétiques du phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La DMD est un trouble récessif lié à l'X impliquant une perte progressive du tissu musculaire avec remplacement par de la graisse et du tissu fibrotique, conduisant dans la plupart des cas à une perte de la mobilité (LOA) au début et au milieu de l'adolescence. Le traitement pharmacologique standard est l'administration de corticostéroïdes, qui augmente la LOA moyenne de 2 à 3 ans. **Il existe une variation de la LOA due à des mutations spécifiques de la DMD, dont certaines permettent la production de protéines de dystrophine résiduelles ou partielles et conduisent à des phénotypes plus doux.** Mais on pense également qu'il y a une variation due à des modificateurs génétiques agissant même chez les patients dont les mutations de la DMD empêchent complètement la production de dystrophine, en partie sur la base de modèles animaux, et plusieurs gènes ont été impliqués comme modificateurs potentiels de la LOA chez les patients atteints de DMD. Il est donc examiné ici si le mécanisme d'action de l'un de ces gènes pourrait être d'influencer la LOA en modifiant les effets de l'exposition aux corticostéroïdes. Il est alors analysé et développé une nouvelle statistique, le PPIGxE ; il est ainsi examiné la question des « phénocopies » potentielles, ou des individus dont la LOA tardive pourrait être due à la production résiduelle de dystrophine ; et Il est également appliqué une approche à 12 SNP candidats en utilisant notre ensemble de données DMD. Il est apporté des preuves d'effets d'interaction stéroïde de génotype x pour 4 des 12 SNP qui ont été testés, et qui peuvent être liés au TGF- β pathway. Ces résultats corroborent l'hypothèse selon laquelle les modificateurs de la voie TGF- β affectent la LOA en modulant l'efficacité de l'administration de corticostéroïdes.

Dans cet article on trouve une [mise à jour sur les effets spécifiques du diaphragme de la L-citrulline chez la souris mdx mettent en évidence son potentiel en tant qu'adjuvant du traitement standard dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La L-citrulline a augmenté les taux de L-arginine, de L-citrulline et de L-ornithine dans le plasma et les quadriceps des

souris mdx. La L-citrulline, seule ou associée à la prednisolone, a significativement amélioré la force maximale du membre antérieur in vivo, tout en améliorant l'amplitude du mouvement du diaphragme et en réduisant l'échodensité du diaphragme. En parallèle, ex vivo, il est ainsi détecté une amélioration significative de la force du diaphragme et de la cinétique de contraction chez des souris traitées avec la L-citrulline seule ou en association avec la prednisolone. La L-citrulline a également restauré l'expression des gènes impliqués dans la manipulation du Ca²⁺ pendant la contraction (RyR1, RyR3 et SERCA), tout en réduisant les marqueurs de l'inflammation et de la fibrose (CD68 et TGFβ1) et en améliorant les gènes associés à la biogenèse mitochondriale (PGC1-α et MEF2C). **Aucun effet n'a été observé sur les taux de S-nitrosylation de HDAC2 et sur l'expression du gène nNOS du diaphragme et de gastrocnemius, suggérant un mécanisme indépendant du NO sous-jacent au résultat positif observé.** Conclusions : Ces résultats ont révélé la capacité de la supplémentation en L-citrulline à améliorer la fonction in vivo et ex vivo du muscle du diaphragme, mettant en évidence de nouveaux mécanismes métaboliques et liés au calcium d'intérêt clinique potentiel.

Ce travail montre comment [transformer la thérapie de la dystrophie musculaire de Duchenne : Le rôle multiforme des vésicules extracellulaires et des exosomes](#). D'une part, les approches thérapeutiques existantes, telles que les agents modulant la croissance, les médicaments anti-inflammatoires, les oligonucléotides antisens avec des capacités de saut d'exon, les supprimeurs de mutation de codon stop, la thérapie génique à médiation vectorielle, l'édition génique CRISPR/Cas9 et la transplantation de cellules exogènes, peuvent retarder la progression de la maladie mais ne sont pas curatives. D'autre part les vésicules extracellulaires (VE), en particulier les exosomes, les vésicules nanométriques impliquées dans la communication intercellulaire, sont apparues comme des outils thérapeutiques prometteurs pour la DMD en raison de leur faible immunogénicité, de leur capacité à délivrer des cargaisons thérapeutiques et de leur potentiel à moduler l'inflammation, le stress oxydatif et la fibrose. Cette revue explore le rôle transformateur des VE (y compris les exosomes) en tant qu'outils multifonctionnels dans la gestion de la DMD. Les VE naturels, enrichis en microARN régénératifs (miARN) et en protéines anti-fibrotiques, modulent l'inflammation, le stress oxydatif et la dégénérescence musculaire. En outre, des approches d'ingénierie innovantes pourraient améliorer le chargement et le ciblage de la cargaison des VE, en aidant à la livraison efficace d'oligonucléotides et de composants d'édition CRISPR/Cas9. De plus, nous étudions la capacité de ces vésicules à restaurer l'expression de la dystrophine et à atténuer les mécanismes pathogènes. Enfin, les défis associés à l'isolement, à la stabilité et à l'évolutivité des VE sont évalués de façon critique afin de soutenir le développement d'un cadre intégré de thérapie cellulaire et génique ayant un potentiel significatif d'amélioration des résultats cliniques chez les patients atteints de DMD.

Il est présenté dans [cette étude une localisation plus précise de la mutation du gène de la dystrophine influence la sévérité des défauts de l'électrorétinogramme dans les modèles murins de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les mutations affectant l'expression des isoformes Dp140 et Dp71 ont produit des anomalies ERG plus graves, cohérentes avec les résultats chez les patients et alignées avec la gravité de la déficience intellectuelle. **L'analyse des paramètres de l'ERG a révélé des rôles uniques pour Dp427 et Dp260 dans la transmission de la synapse de ruban de tige, une fonction Dp260 supplémentaire dans la rétine interne et l'implication de Dp140/Dp71 dans les voies de photorécepteurs coniques.** Conclusions : Ces résultats mettent en évidence la pertinence de l'ERG en tant que

biomarqueur potentiel du dysfonctionnement central de la DMD, et soutiennent son application translationnelle pour la stratification des patients et les approches thérapeutiques ciblées.

Il est question dans [cet article des Profils neurocognitifs et du spectre autistique associés à la perturbation des isoformes de la dystrophine dans les dystrophinopathies infantiles : observations d'une cohorte brésilienne](#). Une déficience intellectuelle (DI) a été identifiée chez 63 des 161 patients (39,1 %), dont 47 (29,1 %) avec une déficience intellectuelle légère et 16 (10,0 %) avec une DI modérée. Le TSA a été diagnostiqué chez 16 patients (10 %), et dans 81 % des cas, l'identification du TSA a précédé ou coïncidé avec le diagnostic de dystrophinopathie. Un gradient isoforme-dépendant a été observé : les patients avec des mutations limitées aux exons 1-44 (Dp427-seulement) ont montré la fréquence la plus élevée de cognition normale, tandis que ceux avec des mutations affectant Dp140 ou Dp71 ont montré des taux progressivement plus élevés d'ID et de TSA. **Interprétation : Les troubles cognitifs et les TSA sont des manifestations fréquentes non musculaires des dystrophinopathies infantiles et sont étroitement corrélés avec la perturbation des isoformes de dystrophine exprimées dans le cerveau, en particulier Dp140 et Dp71.** L'intégration de l'évaluation génétique et neuropsychologique dans les soins cliniques de routine est essentielle pour une reconnaissance précoce et une intervention rapide.

Cette étude indique [l'existence d'une Dystrophie musculaire liée à l'X chez un chat avec une variante putative dans le gène DMD](#). La dystrophie musculaire déficitaire en dystrophine liée à l'X (DD-MD) est un trouble neuromusculaire peu fréquent chez les chats. Nous avons décrit un chat mâle adulte présentant une protrusion chronique de la langue, une dysphagie, une hypertrophie musculaire et des antécédents de rhabdomyolyse associée à une anesthésie. La pathologie clinique a révélé une activité CK nettement accrue, l'histopathologie musculaire a démontré un phénotype dystrophique et une absence de protéine dystrophine a été confirmée par coloration immunofluorescente. **Le séquençage du génome entier a permis d'identifier deux variants potentiellement pathogènes, dont un nouveau variant faux-sens dans le gène DMD (c.2207T>C; p.Gln736Arg), considéré comme causal du phénotype clinique.** Une deuxième variante du gène CLIC2 a également été détectée, mais a été considérée comme peu susceptible de provoquer des signes myopathiques. L'évolution clinique est restée stable sur 1,5 an avec une prise en charge symptomatique et une modification du régime alimentaire, et aucun autre épisode de rhabdomyolyse n'est survenu. Ce cas élargit le spectre connu des variantes de la DMD féline et met en évidence la valeur des tests génétiques combinés à l'histopathologie musculaire pour diagnostiquer les manifestations chroniques de la MD. L'évitement des anesthésiques inhalés peut être important dans la gestion des chats affectés en raison du risque de blessure musculaire aiguë.

En 2026, cette analyse concerne [le fait de la suppression de l'annexine -11 \(ANXA11\) qui permet de restaurer la fonction musculaire dans le modèle murin mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\)](#). Une question critique dans la recherche sur la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est de savoir si les mécanismes de régulation au-delà de la perte de dystrophine contribuent à une régénération musculaire altérée. Grâce à l'analyse intégrative de la protéomique et de la base de données de séquençage de l'ARN à noyau unique, il fut ainsi analysé la régulation à la hausse d'ANXA11, un gène codant pour une protéine de liaison aux phospholipides Ca^{2+} -dépendante, dans les myofibres régénératives MYH3⁺ des souris mdx et des patients DMD. **Cette augmentation de la**

régulation perturbe la maturation des myofibres régénératives, empêchant une compensation adéquate de la perte musculaire chez les souris mdx due à un dérèglement de la voie mTOR. La suppression d'Anxa11 par knockout génétique ou knockdown médié par AAV9 a significativement amélioré la maturation des myofibres MYH3⁺, accompagnée d'une phosphorylation S6 restaurée et d'une récupération musculaire fonctionnelle robuste chez les souris mdx. Ces résultats établissent ANXA11 comme un régulateur clé de la régénération musculaire et une cible thérapeutique potentielle pour la DMD.

Cet article porte sur [la protéine portant le sigle YAP \(Yes-Associated Protein\) qui agit comme un régulateur négatif de la thérapie génique à base de mini-utrophine pour la dystrophie musculaire de Duchenne chez la souris Mdx.](#) À l'aide de souris mdx comme modèle, cette étude a examiné l'efficacité thérapeutique et l'interaction de la mini-utrophine (une utrophine tronquée) et de la protéine YAP administrées par le virus adéno-associé recombinant (rAAV). Les résultats ont montré que la mini-utrophine s'exprimait efficacement dans le muscle squelettique de souris mdx, augmentait significativement les niveaux de YAP phosphorylé (p-YAP), restaurait l'expression des composantes du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) (Δ /sarcoglycane), réduisait la fuite de créatine kinase sérique (CK), atténuait les dommages pathologiques comme la nucléation centrale et l'infiltration inflammatoire, l'endurance de tapis roulant et la capacité d'escalade des pôles chez les souris. **Cependant, la co-surexpression du PAJ a complètement antagonisé ces effets thérapeutiques, ce qui n'a entraîné aucune amélioration des phénotypes pathologiques ou de la fonction motrice des souris mdx.** Cette étude confirme que la mini-utrophine peut efficacement inverser les phénotypes liés à la DMD, tandis qu'une activation excessive de la YAP annule son efficacité thérapeutique, ce qui suggère qu'une régulation précise de l'activité de la YAP est nécessaire dans le traitement de la DMD et poêlenit une base expérimentale pour optimiser les stratégies de thérapie génique.

Cette analyse concerne [la Connaissance sociale : Le coin aveugle de l'évaluation neuropsychologique de la dystrophie \(neuro\)musculaire de Duchenne - un examen de la portée.](#) Le processus d'extraction des données a abouti à un paysage de 96 outils adoptés différents. Les échelles de Wechsler ont été les tests les plus récurrents. L'utilisation des autres outils a été plus dispersée, et la plupart d'entre eux n'est réapparue qu'une seule fois. La fonction la moins évaluée était la cognition sociale (n = 18 références). **De plus, presque tous les tests et échelles adoptés se référant à ce domaine n'étaient pas spécifiquement conçus pour évaluer la cognition sociale.** Conclusions : la dystrophine est fortement exprimée dans les structures impliquées dans les réseaux cérébraux qui sous-tendent certaines capacités cognitives sociales. Nos résultats, qui témoignent d'une lacune dans l'étude de la cognition sociale en DMD, soulignent l'importance d'évaluer ce domaine comme une caractéristique possible du phénotype du SNC de la maladie, à l'instar de quelques autres rapports précédents.

Ce travail original présente [l'expression fréquente de transcriptions chimériques aberrantes de Cdkn2a dans des modèles murins de dystrophie musculaire.](#) Les dystrophies musculaires (MD) sont de rares troubles héréditaires, caractérisés par une faiblesse musculaire progressive due à la perte de tissu musculaire fonctionnel et à son remplacement par la graisse et le tissu conjonctif. Les modèles de souris MD, tels que les souris mdx-souris qui abritent une variante

insensée du gène de la dystrophine murine (Dmd), sont susceptibles de développer des sarcomes liés au muscle squelettique liés à l'âge, ce qui est conforme à de multiples sources de preuve selon lesquelles les gènes liés à la MD comme Dmd agissent comme suppresseurs de tumeurs chez les souris et les hommes. Auparavant, il était proposé que l'instabilité génétique et les mutations de type cancer pourraient survenir tôt dans le muscle dystrophique. Ici, nous montrons que des tumeurs microscopiques dans le muscle dystrophique se produisent fréquemment chez des souris sans sarcomes cliniquement évidents. Représentant les pré-stades du sarcome, ces « microsarcomes » partagent un sous-ensemble d'altérations génétiques récurrentes du nombre spécifiques à la maladie d'Alzheimer. La majorité des sarcomes et microsarcomes MD abritent des délétions hétérozygotes de Cdkn2a, en raison d'un point d'arrêt de délétion dans le gène en aval Gm12606, un ARN intergénique à long codage non codant (ARNlinc). On a également découvert que ce gène d'ARNlinc était impliqué dans l'expression de transcriptions aberrantes de fusion d'ARN chimérique, consistant en la première exon codante du gène Cdkn2a (correspondant à p19Arf ou p14Ink4a) fusionnée à une exon de Gm12606. et n'a jamais été observé dans les muscles de souris saines de type sauvage. **De plus, les muscles des mutants doubles MD présentaient une incidence accrue de l'expression transcriptrice de fusion.** Comme la transcription par lecture a été associée à l'expression des transcriptions de fusion également chez les sarcomes dépourvus de délétions au locus Cdkn2a, l'expression de ces transcriptions d'ARN chimérique pourrait être le résultat d'un stress causé par la dystrophie sur la transcription. Nous proposons que les altérations génétiques du locus Cdkn2a, tant au niveau de l'ADN que de l'ARN, constituent des événements marquants dans le continuum dystrophie-cancer

Cette étude présente [les Profils neurocomportementaux chez de jeunes garçons naïfs de stéroïdes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : analyse des données de base de l'essai FOR-DMD.](#) La cohorte comprenait 196 garçons âgés de 4 à < 8 ans (moyenne de 5,9 ± 1,0). Des difficultés d'élocution et d'apprentissage ont été signalées chez environ 40 % et 25 % des participants, respectivement, et 20 % ont présenté les deux. Les scores sur toutes les échelles neurocomportementales étaient fortement corrélés, avec seulement 5% à 10% des garçons dépassant les seuils de dépistage. Les difficultés d'élocution et d'apprentissage étaient associées à de moins bons scores à toutes les échelles. Parmi les garçons ayant un score SDQ Impact supérieur au seuil, la difficulté la plus fréquemment signalée était l'apprentissage en classe. Aucune association significative n'a été observée avec l'âge, les isoformes de la dystrophine cérébrale ou le pays d'origine. **De faibles corrélations ont été identifiées entre les échelles de la fonction motrice et de PARS-III, en particulier entre le score total de l'évaluation ambulatoire de l'étoile polaire et le score total de PARS-III, les relations avec les pairs et les scores de productivité. Les mères ont plus souvent signalé des comportements d'inattention et d'hyperactivité que les pères.** Discussion : Bien qu'il s'agisse d'une cohorte sélectionnée, les jeunes garçons atteints de DMD peuvent éprouver des difficultés sociales, émotionnelles et d'apprentissage qui peuvent interférer avec la vie quotidienne, y compris les travaux scolaires, malgré l'absence d'un diagnostic neurocomportemental formel. Ces résultats soulignent l'importance d'un dépistage psychosocial précoce systématique et d'interventions ciblées.

Et article porte sur [la Lésion musculaire induite par l'exercice dans la dystrophie musculaire de Duchenne : altération de la mitophagie et altération de la voie PINK1-PARKIN chez la souris mdx](#). Chez les patients atteints de DMD, le muscle squelettique a montré une réduction du contenu mitochondrial et une expression de PINK1-PARKIN dérégulée. Chez les souris mdx, les marqueurs de mitophagie basale étaient élevés. **L'exercice de courte durée à haute intensité a exacerbé la nécrose et l'inflammation musculaires chez les souris mdx tout en entravant l'activation de la mitophagie médiée par PINK1-PARKIN, contrastant avec la réponse adaptative chez les souris sauvages.** Conclusion : L'exercice à court terme de haute intensité exacerbe la pathologie musculaire squelettique chez les souris mdx, qui est associée à une activation altérée de la mitophagie médiée par PINK1-PARKIN, soulignant le rôle critique du contrôle de la qualité mitochondriale dans la DMD et la nécessité de schémas d'exercice personnalisés.

Cette étude récente présente [la course volontaire soutient la correction de l'expression génique liée à l'inflammation conférée par la thérapie génique AAV chez les souris mdx](#). La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie mortelle caractérisée par une dégénérescence persistante du muscle squelettique, une inflammation et une fibrose. La thérapie génique utilisant un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé et un transgène de microdystrophine est actuellement à l'étude chez les patients, mais l'impact de l'activité physique sur le résultat thérapeutique à long terme reste mal compris. Récemment, il fut rapporté que 21 semaines de course volontaire sur roues complétaient les résultats positifs de la thérapie génique en termes d'endurance et de fonction musculaire chez les souris mdx. Dans la présente étude, Il est ainsi effectué une analyse transcriptomique des changements d'expression des gènes associés à la récupération fonctionnelle dans le diaphragme en mettant l'accent sur les gènes et les voies de signalisation liées à la réponse inflammatoire. Le séquençage de l'ARN et l'analyse bioinformatique ont révélé 2 881 gènes dérégulés chez des souris mdx non traitées et non exercées, y compris des voies de signalisation inflammatoire et fibrotique fréquemment affectées chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. Parmi les gènes dérégulés, 774 ont été sauvés vers le niveau de WT après l'injection de microdystrophine de virus adéno-associé. **Fait important, 93 % des gènes sauvés ont été maintenus par la course volontaire, ce qui indique que l'exercice physique n'a pas d'impact significatif sur le résultat des gènes sauvés par thérapie génique dans le diaphragme mdx.** Cette étude fournit des informations vitales qui pourraient aider à orienter les protocoles de suivi des patients atteints de DMD après un traitement par thérapie génique

Avec cette étude on obtient [une Édition in vivo de la base par l'intermédiaire de virus adéno-associés myotrophiques uniques dans le muscle dystrophique de souris et les cellules satellites](#). Bien que les thérapies géniques à médiation virale adéno-associées soient très prometteuses pour le traitement de la DMD, leurs applications cliniques ont été limitées par des toxicités vectorielles et génomiques dose-dépendantes. Ici, il fut ainsi développé et testé une stratégie d'édition de base d'adénine monovectorielle comme une approche d'édition du génome potentiellement plus sûre pour recoder la mutation non-sens pathogène en une mutation bénigne de faux sens dans le modèle de souris mdx 4cv DMD. Livrée à l'aide d'un virus adéno-associé à tropisme musculaire (MyoAAV) à une dose cliniquement faisable (4E13 VG/kg), cette stratégie a permis un enregistrement moléculaire détectable de la mutation mdx 4cv chez des souris âgées de 3 jours à 6 mois. Pourtant, l'efficacité globale et l'impact thérapeutique de l'édition de base in vivo avec ce système étaient les plus élevés chez les souris traitées au stade juvénile, les animaux ayant reçu des vecteurs MyoAAV à

l'âge de 3 semaines montrant une récupération robuste de l'expression de la dystrophine et une amélioration significative des propriétés contractiles musculaires seulement un mois plus tard. **Notamment, l'introduction d'éditeurs de base d'adénine soit plus tôt dans le développement, chez les souris néonatales, soit plus tard, à l'âge adulte, a donné des rendements d'édition considérablement plus faibles, en particulier dans les cellules satellites musculaires dont l'édition est essentielle pour assurer un sauvetage durable de l'expression de la dystrophine dans le muscle en croissance et en régénération.** Pris ensemble, ces résultats démontrent le potentiel thérapeutique de l'édition de base d'adénine à vecteur unique pour la DMD et soulignent l'importance de l'âge du receveur et du stade de la maladie pour obtenir des résultats thérapeutiques optimaux pour cette maladie et d'autres troubles musculaires génétiques.

Cette analyse présente [un crible de cardiomyocytes humains identifie des nanoparticules lipidiques optimisées pour l'édition de gènes cardiaques in vivo](#). Les thérapies à ARN offrent un potentiel prometteur pour le traitement des maladies cardiaques; cependant, leur application clinique a été limitée par une livraison cardiaque insuffisante. Il est ainsi développé ici une plateforme de criblage utilisant des cardiomyocytes pluripotents induits par l'homme (hiPSC-CM) pour identifier les nanoparticules lipidiques cardiotropes humaines (LNP). En examinant une bibliothèque de LNP chimiquement diversifiée, Il est alors identifié une LNP principale, TAP10 18:1, avec une puissante capacité de transfection cardiaque humaine. En utilisant le modèle de souris rapporteur Ai14 LoxP-Stop-LoxP-tdTomato, il fut évalué l'administration de TAP10 18:1 d'ARNm Cre in vivo par quatre voies d'administration (intraveineuse, intrathoracique, intracoronaire et intramyocardique (IM)) et avons constaté que chaque voie d'administration permettait à la fois la distribution spatiale et le tropisme cellulaire dans le cœur à des degrés divers. Alors que toutes les voies ont atteint une transfection robuste dans les populations non-CM (jusqu'à 40% dans les cellules endothéliales), l'injection IM a notamment permis une transfection CM substantielle (36% au site d'injection, 13% en distale). Pour démontrer le potentiel thérapeutique, des LNP TAP10 18:1 ont été utilisés pour fournir des composants d'éditeur de base d'adénine (ABE) aux hiPSC-CM dérivés de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), ce qui a entraîné une correction génique de 80 % sur la cible et une restauration de l'expression de la dystrophine. Dans un modèle murin humanisé de DMD, il fut alors observé des cardiomyocytes dystrophine-positifs dans le ventricule gauche injecté suite à l'administration IM de LNP-ABE. Ce travail établit une plate-forme basée sur les cellules humaines pour découvrir des vecteurs d'administration à tropisme organique et met en évidence les LNP comme une modalité potentielle pour l'administration thérapeutique d'ARNm et l'édition génique dans le cœur.

Il est indiqué dans [cet article la quantification d'un fragment de titine sérique reflète la restauration de la dystrophine chez les souris mdx et la gravité de la maladie chez les patients atteints de dystrophinopathies.](#) L'augmentation de l'expression de la dystrophine dans le muscle a été acceptée comme critère de substitution pour l'approbation accélérée des thérapies géniques dans le cadre de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Des études antérieures ont identifié un fragment de titine N-terminal dans l'urine comme biomarqueur approprié pour surveiller la progression de la maladie et les interventions thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques d'un fragment de titine comprenant aa 2,229-2,352 se sont révélées négativement corrélées avec l'expression de la dystrophine chez des souris mdx traitées par thérapie génique AAV9-CK8-μDys5 micro-dystrophine. Dans cette étude, il fut

ainsi cherché à déterminer quels fragments de titine peuvent être détectés dans le sérum de patients atteints de DMD et de dystrophie musculaire de Becker (DMO). En utilisant la spectrométrie de masse en tandem de surveillance de réaction sélectionnée de bas en haut, nous avons identifié plusieurs peptides sériques provenant de la région centrale de la titine. **Six anticorps monospécifiques ciblant ce fragment pourraient reconnaître un produit de titine protéolytique à 100 kDa, présent dans le sérum de patients atteints de DMD et de DMO, mais pas de témoins sains.** Ce fragment a montré une baisse plus marquée liée à l'âge chez les patients atteints de DMD par rapport à ceux atteints de DMO. Il fut ensuite développé un immunodosage quantitatif en sandwich et montré que les concentrations de ce fragment étaient comprises entre 130 et 2390 pM chez les patients atteints de DMD et entre 110 et 3970 pM chez les patients atteints de DMD. Le même essai a montré une concentration de titine, entre 170 et 990 pM dans le plasma de souris mdx traitées, qui avait une corrélation de Pearson significative de -0,76 ($P = 1,53e-08$) avec l'expression de (micro)dystrophine dans les quadriceps. Si la corrélation négative avec l'expression de la dystrophine dans le muscle est également confirmée chez les patients atteints de DMD traités par des traitements par micro-dystrophine, ce fragment de titine sérique peut servir de biomarqueur pharmacodynamique potentiel.

On trouve avec [cette analyse une information nouvelle sur l'IRM cardiaque dans la dystrophinopathie cardiaque](#) : **recommandations sur l'imagerie.** L'échocardiographie devrait rester la modalité prédominante pour la surveillance cardiaque et pour guider le traitement des patients atteints de DMD au Royaume-Uni. Cependant, lorsqu'elle est tolérée, une utilisation plus large de la CMR aux stades clés chez les patients atteints de DMD, âgés de plus de 10 ans, et chez les hommes atteints de DMD et les femmes présentant des variations du gène de la DMD permettrait une détection plus précoce de ceux qui ont une atteinte cardiaque et informerait l'initiation précoce de régimes de médicaments cardiaques. De cette façon, une plus grande utilisation de la CMR pourrait contribuer à améliorer la santé cardiaque dans chacun de ces groupes de patients.

Cet article fait [le bilan sur les Antécédents naturels d'atteinte cardiaque chez des femmes porteuses de variants pathogènes du gène DMD : étude longitudinale de 7 ans.](#) Au niveau du groupe, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est restée stable au cours du suivi ($p = 0,403$). Six femmes ont présenté une variation $\geq 5\%$ de la FEVG : trois se sont améliorées avec le traitement et trois ont diminué de 5 à 8 %. La fibrose était présente chez 9 femmes à l'inclusion et au suivi; 3 ont montré une progression visuelle, et aucun nouveau cas n'a été identifié. Bien que la médiane des contractions ventriculaires prématurées par heure (VPC/h) ait augmenté de 0,23/h à 6,38/h ($p < 0,001$), cette augmentation n'est probablement pas cliniquement significative, car des augmentations de l'ectopie ventriculaire liées à l'âge sont également observées dans des populations saines, et les arythmies à charge élevée, selon des seuils prédéfinis, sont restées peu fréquentes. Les paramètres ECG sont restés stables (PR, QRS et QTc inchangés), sans qu'aucun nouveau bloc de branche de faisceau ou bloc auriculo-ventriculaire de haut grade ne soit détecté. Aucune association n'a été observée entre la FEVG, la CPV/h et la contraction prématurée supraventriculaire par heure au cours de la période de suivi de 7 ans. **Conclusions : Sur une période de 7 ans, les femmes porteuses de variants pathogènes du gène DMD présentent très peu ou pas de progression des signes cardiaques (FEVG, fibrose et arythmies).** Compte tenu de ces résultats, une surveillance fréquente du rythme n'est pas indiquée. Le suivi doit être stratifié en fonction du risque : plus proche pour les femmes présentant des symptômes, une ectopie initiale à charge élevée, une réduction de la FEVG ou une fibrose préexistante; d'autres peuvent être revues à intervalles prolongés.

Ce travail présente le [Traitement médical dirigé par les lignes directrices sur l'insuffisance cardiaque chez les jeunes adultes atteints de cardiomyopathie liée à la dystrophine](#) : le registre HOPE-MD. Parmi les 274 patients (âge, 28 ans; FEVG, 35 % ; DMD, 80 %), 44 (16 %) ont reçu une GDMT à l'inclusion, avec seulement un quart à ≥ 50 % de la dose cible. La sous-utilisation était la plus importante pour les ARM (n = 140, 51 %) et les SGLT2i (n = 60, 22 %), tandis que les RASi (n = 246, 90 %) et les bêtabloquants (n = 235, 86 %) étaient fréquemment prescrits. **Après 24 mois (n = 141), 40 % des patients ont reçu une GDMT et 22 % ont reçu ≥ 50 % de la dose cible, principalement par le biais de l'initiation/de l'uptitration de l'ARM et du SGLT2i.** Les contre-indications ne représentaient qu'une faible proportion du sous-traitement. Après un suivi médian de 2,2 (1,7-2,6) ans, la TMG optimisée n'était pas associée à une différence statistiquement significative des taux de décès ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport à la TMG à faible dose ou nulle (HR ajusté 0,70, IC à 95 % 0,28-1,74). Conclusions : L'utilisation de la GDMT et l'augmentation de la dose étaient sous-optimales chez les patients européens atteints de DMD/BMD et d'HFref.

Il est question dans [cet article du roulage volontaire sur roue combiné à une supplémentation en lithium à faible dose améliore la reconnaissance d'objets nouveaux chez les souris mâles DBA/2 J mdx](#). Ces résultats montrent que le traitement au lithium et à la VWR, en moyenne, a amélioré la reconnaissance de nouveaux objets chez les souris mdx, résultat qui peut être lié à une activité SERCA accrue dans l'hippocampe, mais pas à des changements dans l'activité de la bêta-sécrétase ou de la phosphorylation du tau. Conclusion : **Prises ensemble, ces données indiquent les avantages potentiels de Li et VWR sur la fonction cognitive chez les souris mdx, mettant en évidence la nécessité de recherches futures visant à élucider les mécanismes potentiels.**

Cette récente analyse présente [de nouvelles Stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les normes de soins actuelles, y compris les corticostéroïdes et les interventions de soutien, demeurent fondamentales dans la prise en charge de la maladie. Les approches spécifiques à la mutation, telles que le saut d'exon et le remplacement génique médié par le virus adénoassocié (AAV), peuvent restaurer l'expression de la dystrophine, bien que les bénéfices cliniques restent variables et soient influencés par des facteurs tels que le type de mutation, l'efficacité de la délivrance et la durabilité. Les stratégies émergentes d'édition du génome offrent le potentiel d'une correction permanente, mais sont confrontées à des défis importants liés à la délivrance, à la sécurité et à l'évolutivité. Les thérapies émergentes de mutation-agnostic ciblant l'inflammation, la fibrose, et l'instabilité de membrane fournissent l'applicabilité plus large mais ne traitent pas directement le défaut génétique sous-jacent. **Dans toutes les modalités, les principales limites comprennent des résultats fonctionnels modestes, des préoccupations en matière d'innocuité et la variabilité des critères d'évaluation des essais cliniques.** Conclusions : Le paysage thérapeutique de la DMD évolue rapidement, et les progrès futurs dépendront probablement de l'optimisation des plateformes d'administration, de l'amélioration de la durabilité et de l'intégration de stratégies de combinaison pour aborder la nature multidimensionnelle de la progression de la maladie.

Cette étude porte sur [le \(Z\)-Endoxifène comme modulateur potentiel des voies de l'urophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne : une perspective mécaniste et transcriptomique.](#)

Certains effets se manifestent cliniquement par une atrophie musculaire, une perte de mobilité et des insuffisances respiratoires et cardiaques. Bien que les approches ciblées sur les gènes, telles que le saut d'exon et l'administration de microdystrophines, aient progressé, leur applicabilité est limitée par le génotype et les effets indésirables. Ainsi, des thérapies raisonnablement sûres et efficaces demeurent un besoin critique non satisfait. Le (Z)-endoxifène, l'isomère (Z) de l'endoxifène, est le principal métabolite actif du tamoxifène, présentant une puissance plus élevée dans l'inhibition de la protéine kinase C (PKC) que le tamoxifène et régulant diverses activités protéiques différemment du tamoxifène. Ce profil pharmacologique positionne l'endoxifène pour traiter simultanément plusieurs mécanismes pathologiques de la DMD. **La littérature récente soutient l'hypothèse antérieure que l'endoxifène exerce des avantages pléiotropiques dans la DMD.** Les preuves transcriptomiques et précliniques montrent que l'endoxifène peut avoir des effets supérieurs au tamoxifène en inversant les signatures de la DMD compte tenu des schémas posologiques disponibles. De plus, les connaissances au niveau des voies soutiennent l'activation de la myogenèse par l'endoxifène, la phosphorylation oxydative, l'activation des récepteurs aux oestrogènes bêta (ER β) et l'inhibition des voies de transition pro-inflammatoire et épithéliale-mésenchymateuse (EMT) dans la DMD. Ces résultats suggèrent que le (Z)-endoxifène pourrait agir sur les axes régulateurs liés à l'urophine, contribuant ainsi potentiellement à la compensation fonctionnelle du déficit en dystrophine. Cela justifie le développement de l'endoxifène en tant qu'approche thérapeutique de la DMD non mutationnelle.

Ce document indique [un commentaire sur « Radiosensibilité et nucléo-navette radio-induite retardée de la protéine ATM dans les fibroblastes de la dystrophie musculaire de Duchenne exprimant la dystrophine résiduelle ».](#)

Ce nouvel article porte sur [La polarisation de l'Aquaporine 4 et la fonction glymphatique dans la maladie d'Alzheimer : mécanismes, modulateurs et stratégies thérapeutiques.](#) Bien que la maladie d'Alzheimer (MA) soit traditionnellement considérée comme un trouble de l'accumulation de β (A β) amyloïde cérébrale, de nouvelles données probantes ont déplacé l'attention vers les mécanismes de clairance altérés comme un facteur principal de la maladie sporadique. Au cœur de ce changement de paradigme se trouve le système glymphatique et son facilitateur obligatoire, l'aquaporine 4 (AQP4), dont la localisation polarisée aux extrémités astrocytaires est essentielle pour une clairance efficace des solutés interstitiels. La perte de polarisation de l'AQP4, appelée dépoliarisation, est systématiquement observée dans les modèles murins AD comme un facteur d'échec glymphatique et dans le tissu post-mortem humain comme un corrélat de l'agrégation protéique. **Cette revue synthétise la compréhension actuelle des mécanismes moléculaires et cellulaires qui régissent la polarisation de l'AQP4.** Il y est discuté du complexe protéique associé à la dystrophine comme mécanisme d'ancrage primaire, du rôle de l'assemblage de particules orthogonales et de la commutation d'isoformes, et de l'impact des modifications post-traductionnelles. Il est ainsi également présenté comment divers facteurs, y compris les protéases, les voies de signalisation des kinases, les modulateurs circadiens, les protéines pathologiques, les phénotypes d'astrocytes et les interventions liées au mode de vie, convergent pour réguler la polarité de l'AQP4. Enfin, il est alors évalué les stratégies thérapeutiques émergentes qui ciblent cet axe, y compris les facilitateurs pharmacologiques AQP4, les régulateurs de polarité en amont tels que les inhibiteurs de PERK, et les

approches non invasives telles que la stimulation gamma à 40 Hz et l'exercice. En repositionnant la polarisation de l'AQP4 comme un point de contrôle homéostatique modifiable, les auteurs indiquent que la restauration de la localisation périvasculaire de l'AQP4 représente une stratégie biologiquement saine pour améliorer la clairance endogène du cerveau et modifier la progression de la MA.

Cet article porte sur la [Dystrophie musculaire de Duchenne coexistant avec le syndrome de Down ou le syndrome de Turner](#) : deux cas rapportés. Il est ainsi rapporté deux rares cas de DMD coexistant avec des anomalies chromosomiques, tous deux suivis à l'hôpital de Siriraj. Le premier cas concernait un garçon de 6 ans atteint de DS qui présentait des taux sériques élevés de transaminases, une pseudohypertrophie du mollet et des troubles de la marche détectés fortuitement; des tests sur panel génétique ont identifié un variant hémizygote c.3917dup (p.Asp1307Argfs* 4) dans la DMD. Le deuxième cas concernait une fillette de 6 ans présentant une faiblesse musculaire proximale et une pseudohypertrophie du mollet; des études génétiques ont révélé une variante hétérozygote de délins dans la DMD (p.Ala3041Serfs* 69), une inactivation asymétrique du chromosome X et une mosaïque de TS [45,X(29%)/46,XX]. Conclusion : **La coexistence de la DMD avec le DS ou le TS produit des phénotypes qui se chevauchent et qui peuvent compliquer le diagnostic; une évaluation génétique minutieuse et une prise en charge multidisciplinaire sont donc essentielles.**

Avec cet article il est question [du saut des pseudoexons dérivés de l'intron par l'ARNnU7sn restaure l'expression de la DMD de pleine longueur dans les lignées cellulaires dérivées du patient](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) liée à l'X est causée par des variants pathogènes du gène DMD qui entraînent une absence ou une altération significative de l'expression de la dystrophine. Les mutations introniques profondes dans le locus DMD représentent 1% à 7% de tous les patients DMD. Il s'agit généralement de mutations ponctuelles qui créent des sites accepteurs d'épissures (SA) ou donneurs d'épissures (SD), ce qui entraîne l'inclusion d'un fragment intronique en tant que pseudoexon au sein de l'ARNm DMD. Du fait que ces patients possèdent tous les exons codants de la DMD canonique, l'exclusion efficace du pseudoexon de l'ARNm mature restaure un transcrit complet. Il a ainsi été induit le saut de pseudoexons dans des cellules dérivées de patients en utilisant un petit ARN nucléaire U7 modifié (ARNsnU7) qui cible une séquence de SA, SD, ou exonic splice enhancer (ESE) des pseudoexons décaleurs de trame. **Le vecteur U7snRNA réutilise une petite ribonucléoprotéine nucléaire U7 endogène pour induire le saut d'exon à l'étape de traitement pré-ARNm de la maturation de l'ARNm.** Le traitement par ARNsnU7 a entraîné un saut de pseudoexon dose-dépendant. Dans les quatre lignées cellulaires traitées, nous avons obtenu des rendements de saut de plus de 90 %, ce qui a parfois entraîné plus de 100 % des niveaux de protéines de dystrophine de type sauvage. Cette approche aborde une classe orpheline de mutations de la DMD et démontre le potentiel des thérapies géniques sur mesure pour restaurer la dystrophine de pleine longueur chez les patients individuels.

Ce travail concerne plus [particulièrement la région cytoplasmique du bêta-dystroglycane est essentielle à la maturation postsynaptique et à la fonction neuromusculaire chez la souris](#). Un membre central de la DGC est le dystroglycane (DG), qui se lie aux ligands extracellulaires via α -DG et le cytosquelette intracellulaire via β -DG. Les mutations de DAG1 ou des gènes impliqués dans le traitement post-traductionnel de DG conduisent à un sous-ensemble de maladies neuromusculaires appelées dystroglycanopathies. L'importance des interactions extracellulaires α -DG est bien établie; cependant, on en sait peu sur la signification des interactions intracellulaires β -DG. Ici, nous étudions l'importance du β -DG intracellulaire

dans la santé neuromusculaire. En utilisant une souris dépourvue d'une grande région intracellulaire de β -DG (résidus 777 à 893), il fut ainsi montré que la délétion de β -DG cytoplasmique conduit à une pathologie musculaire squelettique accompagnée d'une perturbation postsynaptique. Ces données démontrent qu'au sein de la jonction neuromusculaire spécialisée (JNM), le β -DG cytoplasmique est nécessaire à la localisation de l'utrophine et de la rapsyne, et au regroupement des récepteurs de l'acétylcholine. **De plus, il est alors apporté la preuve que les anomalies postsynaptiques contribuent au dysfonctionnement neuromusculaire chez les souris dépourvues de la région cytoplasmique du β -DG.** Par ailleurs, à l'aide d'un modèle murin qui ne comporte que la queue C-terminale (résidus 879 à 893) de β -DG, Il fut démontré que la santé des muscles squelettiques et des JNM repose sur les résidus β -DG 777 à 878. Ensemble, nos modèles murins suggèrent que la délétion du cytodomaine du β -DG entraîne de manière surprenante une pathophysiologie neuromusculaire très sévère chez la souris. Ces résultats identifient le β -DG comme un acteur essentiel dans la mise en forme et le maintien de l'architecture des synapses neuromusculaires in vivo, définissant ainsi davantage les mécanismes moléculaires sous-jacents à la santé neuromusculaire.

Une nouvelle étude porte sur [la dysbiose du microbiote influence le système immunitaire et la physiopathologie musculaire des souris déficientes en dystrophine](#). Étant donné que les muscles dystrophiques sont détectés par infiltration de cellules inflammatoires et que les communautés microbiennes intestinales peuvent provoquer un dérèglement immunitaire et un syndrome métabolique, nous avons cherché à déterminer si les bactéries intestinales soutiennent la réponse immunitaire musculaire dans le modèle murin dystrophique mdx. Il est ainsi mis en évidence une forte corrélation entre les caractéristiques de la DMD et l'abondance relative de Prevotella. **De plus, l'absence de microbes intestinaux par la génération d'un modèle animal sans germes mdx, ainsi que la modulation de la structure de la communauté microbienne par un traitement antibiotique, ont influencé l'immunité musculaire et la fibrose.** La colonisation intestinale des souris mdx par le microbiote eubiotique était suffisante pour réduire l'inflammation et améliorer la pathologie et la fonction musculaires. Ce travail identifie un rôle potentiel du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la DMD.

Cette analyse concerne [une Note de retrait](#) : **La dysbiose du microbiote influence le système immunitaire et la physiopathologie musculaire des souris déficientes en dystrophine.**

Avec cette étude on obtient [des informations sur les résultats à cinq ans avec le delandistrogène moxeparavec chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **étude de phase 1/2a.** Aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté 5 ans après la perfusion. Un patient avait une cardiomyopathie à l'année 5; cependant, cet événement a été jugé sans rapport avec le traitement. Tous les patients traités par delandistrogène moxeparavec (âge moyen, 10,2 ans) sont restés ambulants. La variation moyenne du score total NSAA à 5 ans par rapport à l'inclusion (écart-type) pour les patients traités versus EC était de +7,5 (2,4) versus -3,9 (2,9) (différence moyenne des moindres carrés entre les groupes [erreur type] : 9,8 [3,5], $p = 0,0127$). Les temps moyens de TTR et de 10MWR étaient stables, représentant des différences cliniquement significatives par rapport aux CE. **Une divergence accrue du score total NSAA par rapport aux prédictions**

d'histoire naturelle à 5 ans favorisant la thérapie génique a également été observée. Discussion : Les résultats confirment le profil d'innocuité gérable à long terme du delandistrogène moxeparvovec chez les patients ambulatoires avec une surveillance appropriée et démontrent une stabilisation ou une progression retardée de la maladie avec le traitement par rapport aux CE non traitées appariées.

Avec cette étude il est constaté que [le stress démasque la coordination endocrinienne altérée du métabolisme du glucose dans le déficit en dystrophine](#). Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, la perte de dystrophine est associée à une altération de la régulation métabolique. Chez la souris mdx, il est ainsi montré que le stress physiologique révèle une altération de la coordination entre l'insuline et les réponses au stress : la signalisation glucocorticoïde augmente sans augmentation proportionnelle de la sécrétion d'insuline, entraînant une hyperglycémie systémique malgré une capacité préservée d'absorption du glucose musculaire. Ces données soutiennent une dystrophinopathie multi-tissulaire associée à une altération de la coordination endocrinienne-métabolique. Le glycogène musculaire squelettique est élevé et incomplètement mobilisé sous stress. Le cœur maintient une absorption élevée du glucose, tandis que le cerveau présente une absorption réduite, mettant en évidence des différences spécifiques aux tissus dans la réponse métabolique. **La supplémentation aiguë en insuline améliore le contrôle systémique du glucose et rétablit les déficits comportementaux induits par le stress.** De même, la décharge de glucose induite par l'empagliflozine réduit les pics de glycémie associés au stress et est associée à une amélioration de la fonction musculaire à des niveaux comparables à ceux de la prednisolone de soins standard. Ces résultats identifient une coordination altérée des réponses endocriniennes et métaboliques pendant le stress comme un contributeur à la vulnérabilité métabolique dans la DMD et suggèrent que la modulation de la disponibilité d'insuline ou du flux de glucose peut améliorer le contrôle métabolique systémique.

Dans cette analyse on trouve [des informations sur les capsides de l'arc drosophile reconstituées in vitro qui délivrent des éditeurs de gènes au muscle dystrophique](#). La délivrance intracellulaire de macromolécules thérapeutiques reste un enjeu majeur en biomédecine. Il est ainsi reconstitué ici la capside dérivée de rétroéléments de *Drosophila melanogaster* Arc1 (dArc1) entièrement à partir de composants protéiques recombinants purifiés et d'ARN transcrit in vitro, créant ainsi un système de nanoparticules protéiques assemblées sans cellules et entièrement défini. Grâce à l'ingénierie d'affinité du domaine de liaison à l'ARN dArc1, il est alors permis une encapsulation efficace des charges utiles d'ARNm et des ribonucléoprotéines Cas9. De manière inattendue, nous découvrons que les capsides dArc1 lient les cellules de mammifères par une interaction directe avec le récepteur de surface SORCS2. **En tirant parti de cette interaction, il fut montré que l'injection intramusculaire de capsides dArc1 portant des éditeurs de gènes Cas9 permet d'atteindre jusqu'à 18% de saut d'exon et restaure l'expression de la dystrophine dans les fibres musculaires des souris mdx, un modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne.** L'amélioration de l'efficacité d'administration dans la régénération et la dystrophie musculaire est corrélée à l'expression de SORCS2 régulée à la hausse, ce qui soutient notre découverte que SORCS2 facilite l'absorption cellulaire des capsides dArc1. Ce travail démontre le potentiel des nanoparticules de protéines assemblées in vitro pour la livraison de cargaisons moléculaires.

Cet article concerne [l'édition génique restaure la dystrophine de pleine longueur et affecte l'homéostasie du fer dans les cardiomyocytes dérivés de la HiPSC des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker](#). La dystrophie musculaire de Becker (BMD) est causée par des mutations in-frame du gène DMD, conduisant à la production de dystrophine tronquée en interne mais partiellement fonctionnelle. Bien que l'atteinte cardiaque soit un facteur majeur de la charge de morbidité de la BMD, les mécanismes cellulaires qui sont à l'origine de la cardiomyopathie restent incomplètement compris. Bien que de nouvelles preuves suggèrent que le déséquilibre en fer pourrait contribuer au stress oxydatif et au dysfonctionnement mitochondrial dans les dystrophies musculaires, son rôle dans la cardiomyopathie associée à la BMD n'a pas été défini. En s'appuyant sur ces résultats antérieurs d'homéostasie du fer dérégulée dans les cardiomyocytes déficients en dystrophine de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), il fut ainsi examiné si des altérations similaires sont présentes dans la BMD en utilisant des modèles hiPSC-CM spécifiques au patient et corrigés du génome. Les lignées HiPSC dérivées de deux patients atteints de BMD et de leurs contrôles isogéniques corrigés par CRISPR/Cas9 ont montré un caryotype normal, une pluripotence et une différenciation efficace en cardiomyocytes (hiPSC-CM). Les hiPSC-CMs de la BMD ont montré des niveaux élevés de ROS et une diminution des pools de fer labile cytoplasmique et mitochondrial, accompagnés d'une expression réduite de mitoNEET (CISD1), un régulateur de la manipulation du fer mitochondrial. **Il fut alors également détecté des changements dans l'expression des gènes impliqués dans le stockage du fer (FTH1), l'absorption (TFRC) et l'exportation (SLC40A1), suggérant une dérégulation du trafic du fer.** Il est important de noter que la correction de la mutation de la DMD par l'édition du gène CRISPR/Cas9 a inversé les effets observés dans les cardiomyocytes de la BMD. Ces résultats étendent nos observations précédentes dans la DMD aux cardiomyocytes de la BMD et suggèrent que la dystrophine de pleine longueur est essentielle au maintien de l'homéostasie cardiaque du fer.

Dans cet article il est [observé que la combinaison S100A1 et ARC thérapie génique comme traitement pour la cardiomyopathie DMD](#). La cardiomyopathie est la principale cause de décès chez les personnes atteintes de DMD, et des traitements efficaces pour traiter la cardiomyopathie DMD sont un besoin clinique majeur non satisfait. Ce travail a étudié des approches de thérapie génique virale adéno-associée (AAV) pour traiter la cardiomyopathie DMD par surexpression des protéines de liaison calcique S100A1 et répresseur d'apoptose avec des domaines de recrutement de caspase (ARC). En utilisant le modèle de souris D2.mdx sévère de DMD, nous avons identifié que la thérapie génique S100A1 améliore le dysfonctionnement diastolique associé à la cardiomyopathie DMD, tandis que la thérapie génique ARC prolonge la survie. **L'association du S100A1 et de l'ARC dans un seul vecteur bicistronique améliore le résultat cardiaque à long terme et l'histopathologie des souris D2.mdx, le développement d'une insuffisance cardiaque causée par l'expression de la micro-dystrophine, et présente une sécurité par administration intracoronaire dans un modèle canin de DMD.** En plus des avantages cardiaques robustes, la thérapie génique S100A1-ARC bénéficie de la fonction musculaire squelettique D2.mdx et de l'histopathologie lorsqu'elle est pilotée par un promoteur musculaire strié. Ensemble, ces résultats indiquent que la thérapie génique S100A1-ARC représente un traitement efficace pour la cardiomyopathie DMD et peut avoir des avantages thérapeutiques dans le traitement d'autres formes de cardiomyopathie et de pathologies musculaires.

Ce travail [porte sur la protéine de plaque myozap définit des brins de jonction uniques dans des faisceaux de cellules musculaires lisses](#). Dans des faisceaux de cellules musculaires lisses

associées à des organes mammifères du tractus urogénital et digestif, nous avons découvert et caractérisé en partie un nouveau type de jonctions cellules-cellules organisées symétriquement par l'image miroir qui ne sont pas basées sur des contacts transcellulaires directs de protéines transmembranaires ou de glycoprotéines de surface, mais représentent des régions étendues de membrane plasmique recouvertes de crêtes de plaque cytoplasmique. Les plaques parallèles, régulièrement espacées, assez épaisses (25-40 nm) et surtout très longues (souvent sur toute la longueur de la cellule) d'ancrage des myofilaments de ces jonctions contiennent non seulement les protéines d'adhésion focale vinculine, plectine et taline, mais aussi des quantités abondantes de protéine myozap récemment découvertes comme composant majeur des plaques de jonctions adhérentes dans les épithéliums et les endothéliums ainsi que des jonctions composites reliant les cardiomyocytes. $\alpha 5$ - et $\beta 1$ -intégrines sont identifiées comme les molécules transmembranaires les plus importantes de ces jonctions musculaires lisses spéciales. En revanche, la tétraspanine CD151 ne co-distribue qu'en partie avec les jonctions myozap-positives. **Ces jonctions sont en outre négatives pour les protéines des jonctions adhérentes. Les brins de jonction contenant du myozap alternent avec des régions positives à la cavéoline/dystrophine.** De façon caractéristique, ces nouvelles jonctions cellule-cellule sont séparées par une matrice extracellulaire comprenant les lamelles basales des cellules adjacentes qui fusionnent fréquemment en une seule lamelle dense en électrons formant le plan de symétrie. Il est ainsi proposé que les brins de jonction contenant du myozap puissent avoir des fonctions mécaniques importantes permettant et coordonnant la contraction de faisceaux de cellules musculaires lisses serrés dans tout le corps.

Cette nouvelle analyse concerne [l'inversion à long terme de la dystrophie musculaire de Duchenne par saut d'exon guidé par ARNar circulaire chez les singes et les humains](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire mortelle causée par des mutations du gène DMD, entraînant une dégénérescence musculaire progressive, une perte de mobilité et une mort prématurée. Nous avons appliqué ici l'effet de levier de l'adénosine désaminase endogène agissant sur l'ARN (ADAR) pour l'édition programmable de l'ARN (LEAPER) 2.0, une plateforme d'édition de l'ARN, afin de réaliser le saut d'exon en exploitant l'ADAR endogène par le biais d'ARN de recrutement ADAR circulaires (ARNar circ). En engageant des éléments d'épissage clés, les ARNar circ contournent les mutations DMD hors cadre et restaurent l'expression de la dystrophine par des mécanismes dépendants de l'ADAR et indépendants de l'ADAR. Chez les primates non humains (PSN) atteints de DMD porteurs de mutations de points chauds, une seule administration a permis d'obtenir une restauration durable de la dystrophine et une amélioration motrice soutenue pendant au moins 1,5 an sans provoquer de réponses immunitaires anti-dystrophine. **Dans une première étude chez l'homme, une dose unique d'ARNcirc délivré par un virus adéno-associé (AAV) a produit un saut d'exon sûr et dose-dépendant chez trois patients, accompagné de gains mesurables de la fonction motrice et cardiopulmonaire.** Ensemble, la restauration cohérente de la dystrophine dans les modèles DMD NHP, les cardiomyocytes dérivés du patient et les patients traités met en évidence le potentiel translationnel du saut d'exon médié par l'ARNar circ comme stratégie thérapeutique pour la DMD.

Une nouvelle approche indique [le séquençage intégré de l'ARN et l'imagerie par biocapteurs in vivo qui définissent la cascade pathogène précoce de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Pourtant, les événements moléculaires précoces qui initient la pathologie restent

mal définis. Nous avons combiné le séquençage longitudinal de l'ARN de poissons-zèbres dystrophiques de l'espèce (un modèle de DMD humaine à mutation unique caractérisé par un phénotype sévère), le profilage transcriptomique de myoblastes et de myotubes humains de DMD, et l'imagerie fonctionnelle in vivo à l'aide de biocapteurs de poissons-zèbres spécifiques à la voie pour reconstruire la cascade d'événements déclenchés par une carence en dystrophine. Il est ainsi observé que les premiers stades de la maladie sont caractérisés par une régulation négative marquée des gènes contrôlant l'homéostasie cytosolique du Ca^{2+} , la fonction et l'organisation mitochondriales, et des programmes de transcription médiés par Pax3/Mef2a/Srf essentiels pour le maintien des cellules satellites et la différenciation musculaire. Ces déficits précoces précèdent des réponses compensatoires régénératives et métaboliques robustes mais inefficaces, accompagnées d'un remodelage de la matrice extracellulaire et d'une activation TGF β . À des stades avancés, les myotubes de poisson-zèbre sapin et de DMD humaine convergent vers un dysfonctionnement mitochondrial profond, une altération du contrôle du cycle cellulaire et une signalisation de l'inflammation chronique. **L'imagerie en direct de biocapteurs de poisson-zèbre sapin a validé ces signatures transcriptomiques, révélant une réduction de la signalisation Notch, Bmp, Shh, Hif-1a et Wnt, ainsi qu'une activité TGF β aberrante et une dynamique mitochondriale perturbée in vivo.** Ensemble, ces résultats identifient une séquence temporelle conservée reliant la dérégulation précoce du Ca^{2+} à l'échec mitochondrial, à l'hyperactivation des cellules satellites et au remodelage fibrotique, fournissant des informations mécanistiques et des cibles thérapeutiques pour une intervention précoce chez les patients atteints de DMD.

Une étude récente présente [des Vésicules extracellulaires musculo-ciblées pour le traitement complet de l'ARNm](#) de la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Il est question ici de [la Livraison non virale ciblée sur les muscles squelettiques d'ARNm DMD de pleine longueur pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien que la thérapie génique utilisant des vecteurs viraux se soit révélée prometteuse pour le traitement de la DMD, l'application clinique des thérapies géniques virales est limitée par la toxicité vectorielle, l'immunogénicité et l'incapacité d'emballer la dystrophine pleine longueur. Les progrès récents de la technologie de l'ARN messager (ARNm) offrent une approche non intégrative et transitoire pour restaurer l'expression des protéines. **Il est ainsi rapporté ici l'administration systémique d'ARNm de DMD de pleine longueur ciblant le muscle squelettique dans un modèle murin de DMD utilisant des vésicules extracellulaires de ciblage allogénique (DMD t-EV).** Cette approche rétablit la traduction endogène de la dystrophine sauvage et améliore considérablement la fonction musculaire. Il est alors démontré en outre l'innocuité et la biocompatibilité des T-EV DMD chez les primates non humains, ce qui soutient leur potentiel translationnel. Ces résultats mettent en évidence la promesse de vésicules extracellulaires chargées d'ARNm comme plateforme thérapeutique pour le traitement des troubles génétiques impliquant de grands gènes difficiles à emballer.

Cette nouvelle investigation porte [sur les souris DMD-Null qui présentent une faiblesse musculaire sévère, une régénération altérée et une fonction cellulaire satellite déficiente](#).

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie débilitante et mortelle liée à l'X qui touche 1/5 000 hommes dans le monde et qui n'a actuellement aucun remède [D.

Duan, N. Goemans, S. Takeda, E. Mercuri, A. Aartsma-Rus, Nat. Le révérend Dis. Primers 7, 1-19 (2021), 10.1038/s41572-021-00248-3]. De nombreuses recherches ont été menées sur la DMD, et l'un des modèles animaux les plus courants pour les études de DMD est le modèle de dystrophie musculaire de la souris (mdx) [J.W. McGreevy, C.H. Hakim, M.A. McIntosh, D. Duan, DMM Dis. Modèle. Mech. 8, 195-213 (2015), 10.1242/DMM.018424/-/DC1]. Malheureusement, malgré son étiologie génétique commune, la souris mdx présente un phénotype dystrophique relativement léger par rapport aux humains atteints, limitant son utilité globale en tant que modèle de recherche (G. Donen, N. Milad, P. Bernatchez, J. Neuromuscul. Dis. 10, 1003 (2023), 10.3233/JND-230126]. Notamment, les souris mdx présentent une mutation empêchant la production de dystrophine pleine longueur mais sont encore capables de produire de nombreuses isoformes courtes de dystrophine. **Ici, il est ainsi fourni une caractérisation fonctionnelle complète des souris DMD-Null, qui manquent de toutes les isoformes de dystrophine.** Ces études démontrent que les souris DMD-Null présentent un phénotype musculaire squelettique plus sévère que les souris mdx, caractérisé par une faiblesse profonde, une diminution de la tolérance à l'exercice et une altération de la régénération musculaire, tandis que la régulation de l'utrophine a été observée de la même manière chez les souris DMD-Null et mdx. Il est alors identifié un déficit marqué dans la prolifération des cellules satellites et la différenciation myogénique, accompagné d'une régulation négative des programmes de gènes régénératifs. Ces résultats suggèrent des contributions potentielles des isoformes courtes de dystrophine à la fonction des cellules souches musculaires, et établissent les souris DMD-Null comme un modèle unique pour étudier la pathogenèse de la DMD et tester des interventions thérapeutiques ciblant la santé et la régénération des cellules satellites.

Cet article présente [les rôles multisystémiques des isoformes de la dystrophine Dp71 dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les mutations affectant la dystrophine conduisent à la dystrophie musculaire de Duchenne, une maladie fatale liée à l'X caractérisée par une faiblesse et une dégradation musculaires. En plus du produit dystrophine de pleine longueur qui est le plus souvent associé à la maladie, le gène DMD code également de multiples isoformes plus courtes de dystrophine avec des fonctions diverses. **Il a été constaté qu'une isoforme en particulier, la Dp71, joue de plus en plus des rôles très variés dans tout le corps.** Dans cette revue narrative, il est ainsi regroupé les nombreuses études sur Dp71 afin de fournir une base complète pour les travaux futurs. Il est alors décrit et résumé l'état actuel des connaissances sur le rôle de la Dp71 dans le cerveau, la rétine et les muscles squelettiques, en identifiant les connaissances actuelles et les inconnues dans le domaine. De plus cet article explore également les thérapies à base de Dp71 actuellement testées dans le paysage préclinique et identifions les limites potentielles pour l'application clinique.

Cette étude rapporte [une exploration nouvelle de l'expression et des mutations de la dystrophine dans les gènes DMD et du complexe dystrophine-glycoprotéine comme facteurs pronostiques dans les léiomyosarcomes.](#) Les facteurs moléculaires influençant le pronostic des léiomyosarcomes (LMS) restent mal connus. Étant donné que le LMS provient du muscle lisse et que le gène de la dystrophine (DMD) a été suggéré comme suppresseur de tumeur dans ce type de tumeur, cette étude a étudié l'expression de la dystrophine et les mutations somatiques dans la DMD, et les gènes codant le complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) et la dysferline (DYSF) comme biomarqueurs pronostiques dans le LMS. Soixante-dix-sept patients atteints de SML ont été inclus rétrospectivement dans l'étude. L'expression de la dystrophine a été évaluée par

immunohistochimie. La présence de mutations ponctuelles de la DMD a été déterminée par séquençage de nouvelle génération (NGS), et les variantes du nombre de copies de la DMD ont été évaluées par la technique d'amplification par sonde multiplex dépendante de la ligation (MLPA). **Une faible expression de la dystrophine a été observée dans 66 % des tumeurs et a montré une association nominale avec le grade tumoral, avec 76 % des tumeurs de grade 3, 58 % des tumeurs de grade 2 et 33 % des tumeurs de grade 1 présentant une faible expression de la dystrophine ($p = 0,046$).** L'expression de la dystrophine n'était pas associée à la survie globale (SG), ni à la survie sans récurrence (SSR) dans les cas localisés ou à la survie sans progression (SSP) dans les cas métastatiques. Cependant, l'expression de la dystrophine était significativement associée à une OS plus courte ($p = 0,006$) et à une SSR ($p = 0,003$) chez les patients atteints de tumeurs localisées de grade 2. Des mutations de la DMD, des gènes codant pour la DGC et du DYSF ont été identifiées dans 59 % des tumeurs, mais aucune association significative n'a été trouvée avec les données pathologiques, moléculaires ou de survie. La perte d'expression de la dystrophine était fréquente dans les tumeurs du SML et était associée à des tumeurs de haut grade dans notre cohorte. Néanmoins, le rôle de la dystrophine en tant que biomarqueur pronostique de la survie n'a été observé que chez les patients atteints de tumeurs localisées de grade 2 dans cette étude exploratoire génératrice d'hypothèses, et doit donc être validé davantage.

Il est décrit dans cette étude [de nouvelles Propriétés de manipulation du calcium et la vulnérabilité à l'arythmie des cardiomyocytes de souris mdx déficientes en dystrophine](#). La cardiomyopathie et le développement de l'arythmie contribuent de manière significative à la mortalité chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), un trouble musculaire mortel causé par une carence en dystrophine. Des études antérieures ont suggéré que la manipulation anormale du Ca est un facteur causal important de l'atteinte cardiaque dans la DMD. Il fut ainsi recherché ici à fournir une analyse approfondie des propriétés de manipulation du Ca et de la vulnérabilité à l'arythmie des cardiomyocytes de la souris mdx déficiente en dystrophine, le modèle animal DMD le plus courant. Des expériences de colliers de cellules entières ont montré que les courants à travers les canaux Ca de type L sont similaires dans les myocytes Purkinje cardiaques de type sauvage et mdx. **Les mesures intracellulaires du Ca ont révélé que la désintégration des transitoires du Ca évoqués électriquement est significativement prolongée dans le mdx par rapport aux cardiomyocytes ventriculaires de type sauvage, suggérant ainsi un ralentissement de l'élimination du Ca du cytosol par le réticulum sarcoplasmique/endoplasmique Ca ATPase.** La fuite de Ca du réticulum sarcoplasmique diastolique et la concentration au repos de Ca libre dans le cytosol n'ont pas été significativement augmentées dans le mdx par rapport aux cardiomyocytes ventriculaires de type sauvage. La survenue de dépolarisations retardées arythmogènes (DADs), qui sont provoquées par une manipulation dérégulée du Ca, n'a pas non plus été augmentée dans le mdx par rapport aux cardiomyocytes ventriculaires de type sauvage. En conclusion, ce travail apporte la preuve que la seule anomalie significative de manipulation du Ca dans les cardiomyocytes mdx est le ralentissement de l'élimination du Ca cytosolique après libération du réticulum sarcoplasmique. Comme la sensibilité des cardiomyocytes ventriculaires mdx aux DAD était normale, les arythmies cardiaques chez les souris mdx pourraient être principalement déclenchées par d'autres mécanismes arythmogènes que les DAD.

Il est rapporté dans cet article le processus de [l'activité STAT1 inhibée par le léflunomide ce qui améliore l'infiltration intramusculaire des macrophages M1 et favorise la régénération musculaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). STAT1 a été remarquablement amélioré chez les souris mdx et les patients DMD par rapport aux groupes témoins. A771726 a restreint la polarisation des macrophages M1 induite par le LPS/IFN- γ en inhibant p-STAT1 et STAT1. L'activation spécifique de STAT1 par RO8191 a favorisé la polarisation des macrophages vers le type M1, qui a été partiellement neutralisée par A771726. **L'infiltration inflammatoire inhibée par le léflunomide, médiée par le macrophage M1, a exercé un effet thérapeutique prometteur sur la réparation musculaire chez les souris mdx.** Conclusions et implications : Le léflunomide a soulagé l'infiltration des macrophages M1 et amélioré la régénération musculaire en régulant à la baisse STAT1 et p-STAT1. STAT1 pourrait devenir une cible prometteuse pour le traitement de la DMD.

Cette investigation scientifique porte sur [le traitement par Setanaxib, un inhibiteur de Nox1/4, améliore la fonction cardiaque chez des modèles murins de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré les progrès considérables réalisés dans le développement de thérapies de remplacement génique, la DMD demeure une maladie dévastatrice. Dans nos travaux récents, il fut ainsi démontré que la perte de la protéine d'interaction isl1 cardiaque (CIP), qui interagit avec la dystrophine dans le sarcolemme des cardiomyocytes, accélère la progression de la cardiomyopathie dystrophique et identifié Nox4 comme l'un des médiateurs en aval de ce processus. Ici, nous rapportons que Setanaxib, un inhibiteur de Nox1/4, protégeait le cœur des souris CIP/Mdx double knockout (dKO) contre l'insuffisance cardiaque; de manière significative, ce composé a également réduit la fibrose cardiaque et protégé contre l'insuffisance cardiaque chez la souris Mdx/Utrn dKO. **Au niveau moléculaire, l'inhibition des Nox1/4 a réduit l'expression des gènes associés à la cardiomyopathie chez ces animaux.** Une analyse transcriptomique plus poussée des cœurs traités par Setanaxib a révélé un enrichissement en gènes associés au métabolisme des acides gras, à la phosphorylation oxydative et à la liaison aux protéines, tandis que les gènes liés à la transition épithéliale-mésenchymateuse ont été régulés à la baisse. Collectivement, ces résultats suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle clé dans le développement de la fibrose myocardique et de l'insuffisance cardiaque causée par un déficit en dystrophine et suggèrent que le traitement par inhibiteur de Nox1/4 pourrait être une nouvelle thérapie pour traiter la cardiomyopathie associée à la DMD.

Cet article rapporte [la découverte de Rhabdomyosarcomes spontanés chez les rats Dmdmdx](#). Les patients atteints de DMD présentent des mutations dans le gène DMD codant pour la grande dystrophine de la protéine cytosquelettique, qui joue un rôle essentiel dans le complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) en tant que connecteur structurel dans les muscles cardiaques et squelettiques. L'absence de dystrophine et de protéines DGC entraîne une fragilité accrue de la membrane, un dérèglement de l'homéostasie calcique, des dommages oxydatifs dans les cellules musculaires et, enfin, la mort prématurée des patients. Des cas de rhabdomyosarcome (RMS), un sarcome des tissus mous provenant de sous-populations de cellules musculaires et de leurs précurseurs, ont déjà été rapportés chez des patients atteints de DMD et des modèles murins de DMD. **Il est ainsi rapporté ici une série de cas de RMS provenant de muscles squelettiques dans un modèle de rat muté par Dmd (Dmdmdx) développé en utilisant des nucléases effectrices de type activateur de transcription ciblant l'exon 23 du gène Dmd sur un fond Sprague Dawley.** Des masses fermes sous-cutanées ont été notées grossièrement chez 8 rats mâles Dmdmdx âgés de 6 à 17 mois. Les résultats histologiques étaient cohérents avec un sarcome du muscle squelettique, avec une population de petites cellules rondes en plus de cellules en forme de fuseau et parfois de grandes cellules multinucléées. Les tumeurs étaient immunoréactives pour la myogenine, la MyoD1 et la desmine. L'histologie et

l'immunohistochimie ont soutenu le diagnostic de RMS. Il s'agit d'un modèle animal potentiellement nouveau de SMR associée à la DMD.

Dans cet article [sont présentés des Résultats en matière de sécurité cardiaque dans les essais cliniques sur le delandistrogène moxeparvovec pour la dystrophie musculaire de Duchenne avec jusqu'à 5 ans de suivi](#). Sur 218 patients (âge moyen à l'inclusion [intervalle], 6,4 [3,2-20,2] ans; FEVG moyenne [intervalle], 63,8 % [48,9-78,0%]), 210 (96 %) étaient ambulatoires; 216 ont reçu un traitement par delandistrogène moxeparvovec. Deux cas de myocardite ont été rapportés dans les 4 jours suivant la perfusion de delandistrogène moxeparvovec; les deux ont disparu dans les 3 semaines. Sauf dans les deux cas de myocardite, les fluctuations de la troponine I étaient asymptomatiques. Treize patients ayant des données d'échocardiographie à l'inclusion et après l'inclusion présentaient une élévation de la troponine I à l'inclusion; 1 an après la perfusion, un seul de ces patients avait une FEVG < 50 %. La FEVG chez les quatre patients avec un suivi à 5 ans est restée > 50 %. **Bien que l'IRM cardiaque sans gadolinium n'ait révélé aucune différence significative de la fonction cardiaque entre les patients 1 ou 2 ans après la perfusion du delandistrogène moxeparvovec et les patients 1 an après la perfusion du placebo, une fibrose infraclinique ne peut être exclue.** Conclusion : Les résultats des essais sur le delandistrogène moxeparvovec avec 1 à 5 ans de suivi suggèrent un profil de sécurité cardiaque gérable dans cette population d'étude de patients ambulatoires à majorité plus jeunes atteints de DMD qui n'avaient aucun signe de lésion cardiaque persistante liée au traitement.

Cette nouvelle [analyse indique un régime riche en graisses et en saccharose exacerbe les pathologies musculaires et métaboliques et nuit à l'efficacité des glucocorticoïdes chez les souris déficientes en dystrophine](#). Il fut ainsi émise l'hypothèse qu'un régime riche en graisses et en saccharose (HFHSD) provoquerait une IR et accélérerait la progression de la maladie, et qu'un traitement par prednisolone (Pred) atténuerait ces effets. Pour tester cette hypothèse, des souris C57 et mdx âgées de 6 semaines ont été nourries pendant 19 semaines, avec ou sans Pred, avec un régime témoin (CD) ou un HFHSD. Chez les souris C57 et mdx, le HFHSD a augmenté le pourcentage de graisse corporelle et provoqué une hyperglycémie, une intolérance au glucose et une IR, et, chez les souris mdx, le Pred a exacerbé l'hyperglycémie médiée par le HFHSD, l'intolérance au glucose et la RI. Le HFHSD a augmenté la fatigue du diaphragme et atténué les effets bénéfiques de Pred sur la tension spécifique chez les souris mdx. Chez les souris C57 et mdx, le HFHSD a augmenté l'infiltration graisseuse dans le diaphragme, mais la coloration au trichrome a révélé que le HFHSD et/ou le Pred ont diminué la fibrose liée à la maladie chez les souris mdx. De plus, la DSHFH a modifié la maladie et/ou les modifications des protéines induites par le Pred associées au stockage des lipides, à la signalisation inflammatoire, à la régulation mitochondriale/métabolique et à la signalisation de la Sestrine. **Ces données indiquent que chez les souris mdx, 19 semaines d'une HFHSD ont indépendamment altéré la fonction musculaire, altéré la composition musculaire et compromis davantage la santé des cellules musculaires, et que son interaction avec Pred**

a empêché la récupération fonctionnelle et exacerbé la dysrégulation glycémique et le dysfonctionnement cellulaire. POINTS CLÉS : L'obésité et la résistance à l'insuline (IR) sont des comorbidités courantes de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), mais leur influence sur la pathologie dystrophique reste inconnue. De plus, la mesure dans laquelle l'obésité/IR interagissent avec les glucocorticoïdes dans la progression dystrophique n'est pas claire. Pour résoudre ce problème, des souris mdx ont été nourries avec un régime riche en graisses et en saccharose (HFHSD) pendant 6 mois, avec et sans traitement glucocorticoïde, et les résultats liés à la fonction musculaire, à la composition et à la santé cellulaire ont été évalués. Une HFHSD a diminué la résistance à la fatigue, réduit la fibrose, augmenté l'infiltration graisseuse et altéré la santé cellulaire dans les diaphragmes dystrophiques. L'ajout de glucocorticoïdes au HFHSD n'a pas considérablement amélioré la plupart des résultats, ce qui suggère que le régime peut atténuer certains avantages médiés par les glucocorticoïdes, mais a augmenté la tension spécifique, réduit la fibrose et atténué la signalisation inflammatoire. Ces résultats démontrent qu'un HFHSD impacte certains paramètres de la physiologie dystrophique et soulignent l'importance de considérer le métabolisme systématique et musculaire lors de la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques.

On va trouver avec cette [étude une nouvelle variante de changement de cadre DMD \(p.Leu2017Profs* 5\) dans le domaine « Spectrin-Like Repeat 16 » ce qui élargit le spectre de mutation de la DMD](#). WES a identifié une nouvelle variante hémizygote de changement de cadre dans la DMD (NM_004006.3:c.6050_6051del; p.Leu2017Profs* 5) chez un garçon taïwanais avec des niveaux de créatine kinase nettement élevés (> 10 000 U/L) et des caractéristiques cliniques compatibles avec la DMD. Le variant a été classé comme pathogène probable selon les critères ACMG (PVS1, PS2, PP3). L'analyse génomique comparative a démontré une forte conservation évolutive au site du variant dans la 16e répétition de type spectrine (exon 42), avec des scores phastCons de 1 et phyloP de +2,925 et +1,015. La modélisation structurale basée sur AlphaFold a suggéré une perturbation de l'architecture de faisceaux à trois hélices, tandis que l'analyse énergétique basée sur CHARMM a suggéré un effet déstabilisant potentiel qui semblait plus cohérent avec les variantes de changement de cadre de l'exon 42 pathogène précédemment signalées qu'avec les variantes bénignes de faux sens au même locus. **Conclusions : Il s'agit du premier cas rapporté de DMD associé à la nouvelle variante de changement de cadre c.6050_6051del (p.Leu2017Profs* 5).** Des analyses génomiques, évolutives et structurales intégrées appuient l'interprétation pathogène probable de ce variant. Cette étude élargit le spectre de mutations de la DMD et met en évidence l'intérêt de combiner le WES avec des approches basées sur la structure pour l'interprétation des variantes. Ces résultats fournissent des informations structurales préliminaires sur les effets potentiels du variant identifié et mettent en évidence l'utilité possible d'une interprétation des variants tenant compte de la structure en l'absence d'essais fonctionnels.

Cette analyse [indique un nouvel Indice de régénération : une méthode pour évaluer la régénération musculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Une tendance à l'augmentation du diamètre minimal de Feret, de la section transversale et de la circularité a été observée avec l'âge chez les garçons atteints de DMD, la circularité montrant la tendance la plus forte. De plus, par rapport aux garçons atteints de DMD âgés de 7 à 8 ans, les garçons âgés de 9 à 11 ans avaient une circularité accrue de la

myofibre. **Les cellules exprimant Pax7 par myofibre étaient élevées chez les garçons atteints de DMD par rapport aux garçons témoins d'âges similaires, sans aucune observation de changements liés à l'âge.** L'indice de régénération chez les garçons atteints de DMD a diminué entre 7 et 11 ans, avec une corrélation inverse entre l'IR et l'âge. **Conclusions :** L'utilisation de l'immunomarquage eMHC et IgG pour calculer l'IR semble fournir un moyen d'évaluer la régénération à travers des biopsies qui diffèrent par leur gravité histopathologique. En utilisant cette approche, l'IR a montré une corrélation négative avec l'âge chez les garçons atteints de DMD âgés de 7 à 11 ans, ce qui nécessite une enquête plus approfondie.

Dans cet article on trouve une information [sur la protéine Utrophine qui nécessite la présence de l' \$\alpha\$ -Syntrophine pour maintenir l'intégrité de la jonction neuromusculaire chez les souris mdx.](#) Chez les souris mdx, qui manquent de dystrophine, les jonctions neuromusculaires (JNM) restent largement structurellement et fonctionnellement intactes malgré une pathologie musculaire étendue. Ici, en utilisant des souris à simple et double mutants déficientes en dystrophine et α -syntrophine (α -syn), nous avons étudié comment la régulation de l'utrophine contribue au maintien de la NMJ dans le muscle dystrophique. Au cours du développement postnatal précoce, lorsque les muscles dystrophiques sont transitoirement résistants à la dégénérescence, les protéines DGC α -dystrobrevine, α -syn et β -dystroglycane sont largement distribuées le long des régions synaptiques et extra-synaptiques du sarcolemme, bien que leurs niveaux globaux soient réduits par rapport au muscle de type sauvage (WT). **En revanche, chez les souris WT, l'utrophine est limitée aux NMJ, alors que dans les muscles dystrophiques des deux mutants, elle est distribuée le long des régions synaptiques et extra-synaptiques du sarcolemme, en particulier dans la zone innervée des fibres musculaires.** Au fur et à mesure que les muscles mûrissent et que la dégénérescence commence, ces composants de DGC deviennent très limités aux NMJs tout en étant nettement réduits ou absents du sarcolemme extra-synaptique dans de nombreuses cellules musculaires. Bien que l'utrophine reste fortement enrichie aux sites synaptiques dans les muscles mdx: α -syn $^{-/-}$, leurs NMJ présentent des anomalies structurelles sévères par rapport à celles des souris mdx. Il s'agit notamment d'une réduction spectaculaire de la profondeur et de la densité des plis synaptiques, d'une diminution de la densité vésiculaire présynaptique, d'une rétraction des terminaisons nerveuses et d'un amincissement axonal. Ces résultats démontrent que la localisation de l'utrophine à la JNM n'est pas suffisante pour préserver l'intégrité synaptique et que des interactions fonctionnelles entre l'utrophine et α -syn sont nécessaires pour maintenir la JNM dans le muscle dystrophique.

Il est présenté dans cette étude que [la stratégie de tests génétiques par étapes a permis d'identifier des variants pathogènes chez 10 patients atteints de dystrophie musculaire de duchenne en Chine.](#) La MLPA a identifié des CNV dans six cas. WES a résolu deux patients supplémentaires, en identifiant une variante de changement de cadre (c.7392delC) et une variante non-sens (c.4729C>T). Dans les deux autres cas, WGS a identifié un variant intronique profond (c.9225-287C>A) et une inversion chromosomique de 9,4 Mb. L'analyse fonctionnelle du variant c.9225-287C>A a révélé l'activation d'un pseudoexon de 58 nucléotides, entraînant un changement de cadre (p.H3076Vfs* 15) et une expression de la dystrophine tronquée. Pour l'inversion de 9,4 Mo, WGS a réussi à mapper les points d'arrêt sur l'intron 7 DMD, permettant l'identification définitive du porteur au sein de la famille.

Conclusion : Ces résultats démontrent que WGS est un outil robuste pour détecter les variations pathogènes qui échappent aux protocoles MLPA et WES standard, y compris les variants introniques profonds et les inversions à grande échelle. Cette étude met l'accent sur la nécessité clinique d'une approche génomique intégrée à plusieurs niveaux pour assurer un counseling génétique précis et faciliter l'accès à des thérapies de précision.

Cette analyse concerne [la Dystrophie musculaire de Duchenne et la thérapie génique Delandistrogène Moxeparvovec chez les enfants](#) : **revue systématique et méta-analyse**. Il est ici inclus 302 participants de 4 études (2 ECR). Le suivi allait de 48 semaines à 5 ans, avec des résultats analysés à 1 an. Le delandistrogène moxeparvovec a été administré à 107 sujets atteints, tandis que 195 étaient dans le groupe témoin. À 1 an, le traitement a significativement amélioré les scores NSAA (DM = 2,48, $p = 0,04$) et TTR (DM = -0,85, $p < 0,01$). L'analyse de sensibilité a montré une amélioration de 10MWR (DM = -0,71, $p = 0,02$). La teneur en dystrophine musculaire a augmenté de manière significative (DM = 28,39, $p < 0,01$). **Discussion : Le delandistrogène moxeparvovec, malgré une hétérogénéité élevée pour l'analyse, a amélioré les résultats fonctionnels chez les patients pédiatriques ambulatoires atteints de DMD.** D'autres ECR à long terme sont nécessaires pour confirmer son innocuité et son efficacité.

On va trouver dans cette étude des informations [sur le ciblage de la Dp71 astrocytaire qui permet d'atténuer la perturbation de la barrière hémato-encéphalique après une lésion cérébrale traumatique grâce à la régulation m6A de la MMP2 associée à la WTAP](#). La perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est une caractéristique pathologique majeure des lésions cérébrales traumatiques (TCC) qui contribue aux dommages secondaires et à une mauvaise récupération neurologique. Bien que les astrocytes soient essentiels pour l'homéostasie de la BHE, la base moléculaire du dysfonctionnement de la BHE associé aux astrocytes après un TCC reste incertaine. **Ici, il est ainsi constaté que l'expression de la protéine 71 de la dystrophine astrocytaire (Dp71) était réduite après un TCC chez les patients et les modèles murins.** Chez la souris, une nouvelle régulation expérimentale négative de la Dp71 astrocytaire a atténué la perturbation secondaire de la BHE et s'est accompagnée d'une réduction de l'activation des astrocytes, de l'infiltration cellulaire inflammatoire et de la libération de la métalloprotéinase-2 matricielle (MMP2). Mécaniquement, la Dp71 nucléaire a interagi avec la protéine associée à la tumeur de Wilms 1 (WTAP) et a influencé son ubiquitination, entraînant des changements dans la modification de la N6-méthyladénosine (m6A), la stabilité de l'ARN et l'expression de l'ARN messager MMP2. De plus, les nanovesicules biomimétiques recouvertes de membranes d'astrocytes ont permis l'administration ciblée de petits ARN interférents ciblant la Dp71 (siDp71) aux astrocytes et ont réduit la libération de MMP2 et les dommages de la BHE après un TCC, suggérant une stratégie thérapeutique potentielle pour atténuer les lésions de la BHE après un TCC.

Il est indiqué dans cette investigation [une méthode pour analyser les Voies en aval de la carence en dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **implications pour la dégénérescence et la régénération musculaires**. Cette analyse a révélé des avantages spécifiques à la voie dans le muscle squelettique. Parmi les interventions ciblées sur le calcium et les mitochondries, 94,4 % ont préservé la morphologie musculaire et ralenti la

régénération musculaire. Les approches de stabilité de la myofibre ont été réparties uniformément, avec 50% favorisant la régénération et 50% retardant la fonte musculaire. Les thérapies ciblant les cellules satellites affectant la prolifération et la fusion ont amélioré la régénération musculaire dans la plupart des cas, tandis que les stratégies anti-inflammatoires ont ralenti la dégénérescence musculaire dans 63,6% et ont favorisé la formation de nouvelles myofibres dans 36,4% des cas. La modulation du stress oxydatif a préservé la structure musculaire dans 85,7% des cas, tout en stimulant la régénération musculaire dans les thérapies restantes. Conclusions : De nouvelles preuves indiquent un changement dans l'orientation thérapeutique de la DMD, des stratégies visant principalement à améliorer la régénération musculaire aux approches qui limitent les cycles répétés de dégénérescence-régénération. La plupart des interventions actuelles agissent en modulant les processus pathologiques qui entraînent des lésions musculaires chroniques plutôt qu'en stimulant directement la régénération. Il est important de noter que le ciblage de multiples voies pertinentes pour la maladie dans le muscle squelettique a montré des effets bénéfiques dans les modèles précliniques, soutenant le concept que la modulation coordonnée et contrôlée dans le temps des processus biologiques clés peut représenter une stratégie efficace pour stabiliser le tissu musculaire et retarder la progression de la maladie.

On va trouver ici [des informations nouvelles sur des Médicaments de régénération systémique pour la dystrophie musculaire](#) : **progrès et défis dans le développement de médicaments pro-régénératifs**. La médecine régénérative a le potentiel de restaurer les fonctions perdues des organes et des tissus, et la recherche sur la transplantation cellulaire progresse régulièrement vers une application clinique. Cependant, des défis importants demeurent dans le développement de thérapies cellulaires pour le muscle squelettique, en grande partie parce que le corps humain contient plus de 600 muscles individuels, ce qui rend impossible le traitement de tous les muscles touchés par la seule transplantation locale. Une stratégie pour surmonter cette limitation est d'améliorer la capacité régénérative intrinsèque du muscle par diverses modalités; dans cette revue, nous définissons ces approches comme des médicaments pro-régénératifs. **Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) fournissent un exemple convaincant, démontrant que la stimulation de la régénération musculaire endogène peut conférer des avantages thérapeutiques dans la maladie génétique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)**. Cela soulève une question fondamentale : pourquoi les médicaments pro-régénératifs offrent-ils des avantages durables sans restauration de la dystrophine? Cette revue résume l'état actuel et l'importance du développement de médicaments pro-régénératifs et explique pourquoi des effets thérapeutiques durables peuvent être obtenus malgré le manque de complément génique. Il met également en évidence les voies clés qui favorisent la régénération musculaire en tant que cibles potentielles pour les thérapies futures.

On va trouver dans cette publication [une liste des Facteurs d'influence et indicateurs d'alerte précoce pour les fractures non vertébrales chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Pour combler cette lacune, une étude de cohorte rétrospective a été menée dans 2 centres auprès de 295 patients atteints de DMD qui ont été évalués entre août 2013 et février 2022. La collecte de données comprenait des dossiers de rappel téléphonique et des évaluations en personne des patients externes. Parmi les 295 patients, 30 (10,2 %) avaient présenté au moins une FVN. Le taux global d'incidence des FVN était de 91,8 (IC à 95 %, 62,4-130,3) pour 10 000 personnes-années, ce qui représente un taux plus de 5 fois supérieur à celui des FVN traumatiques chez les garçons âgés de 0 à 14 ans. Ce résultat souligne le fardeau important des FVN chez les patients atteints de DMD. Une analyse ultérieure a examiné l'association entre la survenue de la première

FVN et divers facteurs, dont le statut ambulatoire, le traitement par glucocorticoïdes (GC) et l'expression de l'isoforme de la dystrophine. **L'analyse multivariée a révélé que la déambulation était un facteur de risque significatif pour la première FVN, avec un risque accru de 29,2 fois (IC à 95 %, 3,9-217,3, $p < 0,001$).** En revanche, une durée plus longue, naïve de GC, a montré un effet protecteur contre la première FVN, réduisant le risque à 0,804 fois par an (IC à 95 %, 0,691-0,936, $p = 0,005$). Chez les patients âgés de 8 à 13 ans, les paramètres de la fonction motrice 1 an avant la première FVN, y compris la distance de marche de 6 min (6MWD), le temps de test de marche de 10 m (10mWT) et le temps entre la position couchée et la position debout (TSS), étaient significativement pires par rapport à ceux sans FVN. Plus précisément, la DMP6 était plus courte ($p = .007$), tandis que la TMS et la TSS de 10 mWT étaient plus longues ($p = .025$ et $p = .020$, respectivement). Les courbes de caractéristiques de fonctionnement des récepteurs ont indiqué qu'un 6MWD de 248,2 m et un 10mWT de 9,85 s étaient les valeurs limites optimales pour prédire l'apparition de la première FVN, ce qui suggère qu'un déclin de la 6MWD à ~250 m et une augmentation de la 10mWT à ~10 s pourraient servir d'indicateurs d'alerte précoce.

Ce nouveau travail omntre [une Variante autosomique dominante de Missense DAG1 liée à la LGMD R16 modérée à modérée.Les dystrophies musculaires des ceintures-membres \(DMG\) sont des troubles présentant une importante hétérogénéité clinique, impliquant généralement les muscles proximaux des membres.](#) Un sous-type, LGMD R16 (LGMD 2P), est une affection autosomique récessive causée par des variants pathogènes dans DAG1, avec des présentations cliniques allant de formes légères à extrêmement sévères. DAG1 est responsable de la production de dystroglycane, un complexe essentiel dans le réseau protéique musculaire. Après traduction, le dystroglycane est scindé en alpha-dystroglycane, qui subit une glycosylation et agit comme un récepteur sarcolemmal pour les protéines extracellulaires, et en bêta-dystroglycane, qui se connecte à la dystrophine. **Au cours des dernières années, des variantes hétérozygotes de DAG1 non-sens ou frameshift ont été associées à une hyperCKémie asymptomatique (augmentation des taux sériques de créatine kinase) ou à des phénotypes musculaires légers caractérisés par une fatigabilité et une myalgie.** Ici, il est décrit l'existence d'une famille roumaine comprenant quatre individus affectés (un père et trois fils) portant le variant hétérozygote faux-sens DAG1 NM_004393.6:c.887G>A, NP_004384.5:p.(Gly296Asp) et montrant un phénotype musculaire léger-modéré similaire aux précédents cas d'haploinsuffisance DAG1. Trois des individus affectés présentent des changements myopathiques dans les biopsies musculaires (augmentation de la variabilité de la taille des fibres, noyaux internalisés et fibres régénérantes), tandis que deux démontrent une glycosylation réduite des alpha-dystroglycanes dans le tissu musculaire. Les résultats de microscopie à force atomique dans les myoblastes d'un patient ont montré une raideur significativement plus faible par rapport aux contrôles. Ces résultats concordent avec les rapports antérieurs et appuient davantage la pathogénicité de ce variant

Cette récente analyse [concerne une fuite excessive de la membrane plasmique musculaire ce qui perturbe le contenu de la matrice extracellulaire et modifie la réparation musculaire médiée par les macrophages.](#) La réparation de la membrane plasmique est essentielle pour l'intégrité des tissus, en

particulier pour les cellules musculaires contractiles allongées. Les défauts à médiation génétique dans le rescage de la membrane plasmique produisent une fuite persistante, conduisant à un désordre de la matrice extracellulaire. La perte de la dysferline, protéine de réparation membranaire, ralentit le rescage sarcolemmique et favorise les fuites excessives. L'annexine A6 est également impliquée dans la réparation sarcolemmique, formant des bouchons de réparation sur le site de la rupture membranaire. En soi, la délétion du gène de l'annexine A6, *Anxa6*, a eu peu d'effet sur la santé musculaire. En revanche, la perte combinée de dysferline et d'annexine A6 (DysfA6) a généré des fibres musculaires avec une fuite membranaire profondément défectueuse. **De manière frappante, la délétion d'*Anxa6* dans le contexte de la perte de dystrophine (*mdxA6*) n'a pas exacerbé les défauts musculaires.** La fuite membranaire persistante dans le muscle DysfA6 a entraîné une infiltration marquée des macrophages avec une polarisation des macrophages désordonnée. Les fibres musculaires lésées étaient des cibles de l'efférocytose macrophagique. La perte d'*Anxa6* a été associée à une augmentation de l'expression des annexines A1 et A2, toutes deux fortement déposées dans la matrice extracellulaire. In vitro, les macrophages exposés aux annexines A1 et A2 ont augmenté l'expression de *Csf1*, ce qui est cohérent avec un modèle où l'excès de fuite entraîne des annexines A1 et A2 dans la matrice extracellulaire, où cette composition protéique influence la prolifération des macrophages et l'efférocytose.

Cette étude porte sur un cas [de dystrophinopathie féminine avec apparition présumée dans l'enfance, se présentant avec une faiblesse musculaire asymétrique et un diagnostic retardé à un âge avancé.](#) Il est ainsi rapporté un cas de dystrophinopathie féminine caractérisée par des difficultés motrices d'enfance, qui ont évolué vers une faiblesse musculaire asymétrique lentement progressive à l'âge adulte. La patiente était une femme de 79 ans qui avait de la difficulté à courir depuis l'enfance, mais qui a conservé son indépendance dans l'exécution des activités de la vie quotidienne pendant de nombreuses années. Elle a commencé à éprouver des difficultés de marche à ~62 ans, avec une faiblesse musculaire progressive qui a montré une asymétrie marquée. Au cours de l'évaluation initiale à 68 ans, l'imagerie des muscles squelettiques a révélé une atteinte musculaire asymétrique suggérant une dystrophinopathie. **Une biopsie musculaire a révélé des changements dystrophiques; cependant, aucun test génétique n'a été effectué à ce moment-là en raison d'un manque de couverture d'assurance maladie.** Ainsi, un diagnostic définitif n'a pas pu être établi. À la suite de la progression de la maladie, le patient a été réévalué à l'âge de 79 ans. Lors de la réévaluation, l'immunohistochimie de la biopsie musculaire a révélé un modèle mosaïque d'expression de la dystrophine. Une analyse génétique ultérieure utilisant une amplification par sonde multiplex dépendante de la ligation a identifié une délétion hétérozygote des exons 45-52 dans le gène de la dystrophine qui a conduit à un diagnostic final de dystrophinopathie féminine. Les signes cliniques et radiologiques de distribution musculaire asymétrique ont été considérés comme caractéristiques des porteuses symptomatiques. Les manifestations cliniques de la dystrophinopathie chez les femmes sont très variables, et l'absence d'antécédents familiaux apparents contribue souvent à un diagnostic retardé. Le présent cas met en évidence les défis diagnostiques associés à la dystrophinopathie féminine et souligne l'importance de prendre en compte cette condition chez les femmes présentant une faiblesse musculaire progressive, en particulier lorsque l'asymétrie marquée est évidente. La reconnaissance précoce et des tests génétiques appropriés sont essentiels pour établir un diagnostic précis, la prise en charge clinique et le suivi à long terme, y compris la surveillance d'une éventuelle atteinte cardiaque et du système nerveux central.