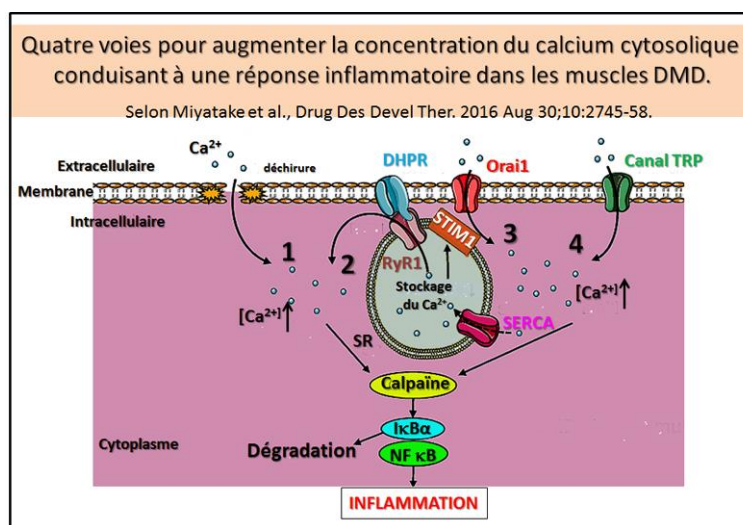


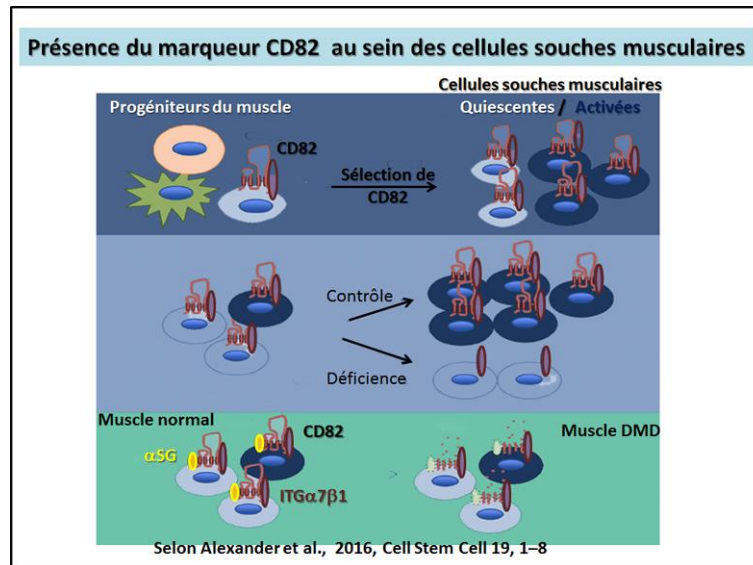
Dystrophine Avancées depuis Sept 2016 jusqu'à nos jours

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

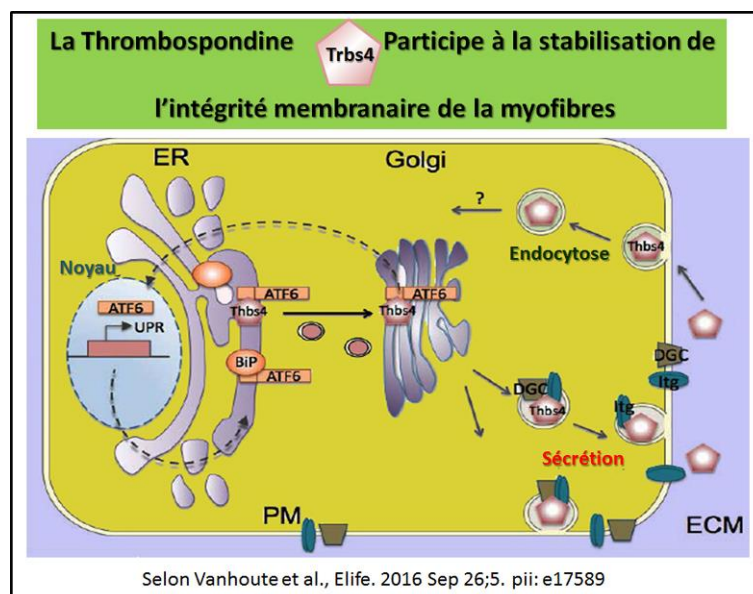


Dans ce travail très complet sont répertoriés les [médicaments anti-inflammatoires qui peuvent être utilisé pour traiter la myopathie de Duchenne](#): avec un point de vue ciblé sur les facteurs circulants concernant les fibres musculaires squelettiques. En particulier un état des lieux est proposé résumant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

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

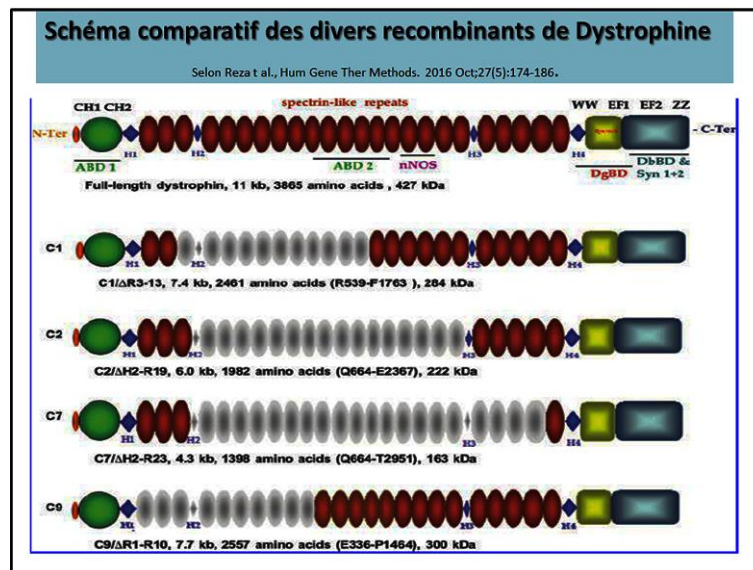


Dans cet article les auteurs décrivent l'identification [du CD82](#) comme un marqueur d'identification **des cellules souches chez l'homme** capable de favoriser une régénération musculaire. En effet l'étude démontre que des cellules souches musculaires déficientes pour un tel marqueur CD82 réduisent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

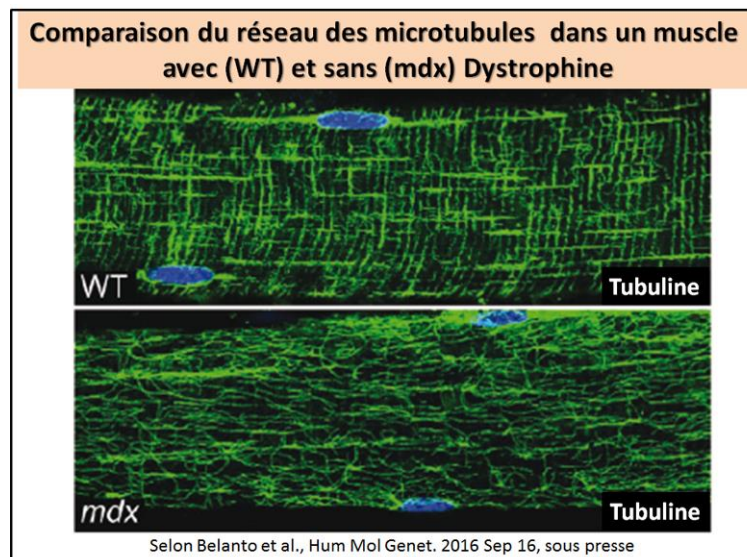


Il est ainsi observé un [effet protecteur de la Thrombospondine dans le muscle squelettique](#) chez la souris mais aussi chez le modèle animal la drosophile. Un schéma résume le cycle de

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

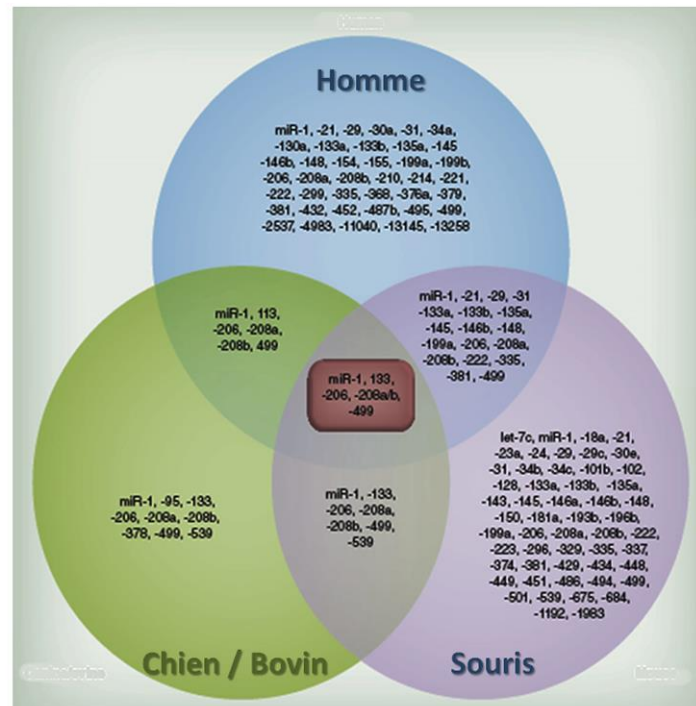


Cette étude porte sur les diverses solutions pour éliminer des segments répétitifs de la Dystrophine afin d'obtenir certes une Dystrophine recombinante plus courte mais possédant le maximum de propriétés similaires à celle de la molécule native. Un schéma récapitulatif permet d'illustrer les différents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



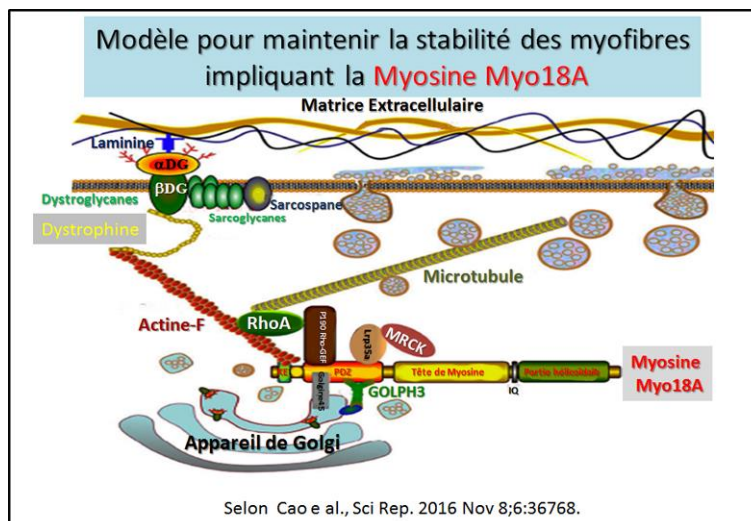
Dans cette analyse il a été déterminé une variabilité indépendante des perturbations microtubulaires qui se confirmait associées à la dystrophinopathie. Dans un muscle squelettique Les microtubules sont organisés en un réseau rectiligne sous le sarcolemme chez les souris WT (de type sauvage) mais en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

Compilation des ARNs non-codant dans la DMD



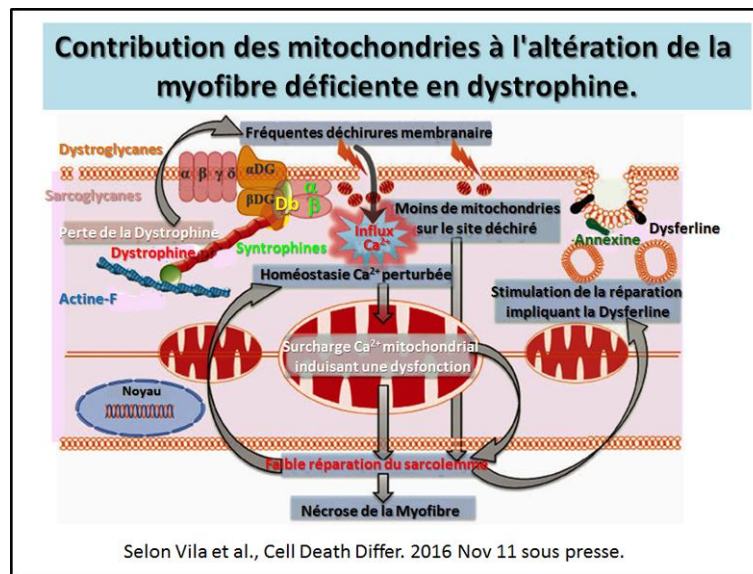
Selon Perry et Muntoni, Epigenomics. 2016 Nov;8(11):1527-1537.

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



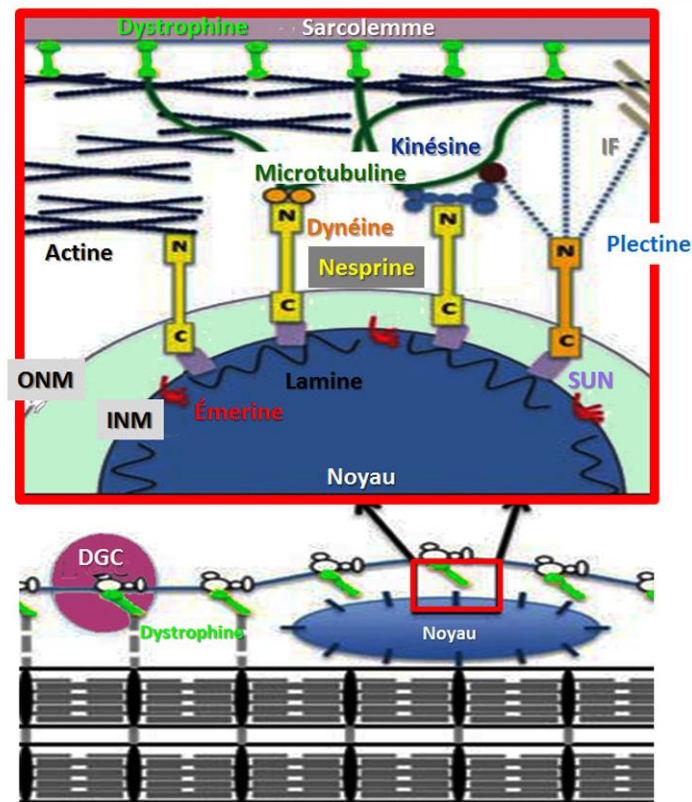
Selon Cao e al., Sci Rep. 2016 Nov 8;6:36768.

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



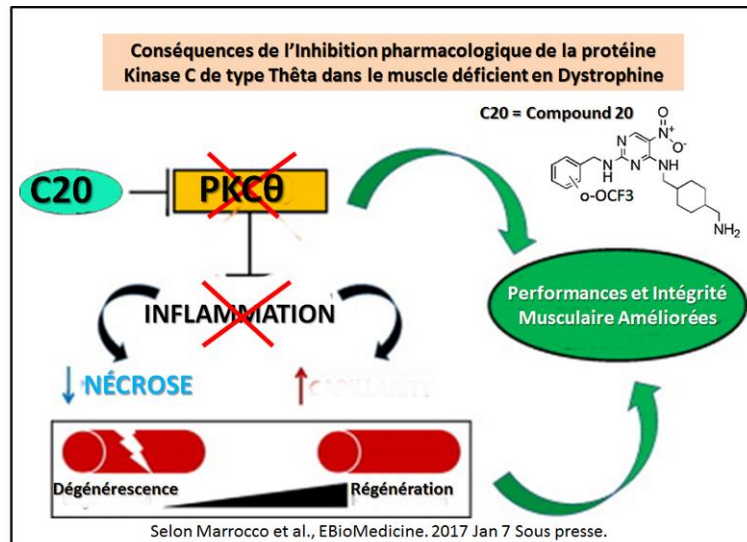
Les [mitochondries interviennent dans la réparation de la membrane cellulaire](#) et contribuent à la dystrophie musculaire de Duchenne. En fait une absence de dystrophine au sein de la myofibre augmente la sensibilité du sarcolemme à des dommages induits par la contraction. Des lésions sarcolemmales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

Dystrophine et relation avec les protéines de l'enveloppe nucléaire

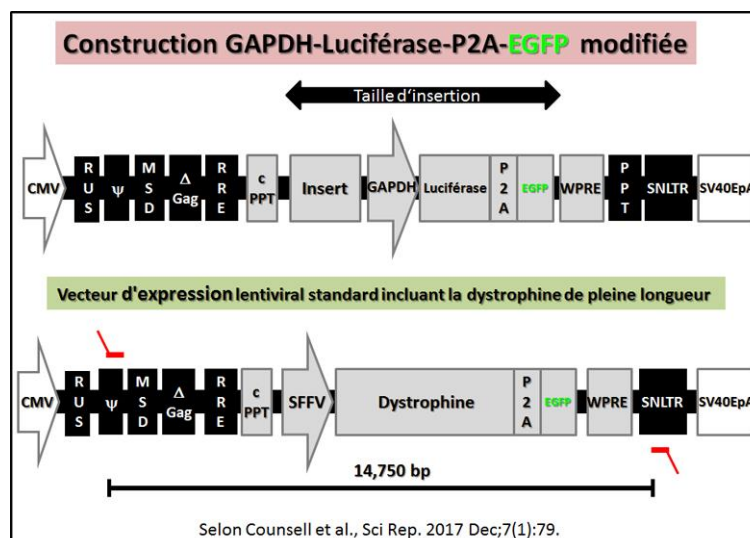


Selon Iyer et al., J Appl Physiol (December 15, 2016).

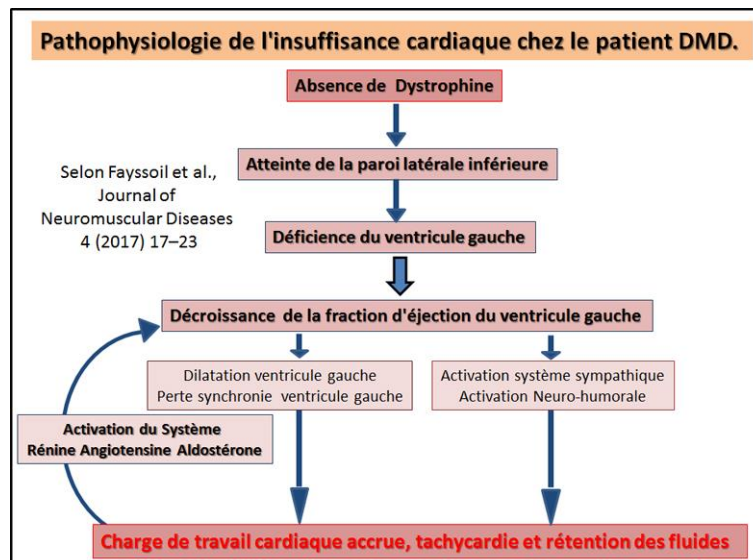
Un régime consistant à donner une alimentation avec enrichissement en Quercétine est confirmée par une **nouvelle étude à long terme** comme un [effet positif pour une protection partielle du muscle squelettique](#) dystrophique. Par ailleurs, la [dysrégulation du calcium intracellulaire dans les neurones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



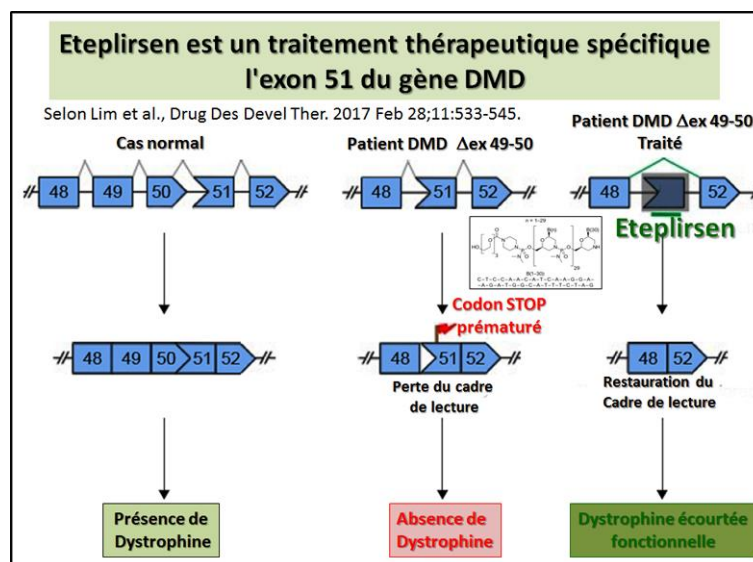
L'inhibition pharmacologique de la protéine Kinase C de type Thêta ([PKCθ](#)) permet de [contrecarrer l'évolution de la maladie musculaire dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Une illustration schématique donne une idée simple des voies de signalisation qui peuvent être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



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

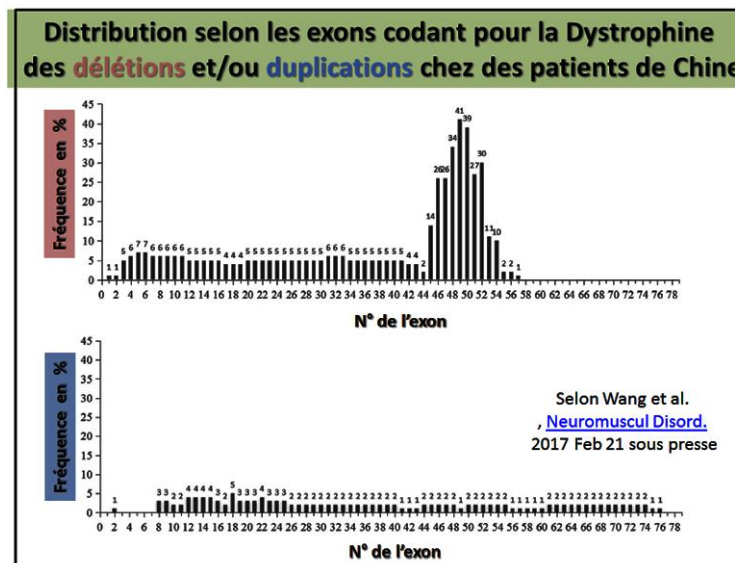


Ce travail propose une [classification et une gestion thérapeutique chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) en ce qui concerne principalement les implications cardiaques. En particulier les auteurs abordent la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque chez le patient DMD.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

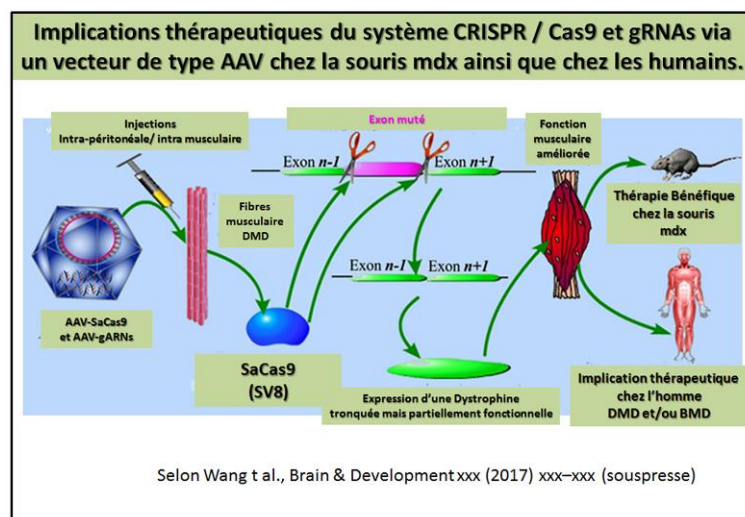


Une revue fait **le point sur l'utilisation de l'Eteplirsén** (voir détail sur [le bilan au sujet de cet oligonucléotide](#)) qui [reconnaît spécifiquement l'exon 51 du gène DMD](#). Lors de sa liaison, il influence le mécanisme d'épissage pour sauter l'exon 51 du transcrit d'ARNm mature. Ceci restaure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

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

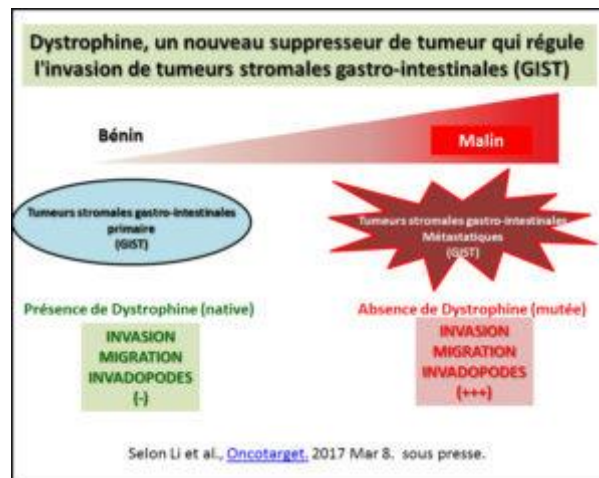


Ce travail indique précisément les [caractéristiques cliniques et mutationnelles des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) basés sur une base de données complète en Chine du Sud. Un tableau récapitulatif sous forme de 2 diagrammes permet d'avoir une idée sur la fréquence des larges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



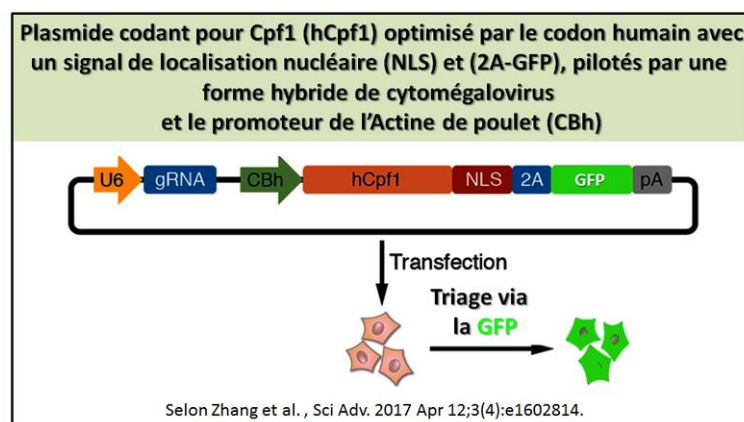
Le système CRISPR / Cas9 en utilisant un vecteur de type AAV et via l'ARN (voir le tableau récapitulatif °1) semble actuellement une [stratégie applicable à la thérapie génique de la DMD](#) et de la BMD. Le système d'édition de gènes CRISPR / Cas9 est susceptible de supprimer un exon muté du gène DMD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

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



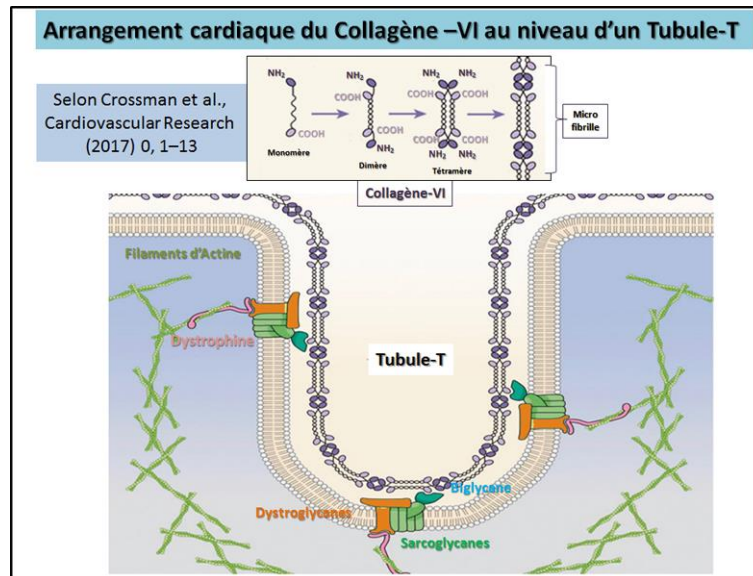
Chez l'homme, les **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** sont les sarcomes les plus courants. Une récente étude semble démontrer que la Dystrophine est un nouveau suppresseur de tumeur qui régule l'invasion GIST, la migration, la croissance indépendante de l'ancrage et la formation des invadopodes..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

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

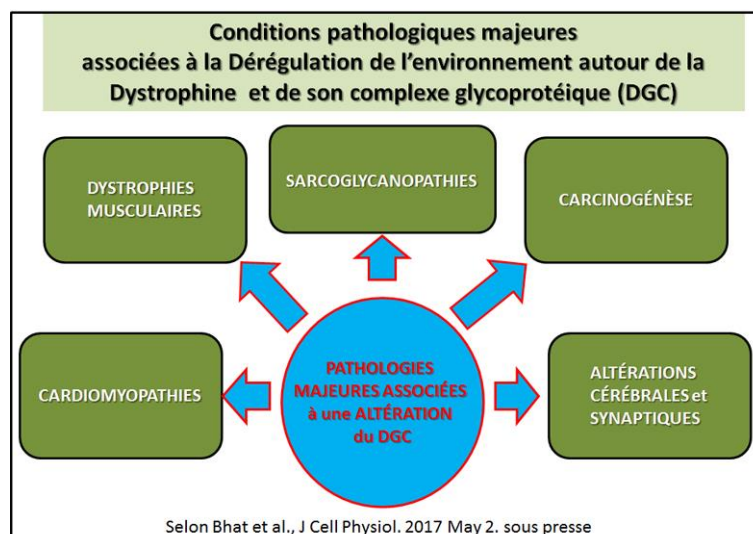


La correction des [mutations de la dystrophie musculaire via le système CRISPR-Cpf1](#) est expliqué en détail pour une stratégie au niveau des cardiomyocytes chez les souris et chez les humains. Une telle **correction des mutations DMD parla correction du génome**

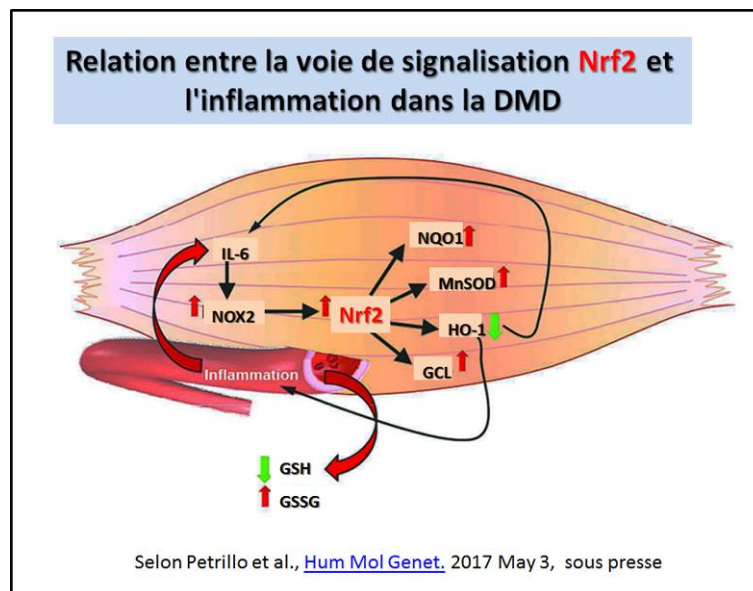
médiée par Cpf1 permet d'envisager une stratégie applicable à l'homme avec une schématisation finale de la construction à utiliser comme le résumé le schéma directement issu de l'article en référence et présenté ci-contre, avec cependant ben plus de détails dans l'article original.



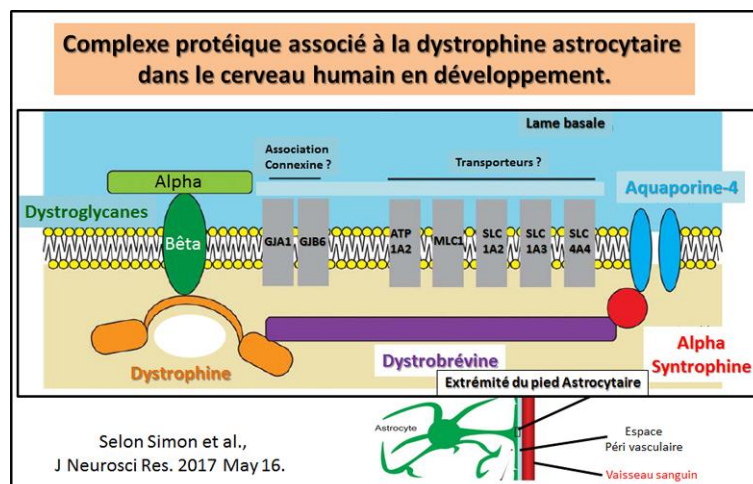
Une augmentation du [collagène dans les tubules transversaux semble responsable de l'insuffisance cardiaque humaine](#). Ainsi un modèle original du Collagène-VI montre sa formation successivement en monomère, dimères et en tétramères pour aboutir en une structure filamentaire qui va réaliser un lien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



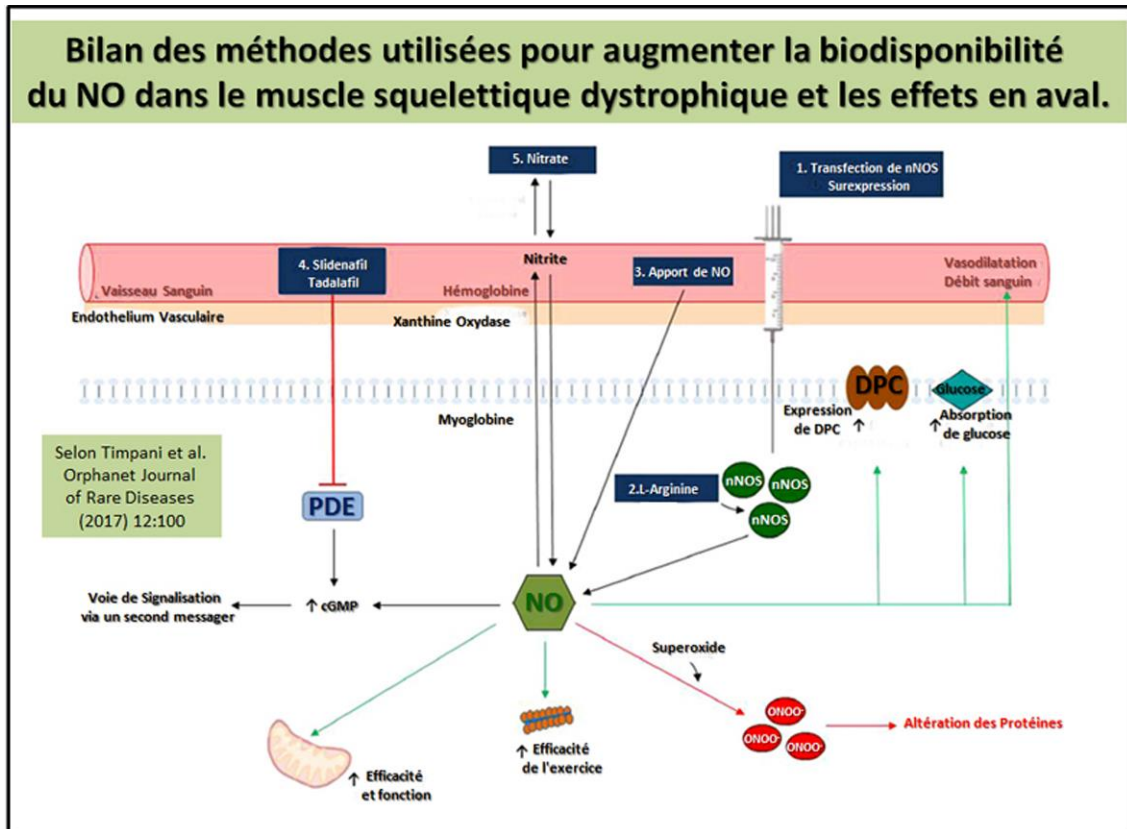
Une **récente revue présente** avec des schémas très simplifiés la [dystrophine et ses multifacettes ainsi qu'un bilan sur les protéines de la même famille](#) et les relations avec des partenaires au sein d'un complexe à ancrage membranaire. Un schéma didactique mais très simplifié permet de résumer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



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

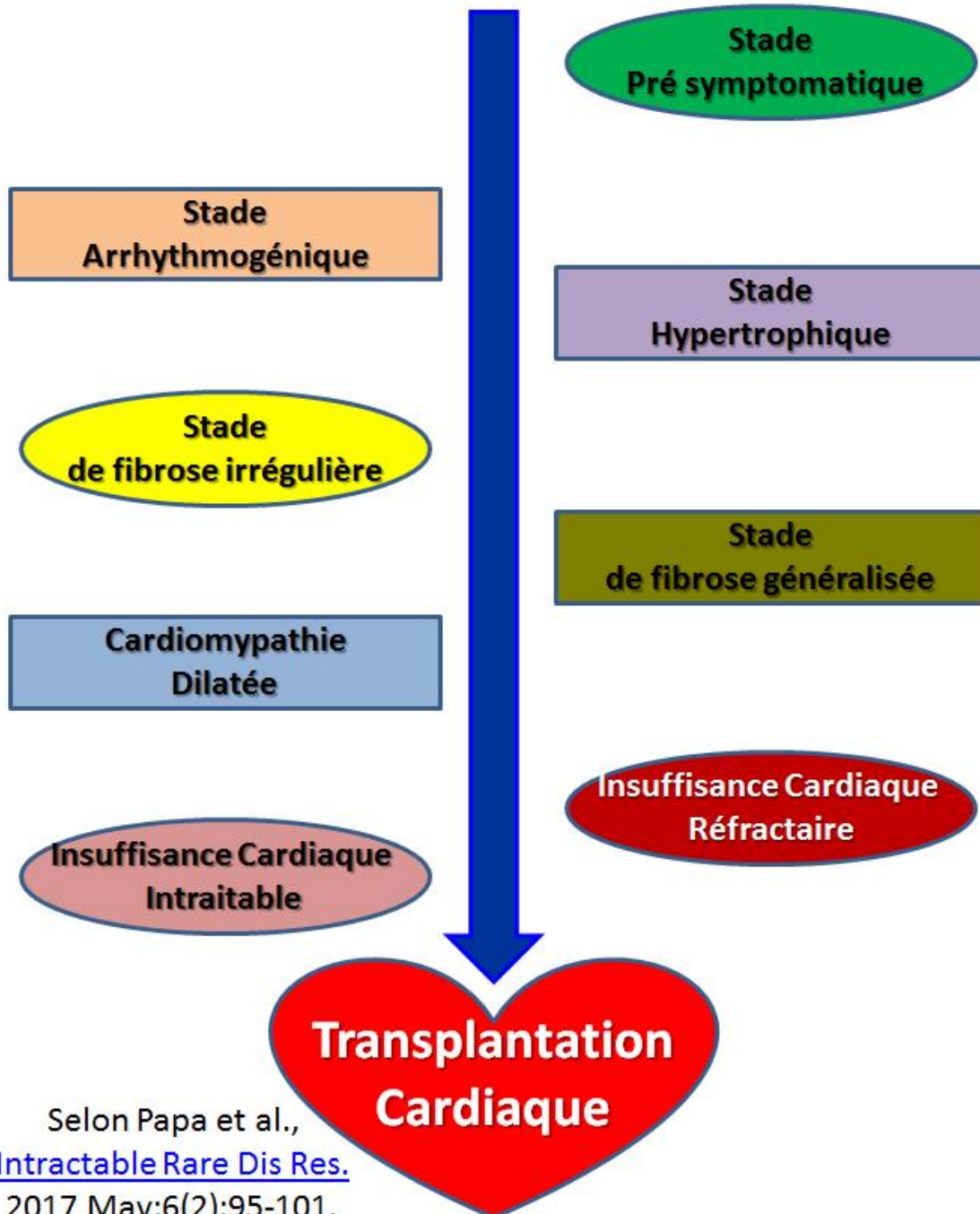


Une évaluation basée sur le transcriptome du [complexe associé à la dystrophine astrocytaire](#) est analysée en détail dans une récente étude sur le cerveau humain en développement. Une illustration directement issue de ce travail permet de situer la relation entre Dystrobrévine / Syntrophine et Dystrophine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

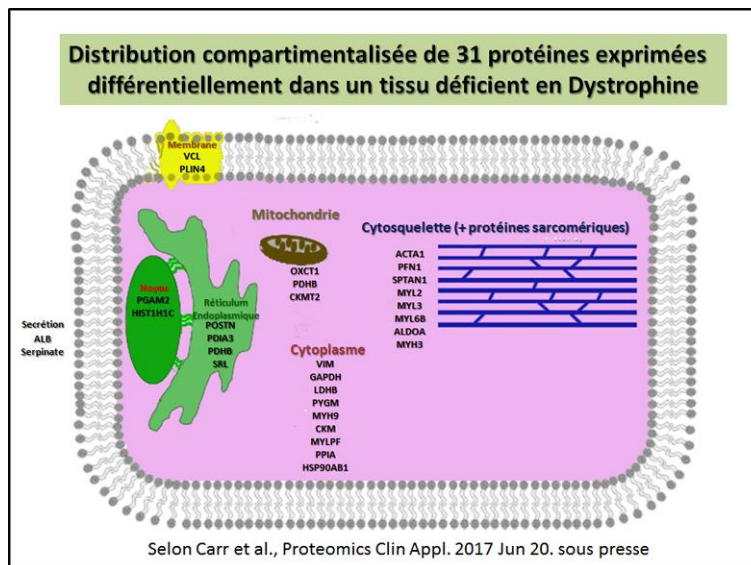


Un nouveau bilan est établi dans cette étude sur les [stratégies thérapeutiques pour traiter la carence en oxyde nitrique via nNOS](#) (neuronal) et donc la perte de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique dans la Dystrophie musculaire de Duchenne. (Un schéma présenté dans l'article original en figure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

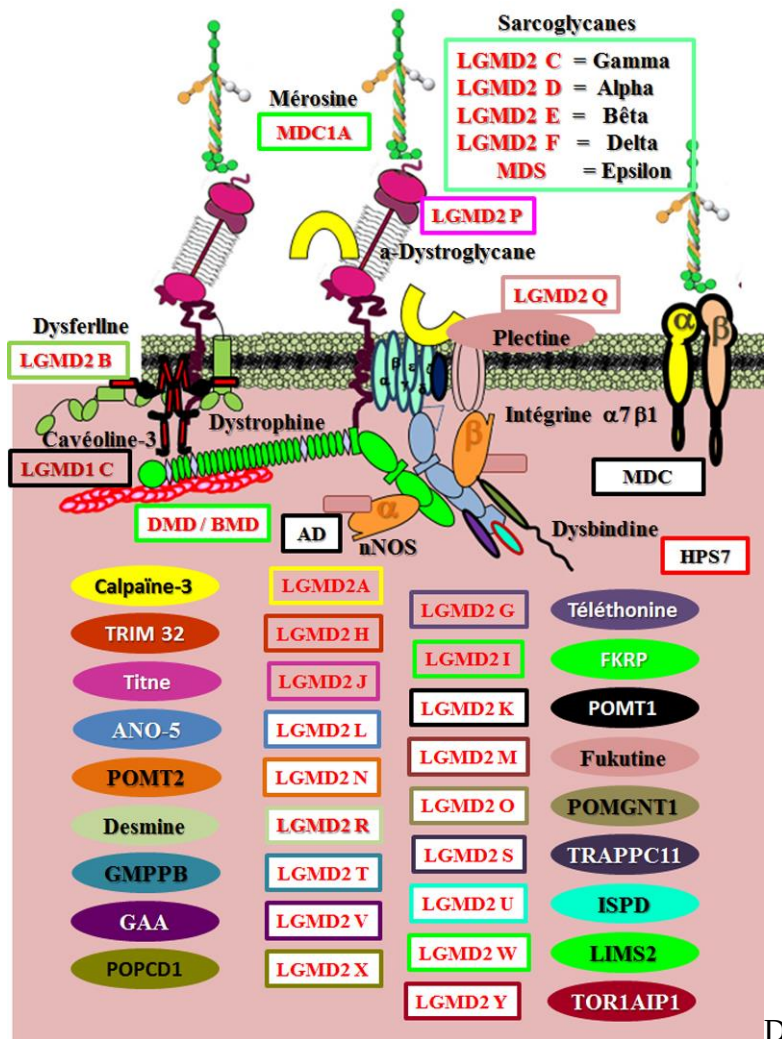
Profils pathologiques conduisant à une transplantation cardiaque



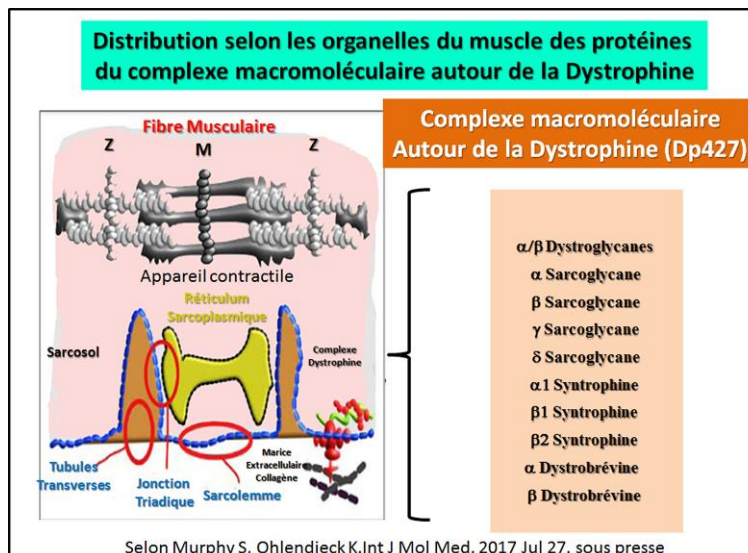
Cette étude fait le point actuel sur la méthode pour s'adapter à [une thérapie permettant le saut d'exon réussi](#) pour rétablir un cadre de lecture correct dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne. (L'exemple choisi est celui de l'utilisation d'oligonucléotides antisens (Antisens oligonucléotides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



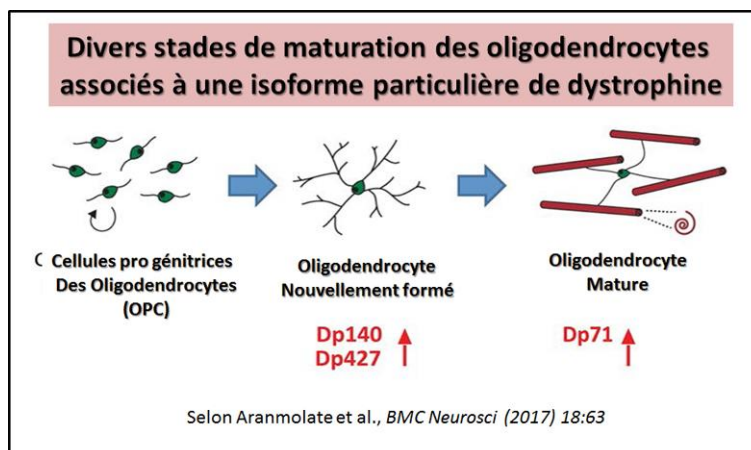
La délivrance [via un polyquaternium d'oligonucléotides morpholino](#) pour un saut d'exon in vitro et chez la souris mdx est largement décrit dans ce travail qui indique en détails les formules des outils utilisés.



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

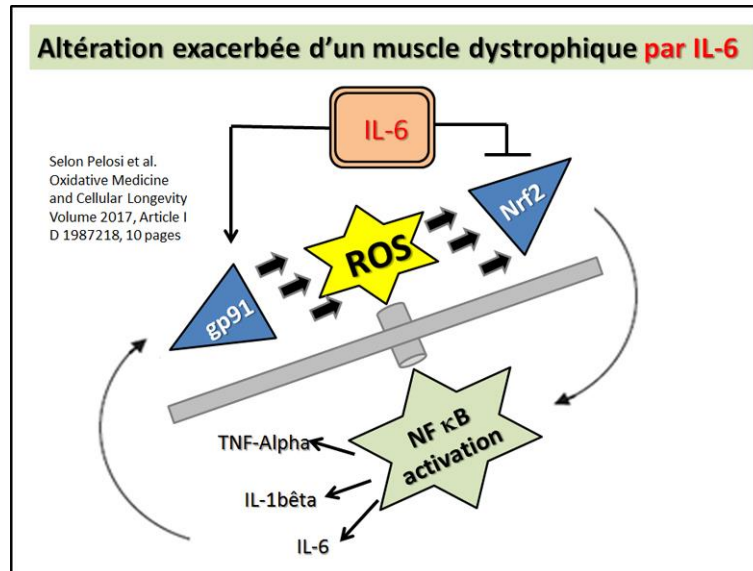


Cette étude, impliquant [la technique de la spectrométrie de masse](#), fait un bilan précis au niveau des **différentes membranes d'origine musculaire selon le compartiment cellulaire pour indiquer et clairement identifier la nature et le contenu en dérivés du gène codant pour la Dystrophine**. Une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

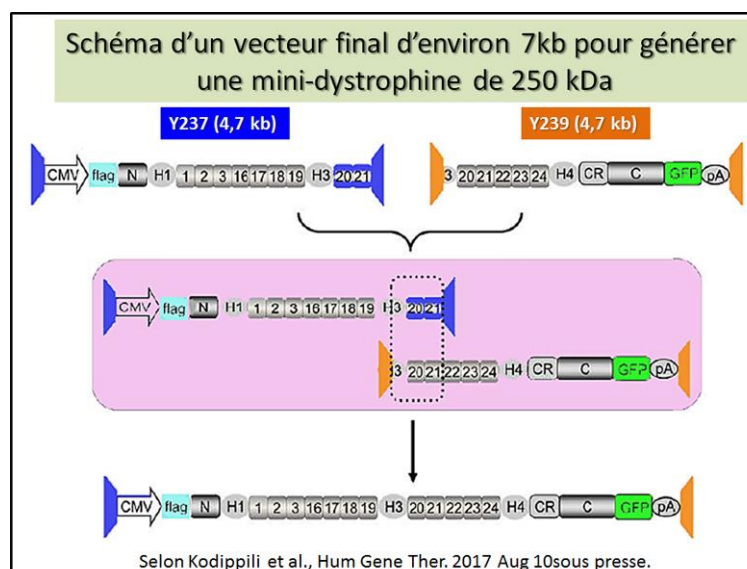


Une [reprogrammation directe des fibroblastes dans les cellules progénitrices des muscles squelettiques](#) est possible par enrichissement en facteurs de transcription en utilisant une sous-population indifférenciée des cellules satellites. Dans ce travail il est analysé l'expression de différents gènes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

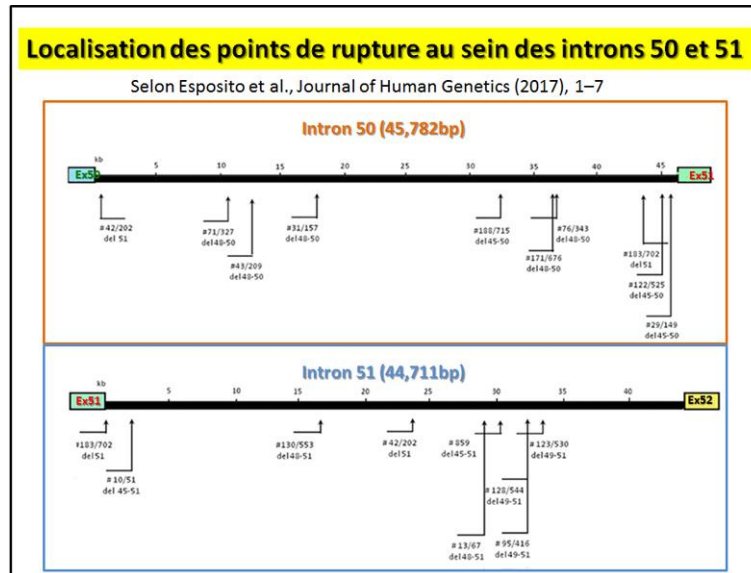
sont alors capable de former des fibres musculaires matures positives à la pour la dystrophine lorsqu'elles ont été transplantées dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne Ces résultats mettent **en évidence un nouveau marqueur pour la culture d'une population hétérogène de cellules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



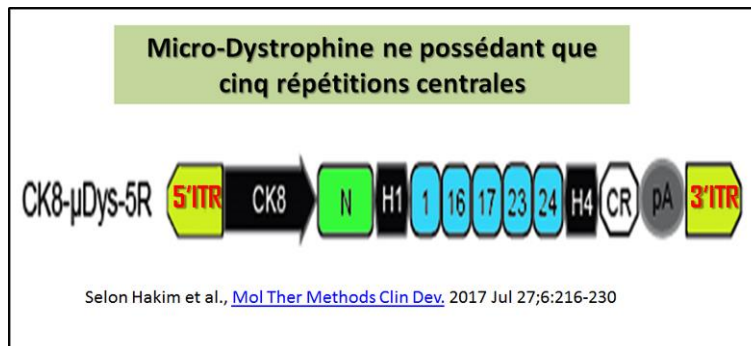
Dans ce travail il est observé [une augmentation des niveaux de circulation de l'interleukine-6](#) ce qui va induire une perturbation dans les **cascades de signalisation régulée par le système Redox dans le muscle dystrophique des souris mdx**. On observe que l'entité IL-6 exacerbe les dommages liés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



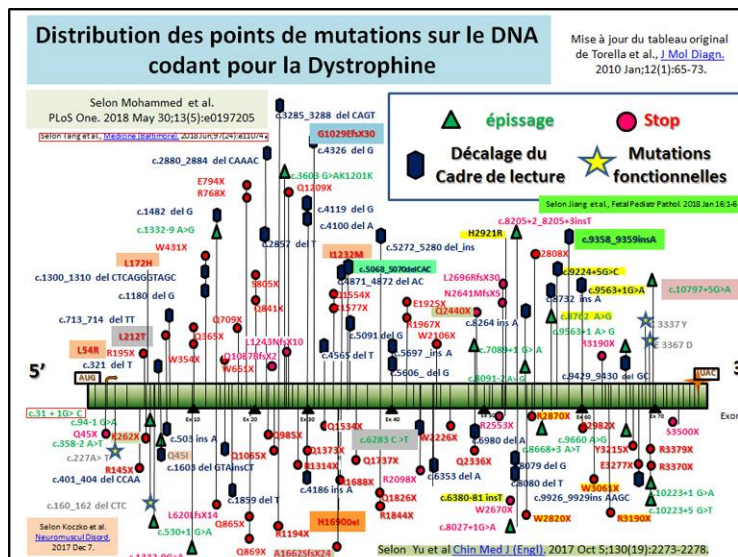
Ce travail présente la stratégie pour obtenir un type de double thérapie génique avec des vecteurs de type AAV pour permettre chez le [modèle canin de la DMD d'introduire le gène codant pour une mini-dystrophine d'environ 7kb](#). En final comme le montre le schéma ci-contre cela permet de disposer d'une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



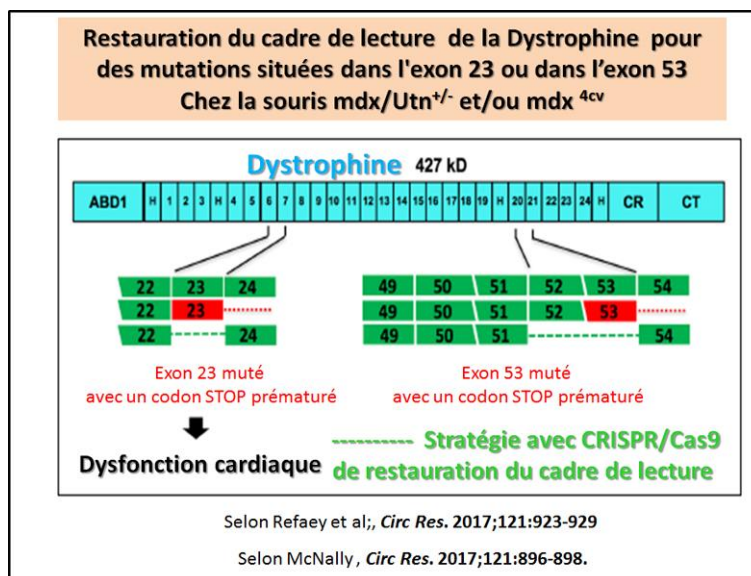
Ce travail rapporte [une cartographie précise de 17 points de ruptures](#) pour une lecture correcte de la séquence dans la région centrale du gène DMD. Cela correspond comme l'indique une illustration détaillée, à la zone de localisation dite « des points chauds de mutations » située au niveau **des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



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

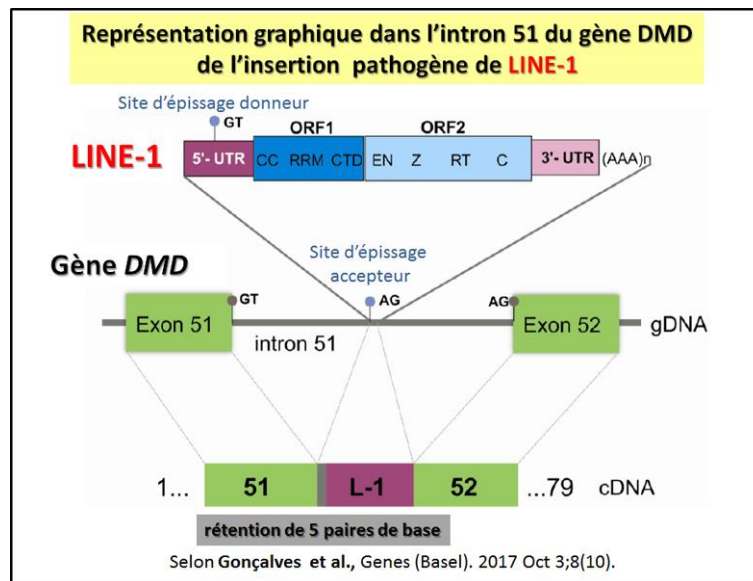


Une [de novo mutation sur la séquence de la dystrophine](#) est responsable de la dystrophie musculaire observée chez une patiente chinoise. En fait ce travail rapporte en 2017 l'existence de deux nouvelles mutations du gène DMD identifiées comme : c.7318C> T (p.Q2440 *) détecté chez un porteur mâle de la famille N°1 mais aussi de c.4983dupA (p.A1662Sfs * 24) détecté chez une femme porteuse de la famille N°2 qui furent étudiées dans ce travail. (Voir plus de détails sur la sévérité de ces mutations dans l'étude en référence). Une illustration provenant d'un [ancien travail de 2010](#) était présenté dans la fiche « Axes de Thérapies » est reprise ici pour intégrer les 2 mutations de novo découverte chez les familles chinoises décrites dans l'article référencé plus haut.

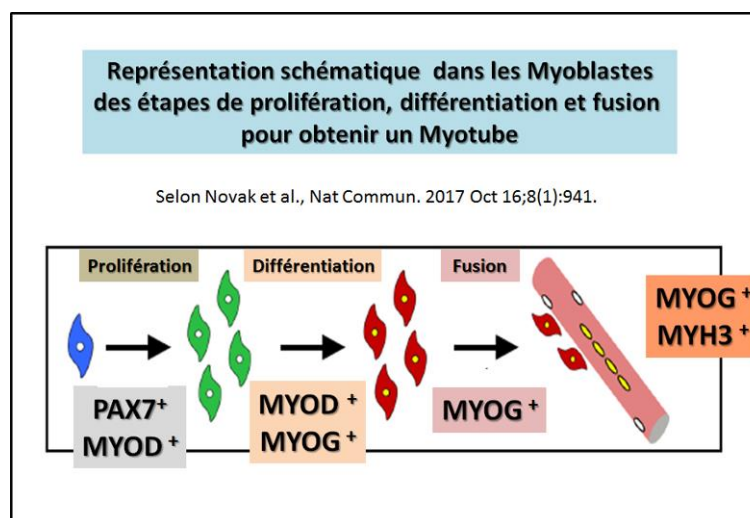


Cette étude montre que le gène de la dystrophine médié par [CRISPR/ Cas9 a été édité efficacement en excisant l'exon muté n° 23 chez les souris dystrophiques](#), et les données d'immunofluorescence illustrent la **restauration de l'expression** de la dystrophine dans les muscles **cardiaques dystrophiques** à un niveau **proche de 40%**. Un bilan est alors proposé avec cette stratégie générale simple pour une édition de gènes modifiés de dystrophine devant

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

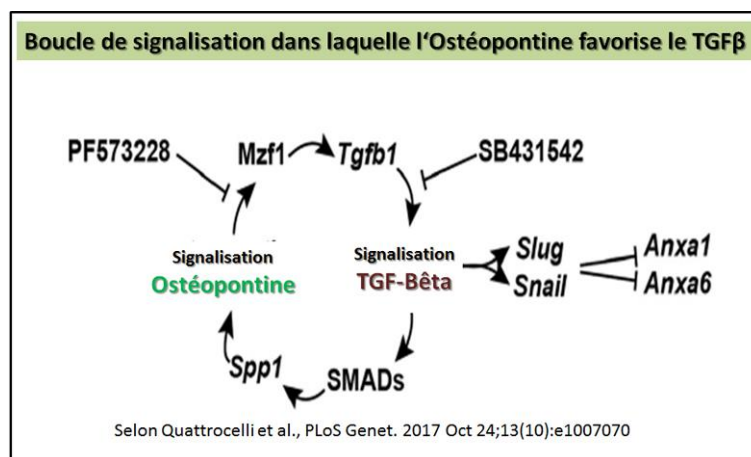


La stratégie employée dans cette étude correspondait à une [exonisation partielle d'un long élément nucléaire intercalé \(LINE-1\), perturbant le cadre de lecture ouvert du gène DMD](#). Une caractérisation supplémentaire permet d'identifier une séquence [LINE-1](#) complète (~ 6 kb avec des caractéristiques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

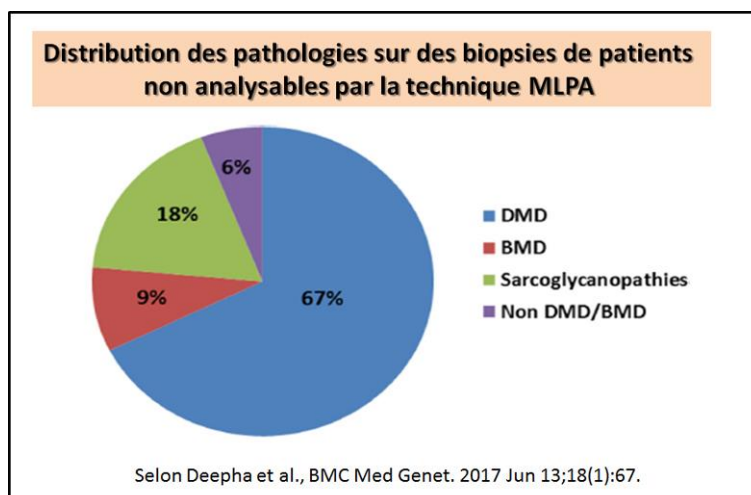


Les myoblastes et les macrophages apparaissent comme nécessaires pour que l'[administration thérapeutique d'oligonucléotides morpholino antisens \(PMO-AO\) soit efficace dans un muscle dystrophique](#). Dans cette étude ce nouveau concept est expliqué. En effet il est

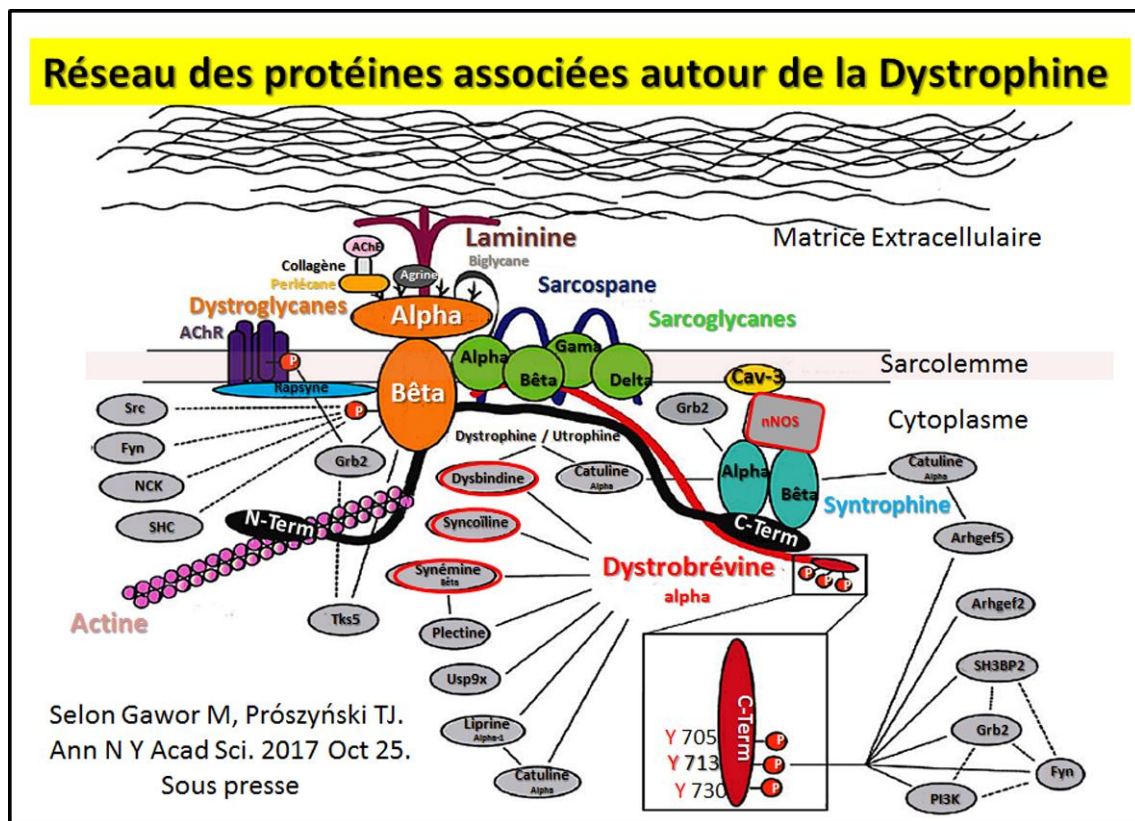
rapporté que l'absorption de PMO et la production efficace de dystrophine à la suite de l'administration de PMO coïncident avec les zones de régénération de myofibres et les zones d'inflammation. La localisation du PMO est ainsi localisée comme maintenue dans les foyers inflammatoires où il pénètre dans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



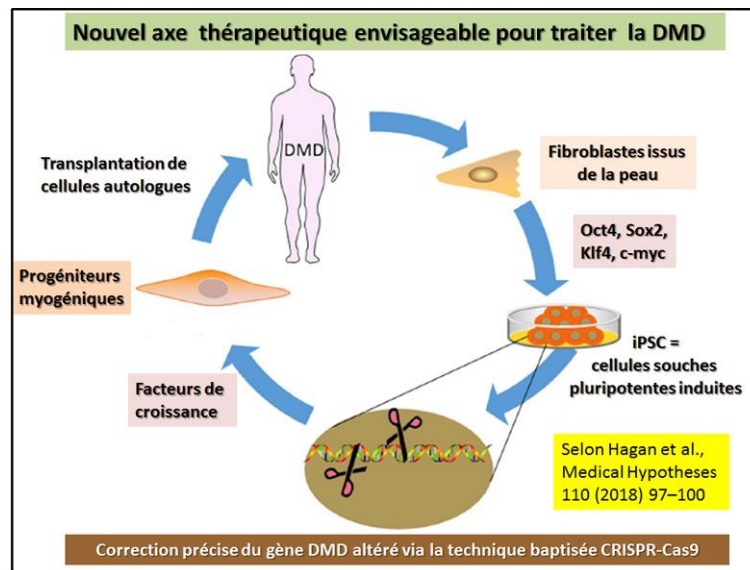
Dans ce travail il est découvert et [mis en évidence que des modificateurs génétiques de la dystrophie musculaire](#) agissent sur la guérison des blessures et favorisent l'intégrité du sarcolemme. Ainsi l'excès d'Ostéopontine permet via une boucle de signalisation une activation du TGFβ ce qui inhibe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



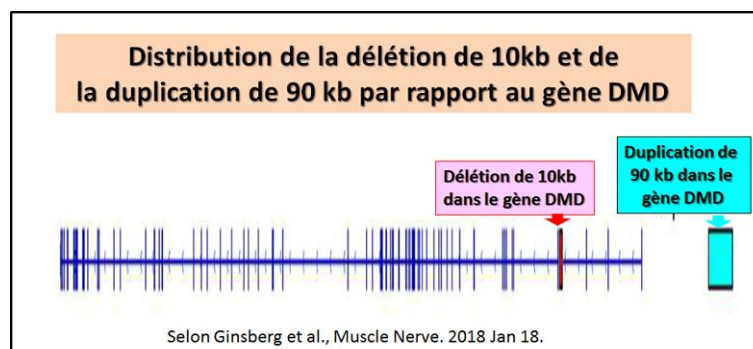
Une [identification précise selon la technique MLPA](#) (=Multiplex Ligation dependent Probe Amplification), permet de **détecter les mutations de la dystrophine** et une **évaluation in silico** de la protéine prédite est alors proposé à partir de 415 patients d'origine d'inde et souffrant de dystrophies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



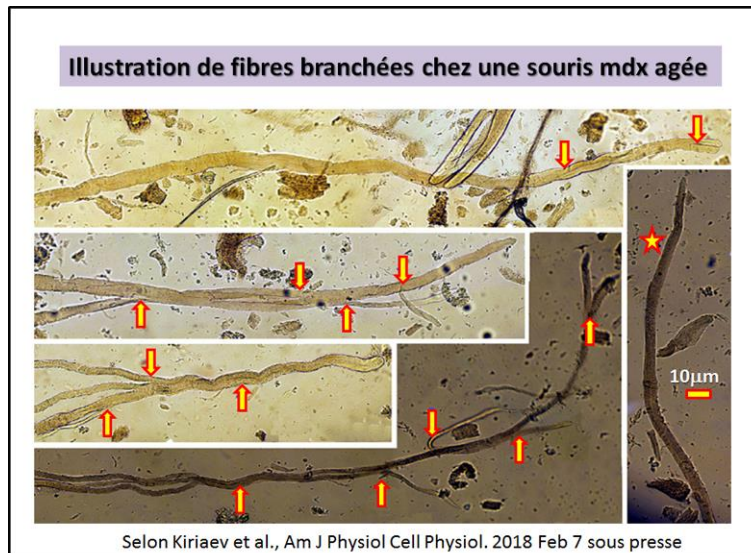
Cette revue de 2017 indique les diverses voies de communications moléculaires entre les partenaires du complexe dystrophine-glycoprotéine. Une illustration centrale est reprise ici et permet d'établir une [vue d'ensemble de la totalité des partenaires](#) autour de la **dystrophine /utrophine** comme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



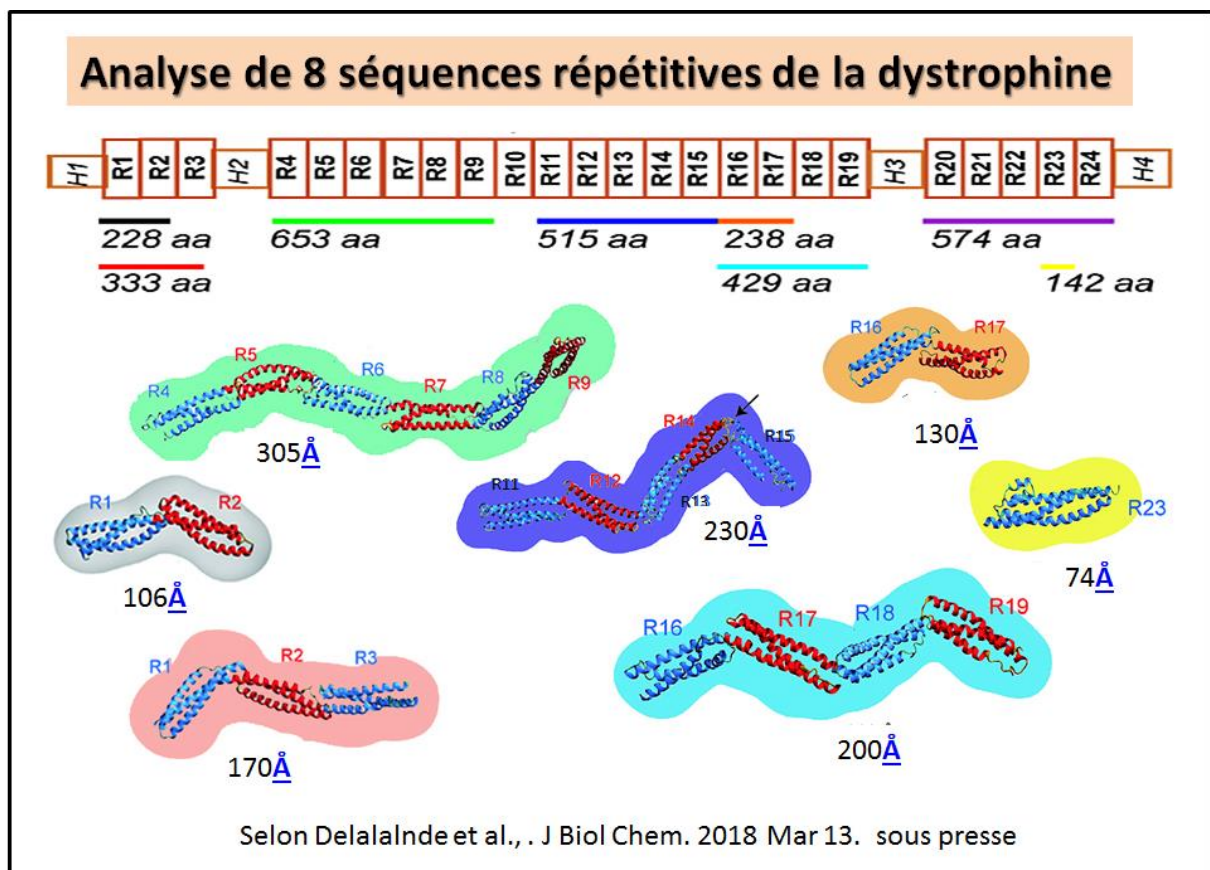
Cette étude rapporte une nouvelle [stratégie pour obtenir une régénération efficace du muscle dystrophique](#) en utilisant des progéniteurs autologues dérivés de cellules souches dites « iPSC » (=induced pluripotent stem cells), avec une correction précise médiée par la technique baptisée CRISPR-Cas9.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



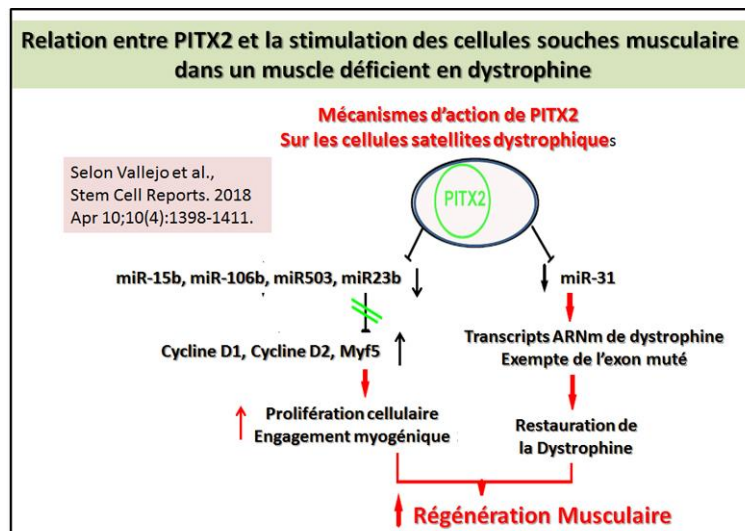
De nouveau une découverte concerne la Dystrophie musculaire de Duchenne et cela passe par la description d'une famille et d'un jeune enfant dont la maladie est causée par [une nouvelle mutation profonde du gène DMD de manière intronique](#). Chez cet enfant particulier l'ADN a été récemment ré-analysé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



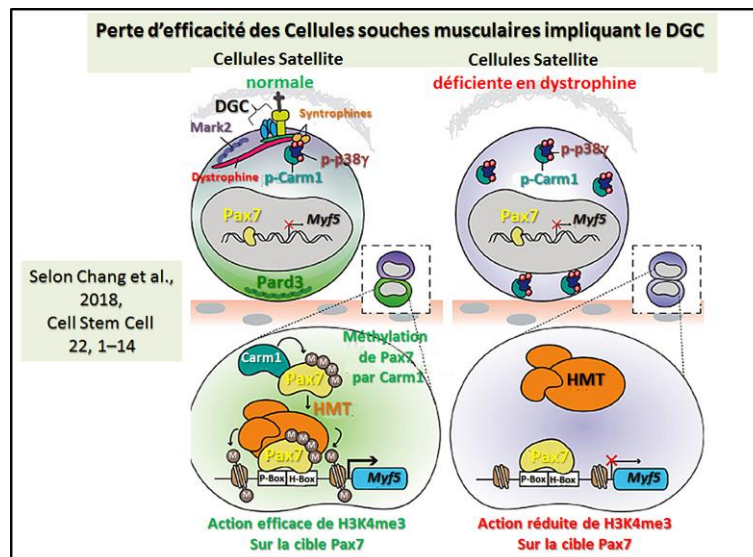
Une analyse présente des [fibres musculaires ramifiées chez la souris mdx comme étant les sites dominants de dommages terminaux des vieux muscles rapides](#) atteints de la dystrophie de type DMD. Cette étude fait appel à des analyses en microscopie optique montrant de telles fibres avec des ramifications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



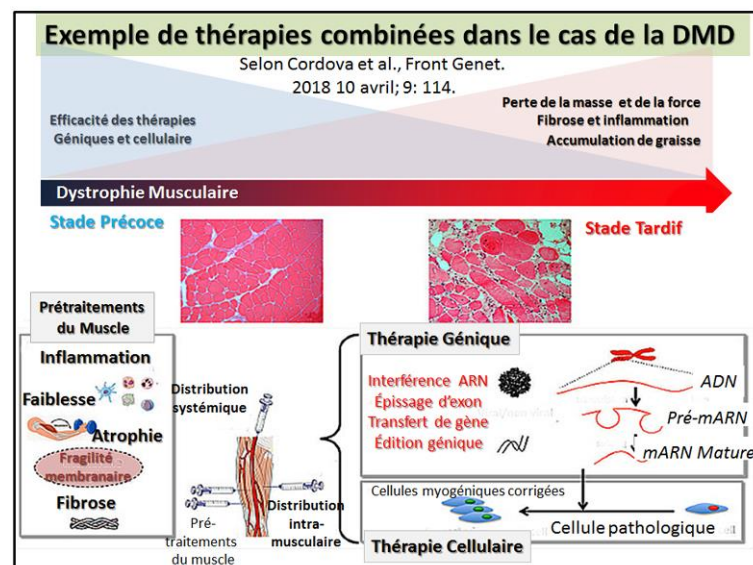
Le [domaine central de la dystrophine](#) forme un filament complexe qui devient désorganisé par des délétions au niveau du cadre de lecture. Cette analyse va comparer des répétitions bien identifiées tout au long de la séquence de la dystrophine. Un code couleur sera appliqué sur 8 zones distinctes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



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

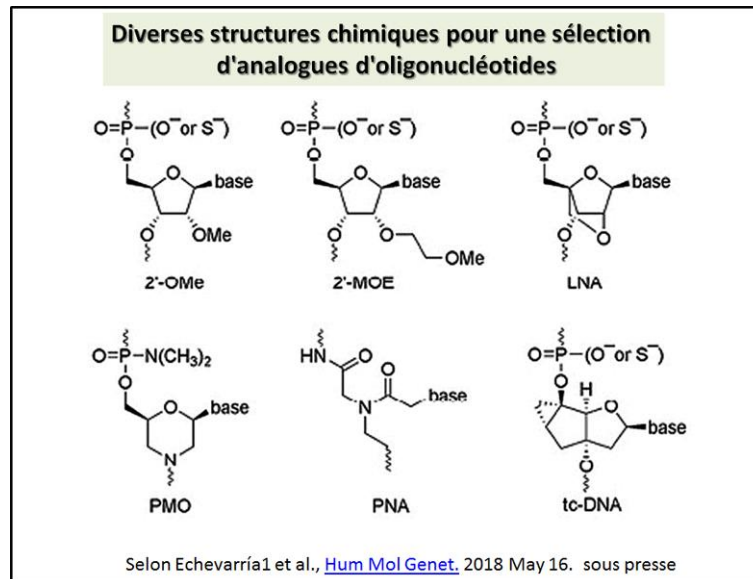


Le [complexe des glycoprotéines autour de la dystrophine](#) est susceptible de réguler [l'activation épigénétique](#) de l'**engagement des cellules souches musculaires pour en promouvoir la multiplication**. Une telle étude permet de mieux comprendre le rôle du déficit en dystrophine par rapport à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

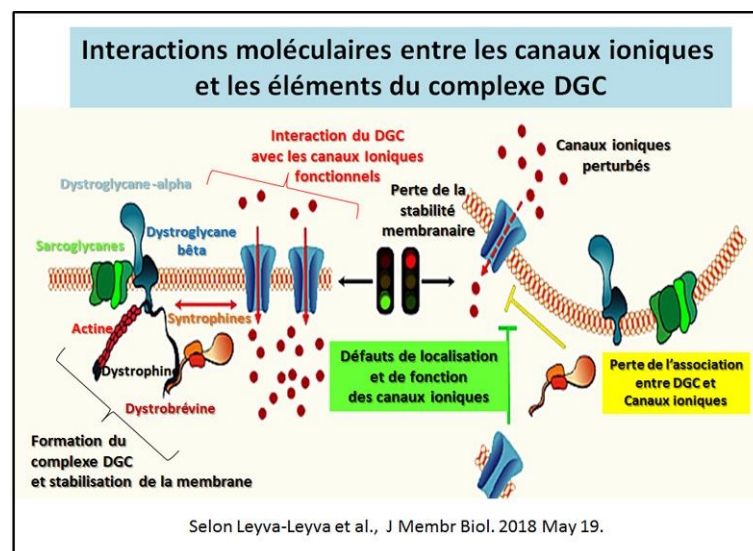


Il est possible de proposer des [thérapies combinées dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne pour optimiser l'efficacité du traitement](#). L'analyse des fibres musculaires permet dans un premier temps d'évaluer la perte de masse, la faiblesse, la graisse et l'accumulation de la matrice extracellulaire.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

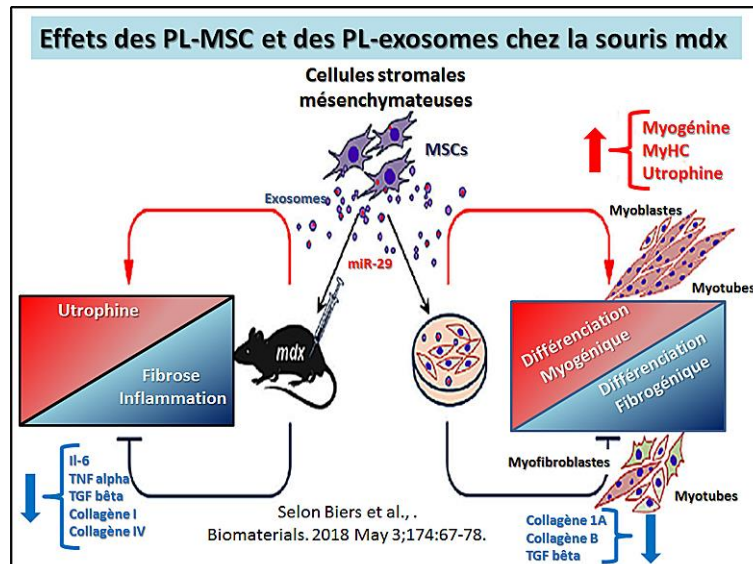
l'expression du gène corrigé ou la tolérance de la cellule injectée selon une distribution intra musculaire ou systémique. Une illustration directement traduite de l'article en référence permet de résumer ces diverses combinaisons de traitement du muscle du patient DMD. Cette étude propose d'évaluer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



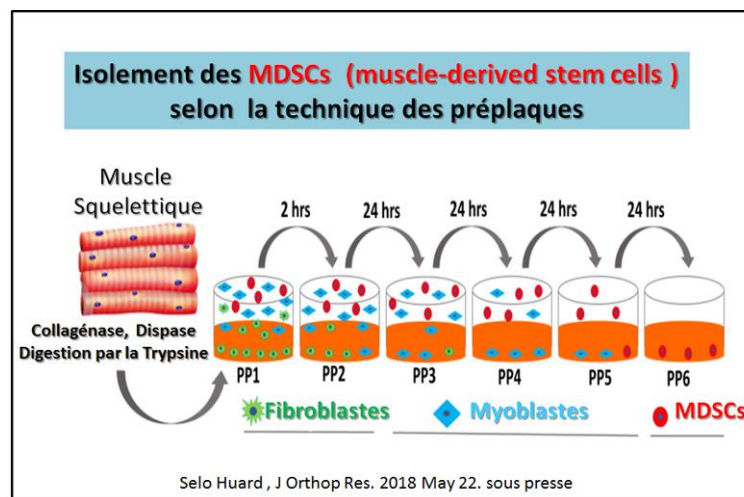
Une revue donne les avancées actuelles sur les stratégies de [saut d'exons dans le cadre de la pathologie DMD](#). On trouve dans cette revue diverses structures chimiques pour une **sélection d'analogues d'oligonucléotides** qui ont été testée comme agents antisens (2'OMe: 2'OMethyl, 2'MOE: 2'OMethoxyethyl,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



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

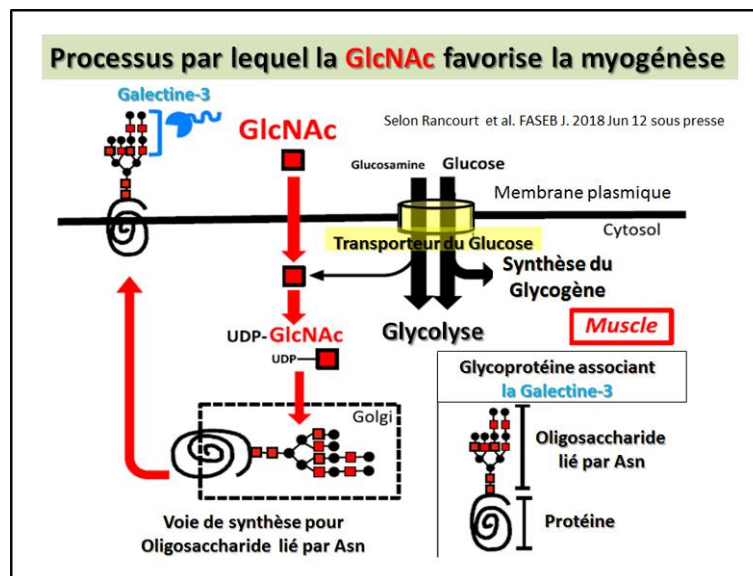


Ce travail porte sur des [cellules stromales mésenchymateuses dérivées du placenta](#) et leurs exosomes exercent des effets thérapeutiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Une représentation simplifiée permet de donner un aperçu de l'effet d'une injection de telles cellules chez une souris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

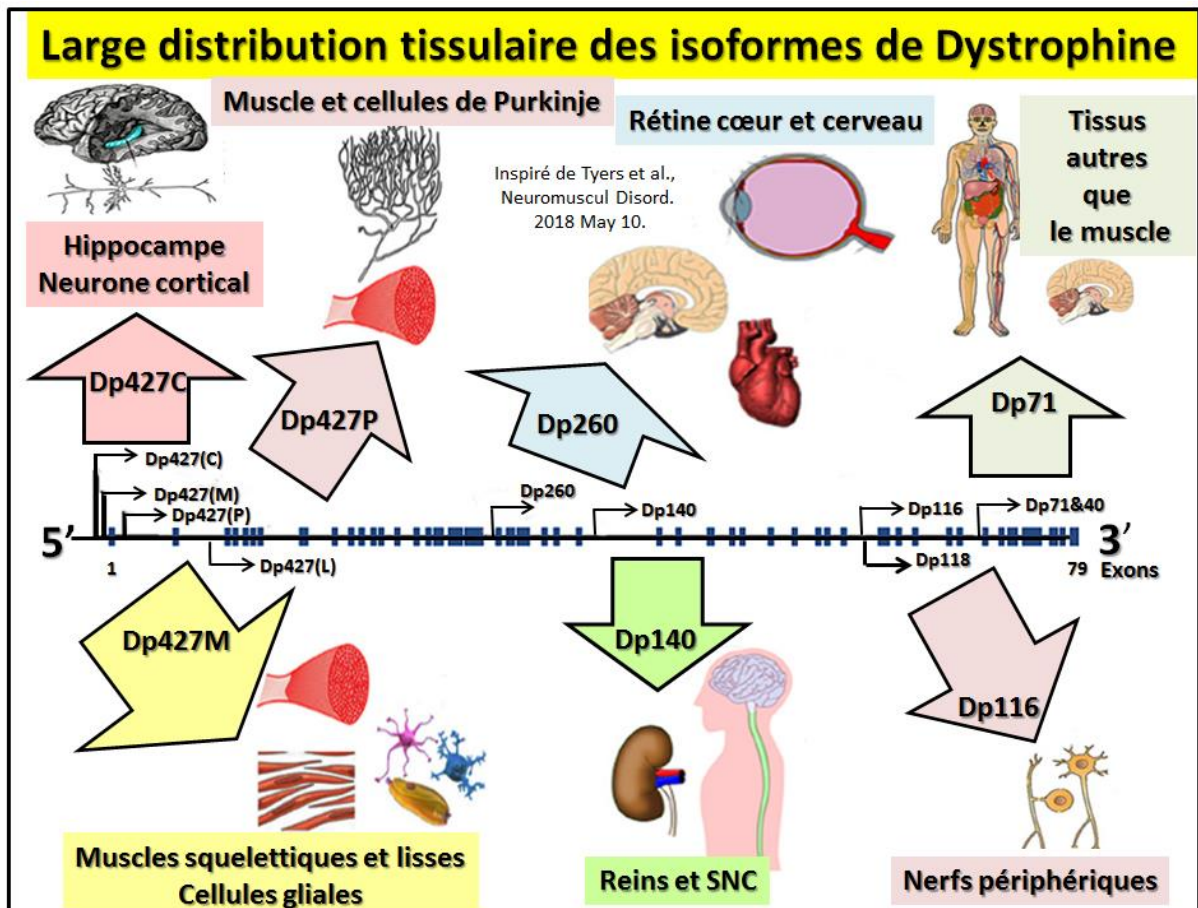


Cette étude fait [une mise à jour des données sur les cellules souches](#), mais aussi sur les vaisseaux sanguins et l'angiogenèse comme étant les principaux déterminants de la réparation des tissus musculo-squelettiques. Dans ce travail, on trouvera de nombreuses illustrations qui permettent de faire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

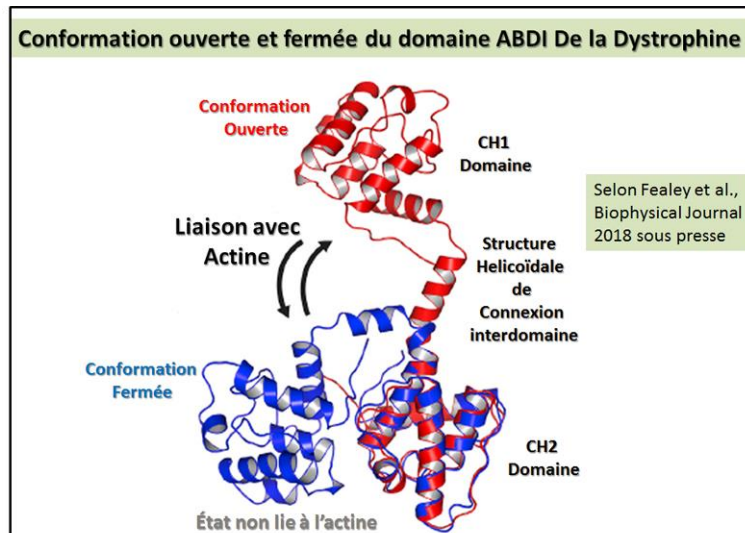
échantillon de muscle squelettique et une mise en culture de la solution cellulaire provenant du tissu digéré sur des plaques recouvertes de collagène I (ou flacons), les MDSC peuvent être ainsi isolées. Elles correspondent à la dernière population cellulaire qui adhère (ou cellules adhérant lentement,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



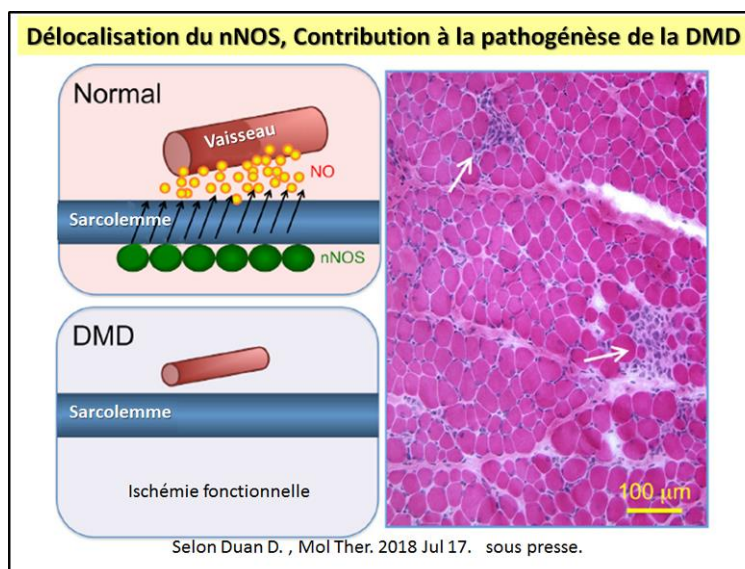
La [galectine-3](#) et le [N-acétylglucosamine](#) (voir formule) [favorisent la myogénèse et améliorent la fonction du muscle squelettique](#) chez le modèle animal que représente la souris mdx pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Une illustration résume le processus par lequel le GlcNAc favorise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



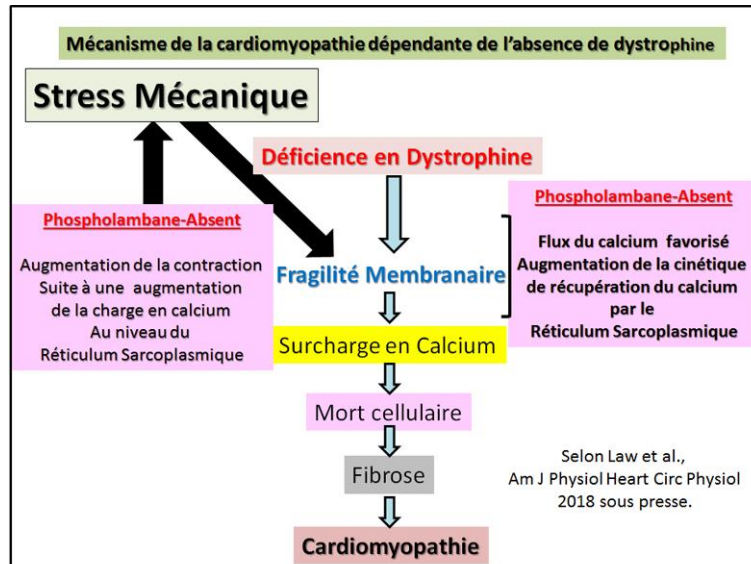
Des cellules cutanées sont présentées dans ce travail comme **une alternative pour une autre méthode de diagnostic dans la dystrophie musculaire de Duchenne**. On trouve dans cette étude un bilan illustré de la très large distribution des différentes isoformes de dystrophine répertoriées selon leur taille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



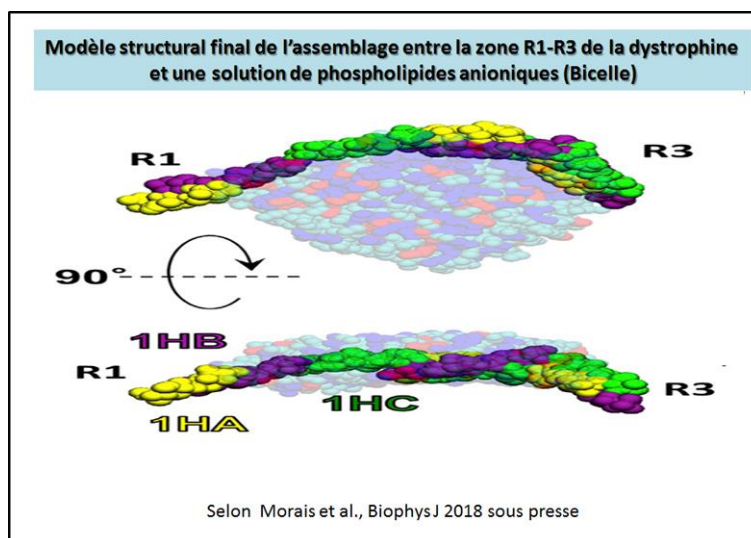
L'ensemble de ce travail est consacré à l'étude de la [dynamique du domaine de liaison de l'actine de la dystrophine](#). Cette étude porte sur la dynamique du motif ABD1 de la dystrophine (Dys) qui est analysée de manière complémentaire avec des techniques expérimentales et computationnelles. Il est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



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



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

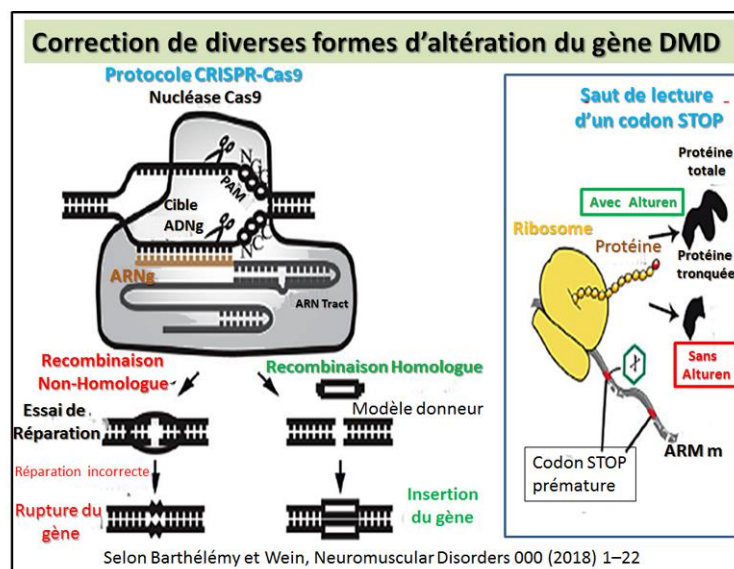


Une utilisation de divers oligomères de type morpholino couplés avec des sucres (hexoses, 50 mg/kg/semaine pendant 3 semaines) au cours d'un protocole à long terme fini par **provoquer des améliorations** thérapeutiques chez les souris Mdx. La **régulation à la baisse** des microARN-206, qui agit en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

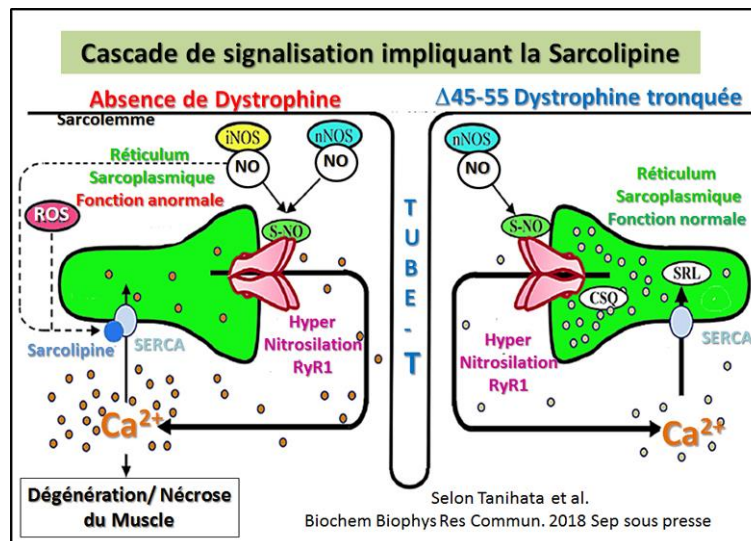
Calendrier des Différentes approches thérapeutiques de la DMD					
Composé	Mécanisme	Pré-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Idebednone	Anti-oxydant	Début du recrutement en Phase 3			
Givinostat	Anti-fibrotique	Début du recrutement en Phase 3			
BMS-986089	Anti-myostatine	Début du recrutement en Phase 2/3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

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

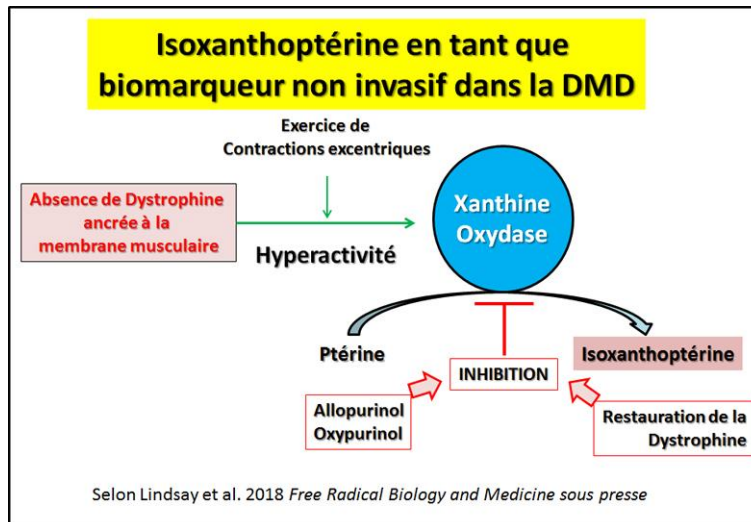
Une récente analyse revient sur l'ensemble des effets intégratifs de la perte de dystrophine sur la fonction métabolique de la souris mdx. Ce travail met en évidence certains points et en particulier démontre particulièrement que ces souris ont considérablement réduit le métabolisme des graisses et présentent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



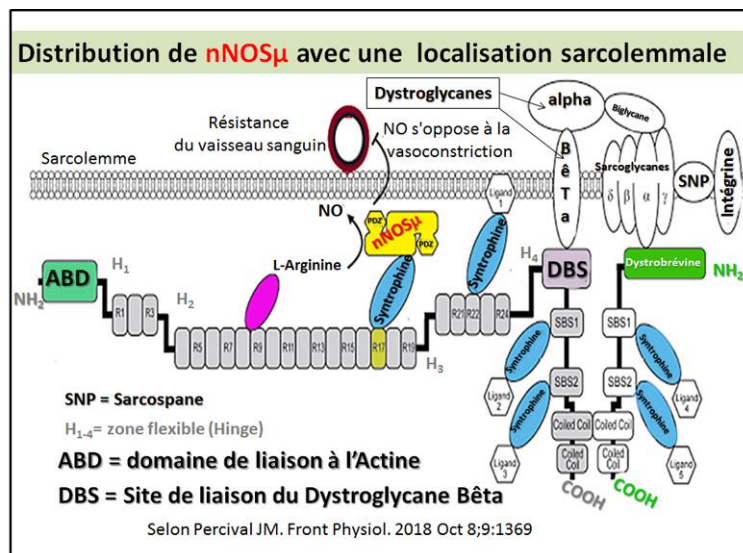
Dans cette étude il est donné un protocole pour [mieux établir une thérapie génique et cellulaire personnalisée](#) pour la dystrophie musculaire de Duchenne. En particulier des schémas didactiques permettent d'appréhender simplement les nouvelles technologies et d'en avoir une illustration simple comme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



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

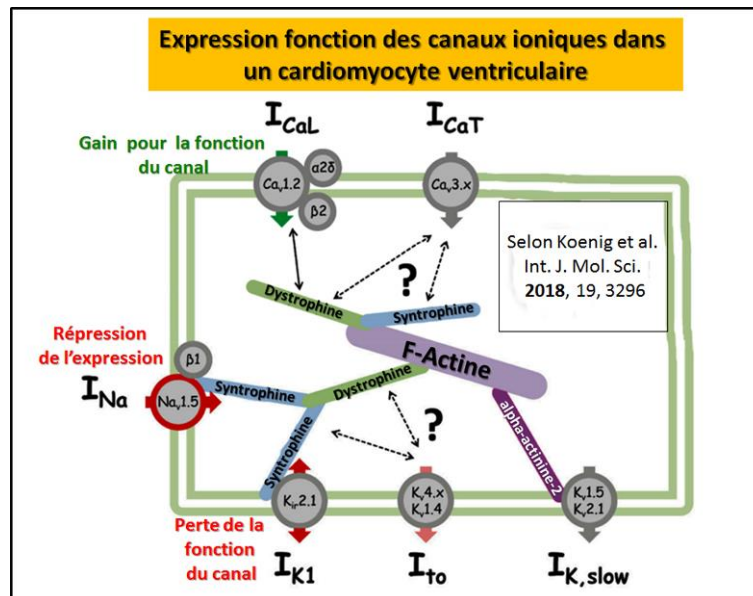


Du fait que l'isoxoptérine urinaire est mesurable par HPLC, et peuvent être collectées par des méthodes non invasives et sans stress, l'isoxanthoptérine peut offrir une alternative en tant que **biomarqueur sensible dans le cas de la DMD**. Il est alors possible de surveiller des perturbations spécifiques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

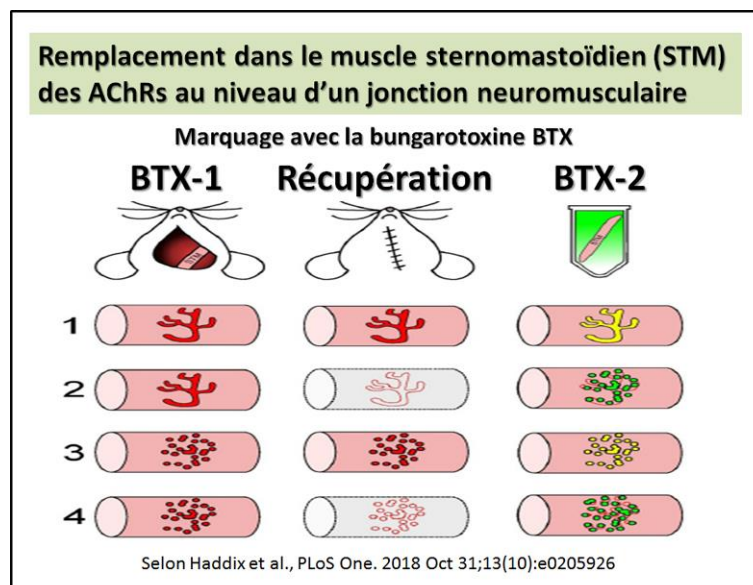


Les zones de répétitions de type spectrine dans la structure centrale de la dystrophine sont [des séquences de préférence pour une liaison unique](#) acceptant les adaptateurs comme les syntrophines qui expliquent le mystère de la façon dont la protéine nNOS μ se localise dans le sarcolemme. Un nouveau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

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

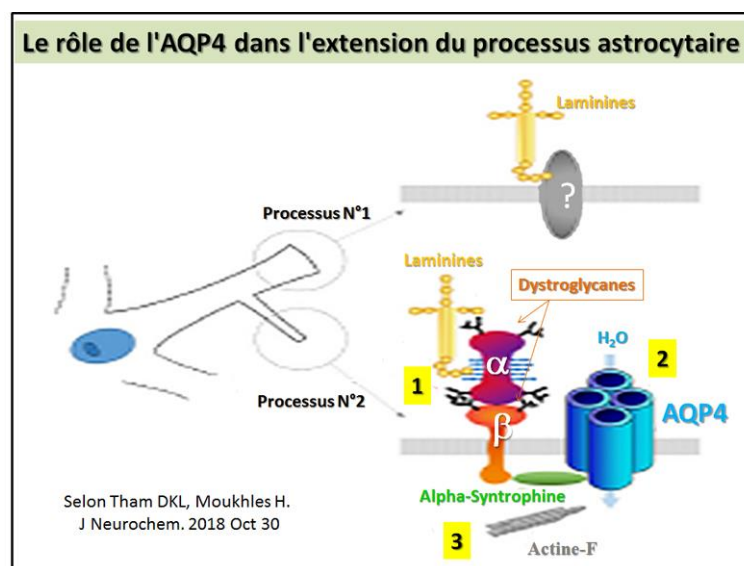


Cette étude rapporte que des anomalies du [canal ionique sarcolemmal dépendantes de la tension existent dans un cœur déficient en dystrophine](#). Cette analyse résume les connaissances actuelles sur les anomalies du sarcolemme dépendant de la tension musculaire et des propriétés des canaux ioniques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



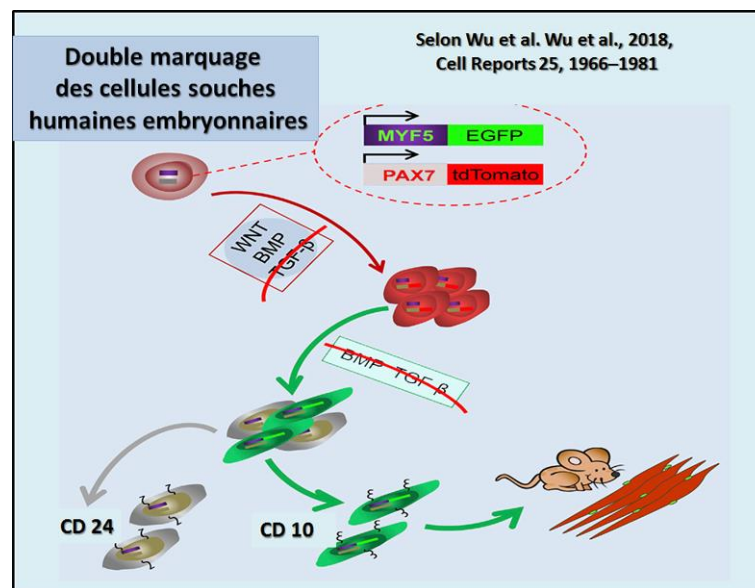
Les cycles de dégénérescence et de régénération des myofibres conduisent [au remodelage de la jonction neuromusculaire dans le modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les](#)

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

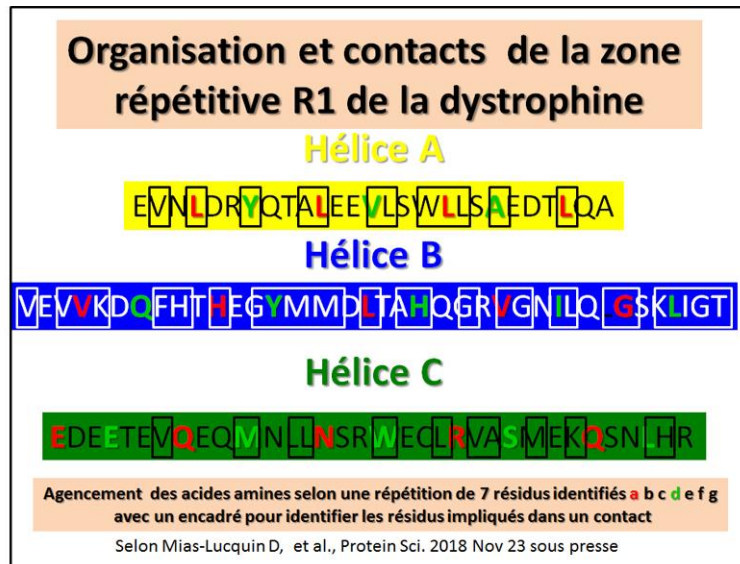


Cette nouvelle étude permet une [meilleure compréhension du rôle de l'AQP4 dans l'extension du processus astrocytaire](#). Il : Dans ce travail il est abordé les rôles du dystroglycane et de la forme alpha-syntrophine dans l'expression de l'aquaporine-4. L'extension du processus astrocytaire est proposée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

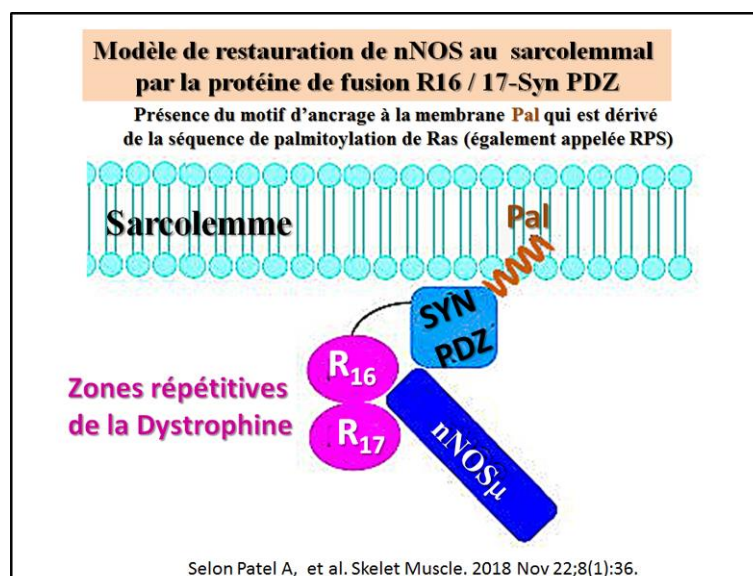
le récepteur et les effecteurs qui sont impliqués en aval restent actuellement inconnus. Le processus de second ordre (n°2), en revanche, nécessitent les laminines avec son récepteur, le dystroglycane (alpha-DG), lié à son partenaire dystroglycane (bêta-DG) en connexion avec l'alpha-syntrophine et l'aquaporine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



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

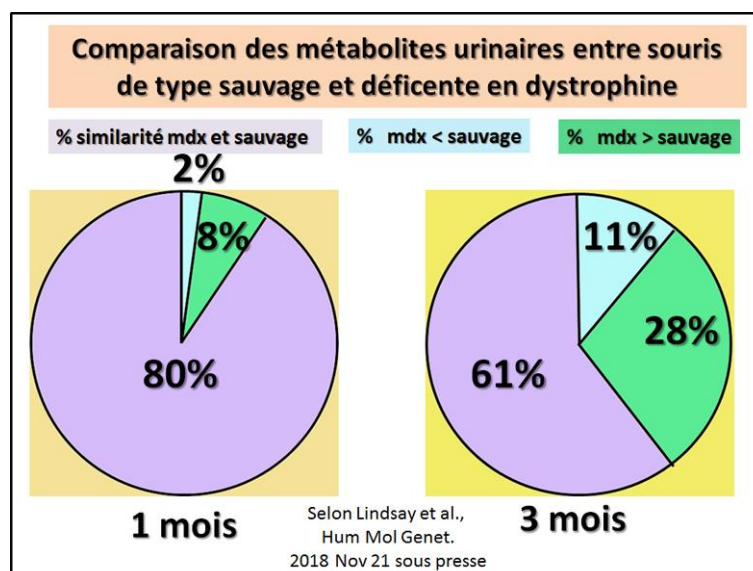


La cartographie fine des contacts hydrophobes réévalue l'organisation des trois premières répétitions de la partie centrale de la dystrophine (R1 à R3). C'est ici dans ce travail une [approche sur le comptage cumulatif d'implication d'acides aminés dans un contact hydrophobe](#) au sein de zones répétitives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

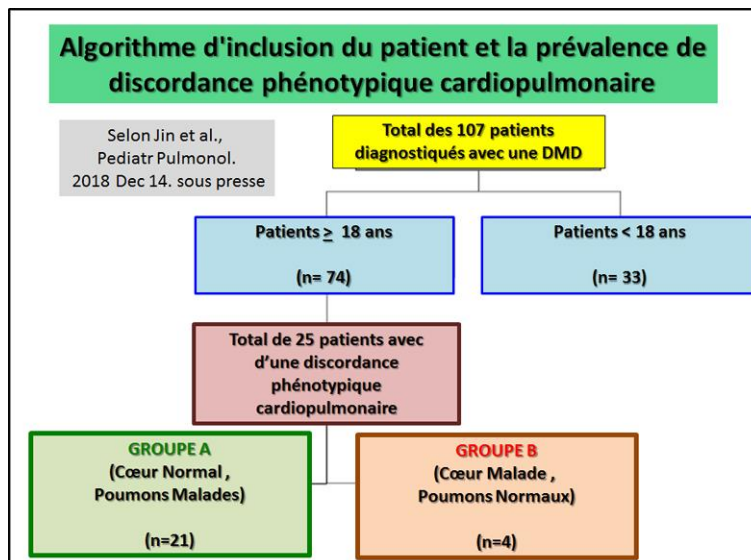


La **protéine de fusion PDZ de la dystrophine R16 / 17-syntrophine permet de restaurer le nNOS μ sarcolemmal dans un muscle déficient en dystrophine**. Un modèle de restauration pour le nNOS μ sarcolemmal a été réalisé avec la protéine de fusion PDZ R16 / 17-Syn. Cette [protéine de fusion R16 / 17-Syn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

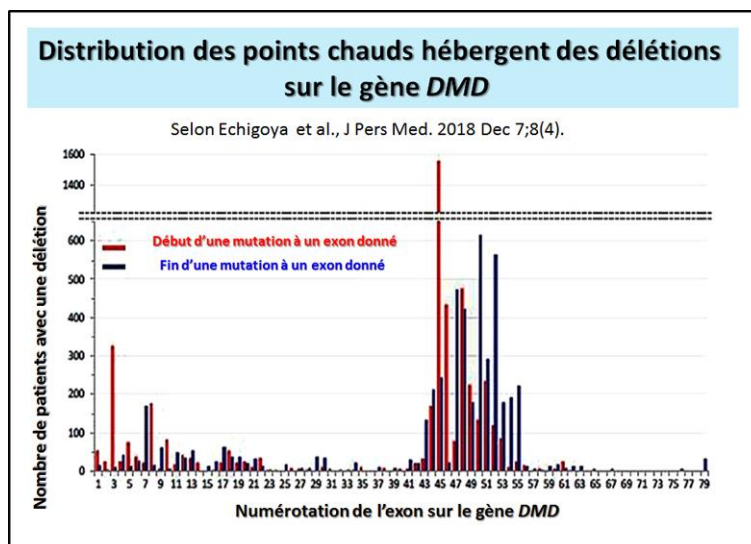
[ciblage membranaire \(Pal\)](#). Le motif Pal est **dérivé de la séquence de palmitoylation de Ras (également appelée RPS)** et a été utilisé avec succès pour l'ancrage membranaire. Les motifs répétitifs R16 / 17 et le domaine PDZ de la syntrophine présents dans la protéine de fusion interagissent avec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



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

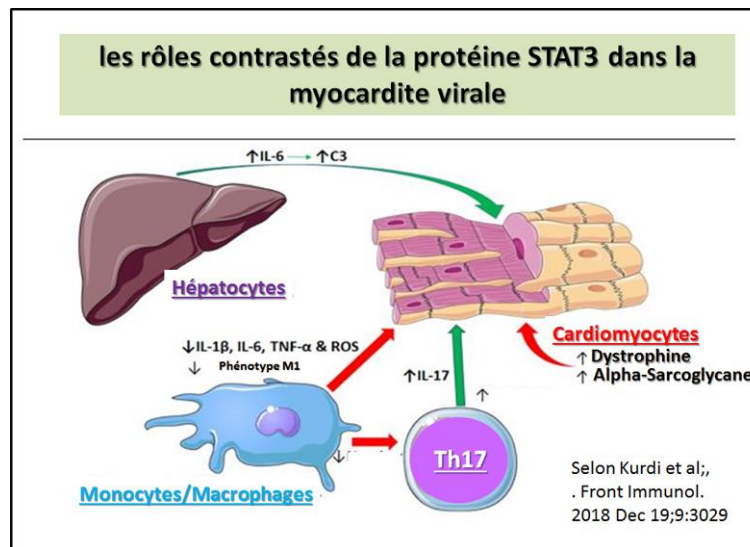


Cette analyse rapporte l'[existence d'une discordance phénotypique cardiopulmonaire qui est fréquente](#) dans la **dystrophie musculaire de Duchenne**. Pour réaliser cette étude il est proposé un algorithme d'inclusion du patient et la prévalence de discordance phénotypique cardiopulmonaire chez la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

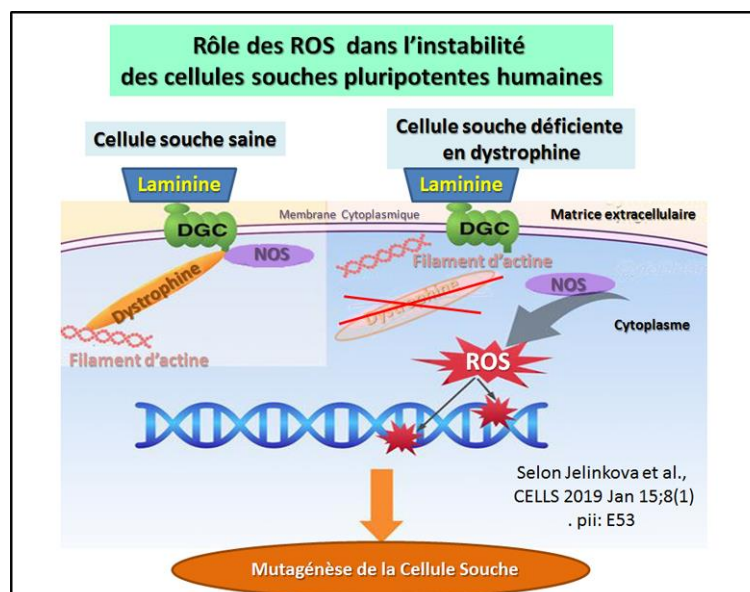


Dans ce travail on trouvera un ensemble des perspectives et défis qui concernent plus particulièrement les [différents types de saut multiple d'exons et en particulier la distribution des points chaud](#) sur le gène codant pour la dystrophine. Un schéma récapitulatif présente les principaux points chauds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

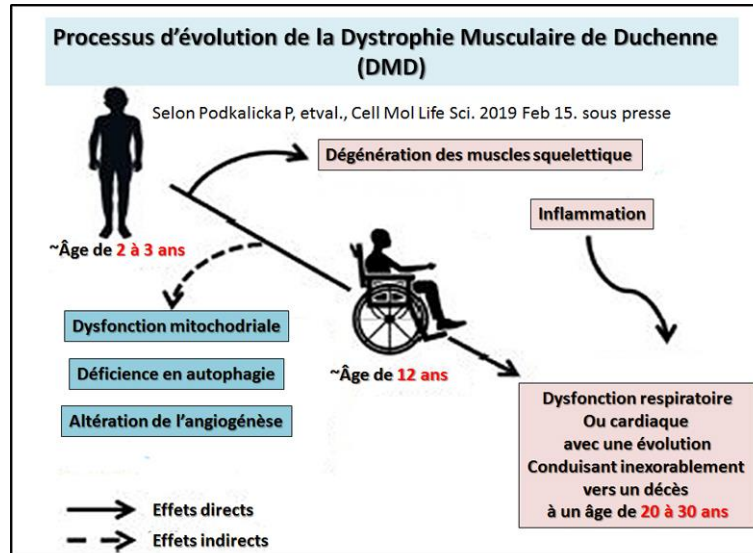
terminant à un exon donné, (consulter pour plus de détail l'article original en référence). Le schéma présent dans cette étude est retranscrit en français ci-contre.



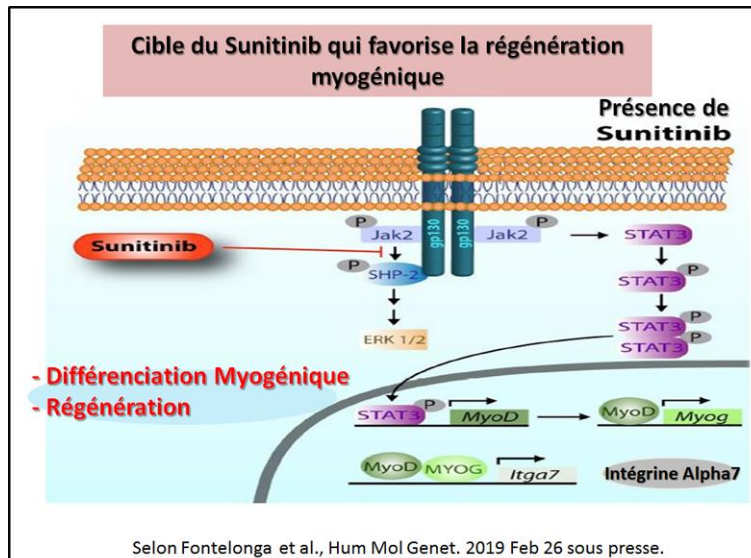
Cette étude permet de mieux comprendre [l'homéostasie dynamique dans la balance thiol/disulfure chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Cela porte sur un ensemble de patients qui inclut 24 DMD et 22 sujets d'un groupe témoin en bonne santé. Les taux de thiol total, de thiol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



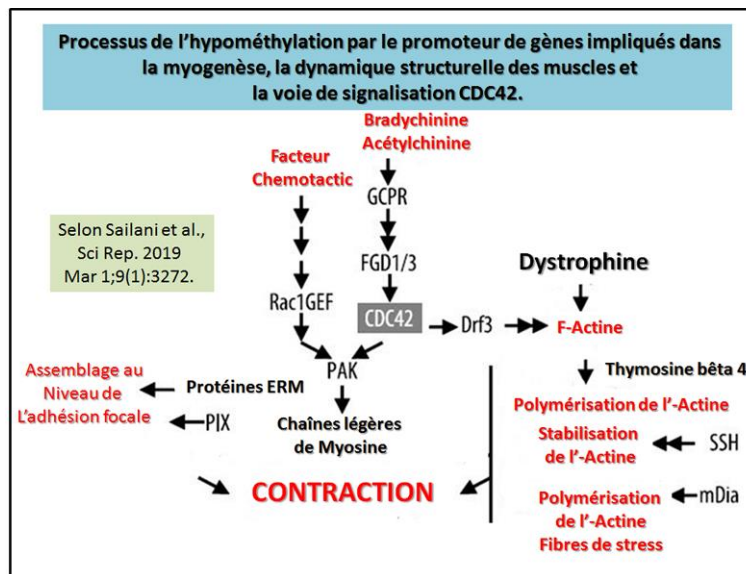
En 2019, dans ce travail il est démontré que le [déficit en dystrophine conduisait à l'instabilité génomique dans les cellules souches pluripotentes humaines](#) par un effet sur le stress oxydatif induit par la NO-synthase. Un schéma récapitulatif directement traduit de l'article en référence permet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



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



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



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

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

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

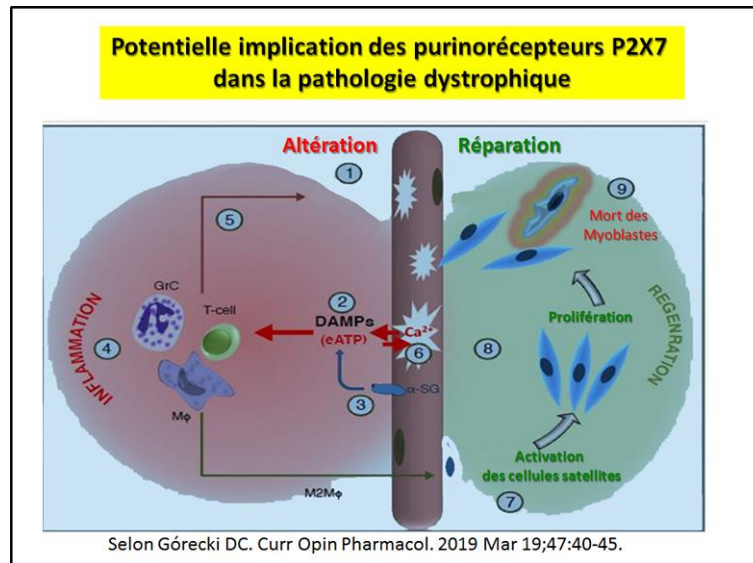
Selon McMullen et al.,
NMR Biomed.
2019 Mar 8:e4075.

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

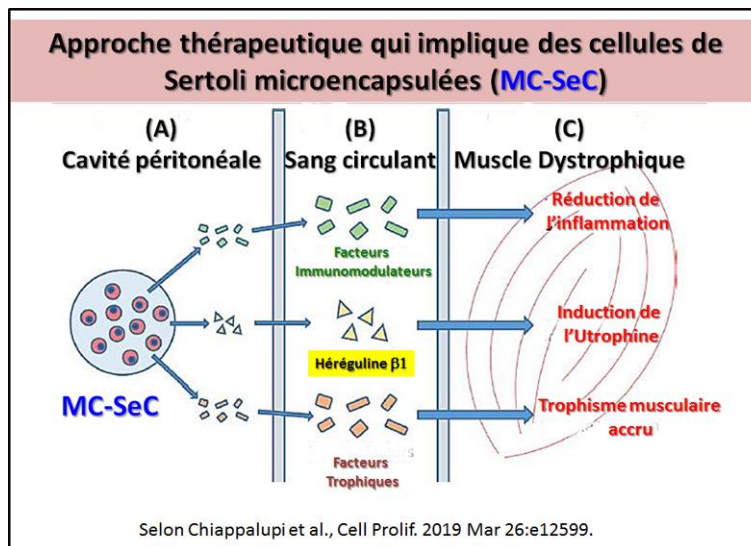
D'après Mosconi et al.,
J Lipid Res.
2011;52:330-336.

Dans ce travail sont indiquées des [modifications du profil métabolite et de la saturation lipidique dépendantes de l'âge chez les souris dystrophiques](#). En particulier furent utilisés des paramètres spécifiques. Les différents métabolites ont été quantifiés à l'aide de l'intégration des résonances du proton (^1H) résolues aux plages de déplacements chimiques définies dans les tableaux S1 (tissu) et S2 (sérum). L'indice de polyinsaturation (pi) et l'indice d'insaturation (ui) ont été calculés selon Mosconi et al en utilisant les équations indiquées dans l'article original en référence, où les valeurs sont pour ; Lipide A (CH_3) qui est le pic à

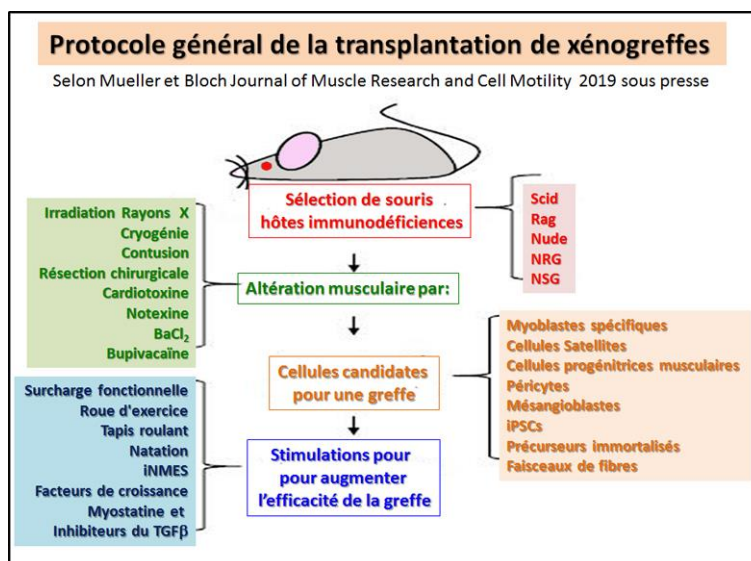
0,9 ppm, Lipide B (HC = CH-CH₂-HC) qui est le pic à 2,75 ppm et le Lipide C (HC = CH) qui est le pic à 5,4 ppm.



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

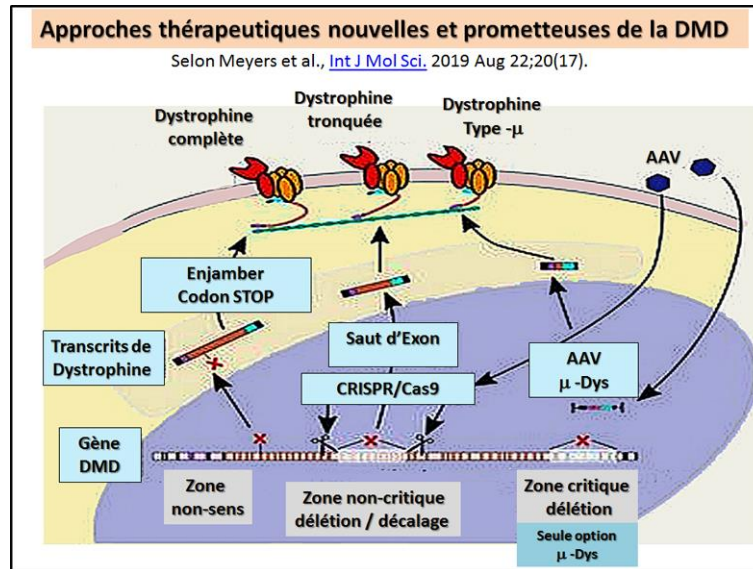


Dans ce travail il est formulé une nouvelle question : Les [cellules de Sertoli porcines représentent-elles une opportunité pour la dystrophie musculaire de Duchenne ?](#) Un schéma récapitule l'approche thérapeutique qui implique des cellules de Sertoli microencapsulées (MC-SeC). Une fois injecté dans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

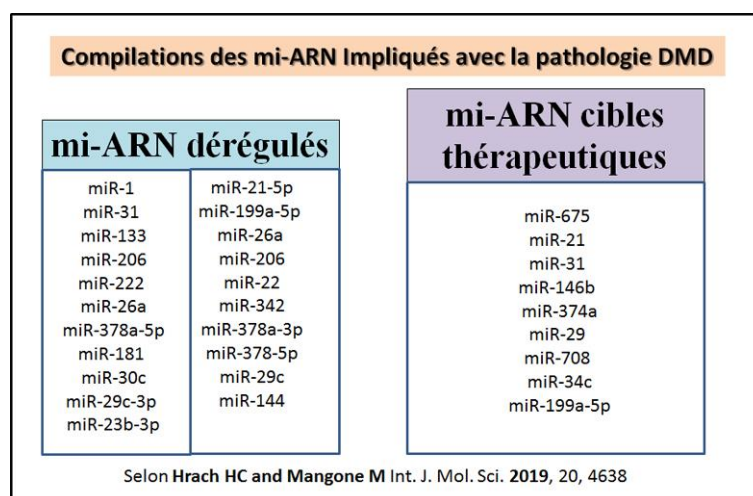


Dans cet article il est fait un bilan sur les [différents types de transplantation de cellules souches musculaires humaines normales ou pathologiques chez une souris spécifiquement sélectionnée](#) comme immunodéficente pour une xénogreffe. Un tel modèle dont le protocole

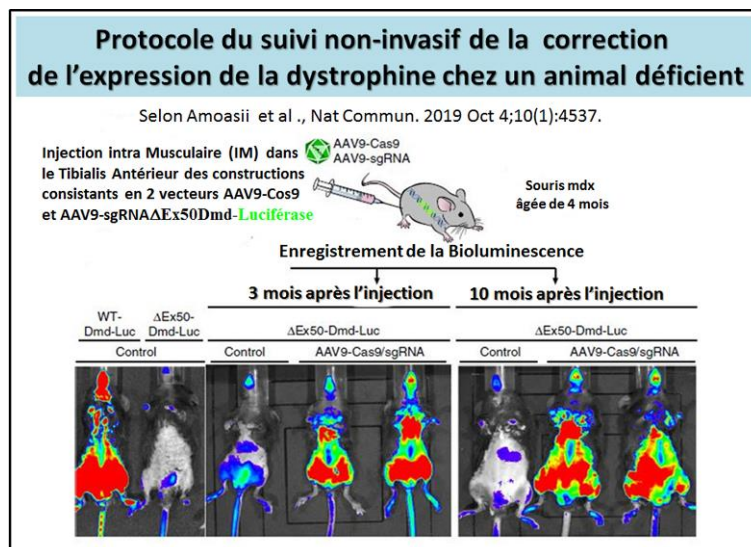
est indiqué dans une illustration didactique permet de suivre l'évolution de ces cellules humaines dans un environnement musculaire complet. De plus cela permet lorsque la cellule musculaire humaine implantée est dystrophique de mieux suivre dans un environnement musculaire les éventuels bienfaits et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



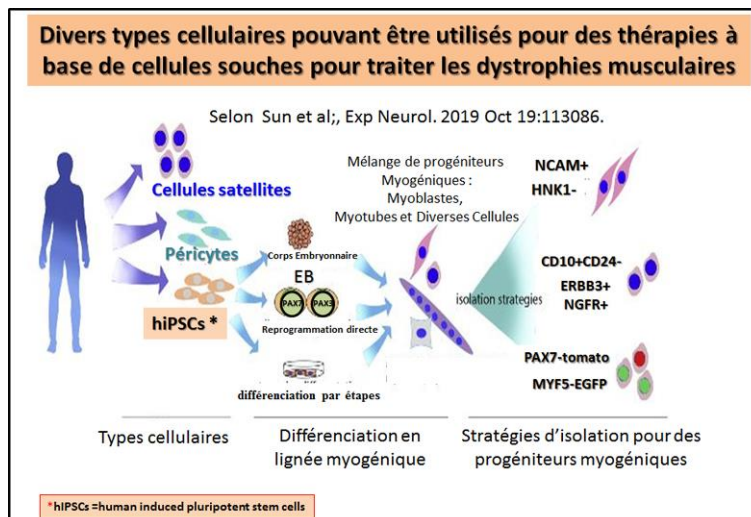
Un article récent porte sur [la physiopathologie cardiaque et l'avenir des thérapies cardiaques dans la DMD](#) (Dystrophie Musculaire De Duchenne). On trouve en particulier dans cette revue plusieurs approches thérapeutiques nouvelles et prometteuses pourraient protéger le cœur dystrophique, mais leurs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



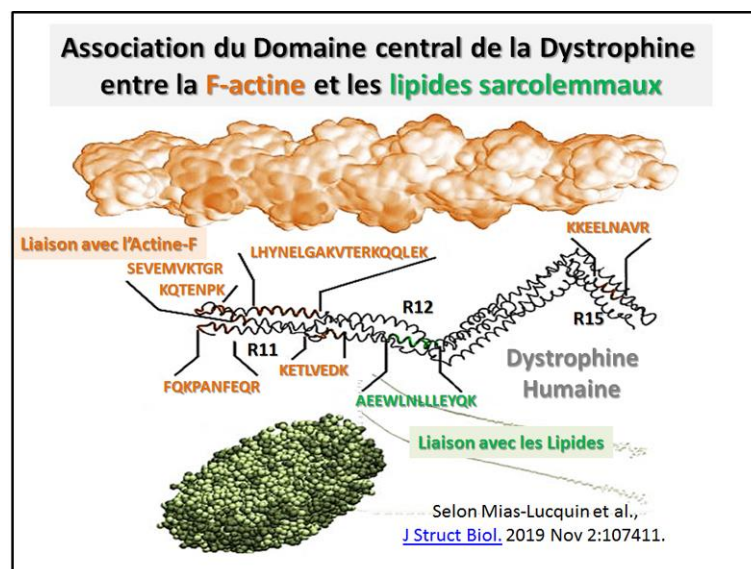
Mise à jour dans cet article du profil des [différents mi ARN pour permettre la détection et le traitement précoces](#) de la dystrophie musculaire de Duchenne. On trouve en particulier dans cet article un premier tableau qui indique l'ensemble connu des miARNs circulants qui ont actuellement été trouvés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



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

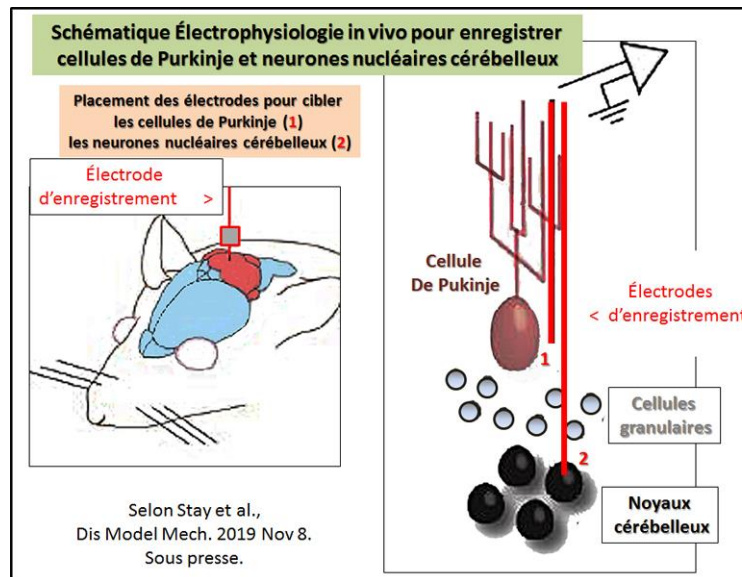


Au cours des dernières années, des techniques permettant d'obtenir des résultats de transplantation efficaces de cellules spécifiées à partir de hPSCs (human pluripotent stem cells) ont fait de gros progrès en particulier pour l'isolement qui s'est rapidement développé, de même que la différenciation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

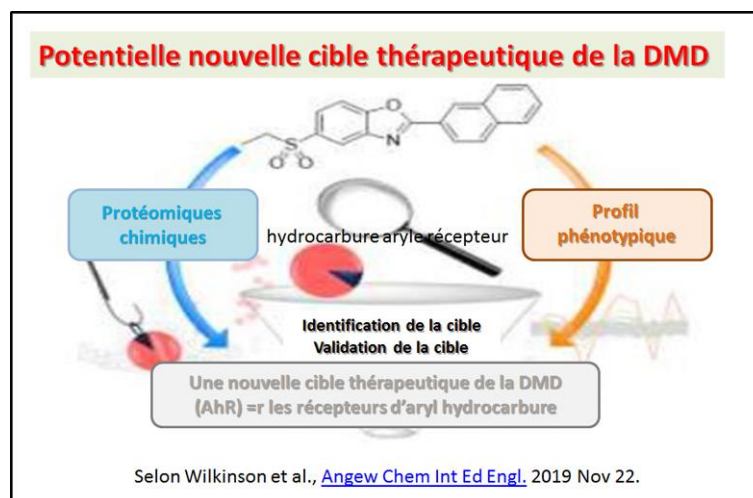


Cette nouvelle étude aborde le sujet suivant : Comment le [domaine central de la dystrophine agit pour faire le pont entre la F-actine et les lipides sarcolemmaux](#). On découvre dans ce travail les diverses orientations relatives du domaine central de la dystrophine avec la F-actine et un modèle de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

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

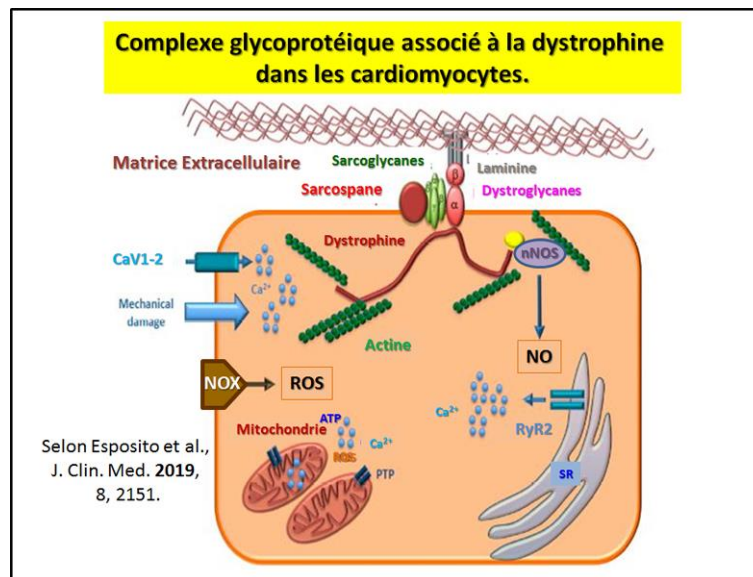


Dans cette étude de nouvelles données figurant sur la fonction du [circuit cérébelleux in vivo est perturbée dans un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne chez le mdx](#). Un schéma récapitulatif permet d'illustrer le protocole d'enregistrement électrophysiologique au niveau de ces cellules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



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

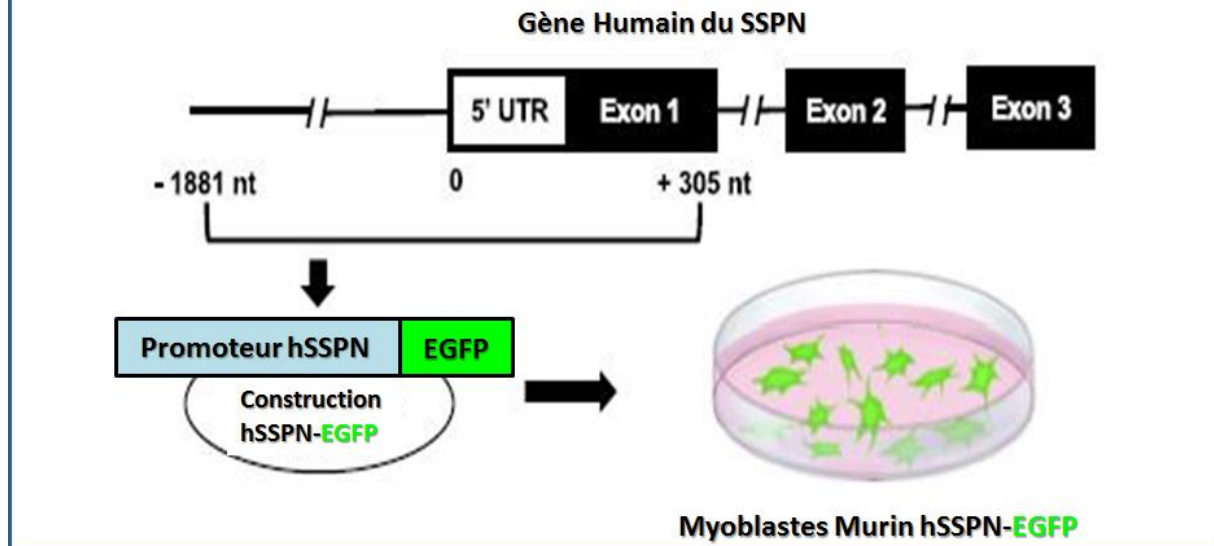
schéma récapitulatif présenté dans l'article en référence propose le processus de la protéomique chimique et du profil phénotypique avec le récepteur aryl hydrocarboné (AhR) qui est une cible de l'ézutromide, le premier modulateur de sa classe pour la protéine baptisée utrophine dans le but d'un traitement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



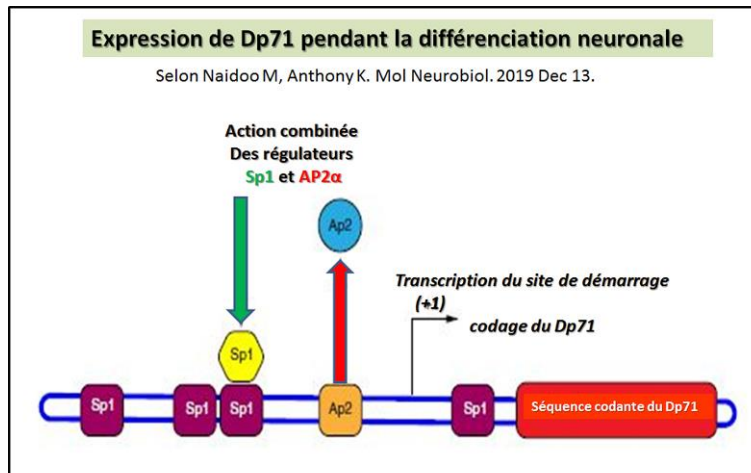
Une nouvelle étude propose le [développement d'anticorps à multiples facettes contre le glycopeptide de mucine \$\alpha\$ -dystroglycane](#) synthétique comme outils prometteurs pour le diagnostic des dystroglycanopathies. Une version française de l'illustration est présentée ci-contre pour la représentation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

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

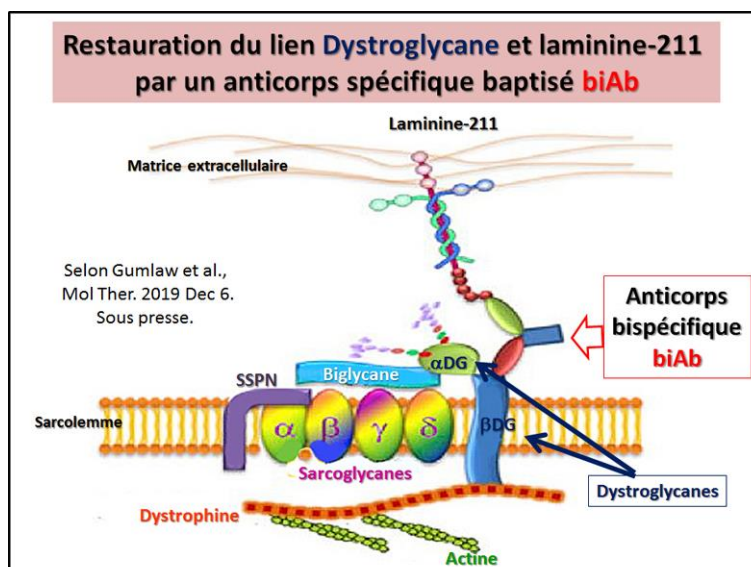
Selon Shu et al., Skelet Muscle. 2019 Dec 12;9(1):32



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

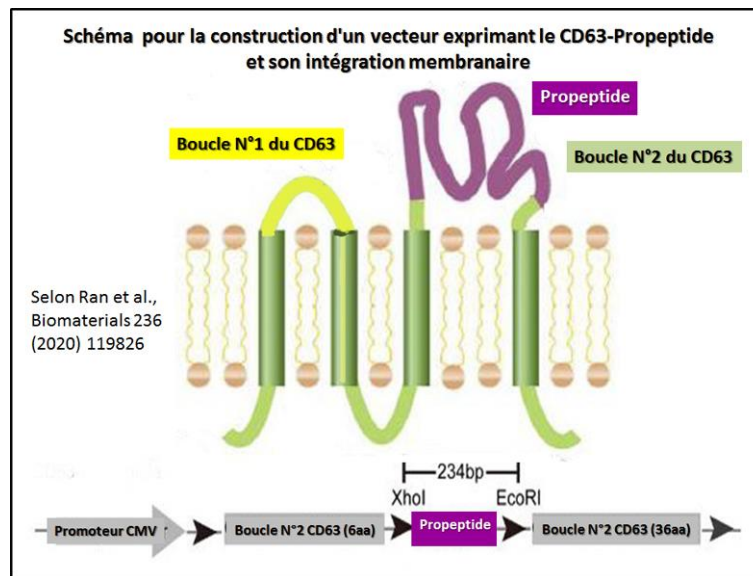


Dans ce bilan complet au jour d'aujourd'hui, il est question du [rapport entre la dystrophine Dp71 et la neuropathophysiologie de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). On y trouve de nombreux schéma récapitulatifs sur la complexité des diverses version du Dp71 en résumant des données déjà présentées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



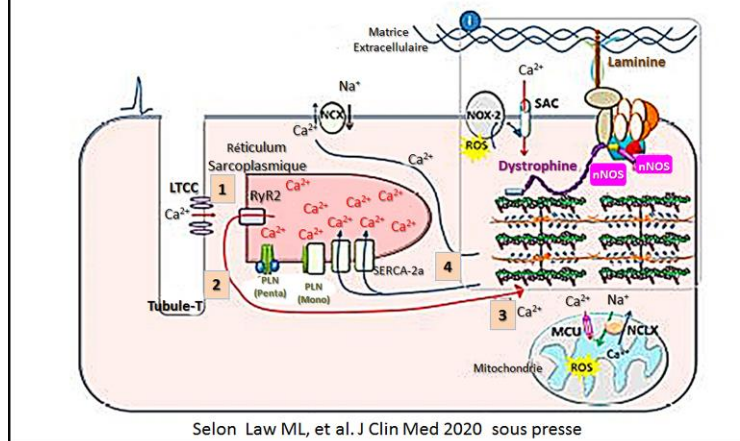
Dans ce travail figure [la restauration du lien entre le dystroglycane et la laminine-211](#) par un anticorps spécifique baptisé biAb, en tant qu'approche thérapeutique pour les alpha-dystroglycanopathies. Une illustration du complexe de dystroglycanes (DG) avec la laminine implique une approche avec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

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

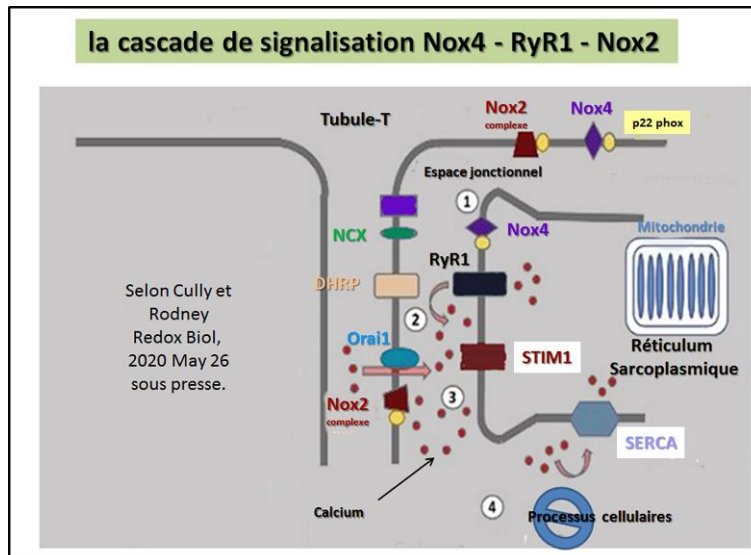


Cette analyse concerne les effets de la délivrance médiée par [les exosomes d'un propeptide particulier de myostatine sur la récupération fonctionnelle des souris mdx](#). C'est la démonstration que la stabilité sérique, et l'efficacité d'administration d'un propeptide particulier peuvent être considérablement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

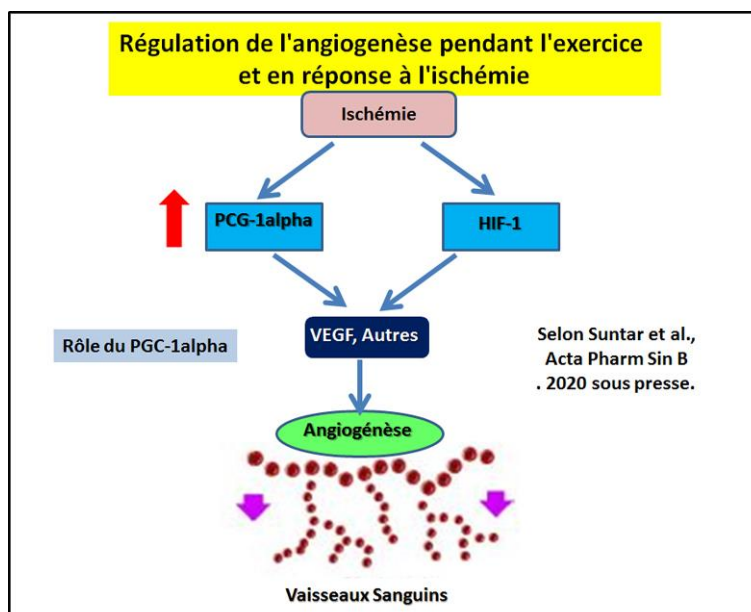
Couplage excitation-contraction normal dans les myocytes cardiaques.



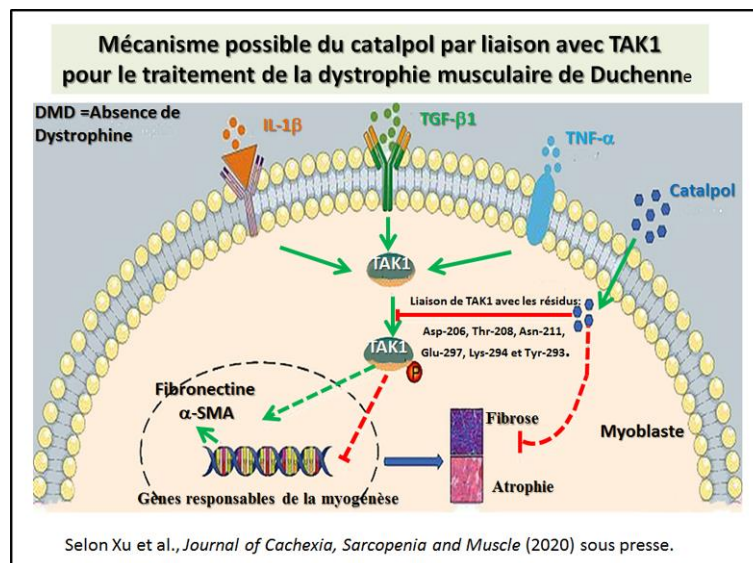
Cette analyse traite de ce qui est connu sur la base mécanique de [la perturbation des flux calciques observés au cours de la DCM, avec un accent sur la cardiomyopathie chez le patient DMD](#). De plus, une discussion porte sur les thérapies actuellement utilisées pour traiter la cardiomyopathie DMD,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



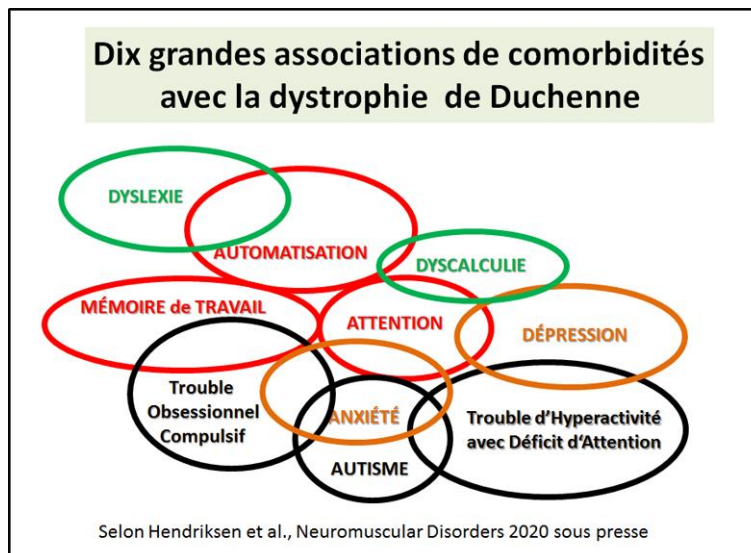
Cette nouvelle analyse permet de mettre en évidence que [la cascade de signalisation Nox4 – RyR1 – Nox2 présente des régulateurs de signalisation relative](#) à de micro-domaines dans le muscle squelettique. Un schéma simplifié issu de l'article en référence montre un modèle de la cascade d'interactions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



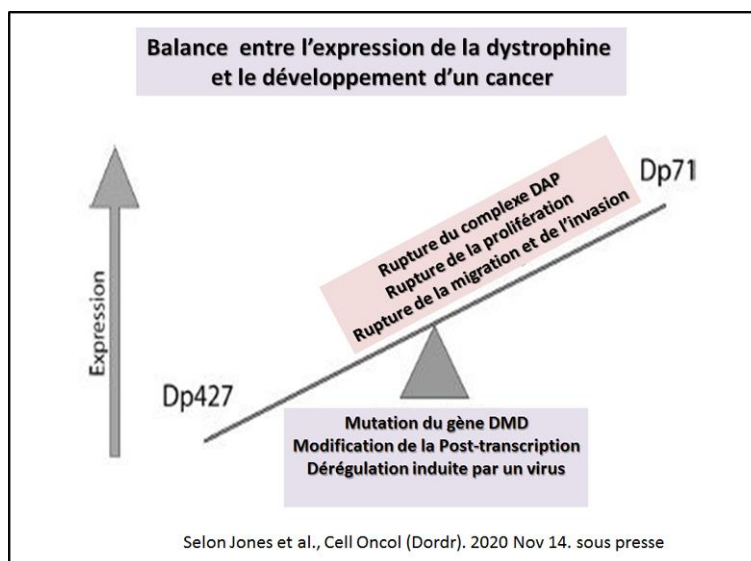
Cette nouvelle étude porte sur une meilleure définition du produit naturel, comme la PGC-1 de type alpha et son action en relation avec la dystrophie musculaire de Duchenne. De cette étude il est déduit en particulier un modèle spéculatif du [rôle du PGC-1alpha dans la régulation de l'angiogenèse pendant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



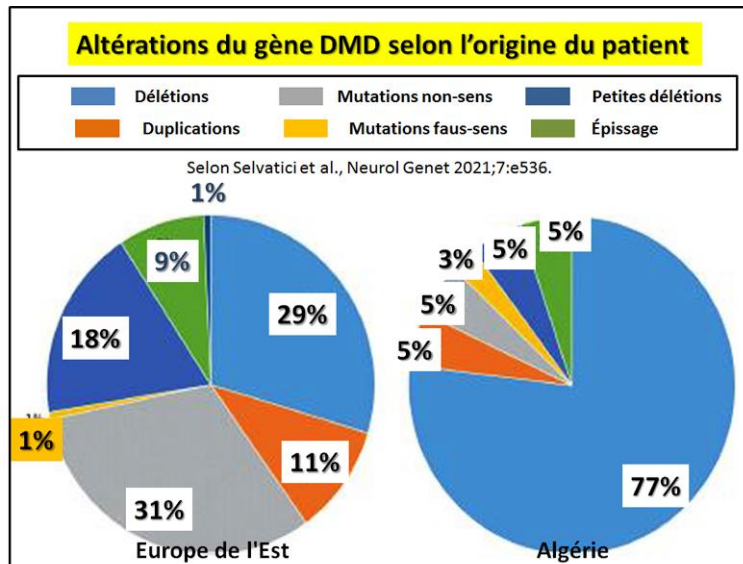
Ce nouveau travail met [en évidence un effet thérapeutique potentiel](#) du [catalpol](#) dans la **dystrophie musculaire de Duchenne** **révélé par la liaison avec TAK1**. Il est connu que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie musculaire progressive causée par la perte de dystrophine,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



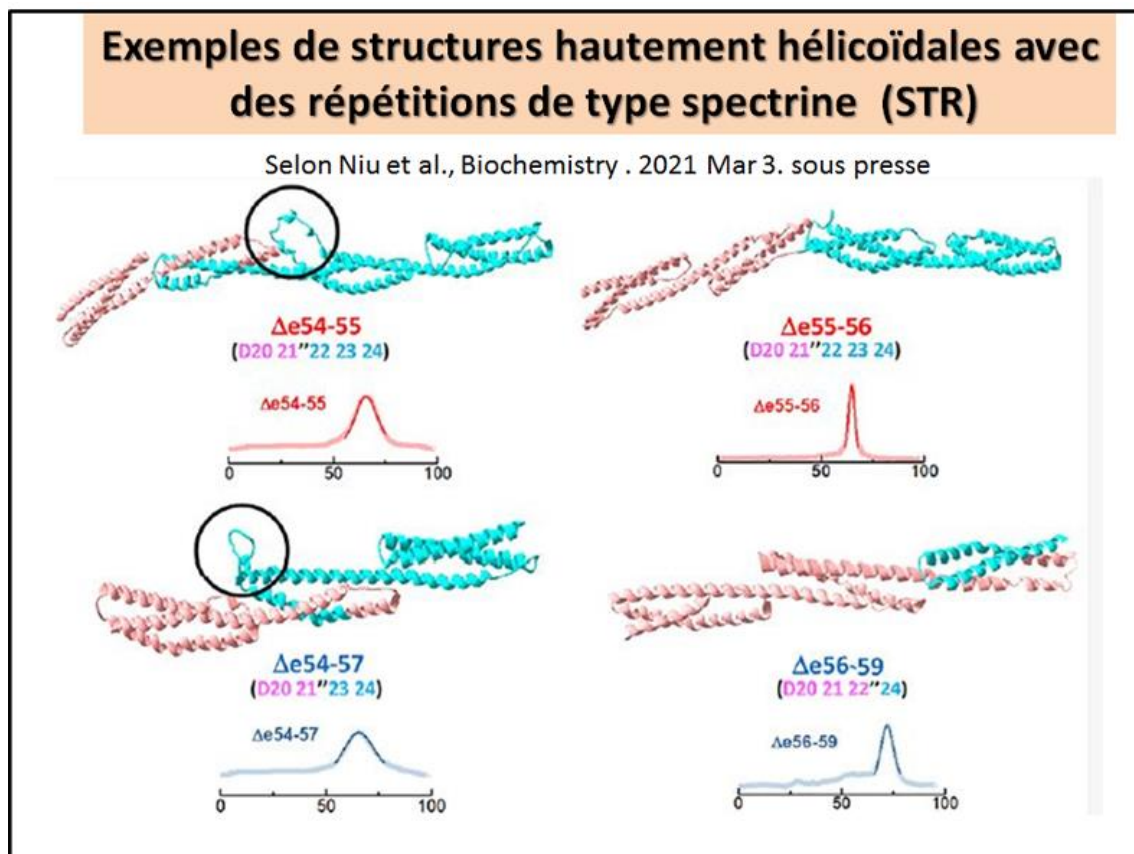
Ce rapport [concerne le 249ème atelier international ENM](#). Il rapporte des informations sur le rôle de la dystrophine cérébrale dans la dystrophie musculaire avec de larges détails et références sur les implications pour les soins cliniques et la recherche translationnelle. Une illustration résume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



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



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

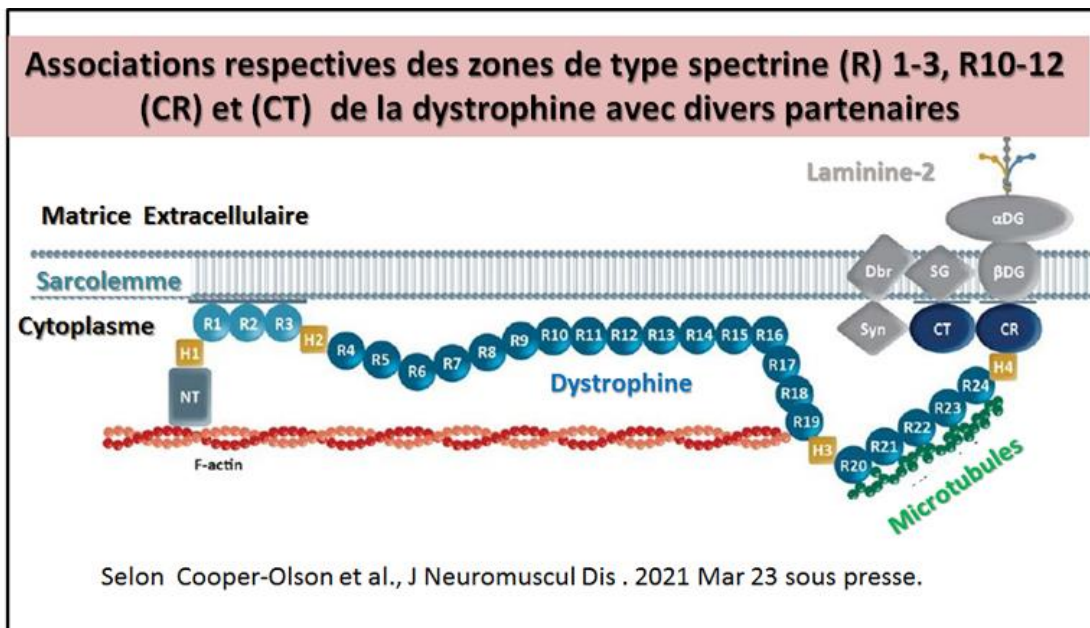


En 2021, une nouvelle étude permet de mieux comprendre [les perturbations structurelles des modifications induite par un saut d'exon dans diverses régions r de la dystrophine](#). Il est connu que le saut d'exon est une thérapie modificatrice d'un gène dans laquelle des analogues d'oligonucléotides masquent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

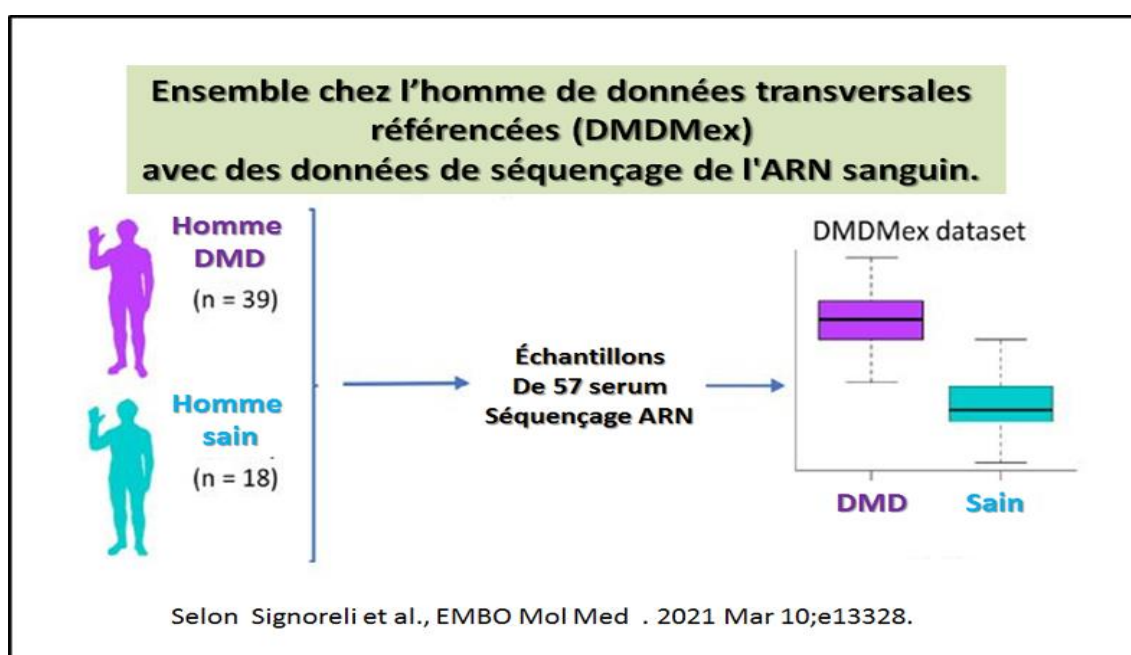
On trouvera en particulier une mise à jour de toutes les [corrections moléculaires de la dystrophie musculaire de Duchenne actuellement répertoriées](#) pour **programmer une potentielle modulation d'épissage et une édition d'un gène réparateur** potentiellement thérapeutique pour cette pathologie.

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

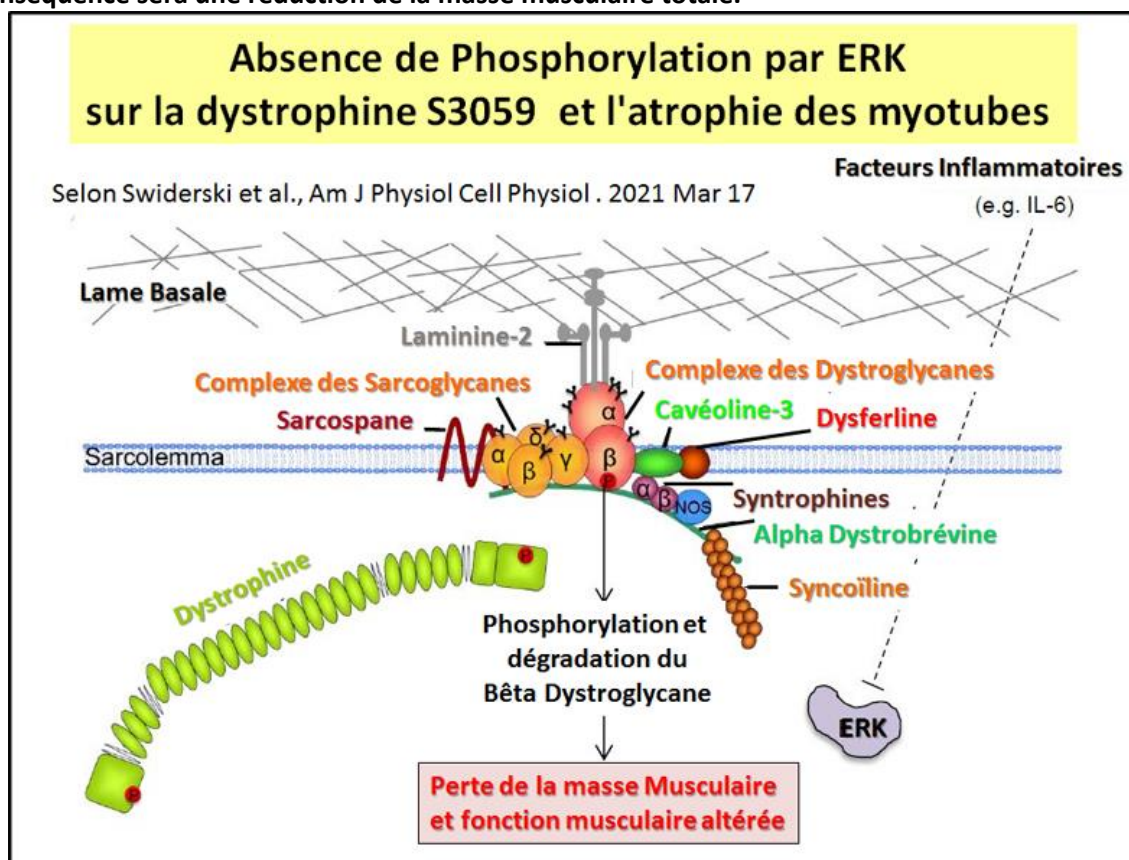
Cette nouvelle étude présente une évaluation des propriétés [de liaison aux lipides des domaines de répétition de type spectrine de la dystrophine recombinante R1-3](#). Le gène de la micro-dystrophine recombinante est conçu pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) en conservant les domaines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



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



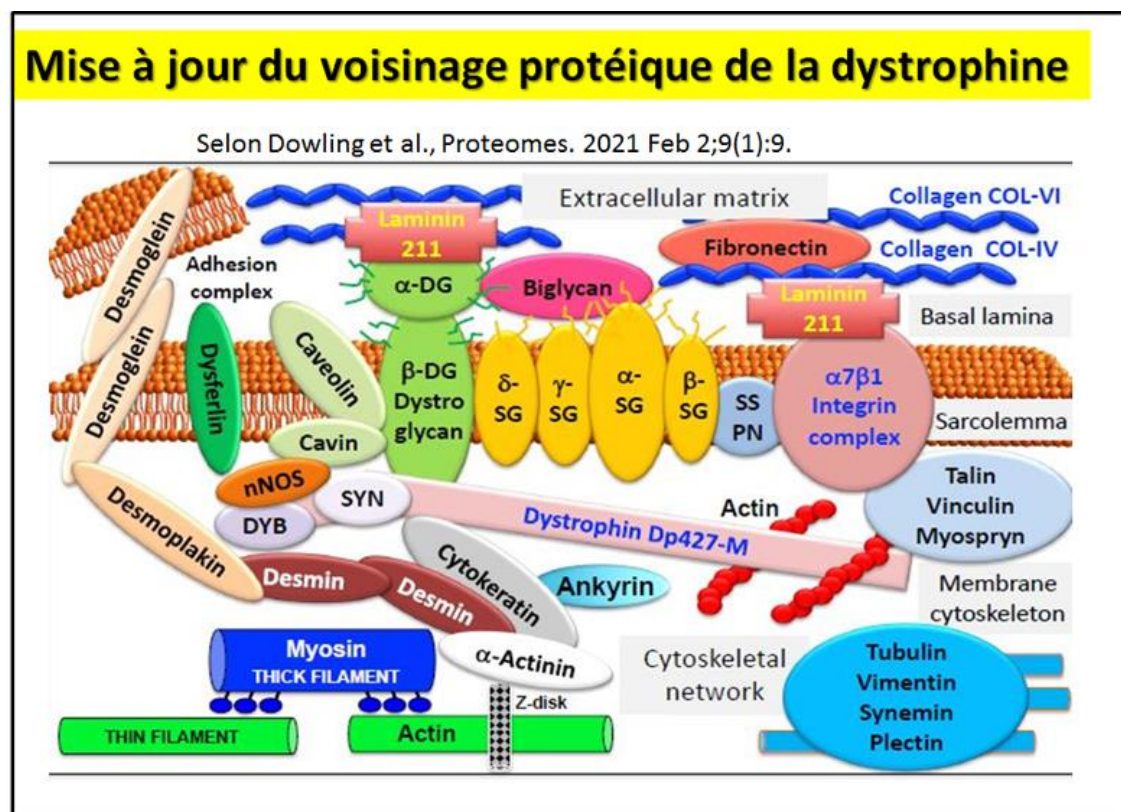
Une analyse précise est présentée dans ce travail sur [la phosphorylation de ERK et la dystrophine S3059](#) qui protègent contre l'atrophie des myotubes C2C12 associée à l'inflammation. La phosphorylation de la dystrophine sérine 3059 (S3059) améliore l'interaction entre la dystrophine et le bêta-dystroglycane.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



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

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

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



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

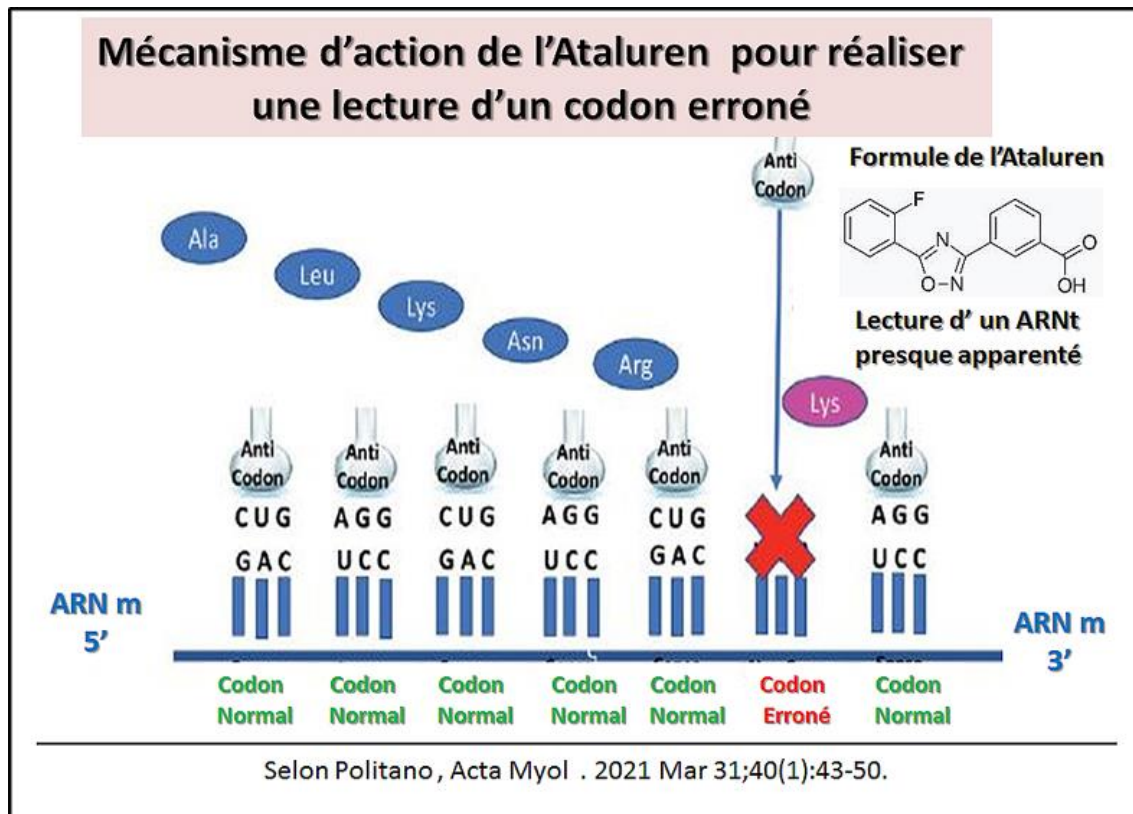
CRISPR / Cas pour corriger ou contourner les mutations DMD et discuter de leur potentiel thérapeutique, ainsi que des obstacles qui attendent les chercheurs dans ce domaine.

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

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

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

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



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

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

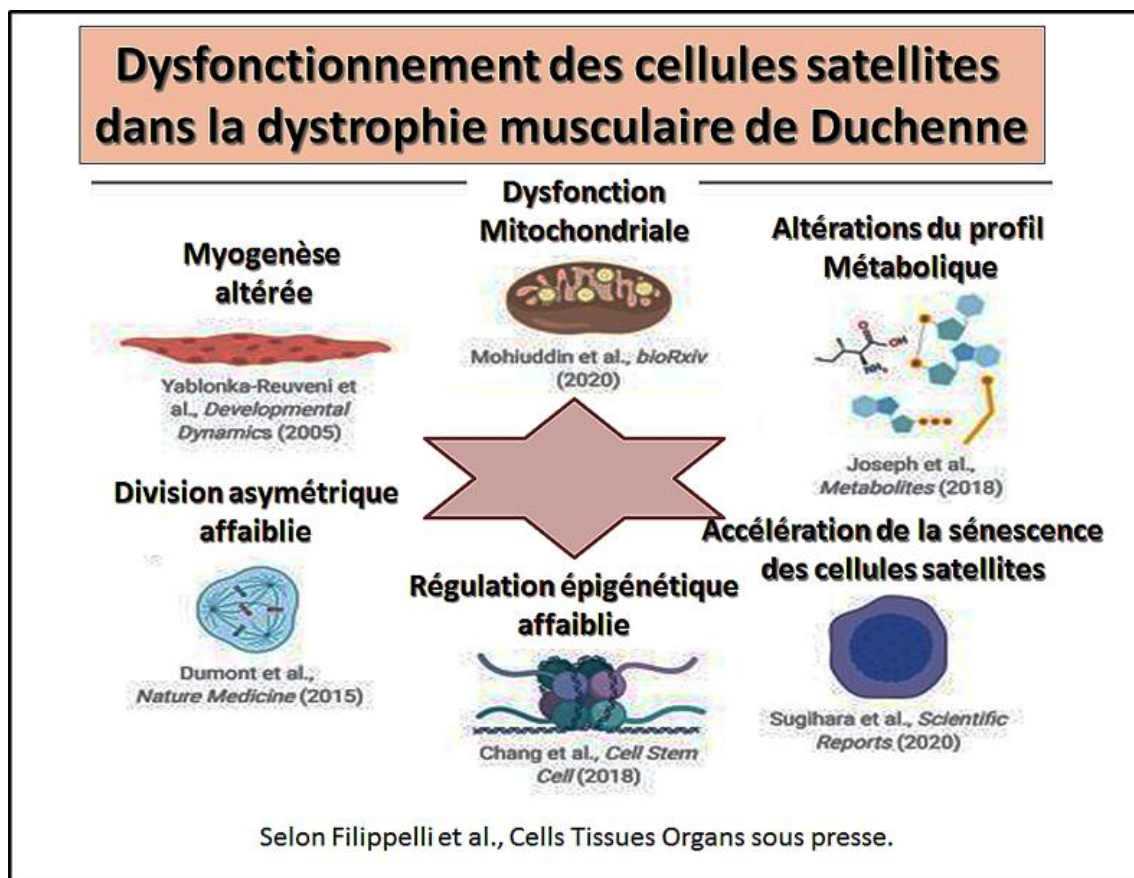
Cette étude rapporte les [études précliniques d'augmentation de la dose établissent une gamme thérapeutique pour le saut d'exon 2 DMD médié par l'U7snRNA](#). Il a ainsi selon ces études été développé une approche de saut d'exon U7snRNA basée sur un virus adéno-associé (AAV) dirigée vers l'exon 2, dont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

Le travail présenté ici porte sur la [mdistribution anormale du calcium dans la dystrophie musculaire de Duchenne, avec des détails sur le mécanismes et les thérapies potentielles](#). Des études émergentes ont suggéré que le ciblage des protéines et / ou mécanismes de gestion du calcium pourrait être une stratégie thérapeutique prometteuse pour la DMD. Ici, se trouve dans ce travail un aperçu mis à jour **des rôles mécanismes du sarcolemme, du réticulum sarcoplasmique / endoplasmique et des mitochondries dans l'élévation anormale et soutenue des niveaux de calcium intracellulaire (Ca^{2+})** et leurs implication dans la pathogenèse de la DMD. La discussion indique également les approches actuelles visant à **restaurer l'homéostasie du calcium en tant que thérapies potentielles pour la DMD.** (Voir en particulier le schéma chez le DMD de **la mitochondrie altérée dans sa fonction**).

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

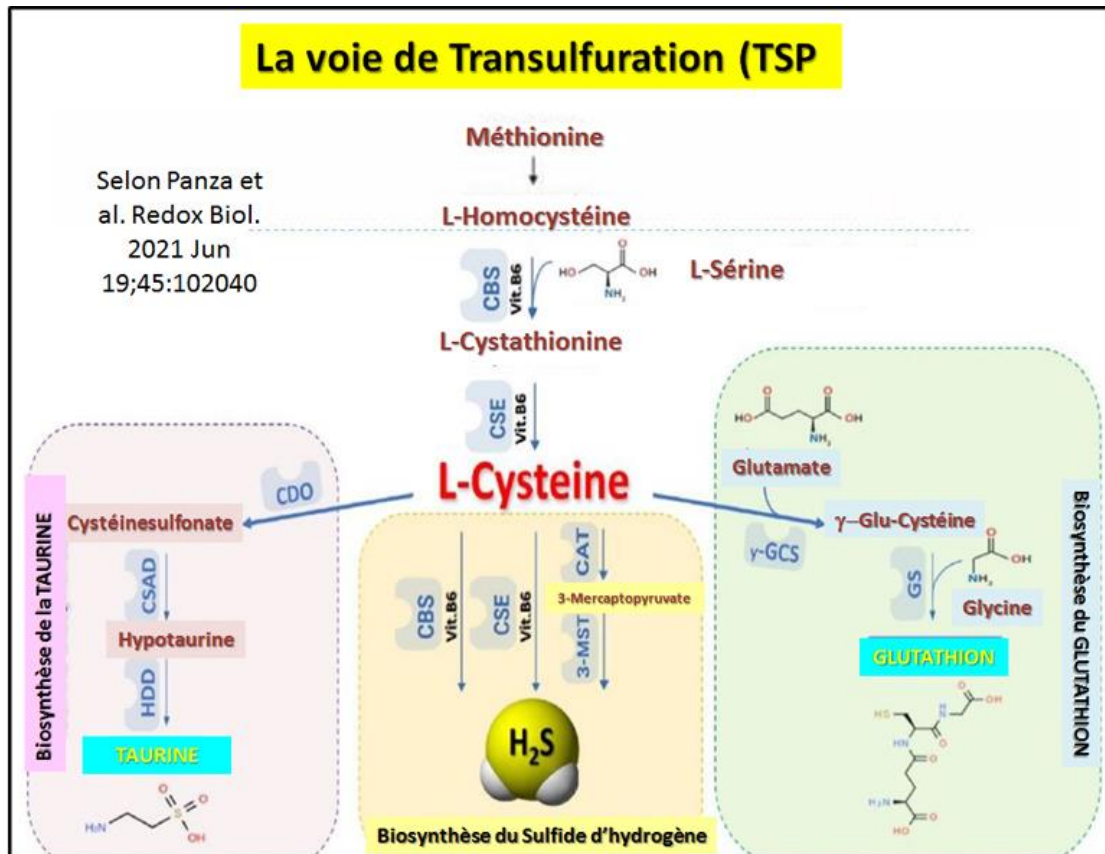
Il est observé dans ce travail l'existence [d'une augmentation de LRP4 qui diminue les déficits neuromusculaires dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le transgène LRP4 a augmenté la force musculaire, ainsi qu'une transmission neuromusculaire améliorée

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

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

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

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



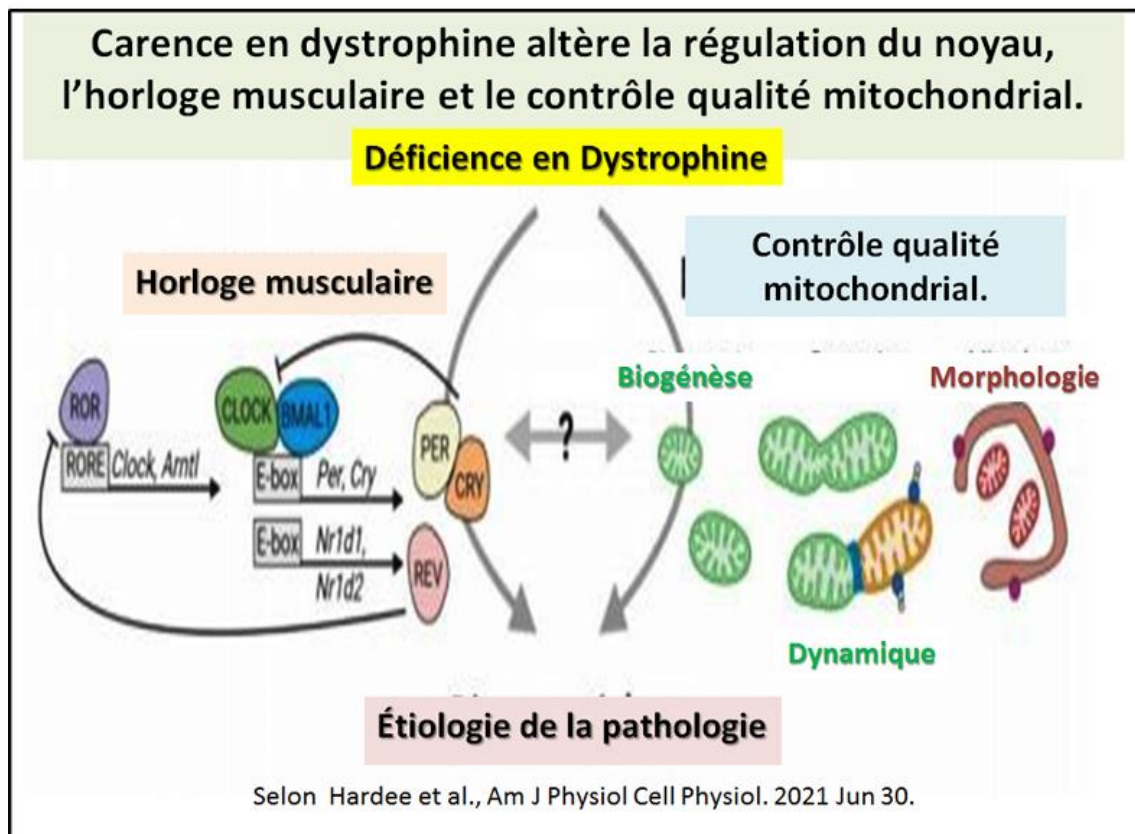
Il est question dans cet article de [proposer une édition de base in vivo précise et efficace chez la souris dystrophique adulte](#). Il est ainsi modifié l'éditeur de base d'adénine ciblant le NG (iABE-NGA) pour surmonter ces défis et démontrer la grande efficacité d'éditer avec précision une mutation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

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

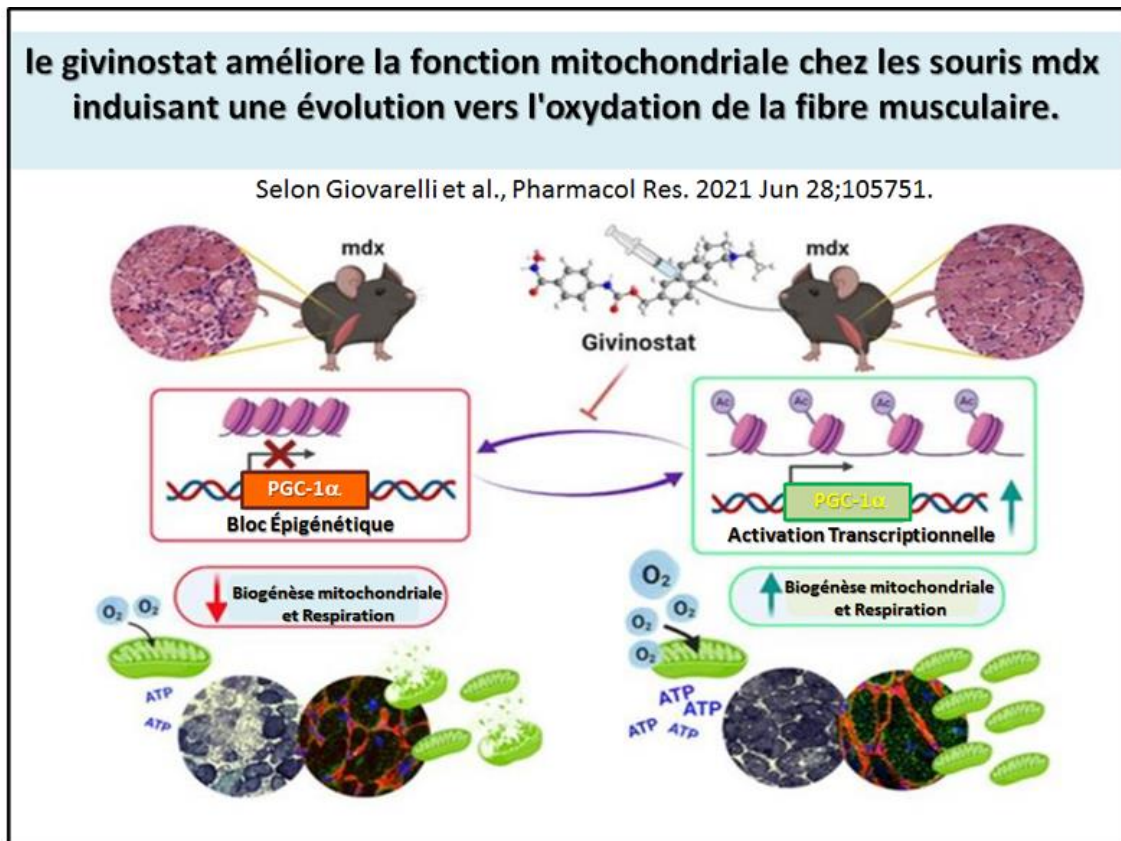
Une nouvelle étude indique qu'un [traitement anti-ADAMTS1 a soulagé le dysfonctionnement musculaire et la fibrose chez les souris dystrophiques](#). Les résultats ont montré que l'entité **ADAMTS1**

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

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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

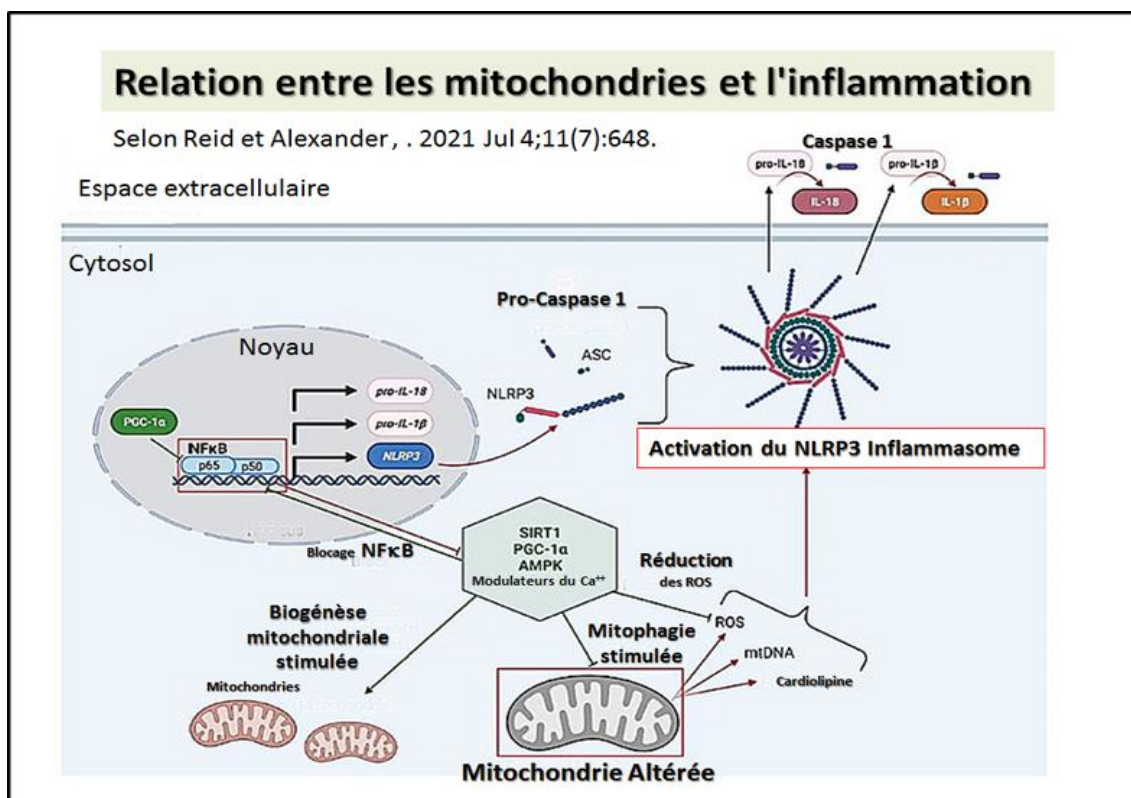
L'analyse présentée ici concerne la [Dystrophine et la métalloprotéinase 9 dans l'ischémie myocardique et selon une étude immunohistochimique post-mortem](#). L'étude a révélé que la dystrophine et la MMP-9 présentaient une expression différente dans le groupe 1 et le groupe 2 en tant que, respectivement,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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

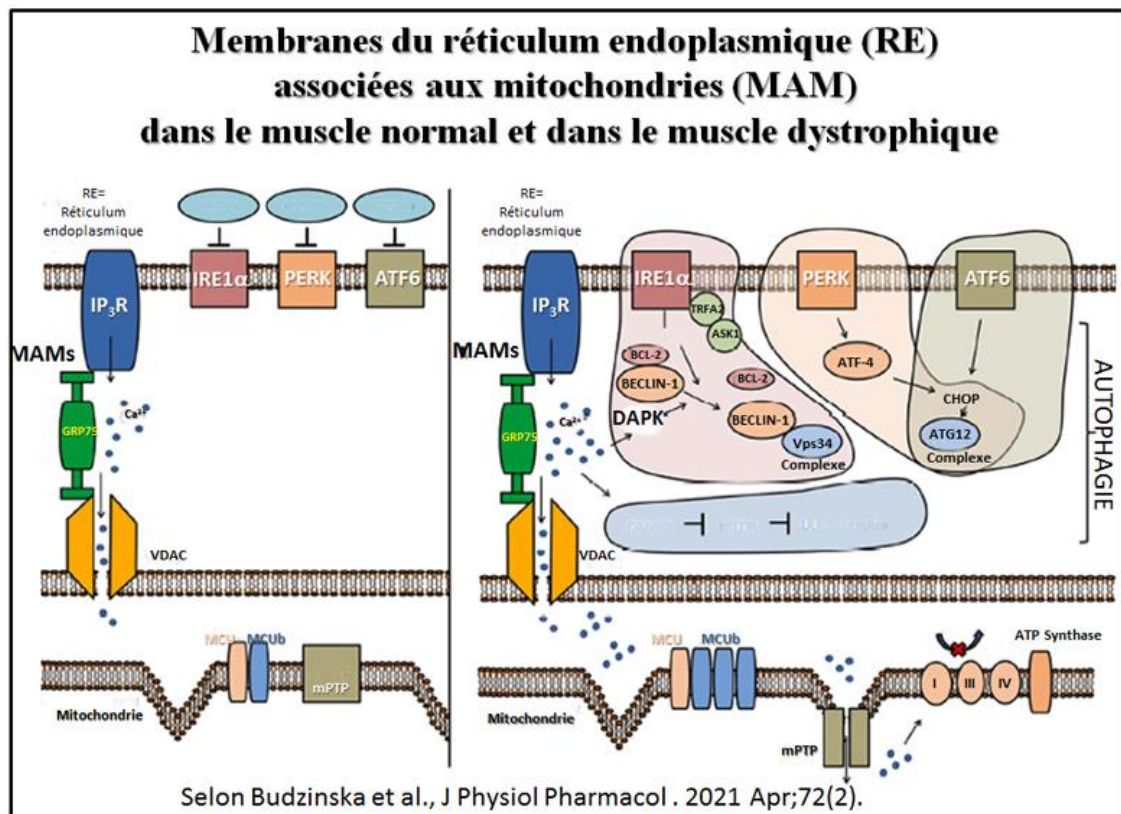
L'analyse présentée ici indique une [possible restauration de l'expression de la dystrophine chez la souris](#) en supprimant une mutation non-sens par l'incorporation d'acides aminés non naturels. Il est démontré chez l'animal, **l'existence d'une restauration partielle de l'expression de la dystrophine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

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

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

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

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



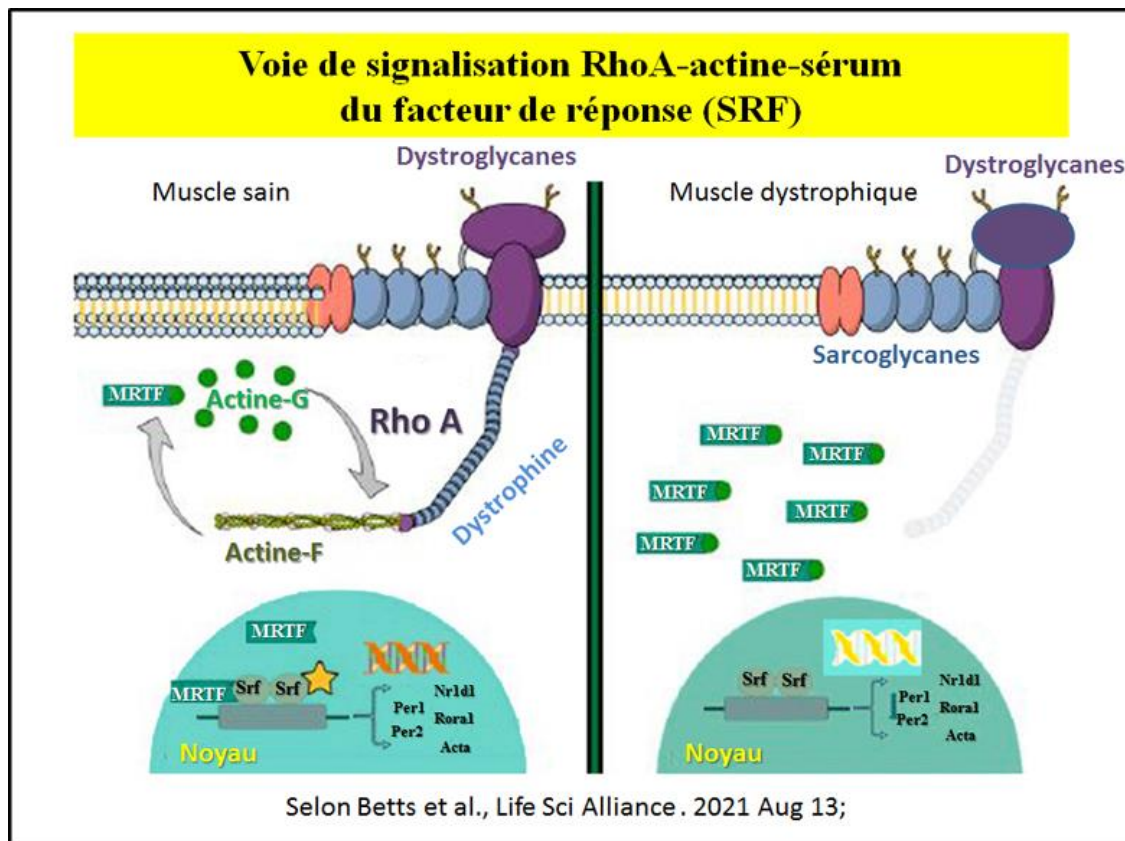
Une mise à jour est faite dans cette analyse sur [l'administration précoce de L-arginine chez les souris néonatales mdx retarde l'apparition de la dystrophie musculaire](#) dans le muscle tibial antérieur (TA). En conclusion de cette étude, il est établi que la L-arginine semblerait empêcher la destruction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

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

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

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

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



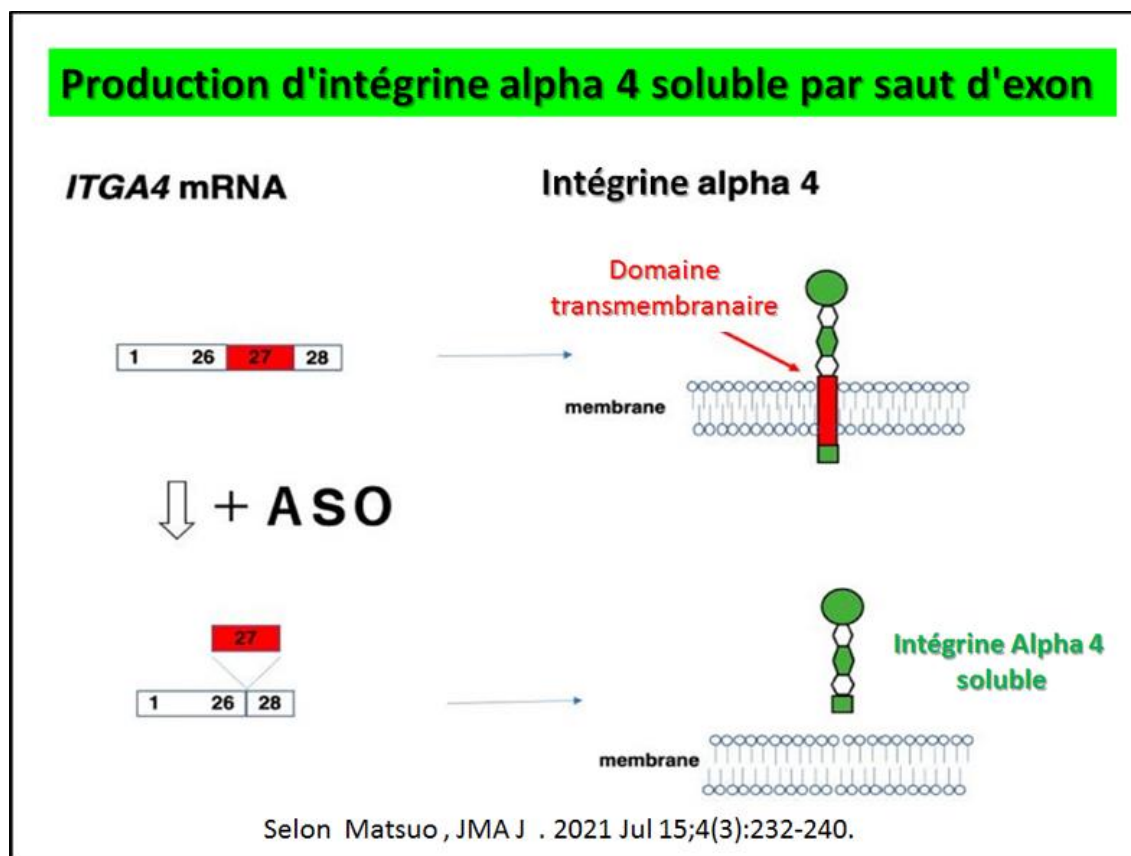
L'étude présente une [nouvelle implication cardiaque chez les femmes avec des variants du gène de la dystrophine pathogène](#). Cette étude montre qu'une atteinte cardiaque, affectant à la fois la structure et la fonction du cœur, est retrouvée chez plus des 2/3 des femmes atteintes d'une variante DMD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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

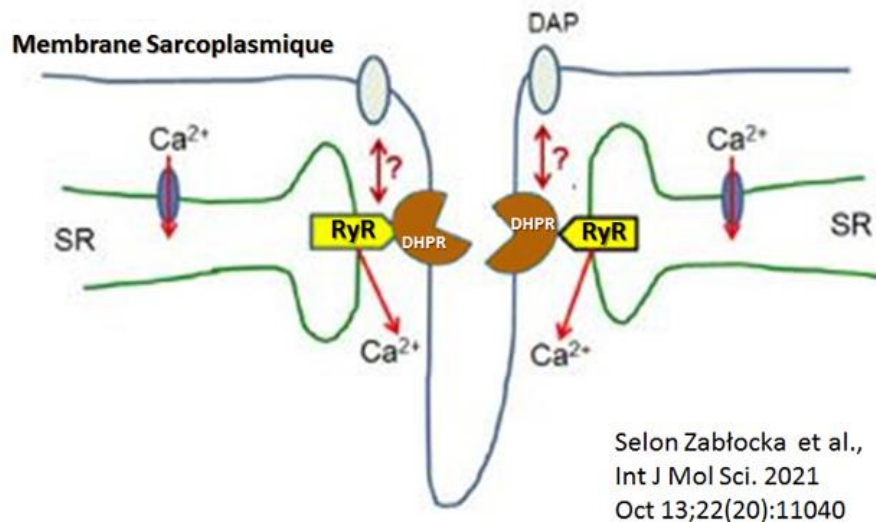
préfrontal des souris mdx par rapport aux souris WT, et un taux plus faible d'APP α soluble dans l'hippocampe, ce qui suggère une évolution vers l'amyloïdogénèse et une pathogénèse similaire à celle de la maladie d'Alzheimer. En outre, notre étude démontre l'utilité du modèle D2 mdx dans l'étude des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

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

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

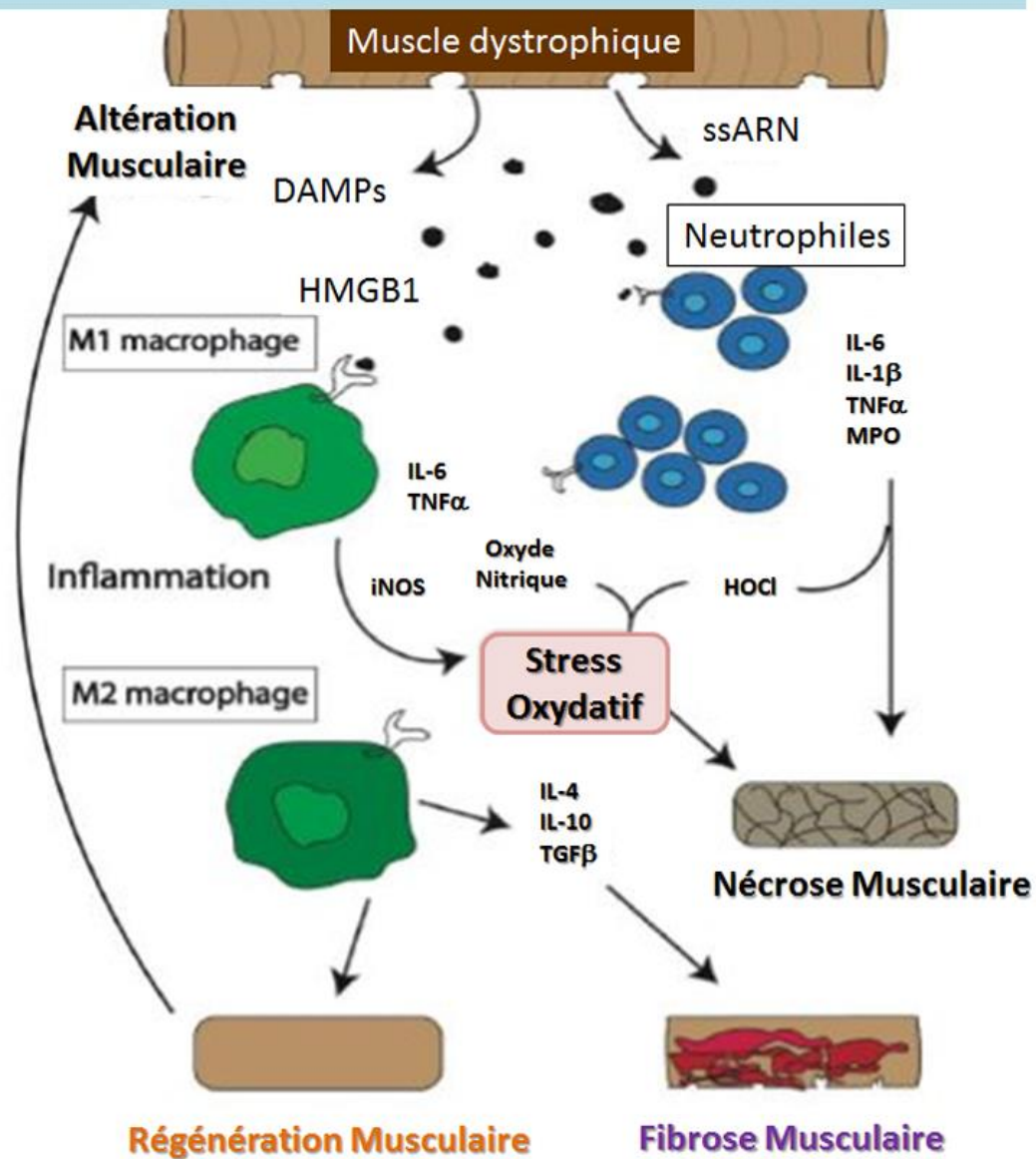
L'étude porte sur [l'activité contractile des myotubes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines induites : Un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Comme on ne sait pas si la fonction contractile des myotubes dérivés de cellules iPS à gène réparé peut être restaurée. **Il a donc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

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



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

Événements immunologiques consécutifs aux lésions musculaires dans la DMD



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

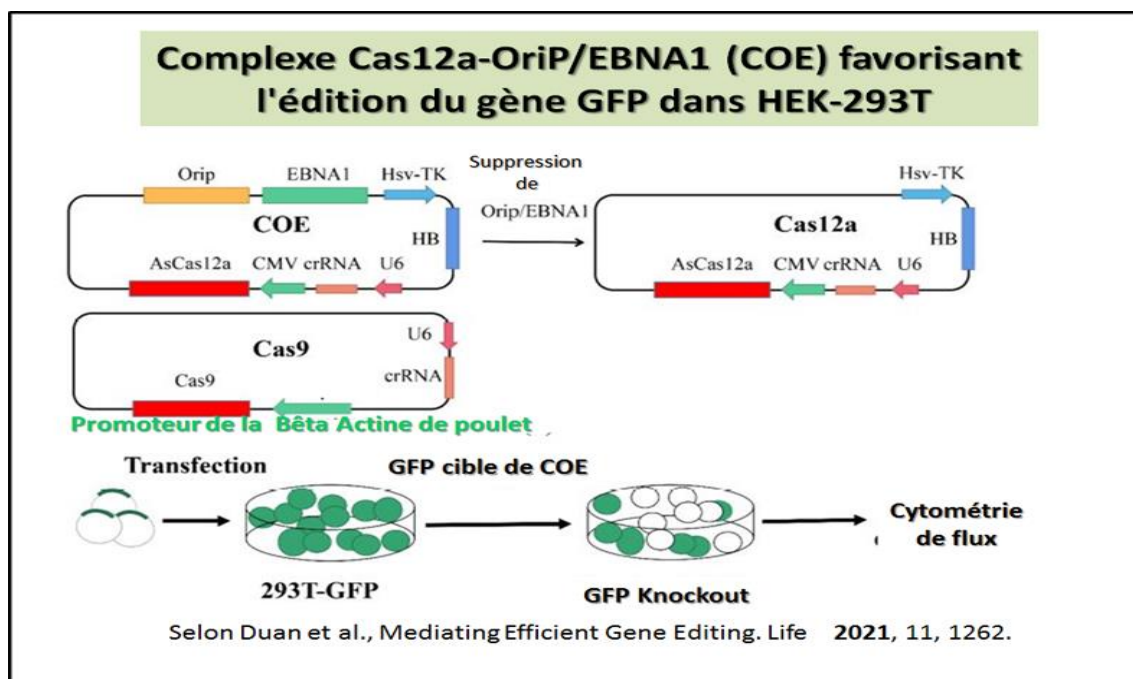
Le sujet de ce travail rapporte un [assemblage incomplet du complexe protéique associé à la dystrophine dans des cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites cultivés en 2D et en 3D](#). Les résultats présentés ont été comparés avec des tissus cardiaques humains adultes et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

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

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

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

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



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

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

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

Dans ce travail il est indiqué que le [complexe Orai1-STIM1 régule la mobilisation accrue du \$Ca^{2+}\$, conduisant à des phénotypes de dystrophie musculaire de Duchenne contractiles dans les cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients](#). Il a ainsi été découvert que plusieurs inhibiteurs des canaux Ca^{2+} fonctionnant par stockage (SOC) empêchaient efficacement la surcharge en Ca^{2+} et

identifié que STIM1-Orai1 est une cible moléculaire des SOC. Ces résultats ont été confirmés en démontrant que les inhibiteurs de STIM1-Orai1, CM4620, AnCoA4 et GSK797A, empêchaient la surcharge en Ca^{2+} dans les myotubes dystrophiques. Enfin, il est évalué dans ce travail l'ensemble des activités du CM4620, de l'AnCoA4 et du GSK797A à l'aide d'un modèle précédemment rapporté qui récapitule un déclin de la performance contractile des muscles, semblable à la fatigue, dans la DMD. Les trois produits chimiques ont amélioré le déclin des performances contractiles, ce qui indique que la modulation de la surcharge en Ca^{2+} médiée par STIM1-Orai1 est efficace pour corriger les phénotypes contractiles. **En conclusion, les SOC sont des contributeurs majeurs à la surcharge en Ca^{2+} dépendant de la déficience en dystrophine par l'intermédiaire de STIM1-Orai1** comme médiateurs moléculaires. La modulation de l'activité de STIM1-Orai1 a permis d'améliorer le déclin de la performance contractile dans la DMD.

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

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

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

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

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

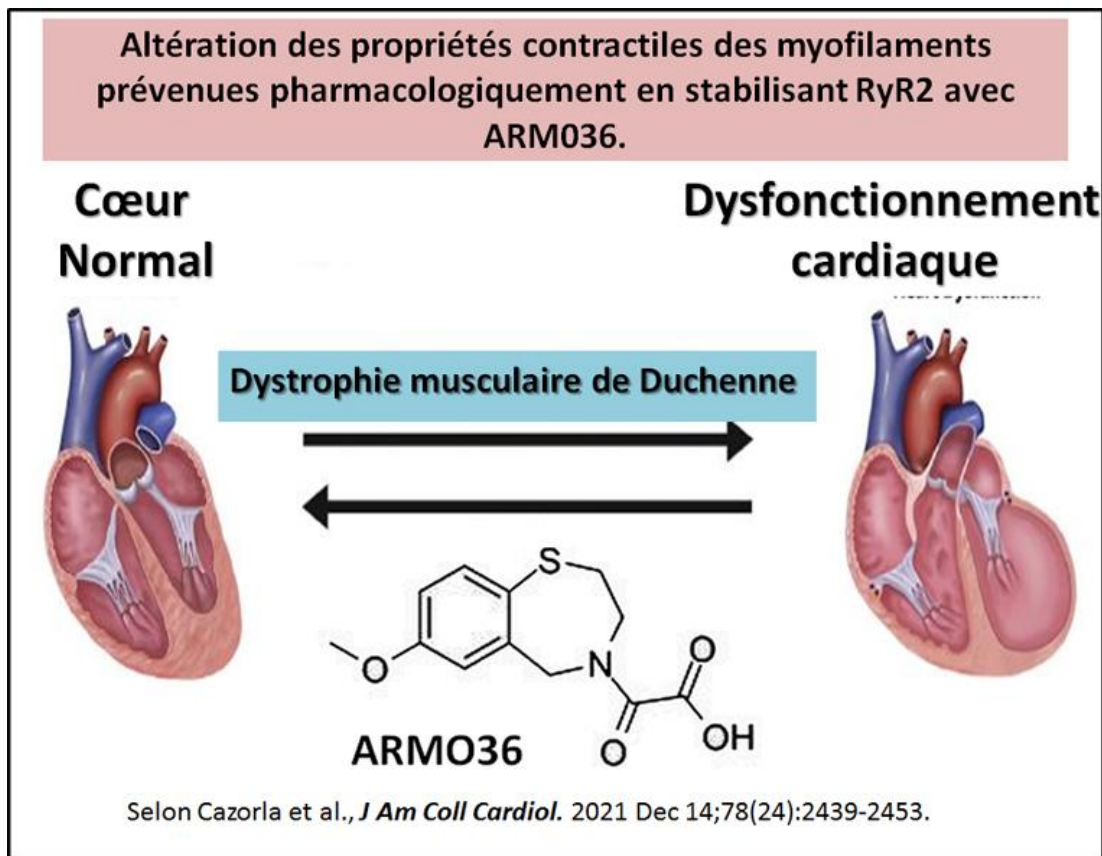
Dans cette analyse figure la description de [l'existence d'une faible immunogénicité du LNP permet l'administration répétée de l'ARNm CRISPR-Cas9 dans le muscle squelettique de la souris](#). Il est ainsi rapporté ici un système de nanoparticules lipidiques (LNP) chimiquement défini qui est capable de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

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

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

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

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



Cette brillante étude porte sur la [stabilisation des récepteurs de la Ryanodine ce qui améliore la fonction ventriculaire gauche chez les chiens juvéniles atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'échocardiographie conventionnelle a montré des dimensions du ventricule gauche et une fraction d'éjection normales chez des chiens âgés de 6 mois atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Il est intéressant de noter que l'échocardiographie bidimensionnelle avec suivi de taches a révélé une diminution de la déformation longitudinale globale et la présence de segments hypokinétiques chez les chiens GRMD traités par placebo. Les mesures monocanal ont révélé une probabilité d'ouverture du RyR2 à un faible niveau de Ca^{2+} au repos plus élevée dans les cardiomyocytes des chiens GRMD que chez les témoins. **L'ARM036 a empêché ces dysfonctionnements in vivo et in vitro chez les chiens GRMD.** La sensibilité du myofilament au Ca^{2+} était accrue dans les cardiomyocytes perméabilisés du GRMD à courte longueur de sarcomère. L'ARM036 n'a eu aucun effet sur ce paramètre. La cinétique du cycle des ponts croisés a été altérée dans les myocytes GRMD et s'est rétablie avec le traitement par l'ARM036, ce qui coïncide avec le niveau de glutathionylation de la protéine de liaison à la myosine-C-S. Les conclusions de cette étude sur les chiens GRMD qui présentent un dysfonctionnement précoce du ventricule gauche associé à une altération des propriétés contractiles des myofilaments sont évidentes et démontrent que ces anomalies ont été **prévenues pharmacologiquement en stabilisant RyR2 avec ARM036**. Une illustration issue de cette étude résume la situation comme cela est présenté sur le schéma ci-dessus.

L'étude présentée ici porte sur [les récepteurs de la Ryanodine squelettique qui apparaissent comme impliqués dans l'altération de la différenciation myogénique chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La suppression de l'expression de RYR1 à l'aide d'un si-ARN spécifique dans un contrôle sain a induit un retard de différenciation similaire. Dans les myotubes DMD, la concentration intracellulaire de Ca^{2+} au repos a augmenté, mais la libération de Ca^{2+}

médiée par RYR1 n'a pas été modifiée par rapport aux myotubes témoins. L'incubation avec le stabilisateur d'interaction RYR-calstabin 1 S107 a réduit la concentration de Ca^{2+} au repos dans les myotubes DMD à des valeurs de contrôle et **a amélioré la liaison de calstabin 1 au complexe RYR1**. Le S107 a également amélioré la différenciation myogénique dans la DMD. En outre, la concentration intracellulaire de Ca^{2+} était corrélée à la fibrose endomysiale, qui est le seul paramètre myopathologique associé à un mauvais résultat moteur chez les patients atteints de DMD. Cela suggère une relation potentielle entre le dysfonctionnement de RYR1 et la déficience motrice. Cette étude met en évidence la fuite de Ca^{2+} médiée par RYR1 dans les myotubes humains DMD et son rôle clé dans la déficience de la différenciation myogénique. **La stabilisation de RYR1 pourrait constituer une stratégie thérapeutique complémentaire intéressante dans la DMD.**

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

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

Pour cette nouvelle étude il est question d'étudier [le TRPC3, mais pas le TRPC1, comme une bonne cible thérapeutique pour le traitement autonome ou complémentaire de la DMD](#). Comme attendu à partir des épisodes de type hyperthermie maligne observés chez plusieurs rats DMDmdx, les altérations de l'homéostasie calcique ont été confirmées par des mesures d'augmentations précoces de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ et de SPCa dans les fibres musculaires. Les niveaux de protéines TRPC3 et TRPC1 ont augmenté chez les rats DMDmdx. Ceci a été observé dès l'âge de 1,5 mois pour la TRPC3 mais seulement à l'âge de 7 mois pour la TRPC1. Un déplacement léger mais fiable du poids moléculaire apparent de la TRPC3 a été observé dans les muscles des rats DMDmdx. La localisation intracellulaire des deux canaux n'était pas altérée. Il a donc été concentré une attention particulière sur le TRPC3. **L'application de Pyr10, un inhibiteur spécifique de TRPC3, a aboli les différences entre les valeurs de SPCa mesurées dans les muscles WT et DMDmdx.** Enfin, il est ainsi démontré qu'un traitement à base de rAAV-microdystrophine induisait une forte expression de microdystrophine mais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

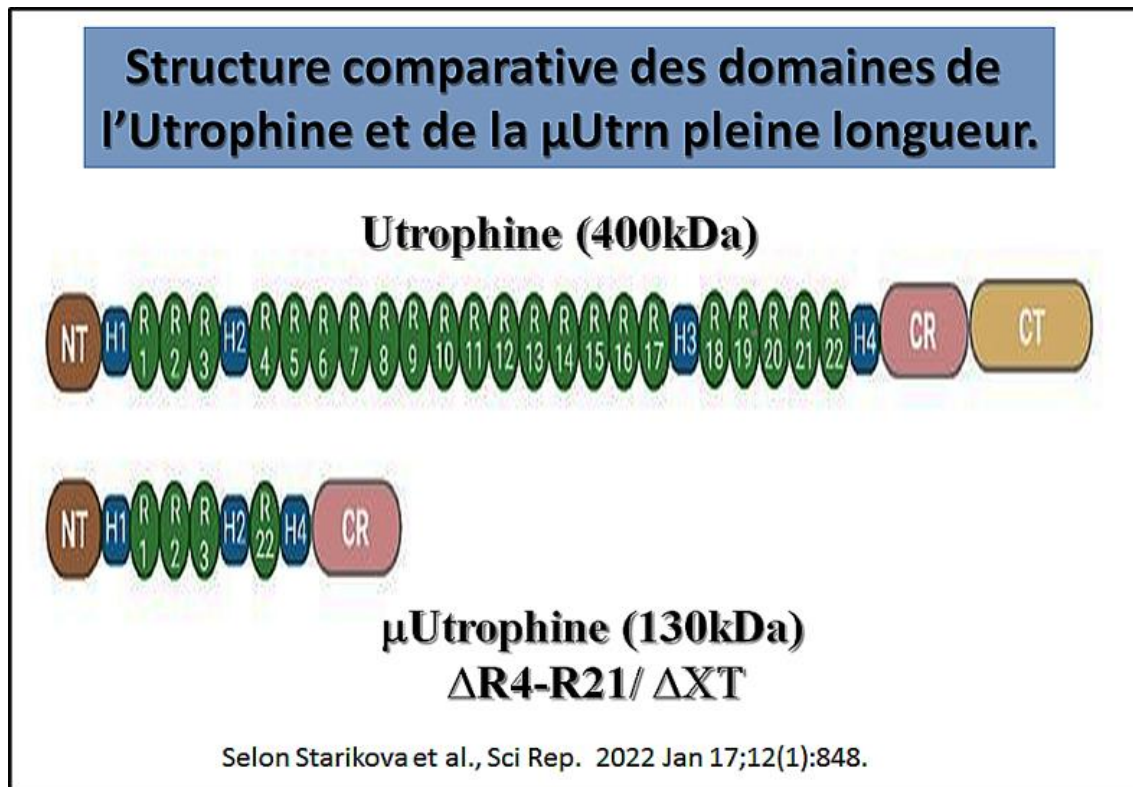
ont confirmé la présence d'une inversion génomique de ~8 Mb. Des transcrits DMD aberrants ont ensuite été identifiés, dont certains contenaient des segments de la région située en amont de PRDX4. Outre l'élargissement du spectre mutationnel de la maladie, cette étude **renforce l'importance de l'analyse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

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

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

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

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



Une récente étude propose un [nouveau potentiel thérapeutique avec la microutrophine optimisée s'avère hautement fonctionnelle au niveau du codon pour une expression spécifique au muscle](#). Cette étude de toxicité approfondie chez des rats de type sauvage n'a pas révélé de changements indésirables associés à l'administration de rAAV9 à haute dose et à la surexpression de μ Utrn optimisée par codon humain. De plus, il a été vérifié que **les promoteurs spécifiques aux muscles MHCK7 et SPC5-12 entraînent un niveau suffisant d'expression de rAAV9- μ Utrn pour améliorer le phénotype dystrophique chez les souris mdx**. Ces résultats permettent d'envisager le développement clinique de la μ Utrn humaine optimisée au niveau du codon, combiné à des promoteurs spécifiques du muscle, comme thérapie génique sûre et efficace pour la DMD. Un schéma inclus ci-contre présente une conception de séquences codant pour μ Utrn. Dans cette illustration figure la structure **comparative des domaines des protéines utrophine et μ Utrn** pleine longueur. La configuration du domaine de μ Utrn Δ R4-R21/ Δ CT ressemble étroitement à celle de la microdystrophine R4-R23/ Δ CT et consiste en un domaine de liaison à l'actine N-terminal, seulement la charnière n°1, les répétitions de type spectrine 1-3, puis la seconde charnière N)2, une répétition de type spectrine 22, la charnière n°4, et le domaine riche en cystéine (CR).

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

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

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

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

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

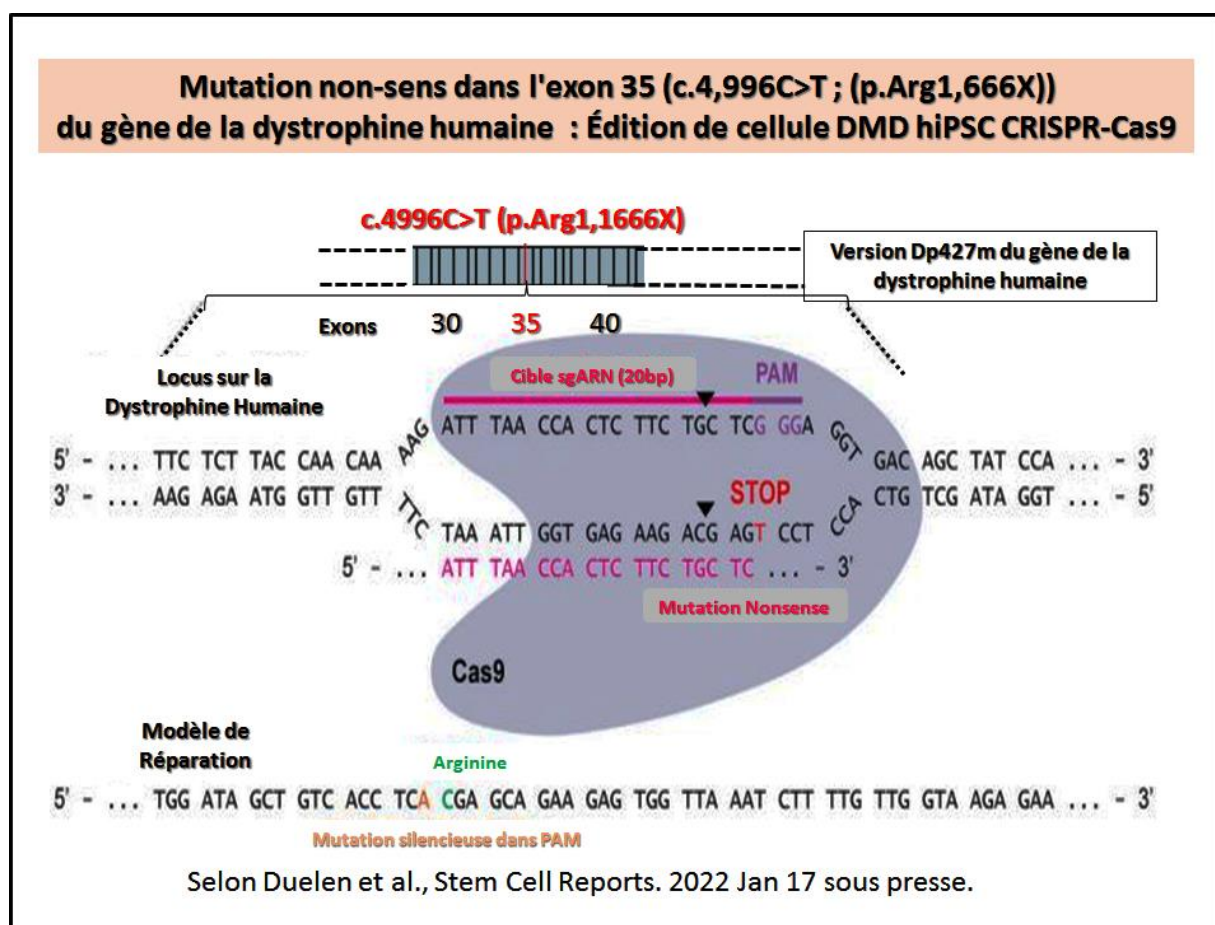
(SLC12A2) » , est un nouveau candidat pour une signalisation associée au « sarcoglycan complex » (SC)-. De plus, les identités **d'autres candidats interagissant avec le SC suggèrent des moyens par lesquels le SC et NKCC1, ainsi que d'autres partenaires du Sgcg tels que le l'archvilline**, peuvent réguler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

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

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

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

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



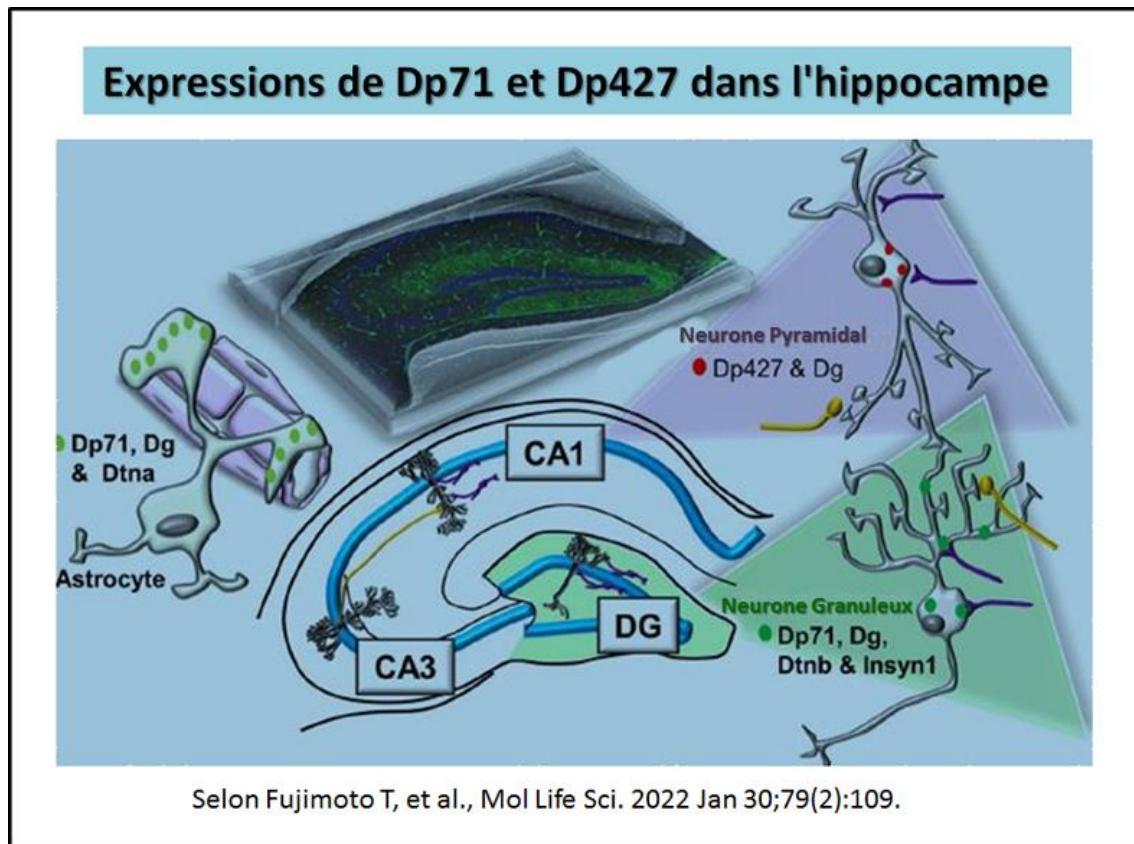
Dans cette étude on va trouver un nouveau [modèle de cellule dite « iPSC » humaine \(hiPSC DMD\) qui révèle un rôle central de NOX4 et du stress oxydatif dans la cardiomyopathie de Duchenne](#). Les cardiomyocytes (CMs) différenciés à partir de hiPSCs DMD ont montré une mort cellulaire prématurée accrue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

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

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

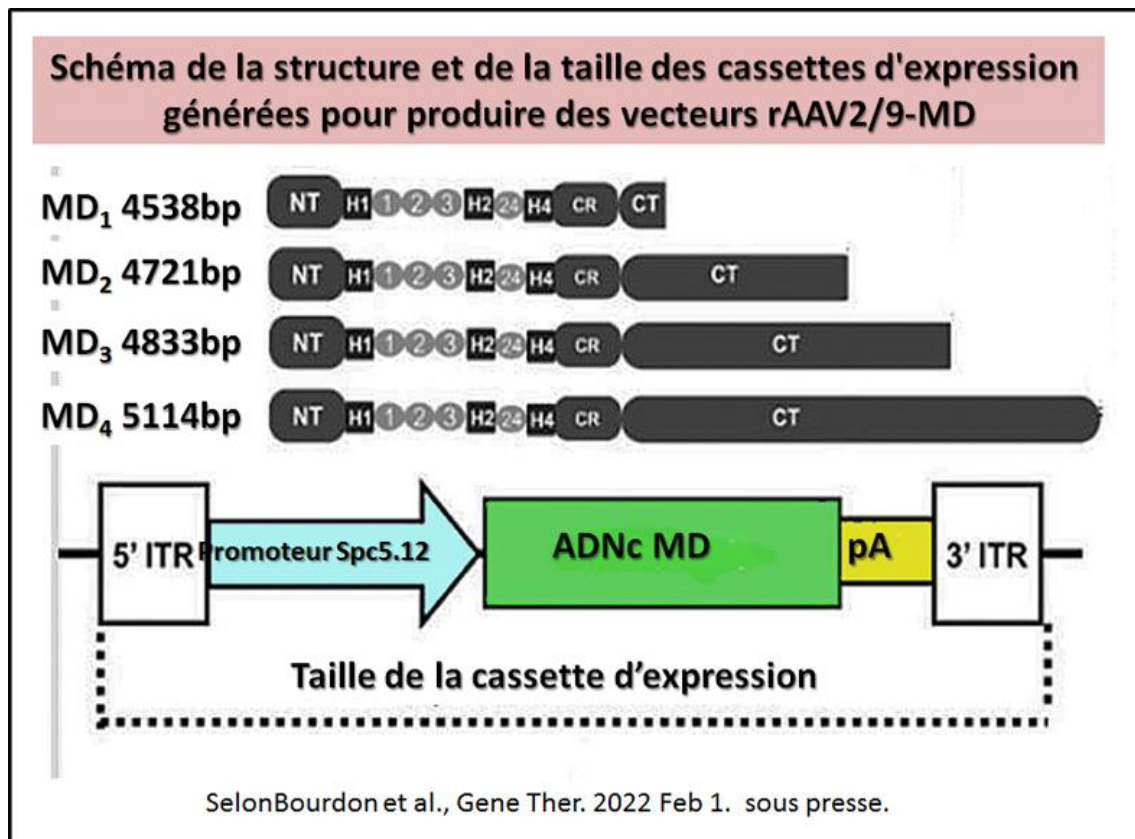
Cette nouvelle étude porte sur la [thérapie génique médiée par le virus adéno-associé \(AAV\) appliqué à la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Dans ce scénario, l'une des stratégies thérapeutiques les plus prometteuses pour la DMD est représentée par la thérapie génique médiée par le virus adéno-associé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

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



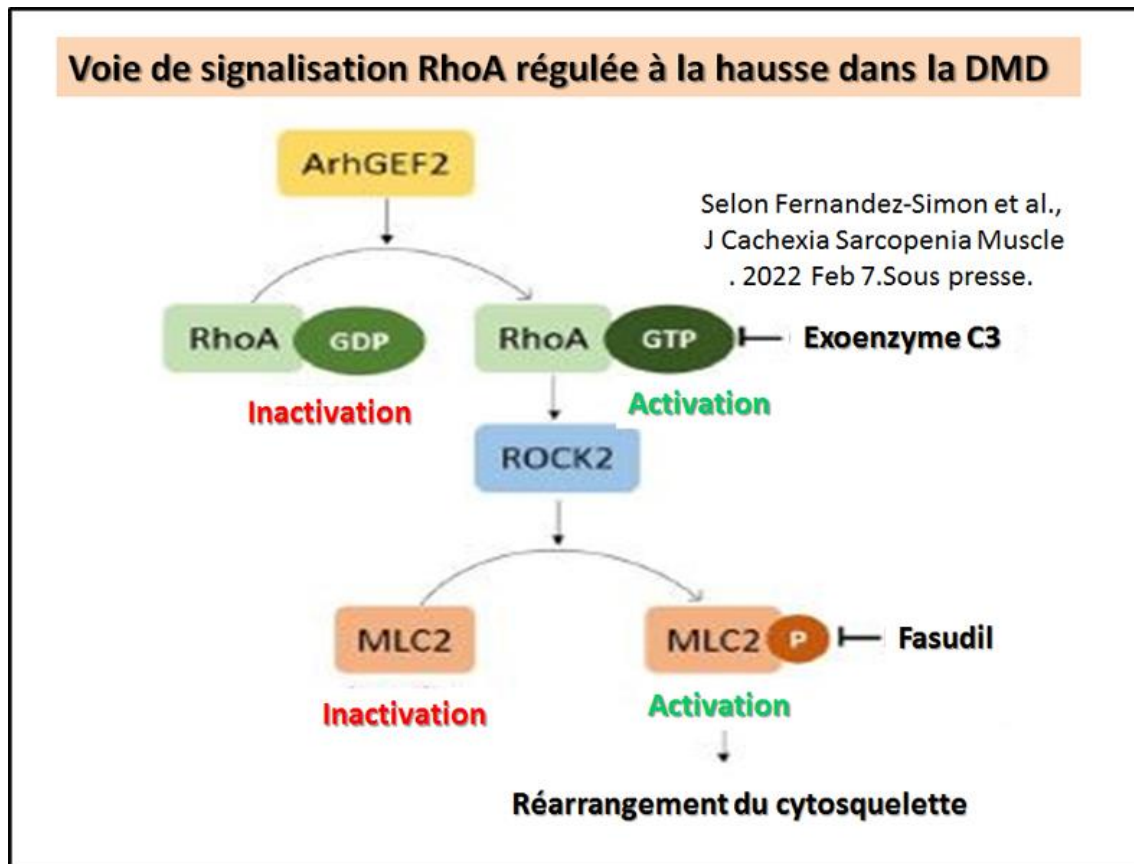
Il est présenté dans cette analyse la possibilité [d'obtenir une génération de souris à insertion de marqueurs spécifiques du produit court de la dystrophine](#). Plus particulièrement cela permet de localiser les complexes glycoprotéiques avec le Dp71 qui sont distincts au niveau de la jonction postsynapse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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

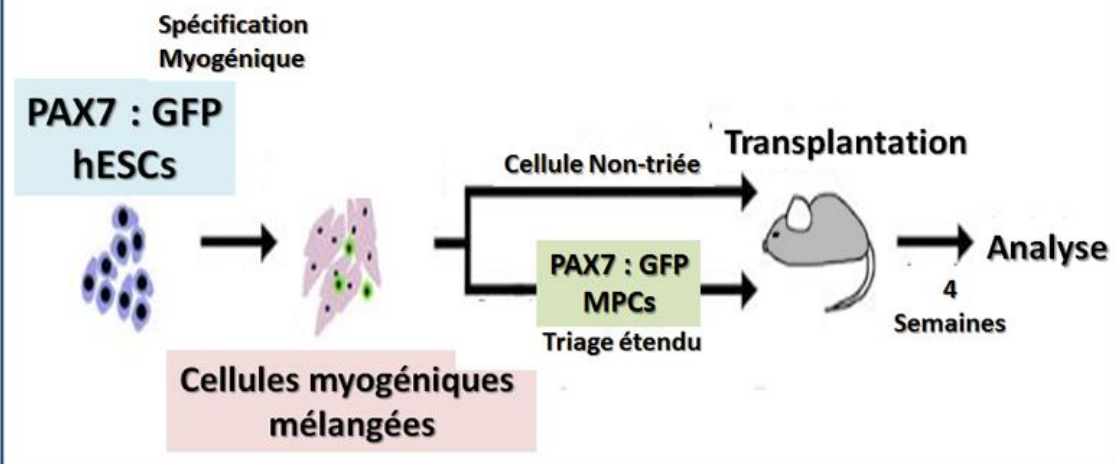
signaux Ca^{2+} générés par TPC1 facilitent le trafic endolysosomal et les événements de contact membranaire essentiels, qui contribuent à la formation et au maintien des MJ après le début de l'activité contractile des SMC.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cet article indique que [les dommages musculaires chez les souris mdx dystrophiques sont influencés par l'activité des canaux KCa3.1 activés par le \$Ca^{2+}\$.](#) Le canal potassique activé par le calcium de type 3.1 (KCa3.1) joue un rôle clé dans le contrôle du phénotype des macrophages et de la prolifération des fibroblastes, deux facteurs essentiels de la détérioration des muscles. Dans ce travail, il est fait la démonstration que le blocage pharmacologique du canal chez le modèle de souris mdx pendant la phase précoce de dégénérescence favorise l'acquisition d'un phénotype anti-inflammatoire par les macrophages tissulaires et réduit le dépôt de collagène dans les muscles, avec une réduction concomitante des dommages musculaires. Comme déjà observé avec d'autres traitements, aucune amélioration des performances musculaires n'a été constatée in vivo. En conclusion, ce travail soutient l'idée que **les canaux KCa3.1 jouent un rôle dans le contrôle des cellules responsables des lésions dans la DMD.** Une compréhension plus complète de leur fonction pourrait conduire à l'identification de nouvelles approches thérapeutiques.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

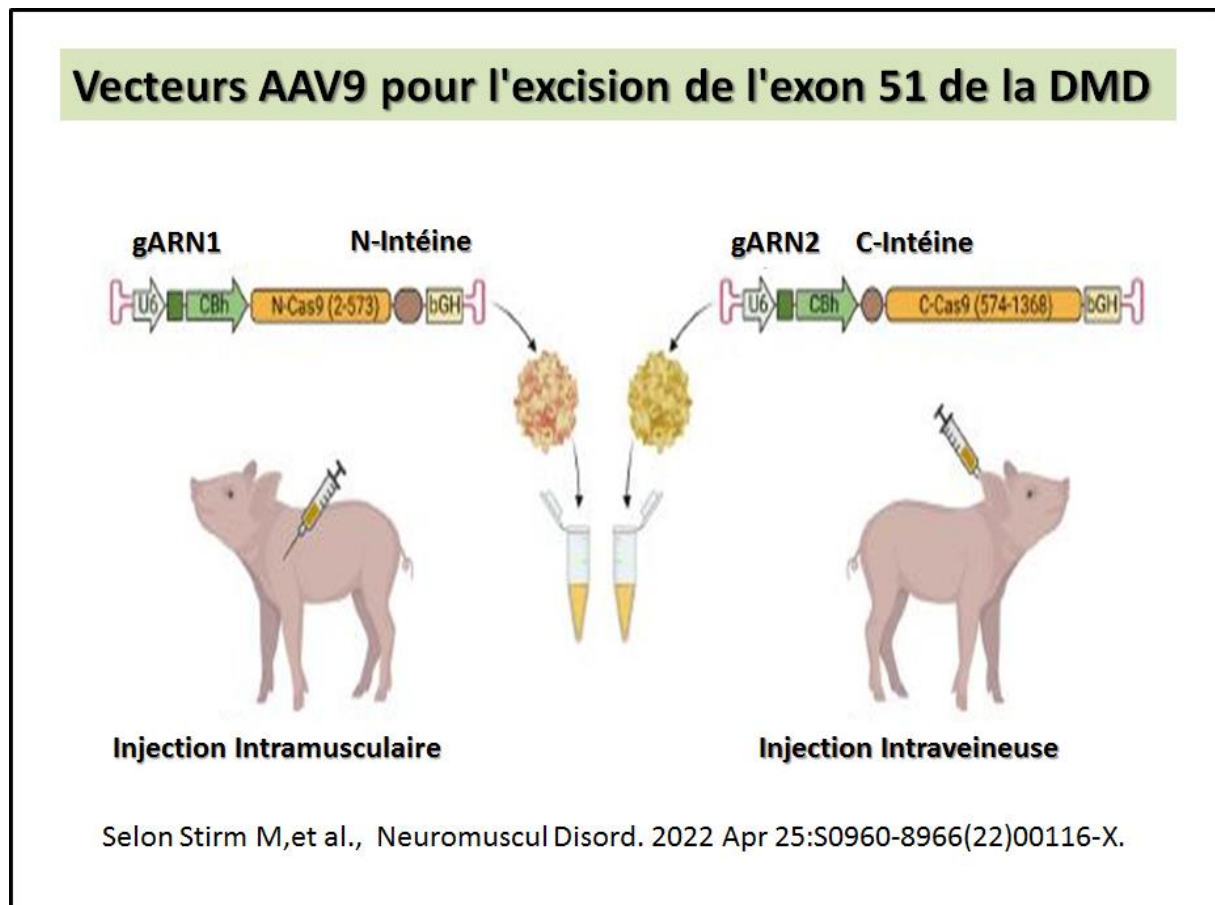
Il est découvert dans cette étude [des changements longitudinaux de la fonction cardiaque dans la population atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne, mesurés par imagerie par résonance magnétique](#). Au départ, le Ecc% du VG était significativement plus mauvais dans la DMD par rapport aux contrôles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

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

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

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

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



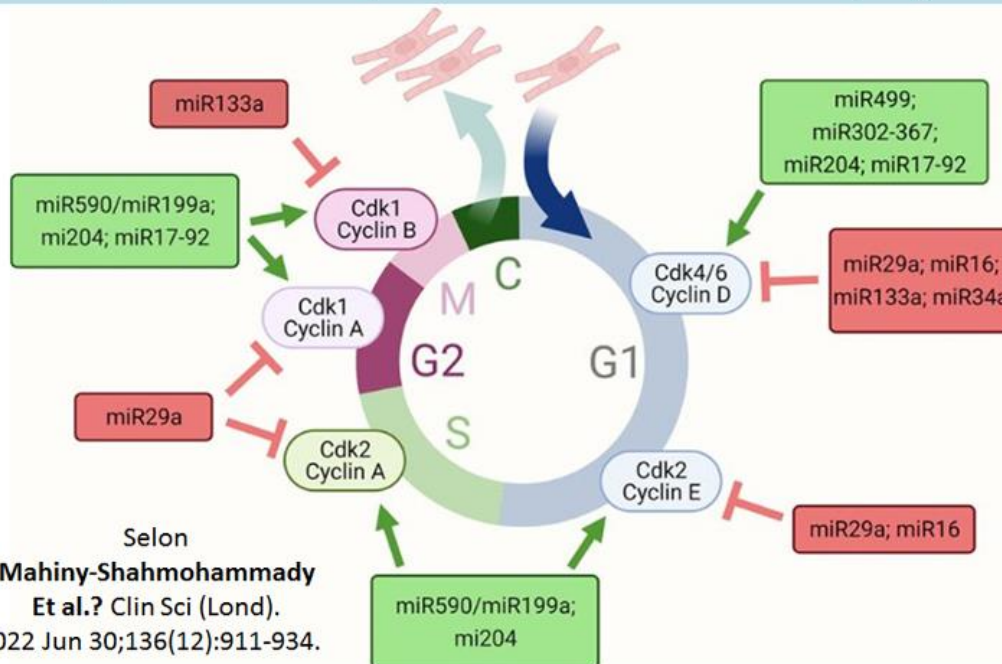
Il est question ici d'une analyse sur [des modèles porcins pour la dystrophie musculaire de Duchenne - des mécanismes de la maladie à la validation de nouveaux concepts diagnostiques et thérapeutiques](#). Le premier modèle DMD porcine a été généré par la délétion de l'exon 52 de la DMD (DMD Δ 52) dans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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

dystrophine ont été impliquées comme causes sous-jacentes de la DMD. Cependant, il n'existe toujours pas de traitement curatif pour les patients atteints de DMD, et la cardiomyopathie est devenue la cause la plus fréquente de décès dans la population touchée. Des recherches approfondies sont en cours pour étudier les mécanismes moléculaires qui mettent en évidence des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement d'une pharmacothérapie de la cardiomyopathie DMD. Dans cet article, les auteurs effectuent une revue de la littérature en rapportant les efforts récents en cours pour identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour réduire, prévenir ou inverser la progression du dysfonctionnement cardiaque dans la DMD. **Une illustration présente dans le cardiomyocyte avec présence de dystrophie** le Ca^{2+} cytosolique qui est régulé principalement par LTCC, SACs, et NCX. Dans le couplage normal excitation-contraction (E-C), un petit influx de Ca^{2+} par les LTCC stimule la libération de Ca^{2+} du SR par le RYR2. Le Ca^{2+} active la nNOS au sein du complexe de la dystrophine d'une manière dépendante de la calmoduline. Le NO active ensuite davantage le renouvellement du Ca^{2+} de la RS par la s-nitrosylation de RYR2, IP3 et SERCA2. Le NO augmente également le couplage E-C par la production de GMPc, qui réduit également la post charge cardiaque en stimulant la vasodilatation. (Plus d'informations dans l'article référencé avec une illustration similaire mais en l'absence de dystrophine).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

phénotype dystrophique et que la déficience d'Orai1 améliore la pathologie musculaire en normalisant l'homéostasie du Ca^{2+} et en favorisant l'intégrité/stabilité sarcolemmale.

Il est présenté dans ce travail [des améliorations du saut d'exon et restauration prolongée de la dystrophine par l'administration ciblée de TfR1 d'un oligonucléotide antisens utilisant la conjugaison FORCE chez les souris mdx](#). Pour surmonter ces limitations, il a été développé la plateforme FORCETM constituée d'un fragment de liaison à l'antigène, qui se lie au récepteur 1 de la transferrine, conjugué à un oligonucléotide. La démonstration est faite qu'une dose unique du conjugué FORCE-M23D spécifique à la souris améliore la délivrance musculaire d'oligomères de morpholino phosphorodiamidate (PMO) à saut d'exon (M23D) chez les souris mdx, ce qui permet d'obtenir un saut d'exon dose-dépendant et robuste et une restauration durable de la dystrophine. L'expression de la dystrophine induite par FORCE-M23D a atteint des pics de 51%, 72%, 62%, 90% et 77% des niveaux de type sauvage dans le quadriceps, le tibialis anterior, le gastrocnémien, le diaphragme et le cœur, respectivement, avec une dose unique de 30 mg/kg d'équivalent PMO. La dystrophine raccourcie s'est localisée au sarcolemme, indiquant l'expression d'une protéine fonctionnelle. À l'inverse, une dose unique de 30 mg/kg de M23D non conjuguée a entraîné une mauvaise distribution dans les muscles, avec des niveaux marginaux de saut d'exon et d'expression de la dystrophine. **Il est important de noter que le traitement par FORCE-M23D a permis d'améliorer les résultats fonctionnels par rapport à l'administration de M23D non conjuguée.** Ces résultats suggèrent que les conjugués FORCE constituent une approche potentiellement efficace pour le traitement de la DMD.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette nouvelle analyse porte [sur la déficience en dystrophine pleine longueur entraîne des défauts de contraction et de transitoire calcique dans les tissus cardiaques artificiels humains](#). Il a été développé des tissus cardiaques artificiels (EHT) humains à partir de cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (hiPSC-CMs), modifiés par CRISPR et exprimant une protéine dystrophine tronquée dépourvue d'une partie du domaine de liaison à l'actine. La plateforme EHT 3D permet de mesurer directement la force contractile, de surveiller simultanément les transitoires de Ca^{2+} et d'évaluer la structure des myofibrilles. Les EHT mutants de la dystrophine ont produit une force contractile moindre ainsi qu'une cinétique retardée de génération de force et de relaxation, par rapport aux contrôles isogéniques. Le dysfonctionnement contractile s'est accompagné d'une réduction de la longueur des sarcomères, d'une augmentation des niveaux de Ca^{2+} cytosolique au repos, d'un retard dans la libération et le recaptage du Ca^{2+} et d'une irrégularité accrue de la fréquence des battements. L'analyse transcriptomique a révélé de nettes différences entre les EHT déficients en dystrophine et les EHT témoins, notamment une régulation négative des gènes liés à l'homéostasie du Ca^{2+} et à l'organisation de la matrice extracellulaire, et une régulation positive des gènes liés à la régulation du potentiel membranaire, au développement du muscle cardiaque et à la contraction cardiaque. **Ces résultats indiquent que la plateforme EHT fournit les indices nécessaires pour exposer le phénotype fonctionnel cliniquement pertinent de la production de force ainsi que des informations mécanistiques sur le rôle de la manipulation du Ca^{2+} et de la dysrégulation transcriptomique dans la fonction cardiaque dystrophique**, fournissant finalement une plateforme puissante pour des études ultérieures dans la modélisation de la maladie et la découverte de médicaments.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

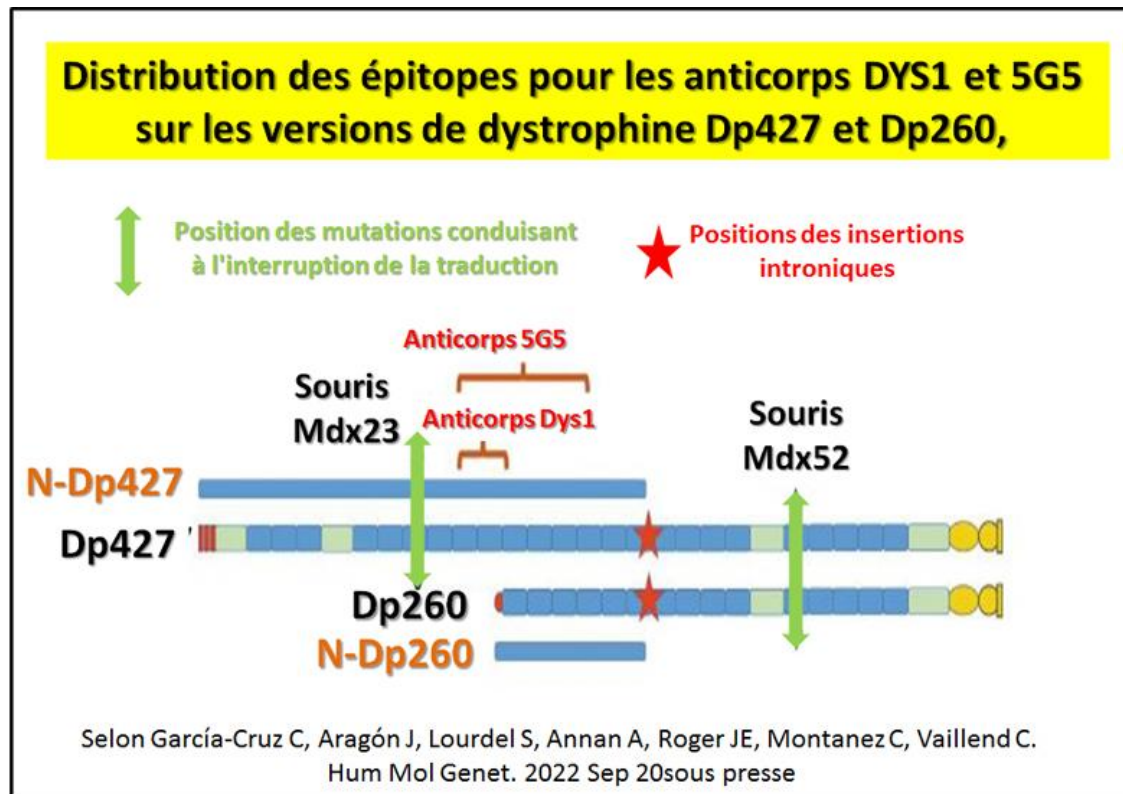
Dans ce travail on trouve [que l'inhibition pharmacologique de TRPC6 améliore la survie et la fonction musculaire chez les souris atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les mutations génétiques entraînant une perte de dystrophine sont à l'origine de la grave maladie musculaire connue sous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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On va trouver dans [ce travail une évaluation de la thérapie génique systémique AAV-micro-dystrophine dans le modèle GRMD de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien que les modèles murins de DMD donnent un aperçu du potentiel d'une thérapie corrective, les données provenant de grands animaux génétiquement homologues, tels que le modèle de dystrophie musculaire du golden retriever (GRMD) déficient en dystrophine, peuvent être plus facilement transposées à l'homme. Afin d'évaluer la transposition clinique d'une construction de vecteur adéno-associé de sérotype 9 (AAV9)-microdystrophine (µDys5), il a été réalisé une étude en aveugle, contrôlée par placebo, dans laquelle 12 chiens atteints de dystrophie musculaire du golden retriever ont été répartis en quatre groupes de dose [contrôle, 1×10^{13} génomes de vecteur par kilogramme (vg/kg), 1×10^{14} vg/kg et 2×10^{14} vg/kg ; n = 3 chacun], traités par voie intraveineuse à l'âge de 3 mois avec une construction de microdystrophine canine à codon optimisé, rAAV9-CK8e-c-µDys5, et suivis pendant 90 jours après l'administration. Tous les chiens ont reçu de la prednisone (1 milligramme/kilogramme) pendant 5 semaines au total, du jour 7 au jour 28. Il a été observé des augmentations dose-dépendantes du nombre de copies du génome du vecteur tissulaire ; de la protéine µDys5 dans plusieurs muscles appendiculaires, le diaphragme et le cœur ; une amélioration fonctionnelle des muscles des membres et des muscles respiratoires ; et une réduction des lésions histopathologiques. Comme prévu, étant donné qu'une protéine de dystrophine tronquée a été

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette étude porte sur [une évaluation longitudinale de la créatine kinase, du rapport créatine/créatinine et de la myostatine en tant que biomarqueurs de suivi dans la dystrophie musculaire de Becker.](#) Il est ainsi mesuré quantitativement la créatine kinase (CK) à l'aide de la

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

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

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

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

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

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

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

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

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

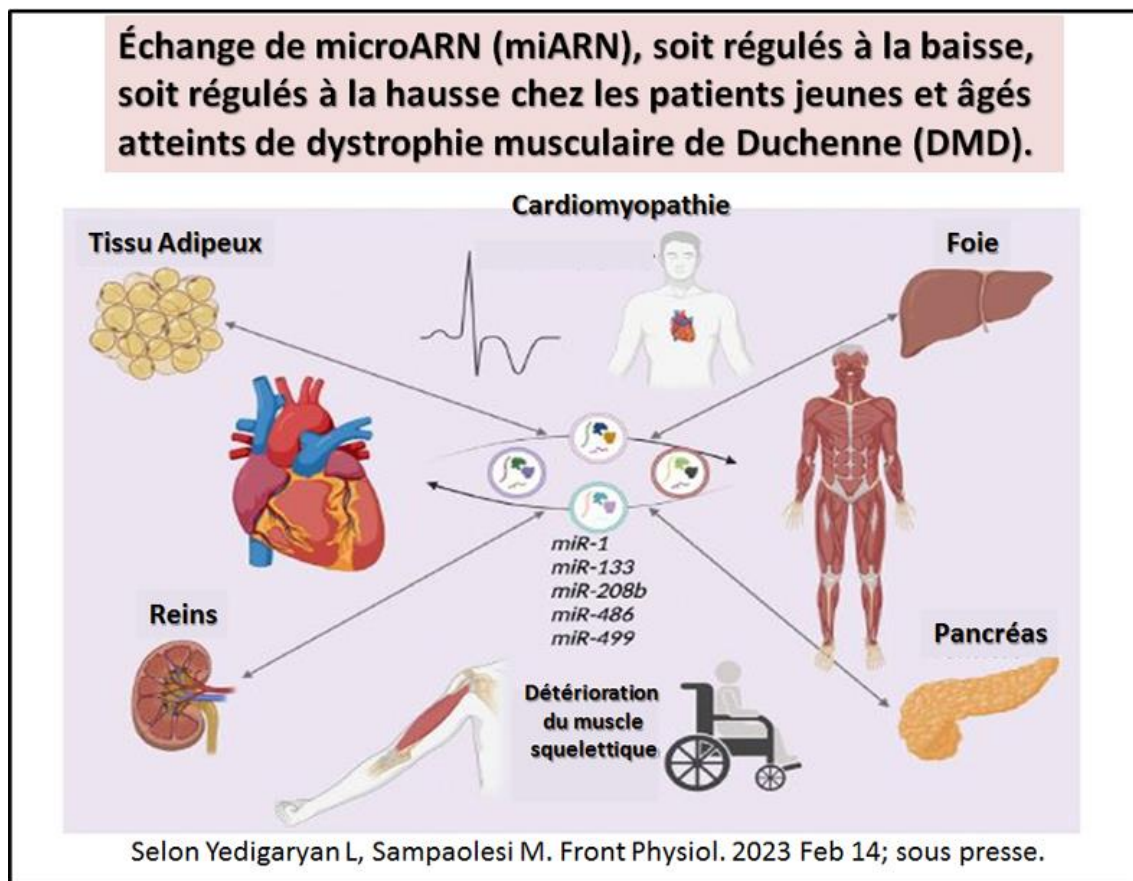
Une nouvelle étude présente [un traitement réussi d'une lésion myocardique aiguë de la dystrophie musculaire de Duchenne avec des stéroïdes](#) . Présentation de cas : Un enfant de 9 ans atteint de DMD a été admis au service des urgences pour une douleur thoracique aiguë. Son électrocardiogramme (ECG)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

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

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

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

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



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

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

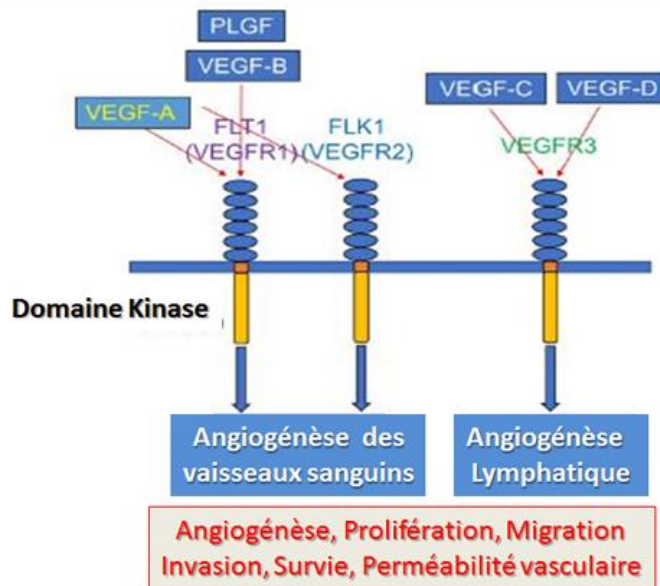
Il est question ici d'un composé améliorant [l'oligonucléotide augmente l'efficacité de » l'Exon-Skipping » médié par Tricyclo-DNA dans le modèle de souris Mdx](#). Certains médicaments à base d'oligonucléotides antisens (ASO) ont déjà été approuvés par la FDA américaine pour le traitement de la DMD,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

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

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

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

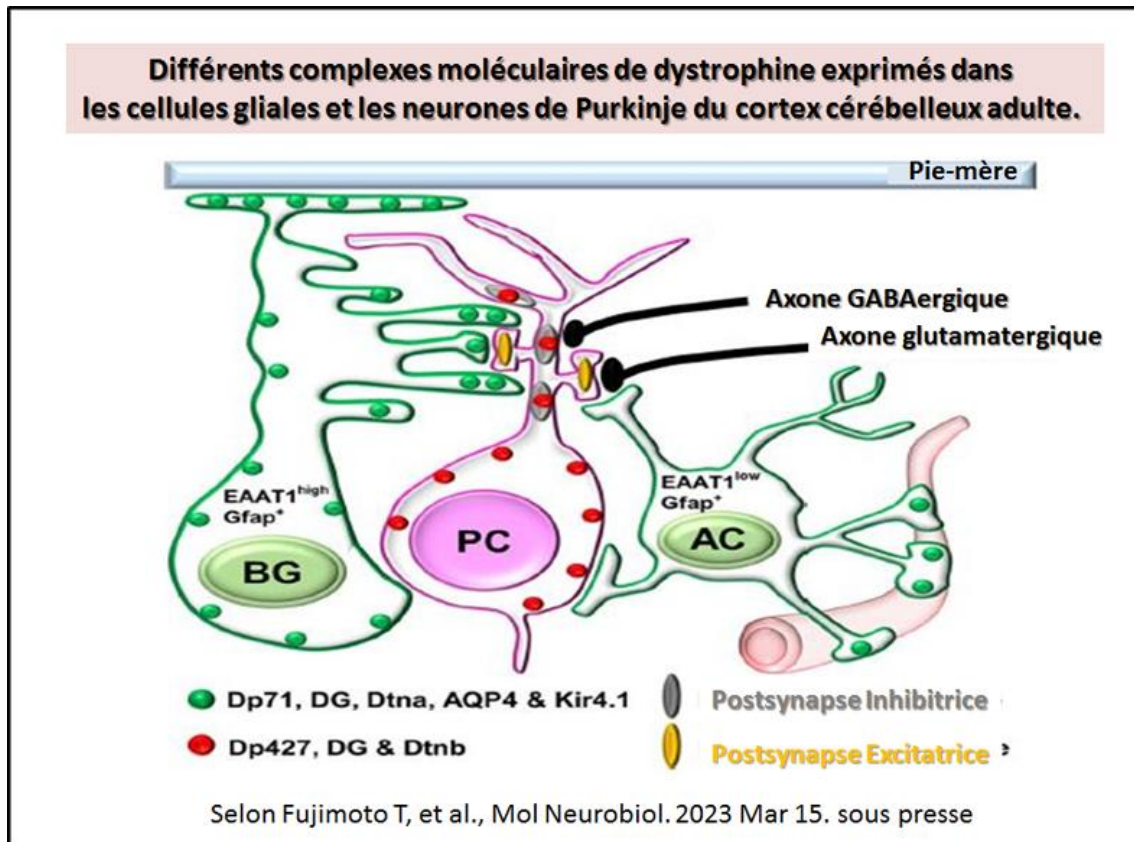
Mécanisme d'action du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.



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

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

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



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

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

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

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

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

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

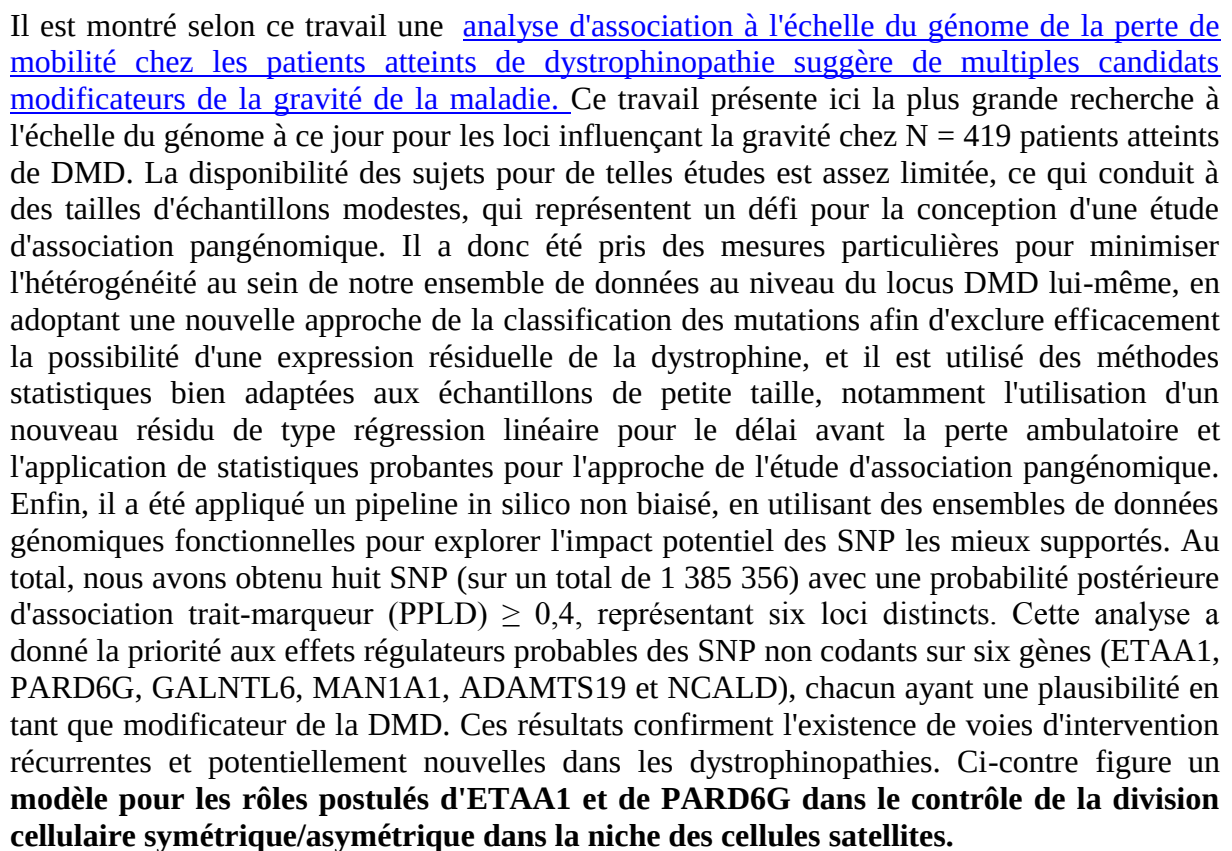
Selon cette [étude il existe des rapporteurs bioluminescents endogènes qui révèlent une augmentation soutenue de l'expression du gène de l'utrophine lors de l'inhibition d'EZH2 et d'ERK1/2](#). Il a été modélisé l'expression longitudinale de la Dmd (Dystrophine) endogène et de son paralogue Utrn (utrophine)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

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

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

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

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



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

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

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

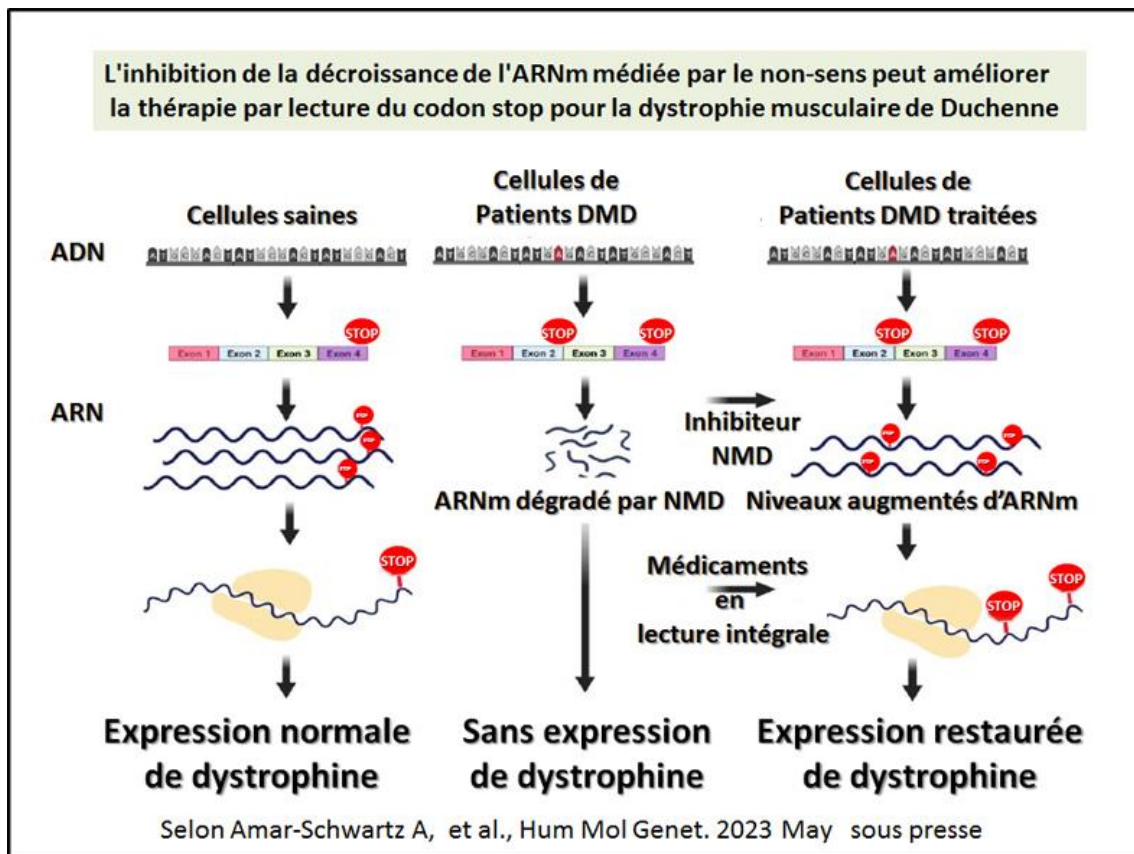
DMDmdx a été augmentée par le médicament. Nous concluons que l'ivabradine augmente la libération de Ca du réticulum sarcoplasmique dans les cardiomyocytes dystrophiques et améliore ainsi les performances contractiles du cœur dystrophique.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il s'agit ici d'une [revue sur la modélisation de la cardiomyopathie due à la dystrophie musculaire de Duchenne avec des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites de patients](#). Un aspect clé du phénotype clinique de la DMD est la cardiomyopathie dilatée, qui affecte pratiquement tous les patients à la fin de la deuxième décennie de leur vie. En outre, bien que les complications respiratoires restent la principale cause de décès, les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine des soins médicaux ont fait de l'atteinte cardiaque une cause de plus en plus fréquente de mortalité. Au fil des ans, des recherches approfondies ont été menées sur différents modèles animaux de la DMD, dont la souris mdx. Si ces modèles présentent certaines similitudes importantes avec les patients DMD humains, ils présentent également des différences qui posent un défi aux chercheurs. Le développement de la technologie de reprogrammation des cellules somatiques a permis de générer des cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) qui peuvent être différenciées en différents types de cellules. Cette technologie offre un réservoir potentiellement inépuisable de cellules humaines pour la recherche. **En outre, les hiPSC peuvent être générées à partir de patients, ce qui permet d'obtenir des cellules spécifiques à un patient et de mener des recherches adaptées à différentes mutations.** Les modèles animaux ont montré que l'atteinte cardiaque de la DMD se traduit par des modifications de l'expression génétique de différentes protéines, une manipulation anormale du Ca^{2+} cellulaire et d'autres aberrations. Pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie, il est impératif de valider ces résultats dans des cellules humaines. En outre, avec les progrès récents de la technologie d'édition des gènes, les hiPSC constituent une plate-forme précieuse pour la recherche et le développement de nouvelles thérapies, y compris la possibilité d'une médecine régénérative. Dans cet article, nous passons en revue les recherches liées à la DMD cardiaque effectuées jusqu'à présent en utilisant des cardiomyocytes humains dérivés de hiPSCs (hiPSC-CMs) porteurs de mutations DMD.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

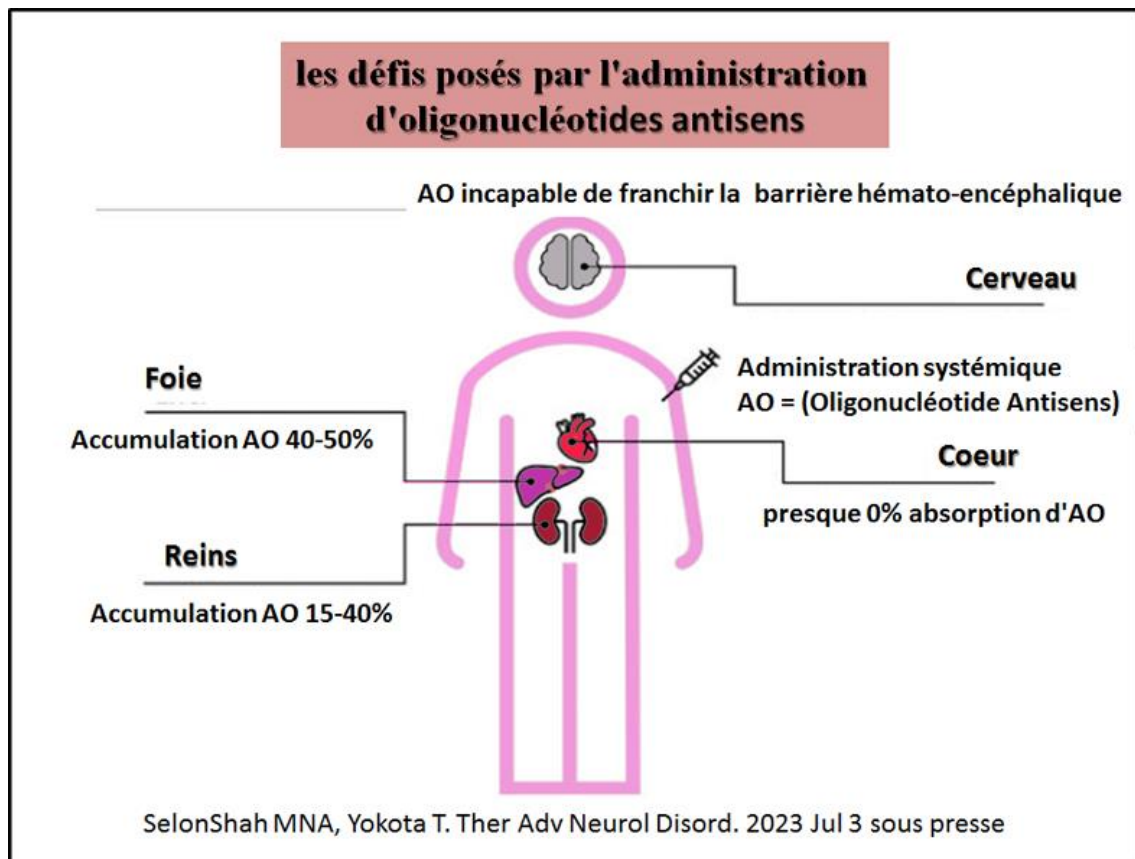
Il est question dans [cette analyse de la gestion pharmacologique de la cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le manque de dystrophine joue un rôle physiopathologique dans le développement de la cardiomyopathie dilatée dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Actuellement,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

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

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

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

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

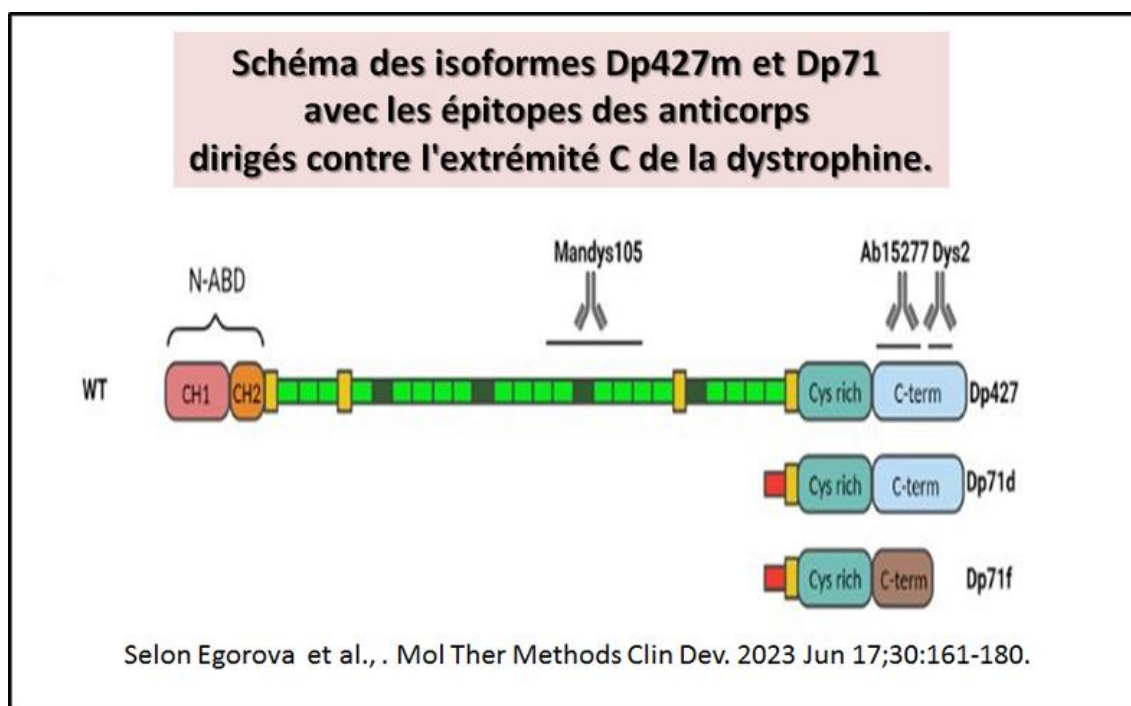


L'article [suivant porte sur les thérapies cardiaques pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les progrès thérapeutiques dans le domaine des soins pulmonaires ont considérablement réduit la mortalité liée aux complications respiratoires, faisant de la cardiomyopathie le principal facteur déterminant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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette analyse concerne [la transcriptomique spatiale qui révèle des marqueurs de changements histopathologiques dans les modèles murins de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les lésions musculaires chroniques finissent par entraîner des altérations histologiques dans les muscles squelettiques. L'identification des gènes et des types de cellules responsables du remodelage des tissus est une étape clé dans le développement de thérapies efficaces. Il est utilisé ici la transcriptomique spatiale dans deux modèles de souris atteints de dystrophie musculaire de Duchenne qui diffèrent par la gravité de la maladie pour identifier les signatures d'expression génique qui sous-tendent la pathologie des muscles squelettiques et pour relier directement l'expression génique à l'histologie musculaire. Il est effectué une analyse de déconvolution pour identifier les types de cellules contribuant aux altérations histologiques. **Il est montré une augmentation de l'expression de gènes spécifiques dans les zones de régénération musculaire (Myl4, Sparc, Hspg2), de fibrose (Vim, Fn1, Thbs4) et de calcification (Bgn, Ctsk, Spp1).** Ces résultats sont confirmés par smFISH. Enfin, Il est utilisé une analyse dynamique de la différenciation dans le muscle D2-mdx pour identifier les fibres musculaires dans l'état actuel qui sont prédites pour devenir affectées dans l'état futur.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

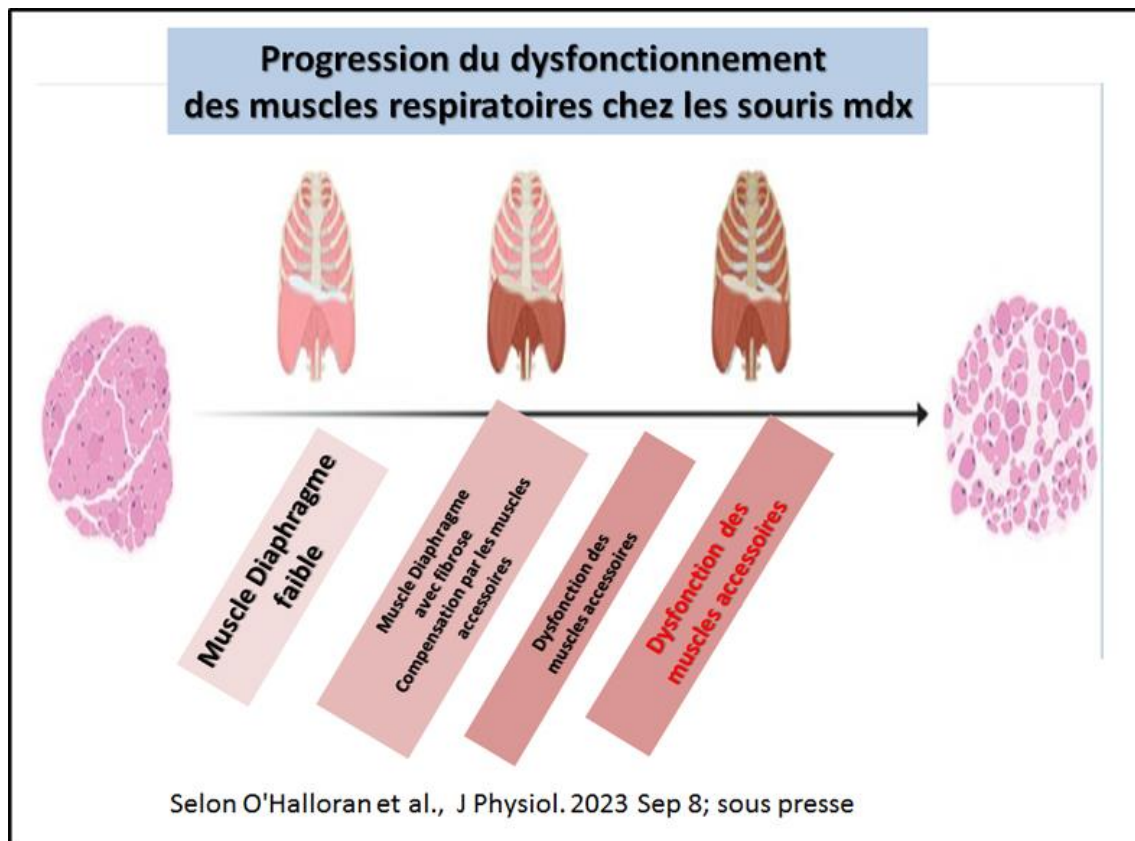
Il est question dans ce travail [des biomarqueurs de la progression de la dystrophie musculaire de Duchenne : impact de l'âge dans le muscle épargné de la langue mdx](#). Les résultats indiquent que : L'analyse histologique de la langue du ventre moyen n'a montré aucune différence entre les groupes.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

phosphocréatine, l'isoleucine, l'acide succinique, la créatine et les protéines TNF- α et TGF- β ne présentaient aucune différence dans l'analyse entre les groupes ($p > 0,05$). Les conclusions sont les suivantes : **De manière surprenante, l'analyse histologique, des métabolites et des protéines révèle que la langue des vieux mdx reste partiellement épargnée par la myonécrose sévère observée dans les autres muscles.** Les métabolites alanine, méthionine, 3-méthylhistidine, taurine et glycérol peuvent être efficaces pour des évaluations spécifiques, bien que leur utilisation pour le suivi de la progression de la maladie doive être prudente en raison des changements liés à l'âge dans le muscle de la langue. L'acide acétique, la phosphocréatine, l'isoleucine, le succinate, la créatine, le TNF- α et le TGF- β ne varient pas avec le vieillissement et restent constants dans les muscles épargnés, ce qui suggère leur potentiel en tant que biomarqueurs spécifiques de la progression de la DMD indépendamment du vieillissement.

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

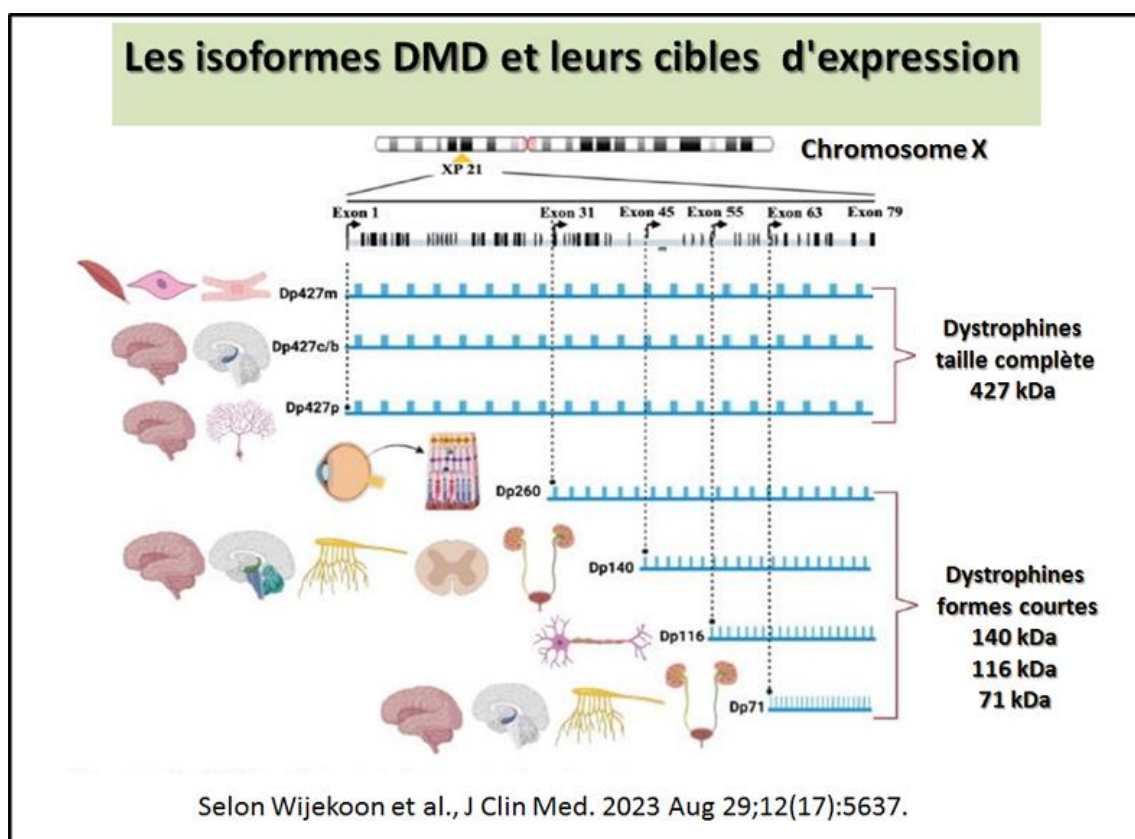
L'étude suivante indique [comment il est possible que le sauvetage nutritionnel du tissu musculaire dérivé de cellules satellites en début de maturation et en cours de détérioration](#). Cette étude rapporte que notre technique d'ingénierie tissulaire permet de découvrir les caractéristiques uniques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

formation des tissus musculaires et ont fourni de nouvelles idées sur les applications de l'ingénierie des tissus musculaires.



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

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



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

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

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

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

Cet article porte [sur l'efficacité des oligonucléotides antisens DMD pour le saut d'exon est en corrélation avec le temps de rétention de l'intron flanquant et la position de la cible dans l'exon](#). Les mutations du gène DMD sont responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Le saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens (AON) pour restaurer le cadre de lecture perturbé de la dystrophine est une approche thérapeutique qui permet la production d'une protéine plus courte mais fonctionnelle. Comme les mutations responsables de la DMD peuvent affecter la plupart des 79 exons codant pour la dystrophine, une grande

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

Il est question dans [cet article d'un essai quantitatif très sensible pour la protéine dystrophine en utilisant la technologie de comptage de molécules uniques](#). L'expression de la protéine dystrophine est un biomarqueur utilisé pour évaluer les traitements qui restaurent les niveaux de dystrophine des patients. Actuellement, un test semi-quantitatif utilisant le western blotting, qui normalise l'expression de la dystrophine par rapport à celle d'une population de contrôle, est utilisé pour le classement réglementaire. Cependant, les méthodes actuelles sont limitées en termes de sensibilité, de quantification et de reproductibilité. **Pour y remédier, un essai immunitaire sandwich quantitatif et très sensible utilisant la technologie de comptage de molécules uniques a été mis au point, avec la protéine recombinante de dystrophine comme calibre.** Les anticorps de capture et de détection ont été sélectionnés pour détecter la dystrophine de pleine longueur. En utilisant ce test optimisé, les niveaux de dystrophine dans les échantillons musculaires de sujets atteints de dystrophie myotonique (n = 9) et de DMD (n = 8) étaient respectivement de $93,2 \pm 31,9$ (fourchette : 49,4-145,3) et de $14,5 \pm 6,8$ (fourchette : 6,18-22,6) fmol/mg de protéines totales. La plus faible concentration de dystrophine mesurée dans les échantillons de DMD était 5 fois supérieure à celle de la limite inférieure de quantification, un niveau non détecté par western blotting. Ces données indiquent que ce test mesure de manière précise et sensible la protéine dystrophine et peut être utile dans les essais cliniques évaluant la restauration de la dystrophine

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

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

Il est question dans ce travail des biomarqueurs de la progression de la dystrophie musculaire de Duchenne : impact de l'âge dans le muscle épargné de la langue mdx. Les résultats indiquent que : L'analyse histologique de la langue du ventre moyen n'a montré aucune différence entre les groupes. Aucune différence n'a été trouvée entre les concentrations de

métabolites provenant de langues entières de type sauvage ou mdx du même âge. Les métabolites alanine, méthionine et 3-méthylhistidine étaient plus élevés, et la taurine et le glycérol étaient plus faibles dans les jeunes langues de type sauvage et mdx ($p < 0,001$). Les métabolites glycine ($p < 0,001$) et acide glutamique ($p = 0,0018$) n'étaient différents que dans les groupes mdx, étant plus élevés chez les jeunes souris mdx. L'acide acétique, la phosphocréatine, l'isoleucine, l'acide succinique, la créatine et les protéines TNF- α et TGF- β ne présentaient aucune différence dans l'analyse entre les groupes ($p > 0,05$).

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

[Myocardial native T₁ mapping and extracellular volume quantification in asymptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy gene mutations.](#)

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

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

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

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

L'étude suivante indique comment il est possible que le sauvetage nutritionnel du tissu musculaire dérivé de cellules satellites en début de maturation et en cours de détérioration.

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

[Translated with DeepL](#)

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

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

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

Ce travail porte sur la perte de la compensation offerte par les muscles accessoires de la respiration conduit à un compromis du système respiratoire dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne. Malgré la faiblesse du diaphragme, la performance inspiratoire maximale est préservée chez les jeunes souris mdx déficientes en dystrophine, ce

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cette analyse porte sur le décodage du transcriptome de la dystrophie musculaire de Duchenne au niveau du noyau unique révèle des corrélations cliniques-génétiques. Les conséquences cellulaires et moléculaires de l'absence de dystrophine chez l'homme ne sont que partiellement connues, ce qui est crucial pour le développement de nouvelles thérapies visant à ralentir ou arrêter la progression de la maladie. Il est analysé des biopsies musculaires du quadriceps de sept patients atteints de DMD âgés de 2 à 4 ans et de cinq témoins appariés selon l'âge et le sexe en utilisant le séquençage de l'ARN du noyau unique (snRNAseq) et les résultats obtenus sont corrélés avec les données cliniques. Le snRNAseq a permis d'identifier des différences significatives dans la proportion de la population cellulaire présente dans les échantillons musculaires, notamment une augmentation du nombre de fibres régénératives, de cellules satellites et de cellules progénitrices fibro-adipogènes (FAP)

et une diminution du nombre de fibres lentes et de cellules musculaires lisses. Les échantillons de muscles Dans le cas des FAP, Il est observé la régulation de gènes impliqués dans la régénération de la matrice extracellulaire, mais aussi dans plusieurs voies de signalisation. **En effet, une analyse plus poussée du profil potentiel de communication intercellulaire a montré une dysrégulation du profil de communication dans les échantillons de DMD, identifiant les FAPs comme un régulateur clé de la signalisation cellulaire dans les échantillons de muscle DMD des jeunes patients présentant une faiblesse légère et stable étaient caractérisés par une augmentation des fibres régénératives, tandis que les patients plus âgés présentant une faiblesse modérée et progressive étaient caractérisés par une perte de fibres musculaires et une augmentation des cellules progénitrices fibro-adipogènes.** Une analyse du profil d'expression génique dans les fibres musculaires a permis d'identifier une forte signature régénérative dans les échantillons de DMD, caractérisée par l'augmentation des gènes impliqués dans la myogenèse et l'hypertrophie musculaire. En conclusion, cette étude a identifié des différences significatives aux niveaux cellulaire et moléculaire dans les différentes populations de cellules présentes dans les échantillons de muscles squelettiques de patients atteints de DMD par rapport aux témoins.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

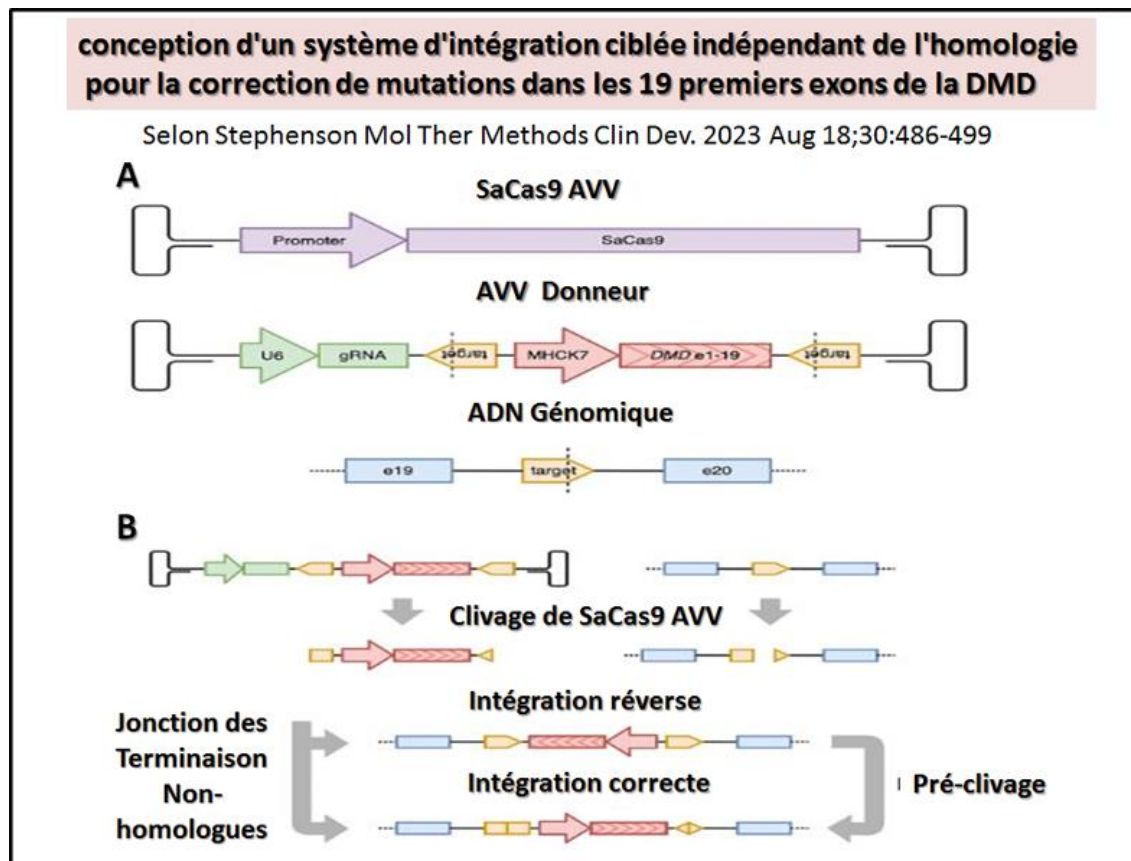
longtemps dans le transcrit (intron "lent") conduit à une efficacité de saut d'exon globalement plus élevée que lorsque l'intron flanquant à l'extrémité 5' est "rapide". **Indépendamment de la vitesse d'épissage des introns flanquants, il est constaté que le positionnement d'un AON plus près de l'extrémité 5' de l'exon cible conduit à une plus grande efficacité de saut d'exon que le ciblage de l'extrémité 3' d'un exon.** Les données présentées ici peuvent servir à orienter la sélection future des cibles et des sites de liaison préférentiels des AON pour la DMD et d'autres maladies pouvant faire l'objet de thérapies par saut d'exon.

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

Il est question dans cet article d'un essai quantitatif très sensible pour la protéine dystrophine en utilisant la technologie de comptage de molécules uniques. L'expression de la protéine dystrophine est un biomarqueur utilisé pour évaluer les traitements qui restaurent les niveaux de dystrophine des patients. Actuellement, un test semi-quantitatif utilisant le western blotting, qui normalise l'expression de la dystrophine par rapport à celle d'une population de contrôle, est utilisé pour le classement réglementaire. Cependant, les méthodes actuelles sont limitées en termes de sensibilité, de quantification et de reproductibilité. **Pour y remédier, un essai immunitaire sandwich quantitatif et très sensible utilisant la technologie de comptage de molécules uniques a été mis au point, avec la protéine recombinante de dystrophine comme calibreur.** Les anticorps de capture et de détection ont été sélectionnés pour détecter la dystrophine de pleine longueur. En utilisant ce test optimisé, les niveaux de dystrophine dans les échantillons musculaires de sujets atteints de dystrophie myotonique (n = 9) et de DMD (n = 8) étaient respectivement de $93,2 \pm 31,9$ (fourchette : 49,4-145,3) et de $14,5 \pm 6,8$ (fourchette : 6,18-22,6) fmol/mg de protéines totales. La plus faible concentration de dystrophine mesurée dans les échantillons de DMD était 5 fois supérieure à celle de la limite inférieure de quantification, un niveau non détecté par western blotting. Ces données indiquent que ce test mesure de manière précise et sensible la protéine dystrophine et peut être utile dans les essais cliniques évaluant la restauration de la dystrophine.

Cette étude porte sur [la Sécurité et l'efficacité de la thérapie DT-DEC01 chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne :](#) Une étude de suivi sur 12 mois après administration systémique intra-osseuse. Il a été précédemment rapporté la sécurité et l'efficacité préliminaires jusqu'à six mois après l'administration de DT-DEC01, une nouvelle thérapie cellulaire chimérique exprimant la dystrophine (DEC) créée par la fusion de myoblastes d'un patient DMD et d'un donneur normal. Dans cette étude de suivi de 12 mois, il est rapporté la sécurité et les résultats fonctionnels de trois patients atteints de DMD après l'administration systémique intra-osseuse du DT-DEC01. La sécurité du DT-DEC01 a été confirmée par l'absence d'événements indésirables (EI) et d'événements indésirables graves (EIG) jusqu'à 21 mois après l'administration intra-osseuse du DT-DEC01. L'absence d'anticorps anti-HLA et d'anticorps spécifiques aux donneurs (DSA) a également confirmé la sécurité du traitement par DT-DEC01. Les évaluations fonctionnelles chez les patients ambulatoires ont révélé des améliorations dans le test de marche de 6 minutes (6MWT) et les fonctions chronométrées de l'évaluation ambulatoire North Star (NSAA). De plus, les améliorations du test PUL2.0 et de la force de préhension sont corrélées à une augmentation de la durée des potentiels de l'unité motrice (MUP) enregistrée par électromyographie (EMG) chez les patients ambulatoires et non ambulatoires. L'effet systémique du DT-DEC01 a été

confirmé par l'amélioration des paramètres cardiaques et pulmonaires et des enregistrements d'activités quotidiennes. Cette étude de suivi a confirmé la sécurité et l'efficacité préliminaire du DT-DEC01 chez les patients atteints de DMD jusqu'à 12 mois après l'administration intra-osseuse. Le DT-DEC01 introduit un nouveau concept de thérapie cellulaire personnalisée à base de myoblastes, indépendante du type de mutation, ne nécessitant pas d'immunosuppression ni l'utilisation de vecteurs viraux, et n'entraînant aucun risque de mutations hors cible. Cela fait du DT-DEC01 une option thérapeutique prometteuse et universellement efficace pour tous les patients atteints de DMD. Voir également la figure 2 de l'article cité en référence.



Il est question dans cet article de [l'intégration ciblée indépendante de l'homologie CRISPR-Cas9 des exons 1 à 19 rétablit la dystrophine pleine longueur chez la souris](#). La plupart des altérations observées sont des délétions d'un ou plusieurs exons, qui peuvent théoriquement être corrigées par CRISPR-Cas9-mediated knockin. L'intégration ciblée indépendante de l'homologie est un mécanisme qui permet de réaliser une telle « knockin » sans dépendre des voies de réparation dirigées par l'homologie, qui sont inactives dans le muscle. Il a été conçu un système basé sur l'insertion dans l'intron 19 d'un fragment d'ADN contenant un méga-exon pré-épissé codant pour les exons 1-19 de la DMD, ainsi que le promoteur MHCK7, et cela fut délivré via une paire de vecteurs AAV9 chez des souris porteuses d'une duplication de l'exon 2 de la DMD. L'efficacité maximale a été obtenue en utilisant un ratio de 1:5 entre Cas9 et le virus adéno-associé (AAV) donneur, avec Cas9 sous le contrôle du promoteur SPC5-12. Cette approche a permis d'éditer 1,4 % des génomes dans le cœur, entraînant une correction de 30 % au niveau de la transcription et la restauration de 11 % des niveaux normaux de dystrophine. L'efficacité du traitement a été moindre dans les muscles squelettiques. Le séquençage a en outre révélé l'intégration de génomes AAV fragmentaires et recombinaison sur le site cible. **Ces données apportent la preuve de concept d'un système d'édition de gènes**

qui pourrait restaurer la dystrophine pleine longueur chez les individus porteurs de mutations en amont de l'intron 19, ce qui représente environ 25 % des patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. La Figure 1 est présentée ci-contre . c'est la conception d'un système d'intégration ciblée indépendant de l'homologie pour la correction de mutations dans les 19 premiers exons de la DMD (A) Le système d'édition de gènes basé sur HITI est délivré par une paire de vecteurs AAV, dont l'un code pour l'enzyme Cas9 de *S. aureus*, et l'autre contient une cassette d'expression U6-gRNA et un fragment donneur, flanqué de sites cibles Cas9 dans l'orientation inverse par rapport à l'ADN génomique. Le donneur est constitué des 19 premiers exons de la DMD, sous le contrôle du promoteur MHCK7. (B) Cas9 est exprimé à partir du vecteur AAV et clive à la fois le vecteur donneur et l'ADN génomique. Les extrémités sont réparées par jonction non homologue. L'intégration du donneur HITI dans l'orientation inverse reconstitue les sites cibles de Cas9 et permet un nouveau clivage jusqu'à ce que l'intégration soit correcte.

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

Cette publication indique que [le dysfonctionnement de la manipulation du calcium et dommages cardiaques suite à un défi de précharge ventriculaire aiguë dans le cœur de la souris déficiente en dystrophine.](#) Les résultats sont : Les cœurs des souris sauvages et dystrophiques présentaient une fonction contractile du ventricule gauche similaire. Suite à un défi de précharge, les cœurs dystrophiques présentaient une réduction des cardiomyocytes GCaMP6f-positifs et une augmentation du nombre de cardiomyocytes présentant des vagues de Ca²⁺/surcharge. **L'incidence des arythmies cardiaques était faible à la fois dans les cœurs de type sauvage et les cœurs dystrophiques en mode Langendorff sans charge. Cependant, après une élévation de la précharge à 20 mmHg, les cœurs des souris dystrophiques présentaient une incidence accrue de PVC par rapport aux cœurs des souris de type sauvage.** En conclusion, ces données indiquent une susceptibilité à la surcharge en Ca²⁺ induite par la précharge, des dommages ventriculaires et un dysfonctionnement ventriculaire dans les cœurs mâles *Dmdmdx-4Cv*. Nos données

soutiennent l'hypothèse selon laquelle la surcharge en Ca^{2+} des cardiomyocytes est à l'origine du dysfonctionnement cardiaque dans la dystrophie musculaire.

L' article suivant porte [sur le préconditionnement ischémique à distance prévient la protéolyse associée au sarcolemme par l'inhibition de la MMP-2.](#) La mort des myocytes se produit par différentes voies, mais la rupture de la membrane plasmique est le point clé de la transition d'une lésion réversible à une lésion irréversible. Dans les myocytes, trois grands groupes de protéines structurelles relient les milieux extracellulaires et intracellulaires et confèrent une stabilité structurelle à la membrane cellulaire : le complexe protéique associé à la dystrophine, le lien vinculine-intégrine et le cytosquelette sous-membranaire à base de spectrine. L'objectif était de déterminer si le préconditionnement ischémique à distance (rIPC) préserve les protéines du cytosquelette associées à la membrane (dystrophine et β -dystroglycane) par l'inhibition de l'activité de la métalloprotéinase de type 2 (MMP-2). Un deuxième objectif était de décrire certains des signaux intracellulaires du rIPC qui modifient la fonction mitochondriale au début de la reperfusion. Des cœurs de rats isolés ont été soumis à 30 minutes d'ischémie globale et 120 minutes de reperfusion (I/R). Le rIPC a été réalisé par 3 cycles d'ischémie/reperfusion dans le membre inférieur (rIPC). Le rIPC a significativement diminué la taille de l'infarctus, induit la phosphorylation Akt/GSK-3 β et l'inhibition de l'ouverture du MPTP. **Le rIPC a amélioré la fonction mitochondriale, en augmentant le potentiel membranaire, la production d'ATP et le contrôle de la respiration. L'I/R a augmenté la production d'ONOO-, qui active la MMP-2.** Cette enzyme dégrade la β -dystroglycane et la dystrophine et contribue à la rupture du sarcolemme. Le rIPC atténue la dégradation de la β -dystroglycane et de la dystrophine par l'inhibition de l'activité de la MMP-2. En outre, nous confirmons que le rIPC active différentes voies intracellulaires qui impliquent un pore Akt/Gsk3 β et MPTP avec préservation de la fonction mitochondriale.

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

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

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

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

de modèle animal de grande taille pour comprendre le mécanisme pathogène chez les porteurs de DMD et développer des thérapies pour les femmes porteuses de DMD.

Une nouvelle étude montre [l'identification d'une nouvelle mutation d'épissage de novo dans le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne dans une famille iranienne](#). Rapport du cas : Il y est étudié le cas d'un garçon de 8 ans qui présentait les caractéristiques cliniques de la DMD. Le dépistage des délétions/duplications a été effectué à l'aide d'une amplification par sonde multiplex ligation-dépendante, et un séquençage de l'exome entier a été réalisé afin d'identifier les variants potentiels. **Une nouvelle variante de novo du site d'épissage a été identifiée dans le gène DMD (DMD : c.8548-2A>G)**. Afin d'explorer l'effet d'un nouveau variant dans la DMD, diverses analyses in silico ont été effectuées pour étudier la pathogénicité du variant causal. Pour étudier la structure d'une protéine DMD et obtenir des informations sur l'impact du variant génétique sur le site d'épissage dans des modèles de DMD de type sauvage et muté, nous avons réalisé différentes études computationnelles. Le séquençage Sanger a été effectué pour confirmer le variant et analyser la ségrégation familiale. La discussion montre que ce nouveau variant de novo devrait avoir un effet sur l'épissage, ce qui conduit à la DMD en raison de son impact significatif sur la fonctionnalité de la dystrophine. On s'attend à ce que la nouvelle mutation perturbe la structure de la protéine.

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

Dans cette analyse on trouve [des informations sur l'efficacité d'un programme de télé réadaptation de 5 semaines avec des lunettes de réalité virtuelle chez des garçons atteints de Duchenne et de Becker au cours de l'étude COVID-19](#) : Un essai clinique. Les participants ont montré une augmentation de 19,55 m sur l'échelle 6MWT. La fonction motrice est également restée stable selon

les autres échelles utilisées pour l'évaluer. Les résultats du North Start sont restés stables dans les deux traitements (valeur $P = .199$). En outre, le test Time up and go a été plus court de 0,1 seconde dans le temps de télé réadaptation et la mesure de la fonction motrice dans les 3 dimensions n'a pas montré de différences significatives avec une valeur $P = .084$. Enfin, l'effort du nourrisson (EPInfant) a montré qu'au cours de l'entraînement, la fatigue augmentait au milieu et diminuait à la fin, mais la perception tout au long des sessions était plus faible, même si l'intensité de l'exercice augmentait. Les conclusions sont les suivantes : **Il n'y a pas de différence entre un traitement conventionnel et un traitement de téléadaptation, de sorte que l'outil de téléadaptation pourrait être utilisé sans nuire à ce type d'enfants, en facilitant leur accès aux thérapies et en stimulant l'apprentissage pour maintenir leur capacité fonctionnelle.** La téléadaptation peut aider à maintenir la fonction motrice chez les enfants atteints de DMD et de BMD. L'effet d'apprentissage a contribué à réduire la sensation de fatigue des enfants pendant le programme.

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

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

Il est présenté dans [ce rapport un nouveau cas rare de non compaction du ventricule gauche chez deux frères et sœurs chinois atteints de dystrophie musculaire de Becker causée par la délétion des exons 10 à 12 du gène DMD](#). **Dans la présente étude, il est identifié une mutation de délétion dans les exons 10 à 12 (EX10_12 del) du gène DMD (séquence de référence NM_004006.2) chez deux frères et sœurs chinois atteints de DMO et de LVNC par séquençage ciblé à haut débit de la prochaine génération (NGS) et par réaction en**

chaîne de la polymérase quantitative (qPCR). Le proband était un homme de 22 ans admis pour dyspnée, distension abdominale et polysérosite. Il convient de noter que le patient et son jeune frère présentaient tous deux une atrophie musculaire progressive et une élévation de la créatine kinase (CK). L'examen au microscope optique et électronique des biopsies musculaires a montré les caractéristiques typiques des dystrophinopathies. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque et l'échocardiographie ont montré que les deux frères présentaient une hypertrophie du ventricule gauche, une NCVG et une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite. Enfin, le proband a subi une transplantation cardiaque à l'âge de 26 ans avec un suivi sans événement pendant 4 ans après la transplantation. **Ce cas enrichit nos connaissances sur les symptômes, le génotype, les performances cardiaques, la prise en charge et le pronostic des patients atteints de DMO compliquée par une NCVG.** Il est recommandé d'envisager une évaluation cardiaque complète précoce pour les patients atteints de DMO afin d'exclure une NCVG, car cela peut avoir un impact significatif sur leur pronostic.

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

Cette récente analyse révèle la trajectoire myopathologique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) révèle une absence de régénération due à la sénescence des cellules satellites. L'absence de dystrophine entraîne une fonte et une dégénérescence musculaires progressives qui aboutissent à une insuffisance cardiorespiratoire. Malgré l'absence d'un remède définitif, des voies thérapeutiques innovantes émergent. Les études myopathologiques sont importantes pour mieux comprendre les mécanismes biologiques de la maladie et pour identifier des repères histopathologiques pour les évaluations cliniques. Ici il est mené une analyse myopathologique sur vingt-quatre biopsies musculaires de patients atteints de DMD, en mettant l'accent sur la régénération, les progéniteurs fibro-adipogènes et le comportement des cellules souches musculaires. Il y est décrit une augmentation du contenu en progéniteurs fibro-adipogéniques,

orchestrateurs centraux de la progression fibrotique et du dépôt de lipides, en même temps qu'un déclin de la capacité de régénération musculaire. Cette déficience régénérative est fortement corrélée à l'activation et à l'expansion compromises des cellules souches musculaires. **En outre, cette étude met en évidence l'acquisition précoce d'un phénotype de sénescence par les cellules souches musculaires affectées par la DMD.** La présentation montre ici une trajectoire myopathologique intrinsèque à la DMD et cela permet d'établir la sénescence des cellules souches musculaires comme un indicateur essentiel pour de futures interventions thérapeutiques.

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

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

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

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

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

Cet article traite [des approches thérapeutiques basées sur la dystrophine et l'utrophine pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Une revue comparative.** Alors que la prise en charge médicale se concentre principalement sur le traitement symptomatique, des décennies de recherche ont permis de mettre au point les premières thérapies capables de restaurer le cadre de lecture affecté des transcrits de la dystrophine ou d'induire la synthèse d'une protéine de dystrophine tronquée à partir d'un vecteur, d'autres stratégies basées sur la thérapie génique et la signalisation cellulaire étant en cours de développement préclinique ou clinique. Néanmoins, des rapports récents montrent que des dystrophines potentiellement thérapeutiques peuvent être

immunogènes chez les patients. Cela soulève la question de savoir si un paralogue de la dystrophine, l'utrophine, pourrait être une protéine thérapeutique plus appropriée. Il est comparé ici les séquences d'acides aminés et les structures de la dystrophine et de l'utrophine, en combinant les données publiées avec nos analyses in silico étendues. La discussion porte ensuite sur ces résultats dans le contexte des approches thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Plus précisément, un focus est dirigé sur les stratégies basées sur la livraison des gènes de la micro-dystrophine et de la micro-utrophine avec des vecteurs viraux adéno-associés recombinants, le saut d'exon des pré-ARNm de la dystrophine mutée, la lecture des codons de terminaison avec des petites molécules, la lecture des codons de terminaison à l'aide de petites molécules qui masquent les codons d'arrêt prématurés, la réparation du gène de la dystrophine par génie génétique à l'aide de CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) et de CRISPR-associated protein 9 (CRISPR/Cas9), et l'augmentation des niveaux d'utrophine. **Ces analyses soulignent l'importance des différents domaines de la dystrophine et de l'utrophine dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, ce qui permet d'envisager la conception de nouveaux composés thérapeutiques plus efficaces et moins immunoréactifs.** Bien que les sites de liaison nécessaires à l'actine et au β -dystroglycane soient présents dans les deux protéines, d'importantes distinctions fonctionnelles peuvent être identifiées dans ces domaines et d'autres parties des dystrophines tronquées pourraient nécessiter une nouvelle conception en raison de leurs qualités potentiellement immunogènes. Par ailleurs, les thérapies basées sur les utrophines pourraient constituer une approche plus sûre et plus efficace.

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

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

Ce travail concerne [un champ magnétique oscillant ce qui supprime la croissance des cristaux de glace pendant la congélation rapide du tissu musculaire des souris](#). La médecine

régénérative bénéficierait d'une méthode de cryoconservation sûre et efficace pour prévenir les perturbations structurales causées par la formation de cristaux de glace dans les cellules et les tissus. Plusieurs tentatives ont été faites pour surmonter ce problème, dont l'une consiste à utiliser un champ magnétique oscillant (OMF). Cependant, le mécanisme sous-jacent n'est pas clair. **Dans cette étude, pour évaluer l'effet d'un champ magnétique oscillant sur la formation de cristaux de glace dans les muscles des pattes de souris, nous avons utilisé la méthode de la coupe congelée avec une vitesse de congélation plus lente que la normale, ce qui a entraîné la formation de cristaux de glace dans le tissu.** Il est alors évalué la taille moyenne et le nombre par unité de surface des trous de glace intracellulaires dans des sections de tissu musculaire, avec et sans OMF. La croissance des cristaux de glace a été réduite dans les tissus congelés soumis à l'OMF. En outre, il fut évalué la structure et la fonction des protéines dans le tissu congelé soumis à l'OMF par immunocoloration à l'aide d'un anticorps anti-dystrophine et par histochimie enzymatique pour le NADH-TR et la myosine ATPase. Les résultats impliquent que la capacité de l'OMF à supprimer la croissance des cristaux de glace pourrait être liée à la stabilisation de l'eau liée dans les biomolécules pendant la congélation.

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

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

Cette analyse présente [un aperçu du rôle du microbiote intestinal dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **une étude liée à l'âge chez la souris mdx**. De nombreuses études ont mis en évidence la relation étroite entre le microbiote intestinal et le muscle squelettique. Les objectifs de cette étude étaient i) de caractériser la composition du microbiote intestinal au cours du temps jusqu'à l'âge de 1 an, chez des souris mdx déficientes en dystrophine ; ii) d'analyser la structure-fonction de l'intestin et l'expression des gènes liés aux métabolites dérivés des bactéries dans l'iléon, le sang, le muscle tibial antérieur et le muscle soléaire afin d'étudier les interactions inter-organes. Les souris Mdx ont montré une réduction significative du nombre global de différentes unités taxonomiques opérationnelles et de leur abondance (α -diversité). Le génotype Mdx a prédit 20 % de la divergence de la β -diversité, avec une grande modification taxonomique des quatre phyla : Actinobacteria, Proteobacteria, Tenericutes, Deferribacteres et les genres inclus. **Il est intéressant de noter que la motilité intestinale et l'expression des gènes de la jonction serrée et du récepteur Ffar2 ont été régulées à la baisse dans l'iléon du génotype mdx**. Parallèlement, l'inflammation liée au microbiote intestinal a été révélée par une augmentation des marqueurs inflammatoires circulants (TNF, IL-6, MCP-1) et de la voie Tlr4/Myd88 de l'inflammation musculaire (TLR4 connu comme récepteur des métabolites bactériens). Enfin, chez les souris mdx, l'adiponectine est réduite dans le sang et son récepteur modulé dans les muscles. Cette étude met en évidence une composition spécifique du microbiote intestinal et souligne les interactions inter-organes dans la physiopathologie de la souris mdx, le microbiote intestinal pouvant être considéré comme un organe métabolique central.

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

Le texte suivant porte sur [le stress physiologique améliore la modélisation de la cardiomyopathie dystrophique par les cellules souches](#). L'insuffisance cardiaque contribue à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), qui résulte de mutations qui abaissent la dystrophine, rendant la membrane plasmique sujette à des perturbations. La rupture de la membrane des cardiomyocytes chez les patients atteints de DMD produit un profil de lésion

sérique similaire à d'autres types de lésions myocardiques avec la libération de créatine kinase et d'isoformes de troponine. Les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC-CM) sont très utiles mais peuvent être améliorés. Nous avons généré des hiPSC-CM DMD et soumis ces cellules à une contrainte mécanique équi-biaxiale pour reproduire le stress in vivo. Par rapport aux cellules saines, les DMD hiPSC-CMs ont montré une plus grande sensibilité à la déformation équi-biaxiale après 2 heures à une déformation de 10%. **Il a été généré un profil basé sur les aptamères des protéines libérées par les cellules hiPSC-CM au repos et soumises à une contrainte, et il fut identifié une forte corrélation entre le protéome induit par la contrainte mécanique des cellules hiPSC-CM et le sérum des patients atteints de DMD.** Cela permet d'exposer les hiPSC-CM à l'annexine A6 recombinante, un agent de recollement des protéines, et il fut constaté une réduction de la libération des biomarqueurs dans les hiPSC-CM DMD et les hiPSC-CM de contrôle soumises à une contrainte. Ainsi, l'application d'une contrainte mécanique aux hiPSC-CMs produit un modèle qui reflète un profil de lésion in vivo, fournissant une plateforme pour évaluer l'intervention pharmacologique.

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

L'étude présentée [indique que la réalimentation en NAD+ réduit les aspects de la maladie du muscle strié dans un modèle canin de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie liée à l'X causée par des mutations dans le gène DMD et la perte de la protéine dystrophine, qui conduit finalement à la fragilité et à la nécrose de la membrane des myofibres, avec finalement une atrophie musculaire et des contractures. Les garçons atteints meurent généralement au cours de leur deuxième ou troisième décennie en raison d'une insuffisance respiratoire ou d'une cardiomyopathie. Parmi les stratégies thérapeutiques développées pour la DMD, les approches de thérapie génique restaurent partiellement l'expression de la micro-dystrophine ou de la quasi-dystrophine. **Cependant, en dépit de nombreuses tentatives pour développer des thérapies définitives pour la DMD, la norme de soins reste les corticostéroïdes, qui n'ont que des avantages palliatifs.** Les modèles animaux ont joué un rôle clé dans l'étude de la pathogenèse de la DMD et dans la mise au point de traitements. Le chien Golden retriever muscular dystrophy

(GRMD) présente un phénotype qui s'aligne sur l'évolution progressive de la DMD. Par conséquent, les études sur les chiens peuvent être mieux transposées à l'homme. Des études récentes ont suggéré que le contenu cellulaire en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) pourrait être un déterminant essentiel de la fonction des muscles striés. Il est montré ici que la teneur en NAD⁺ était diminuée dans les muscles striés de la GRMD, entraînant une altération de l'une des enzymes cosubstrates du NAD⁺, la PARP-1. En outre, il est démontré que l'augmentation de la teneur en NAD⁺ à l'aide de la nicotinamide (NAM), un précurseur naturel du NAD⁺, réduit modestement les aspects de la maladie du muscle strié. L'ensemble de ces résultats permet de mieux comprendre le mécanisme de la DMD.

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

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

Il est présenté ici que [le traitement à l'empagliflozine sauve les courants Na anormalement réduits dans les cardiomyocytes ventriculaires des souris mdx déficientes en dystrophine](#). Les arythmies cardiaques contribuent de manière significative à la mortalité dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie musculaire grave causée par des mutations du gène codant pour la protéine intracellulaire dystrophine. L'une des principales sources de

vulnérabilité aux arythmies chez les patients atteints de DMD est l'altération de la conduction des impulsions ventriculaires, qui prédispose à l'asynchronisme ventriculaire, à la diminution du débit cardiaque et au développement de circuits réentrants. En utilisant le modèle de souris mdx déficiente en dystrophine pour la DMD humaine, il fut précédemment rapporté que l'absence de dystrophine entraîne une perte significative du pic du courant Na (INa) dans les cardiomyocytes ventriculaires. **Cette découverte a fourni une explication mécaniste des défauts de conduction ventriculaire et des arythmies concomitantes dans le cœur dystrophique. Dans la présente étude, il fut exploré l'hypothèse selon laquelle l'empagliflozine (EMPA), un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose 2 utilisé en clinique pour traiter le diabète de type II et l'insuffisance cardiaque non diabétique, permet de récupérer le pic de perte d'INa dans les cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine.** Il est alors constaté que l'INa des cardiomyocytes dérivés de souris mdx, qui avaient reçu des doses cliniquement pertinentes d'EMPA pendant 4 semaines, était rétabli à un niveau de type sauvage. De plus, l'incubation de cardiomyocytes ventriculaires mdx isolés avec 1 μ M d'EMPA pendant 24 heures a augmenté de manière significative leur INa maximal. Cet effet était indépendant de l'inhibition de l'échangeur Na-H 1 par le médicament. Ces résultats impliquent que le traitement à l'EMPA peut sauver le pic INa anormalement réduit des cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine. L'administration à long terme d'EMPA peut diminuer la vulnérabilité à l'arythmie chez les patients atteints de DMD.

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

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

été confirmée chez les porteurs symptomatiques de DMD (QI moyen de 66 ; extrêmement faible) de l'IRCCS Mondino, mais pas chez les asymptomatiques (QI moyen de 99 ; moyen), par rapport à la population générale. La littérature actuelle, bien que limitée, semble confirmer la présence d'une déficience cognitive chez les porteurs, bien que plus légère que chez les hommes atteints, mais avec un profil neuropsychologique similaire. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour approfondir cette question et fournir un soutien éducatif adéquat.

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

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

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

lecture dépendante de la dose et ont été efficaces non seulement pour les mutations TGA mais aussi pour les mutations TAG. **Ces résultats suggèrent que la restriction conformationnelle des dérivés de la négamycine par l'introduction de l'anneau cyclopropane est efficace pour démontrer une puissante activité de lecture.**

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

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

Ce travail montre [une évaluation des effets pro-régénérateurs et anti-inflammatoires de l'acide isolécannique dans le muscle](#) : **Traitement potentiel de la dystrophie musculaire de Duchenne.** Des recherches antérieures ont montré que l'inhibition pharmacologique de la GSK-3 β favorise la différenciation myogénique et joue un rôle important dans la modulation des processus inflammatoires. L'acide isolécannique (ILA) est un produit naturel isolé à partir d'une culture fongique qui présente des propriétés inhibitrices de la GSK-3 β . La présente étude visait à étudier les propriétés pro-régénératrices et anti-inflammatoires de ce composé naturel dans le contexte de la DMD. **Ces résultats ont montré que l'ILA favorise nettement la différenciation myogénique des myoblastes en augmentant la signalisation de la β -Caténine et en renforçant le potentiel myogénique des cellules souches de souris et humaines.** Une découverte importante est que la voie GSK-3 β / β -Caténine est altérée dans

les muscles des souris dystrophiques et que l'ILA améliore la formation de myofibres des CSM dystrophiques. Le traitement avec ce composé naturel améliore la régénération musculaire des souris dystrophiques et, par conséquent, les performances fonctionnelles. En outre, l'ILA améliore la réponse inflammatoire dans les explants musculaires et les macrophages isolés de souris dystrophiques, atténuant ainsi la fibrose après une lésion musculaire. Dans l'ensemble, Il est démontré que l'ILA module à la fois l'inflammation et la régénération musculaire, contribuant ainsi à améliorer le phénotype dystrophique.

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

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

Cette analyse porte sur [le développement de dérivés de la négamycine à restriction conformationnelle pour une puissante activité de réactivation.](#) La (+)-négamycine, qui est un antibiotique de type dipeptide contenant une structure hydrazide, présente une activité de réactivation qui permet de restaurer la dystrophine chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Lors de notre précédente étude sur la relation structure-activité de la négamycine, nous avons constaté que son analogue naturel, la 3-épi-désoxynégamycine (TCP-107), sans activité antimicrobienne, présentait une activité de réactivation supérieure à celle de la négamycine. Dans cette étude, nous avons conçu et synthétisé des dérivés conformationnellement restreints de la TCP-107 à base de cyclopropane et évalué leur activité de réactivation dans le test du rapporteur cellulaire contre une mutation de type TGA dérivée de la DMD. Il en résulte qu'un isomère down-cis, le TCP-

304, a montré une activité de relecture significative parmi les quatre isomères. En outre, le TCP-306, un dérivé acylé par l'acide l- α -aminoundécanoïque, possédait une activité environ trois fois supérieure à celle du TCP-304. Ces dérivés down-cis ont montré une activité de lecture dépendante de la dose et ont été efficaces non seulement pour les mutations TGA mais aussi pour les mutations TAG. **Ces résultats suggèrent que la restriction conformationnelle des dérivés de la négamycine par l'introduction de l'anneau cyclopropane est efficace pour démontrer une puissante activité de lecture.**

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

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

Cette analyse sous le Titre : [Diagnostic moléculaire des dystrophinopathies au Sri Lanka en vue de prédictions phénotypiques](#); donne un aperçu d'une région d'Asie du Sud aux ressources limitées. Dans l'ensemble de la cohorte de patients (n = 236), la mPCR a uniquement permis d'identifier des délétions dans le gène DMD chez 131/236 patients (DMD-120, BMD-11). Dans la même cohorte, la MLPA a confirmé les délétions chez 149/236 patients [DMD-138, BMD -11]. Ces résultats suggèrent que la mPCR a un taux de détection de 95% (131/138) parmi tous les patients qui ont reçu un diagnostic. Les points chauds de délétion distale et proximale pour la DMD étaient les exons 45-55 et 6-15. L'exon 45-60 a été identifié comme un nouveau point chaud de variation in-frame. L'exon 45-59 était un point chaud pour les délétions de la DMO. Les comparaisons avec la littérature internationale montrent des variations significatives dans les fréquences de délétion et de duplication du gène DMD dans différentes populations. Conclusion : **Les délétions et les duplications du gène DMD sont concentrées dans les exons 45-55 et 2-20 respectivement, ce qui correspond aux points chauds de la variation globale.** Des disparités dans les fréquences de délétion et de duplication ont été observées en comparant nos données à celles d'autres populations asiatiques et occidentales. Il a été identifié un taux de détection des délétions de 95 % pour la mPCR, ce qui en fait une approche de diagnostic moléculaire initiale viable pour les pays à faibles ressources où la MLPA pourrait être utilisée pour évaluer les cas négatifs de mPCR et les cas avec des frontières de mutation ambiguës. Ces résultats peuvent avoir des implications importantes pour l'identification précoce de la DMD avec des ressources limitées au Sri Lanka et pour le développement d'algorithmes de diagnostic moléculaire adaptés qui sont spécifiques à la région et à la population et facilement mis en œuvre dans des contextes à ressources limitées.

L'article ci-dessous indique une [nouvelle activation de pseudoexon due à la formation de points de branche ultra rares dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les variants introniques profonds qui créent ou améliorent un site d'épissage sont de plus en plus souvent signalés comme une cause importante de maladies monogéniques. Cependant, les variants à intrusion profonde qui activent des pseudoexons en affectant un point de branchement sont extrêmement rares dans les maladies monogéniques. Il est décrit ici un nouveau variant « deep-intronic » DMD qui a créé un point de branchement chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Un garçon de 7 ans a été recruté parce qu'il était suspecté d'être atteint de DMD sur la base de ses caractéristiques cliniques, d'imagerie musculaire et pathologique. **Les tests génétiques de routine n'ont pas permis de découvrir une variante pathogène de la DMD.** Il est alors effectué une analyse de l'ARNm de la dystrophine dérivé du muscle et détecté un transcrit aberrant contenant un pseudoexon. Un séquençage génomique Sanger plus poussé et des analyses bioinformatiques ont révélé une nouvelle variante d'épissage deep-intronic dans la DMD (NM_004006.2:c.5325+1759G>T), qui a créé une nouvelle séquence de point de branchement et donc activé un nouveau pseudoexon de dystrophine (NM_004006.2:r.5325_5326ins5325+1779_5325+1855). Cette étude met en évidence le rôle significatif des altérations du point de branchement dans la pathogenèse des maladies monogéniques.

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

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

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

Cette analyse concerne [des vieux muscles , mais une morphologie préservée et stabilité des déterminants antigéniques pour de bon dans des cryosections de muscle vastus lateralis humain datant de plusieurs dizaines d'années.](#) Le typage des fibres par immunohistochimie sur des cryosections de biopsies de muscles squelettiques humains est un outil essentiel pour le diagnostic et la recherche sur les maladies musculaires, le vieillissement et les réponses à l'entraînement physique et à la désaccoutumance. La préservation de la qualité de ces échantillons congelés peut s'avérer difficile, surtout s'ils sont conservés pendant de longues périodes avant le traitement histologique, ce qui est souvent le cas dans les études comportant un grand nombre de sujets et/ou des échantillonnages répétés espacés de plusieurs années. **Il est démontré dans cet article que la morphologie et la réactivité des épitopes des isoformes de la chaîne lourde de myosine et de la dystrophine sont bien préservées dans des cryosections non fixées et non colorées de m. vastus lateralis humain (n = 241) conservées jusqu'à 18 ans.** Toute variation de l'intensité de la coloration entre les échantillons n'était pas liée à l'âge du donneur de la biopsie ou à la période de stockage des cryosections non colorées, et dans tous les cas, les images obtenues étaient appropriées pour l'analyse d'image, telle que la détermination de la composition du type de fibre et de la surface de section transversale de la fibre, et l'analyse quantitative de la capillarisation musculaire.

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

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

p.Gln1617Ter) de la dystrophine. Les efforts de médecine de précision/génomique pour le chat domestique et en médecine vétérinaire soutiennent la découverte de variantes de maladies et de modèles animaux et offrent des possibilités de traitements ciblés pour les animaux de compagnie.

Cet article apporte [des considérations pratiques pour la thérapie génique « Delandistrogène Moxeparvovec » chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Avant la perfusion, il est recommandé : (1) de rechercher des titres d'anticorps antivirus adéno-associé du sérotype 74 de l'isolat rhésus <1 : 400 ; (2) évaluer la fonction hépatique, la numération plaquettaire et la troponine-I ; (3) s'assurer que les patients sont à jour de leurs vaccinations et éviter la coadministration de vaccins avec la perfusion ; (4) administrer des corticostéroïdes supplémentaires à partir d'un jour avant la perfusion (pour les patients déjà sous corticostéroïdes) ; et (5) reporter l'administration de doses aux patients présentant une infection ou une maladie hépatique aiguë jusqu'à la résolution de l'événement. Après la perfusion, il est recommandé : (1) de surveiller la fonction hépatique chaque semaine (trois mois après la perfusion) et, si nécessaire, de continuer jusqu'à ce que les résultats soient normaux ; (2) de surveiller les taux de troponine I chaque semaine (premier mois après la perfusion, en continuant si nécessaire) ; (3) d'obtenir une numération plaquettaire chaque semaine (deux semaines après la perfusion), en continuant si nécessaire ; et (4) de maintenir le régime de corticostéroïdes pendant au moins 60 jours après la perfusion, à moins qu'une diminution plus rapide ne soit indiquée. Conclusions : Bien que le profil de sécurité clinique du « delandistrogène moxeparvovec » ait été cohérent, contrôlable et gérable, **ces considérations pratiques peuvent atténuer les risques potentiels dans un contexte de pratique clinique réel.**

Ce travail porte sur [les micro-dystrophines délivrées par thérapie génique colocalisent avec l'utrophine transgénique dans les fibres musculaires squelettiques dystrophiques.](#) L'utrophine, l'homologue fœtal de la dystrophine, a été signalée à plusieurs reprises comme étant régulée à la hausse dans le muscle DMD humain en tant que mécanisme compensatoire, mais on ne sait pas si μ Dys déplace l'utrophine de pleine longueur. **Dans cette étude, des souris déficientes en dystrophine/utrophine avec une surexpression transgénique de l'utrophine pleine longueur dans les muscles squelettiques ont reçu par voie systémique de faibles doses d'AAV6-CK8e-Hinge3- μ Dys (μ DysH3) ou d'AAV6-CK8e- μ Dys5 (μ Dys5).** Il est utilisé l'immunofluorescence pour évaluer qualitativement la localisation de la μ Dys avec l'utrophine transgénique et l'oxyde nitrique synthase neuronale (nNOS) dans les muscles du quadriceps. **La protéine μ Dys résultant des deux thérapies géniques se colocalisait aux membranes des myofibres avec l'utrophine transgénique.** Il y est également confirmé une colocalisation sarcolemmale de la nNOS avec la μ Dys5, mais pas avec l'expression de l'utrophine transgénique ou la μ DysH3. L'expression transgénique d'utrophine et les protéines μ Dys produites par les deux thérapies stabilisent le complexe dystrophine-glycoprotéine, comme observé par la localisation sarcolemmale du β -dystroglycane. Cette étude suggère que la thérapie génique μ Dys n'inhibera probablement pas la compensation endogène par l'utrophine dans le muscle DMD.

Ce travail représente une étude ouverte de [phase 2 sur la sécurité et l'efficacité d'une dose hebdomadaire d'ATL1102 chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne non ambulatoire et pharmacologie chez la souris mdx.](#) **Huit participants sur neuf recevaient une dose stable de corticostéroïdes.** L'ATL1102 a été généralement sûr et bien toléré. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Aucun participant ne s'est retiré de l'étude. Les effets indésirables

les plus fréquemment rapportés étaient l'érythème au site d'injection et la décoloration de la peau. Il n'y a pas eu de changement statistiquement significatif du nombre de lymphocytes entre le début de l'étude et les semaines 8, 12 ou 24, mais le nombre de lymphocytes T CD3+CD49d+ était statistiquement plus élevé à la semaine 28 qu'à la semaine 24, quatre semaines après la dernière dose (changement moyen de $0,40 \times 10^9/L$, IC à 95 % 0,05, 0,74 ; $p = 0,030$). La force musculaire fonctionnelle, mesurée par les tests PUL2.0, EK2 et Myoset pour la préhension et le pincement, et la fraction de graisse des muscles de l'avant-bras mesurée par IRM sont restées stables tout au long de la période d'essai. Conclusion : **L'ATL1102, un nouveau médicament antisens en cours de développement pour le traitement de l'inflammation qui exacerbe les lésions des fibres musculaires dans la DMD, semble être sûr et bien toléré chez les garçons non ambulants atteints de DMD.** La stabilisation apparente observée sur de multiples paramètres de progression de la maladie musculaire évalués pendant la durée de l'étude justifie la poursuite du développement de l'ATL1102 pour le traitement de la DMD.

Il est présenté ici que [la chloroquine diminue la fibrose cardiaque et améliore la fonction cardiaque dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Comme l'a montré l'immunohistochimie LC3, un petit nombre d'autophagosomes a été détecté dans les cardiomyocytes des souris mdx et des souris témoins de type sauvage (WT). Le nombre d'autophagosomes a été significativement augmenté par un stress cardiaque induit par l'isoprotérénol pendant 4 semaines dans les cardiomyocytes des souris mdx mais pas dans ceux des souris WT. Simultanément, l'isoprotérénol a augmenté la fibrose des cardiomyocytes chez les souris mdx mais pas chez les souris WT. **L'administration de chloroquine a significativement diminué la fibrose des cardiomyocytes chez les souris mdx, même après un traitement à l'isoprotérénol.** La taille et la fonction du ventricule gauche ont été évaluées par échocardiographie. La contraction du ventricule gauche a diminué chez les souris mdx après un traitement à l'isoprotérénol par rapport aux souris témoins, ce qui a été atténué par l'administration de chloroquine. Conclusions : L'insuffisance cardiaque chez les patients DMD peut être traitée par la chloroquine, et le mécanisme implique probablement les effets anti-inflammatoires de la chloroquine.

Cet article présente [une caractérisation de CD90/Thy-1 en tant que signature moléculaire cruciale pour la différenciation myogénique dans les cellules humaines dérivées de l'urine grâce au séquençage de l'ARN d'une seule cellule](#). Les cellules humaines dérivées de l'urine (UDC) sont des cellules cultivées primaires provenant des voies urinaires supérieures et sont connues pour être multipotentes. Il a été précédemment développé des UDC transduites par MYOD1 (MYOD1-UDC) comme modèle récapitulant la pathogenèse de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) causée par un manque de dystrophine. Les MYOD1-UDC permettent également d'évaluer l'efficacité du saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens. Cependant, malgré l'introduction de MYOD1, certains MYOD1-UDC n'ont pas réussi à former des myotubes, probablement en raison de l'hétérogénéité des UDC. Ici, **il est effectué des analyses de séquençage de l'ARN d'une seule cellule et révélé que CD90/Thy-1 était fortement exprimé dans une sous-population limitée d'UDC ayant un pouvoir myogénique élevé.** En outre, les CD90-positifs MYOD1-UDC, mais pas les CD90-négatifs, peuvent former des myotubes exprimant des niveaux élevés de chaîne lourde de myosine et de dystrophine. Notamment, la surexpression de CD90 dans les MYOD1-UDCs CD90-négatives n'a pas favorisé la différenciation myogénique, tandis que la suppression de CD90 dans les UDCs. CD90-positives a entraîné une diminution de la formation de myotubes et de

l'expression de la chaîne lourde de la myosine. CD90 peut donc contribuer à la fusion des MYOD1-UDC à noyau unique en myotubes, mais n'est pas crucial pour promouvoir l'expression des facteurs de régulation musculaire tardive. Enfin, nous avons confirmé que les MYOD1-UDC positives à CD90 provenant de patients atteints de DMD constituaient un outil précieux pour obtenir une évaluation stable et hautement reproductible du saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens.

Il est rapporté dans ce travail [une identification et une caractérisation de la protéine spécifique du testicule dérivée du locus de la dystrophine](#) : un gène spécifique du testicule dans la région intronique du gène de la dystrophine du rat. Le chromosome X des mammifères présente un enrichissement en gènes associés au développement des cellules germinales. Il a été précédemment généré un modèle de dystrophie musculaire de Becker (DMB) chez le rat, caractérisé par une mutation in-frame du gène de la dystrophine, situé sur le chromosome X et responsable du codage d'une protéine cruciale pour l'intégrité musculaire. Les rats mâles atteints de BMD sont stériles en raison de l'absence de spermatides normales dans l'épididyme. Dans les tubules séminifères des rats BMD, les spermatides allongées présentaient une morphologie anormale. **Pour élucider la cause de l'infertilité, il fut identifié un gène putatif contenant un cadre de lecture ouvert situé dans la région intronique entre les exons 6 et 7 du gène de la dystrophine, spécifiquement supprimé chez les rats mâles atteints de BMD.** Ce gène identifié, ainsi que sa protéine codée, ont fait l'objet d'une détection spécifique dans les testicules, exclusivement localisés dans les spermatides rondes à allongées au cours de la spermiogenèse. Par conséquent, on a désigné la protéine codée comme étant la protéine spécifique du testicule dérivée du locus de la dystrophine (DTSP). Étant donné l'absence de DTSP dans les testicules des rats BMD, nous avons émis l'hypothèse que la perte de DTSP contribuait à l'infertilité observée chez les rats BMD mâles.

L'analyse ci-dessous présente [l'évolution du rôle du Viltolarsen dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'espérance de vie médiane à la naissance est d'environ 30 ans en raison de la progression rapide et sévère de la maladie. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la DMD et la norme de soins consiste principalement en une thérapie palliative et des glucocorticoïdes pour atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie. Les progrès récents de la technologie des oligonucléotides antisens phosphorodiamidate morpholino (PMO) se sont révélés optimistes en offrant une thérapie de fond plutôt qu'un traitement palliatif en corrigeant l'anomalie génétique primaire de la DMD par le saut d'exon. Cependant, en raison de la grande variance des mutations du gène de la dystrophine à l'origine de la DMD, il est difficile d'adapter une thérapie efficace à la plupart des patients. Le Viltolarsen est efficace chez 8 % des patients et saute avec précision l'exon 53, rétablissant le cadre de lecture et produisant une forme fonctionnelle de dystrophine ainsi qu'un phénotype de maladie moins sévère. Les résultats des essais précliniques et cliniques récemment achevés

montrent une augmentation significative de l'expression de la protéine dystrophine, l'absence d'effets indésirables graves et la stabilisation de la fonction motrice. **En résumé, le viltolarsen a donné de l'espoir à ceux qui s'efforcent d'offrir aux patients une option thérapeutique sûre et viable pour la prise en charge de la DMD.** Cette revue présente une vue d'ensemble de la présentation, de la physiopathologie, de la génétique et des directives de traitement actuelles de la DMD, du profil pharmacologique du viltolarsen, ainsi qu'un résumé de la sécurité et de l'efficacité avec des aperçus supplémentaires sur la base de données d'essais cliniques récents

On trouve ici une analyse sur [le projet de lignes directrices à l'intention de l'industrie Dystrophie musculaire de Duchenne](#), dystrophie musculaire de Becker et dystrophinopathies apparentées - Mise au point de traitements potentiels pour l'ensemble du spectre de la maladie. Résultats : Les orientations permettent de mieux comprendre la DMD et ses variantes, en mettant l'accent sur l'engagement des patients, les critères de diagnostic, l'histoire naturelle, les biomarqueurs et les essais cliniques. **Elles soulignent le développement de médicaments axés sur le patient, l'importance de la dystrophine en tant que biomarqueur et le rôle essentiel de l'imagerie par résonance magnétique dans l'évaluation de la progression de la maladie.** En outre, les lignes directrices abordent l'importance de la cardiomyopathie dans la DMD et le domaine en plein essor de la thérapie génique. Conclusions : La mise à jour des lignes directrices offre une compréhension globale de la DMD, en mettant l'accent sur les approches centrées sur le patient, les modèles d'essais innovants et l'importance des biomarqueurs. L'accent mis sur la cardiomyopathie et la thérapie génique témoigne de l'évolution de la recherche sur la DMD. Il s'agit d'une feuille de route cruciale pour les promoteurs, qui pourrait déboucher sur de meilleurs traitements de la DMD.

Cette étude informe sur [l'haplotype IAAM LTBP4 est protecteur contre la cardiomyopathie déficiente en dystrophine. Méthodes et résultats](#) : Il est recueilli rétrospectivement 3138 mesures échocardiographiques de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FE), de la fraction de raccourcissement (SF) et du volume de fin de diastole (EDV) chez 819 participants atteints de DMD, 541 provenant d'une cohorte multicentrique italienne et 278 de la Cooperative International Neuromuscular Group Duchenne Natural History Study (CINRG-DNHS). En utilisant des modèles d'équation d'estimation généralisée (GEE), il est estimé le taux annuel de diminution de la FE (-0,80 %) et de la FS (-0,41 %), tandis que l'augmentation du VDE n'était pas significativement associée à l'âge. En utilisant un modèle multivarié d'équation d'estimation généralisée (GEE), il est observé que les mutations préservant l'expression de l'isoforme C-terminal Dp71 de la dystrophine étaient corrélées à une diminution du VDE (-11,01 ml/m², p = 0,03), tandis que celles de dp116 étaient corrélées à une diminution de la FE (-4,14%, p = <0,001). Le génotype rs10880 du gène LTBP4, dont il a déjà été démontré qu'il prolongeait la déambulation, était également associé à une augmentation de la FE et à une diminution du VDE (+3,29 %, p = 0,002, et -10,62 ml/m², p = 0,008) dans un modèle récessif. Conclusions : **Il est présenté quantitativement la progression de la dysfonction systolique dans la DMD, confirmons l'effet de l'expression de l'isoforme distale de la dystrophine sur le cœur déficient en dystrophine et identifions un effet important du génotype LTBP4 sur la DCM dans la DMD.**

Cet article porte [sur l'impact du miR-155-5p sur la différenciation des myotubes](#) : Elucider les cibles moléculaires dans les troubles des muscles squelettiques. Les microARN sont de petites molécules régulatrices qui contrôlent l'expression des gènes. Une propriété émergente des miARN musculaires est la régulation coopérative des événements transcriptionnels et épitranscriptionnels contrôlant le phénotype musculaire. miR-155 a été associé à la dystrophie musculaire et à l'atrophie des cellules musculaires. Cependant, la fonction du miR-155 et ses cibles moléculaires dans les dystrophies musculaires restent mal comprises. Grâce à des approches in silico et in vitro, nous identifions des profils transcriptionnels distincts induits par miR-155-5p dans les cellules musculaires. Les myotubes traités ont modifié l'expression de 359 gènes (166 régulés à la hausse et 193 à la baisse). **Il a été réanalysé les données transcriptomiques musculaires de patients déficients en dystrophine et détecté un chevauchement avec les profils d'expression génique dans les myotubes traités par miR-155.** Cette analyse indique que le miR-155 régule un ensemble de transcrits, dont Aldh1l, Nek2, Bub1b, Ramp3, Slc16a4, Plce1, Dync1i1 et Nr1h3. L'analyse d'enrichissement montre que 20 cibles sont impliquées dans le métabolisme, la régulation du cycle cellulaire, la maintenance des cellules musculaires et le système immunitaire. De plus, la cytométrie numérique a confirmé une augmentation significative des macrophages M2, indiquant les effets du miR-155 sur la réponse immunitaire dans les muscles dystrophiques. Il est mis en évidence une critique de l'effet de miR-155 sur les muscles dystrophiques.

Dans ce travail on trouve [une association d'un nouveau variant génétique non sens de la dystrophine \(DMD\) chez un chat atteint de dystrophie musculaire liée au chromosome X et d'une évolution clinique bénigne.](#) La dystrophie musculaire liée à l'X chez le chat (FXMD) est une maladie peu courante, avec peu de rapports décrivant ses variantes génétiques pathogènes. Un chat domestique à poil court mâle castré de 9 ans a été présenté avec un gonflement musculaire persistant et des difficultés respiratoires depuis l'âge de 3 ans. L'activité sérique de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate transaminase et de la créatine kinase était anormalement élevée. Les examens physiques et neurologiques ont révélé un gonflement musculaire au niveau du cou et du membre proximal, une démarche lente et des difficultés respiratoires occasionnelles. L'électromyogramme a révélé des décharges pseudomyotoniques et des décharges répétitives complexes avec un son de "bombardier de plongée". L'histopathologie a révélé une nécrose musculaire et une régénération. Le séquençage du génome entier a permis d'identifier une nouvelle et unique variante génétique hémizygote non sens, c.8333G > A dans la dystrophine (DMD), causant potentiellement un codon de terminaison prématuré (p.Trp2778Ter). **Sur la base d'une combinaison de résultats cliniques et histologiques et de la présence de la variante génétique non-sens de la DMD, ce cas a été considéré comme un cas de FXMD,** qui présentait des signes cliniques légers et une survie à long terme, même si la caractérisation immunohistochimique faisait défaut.

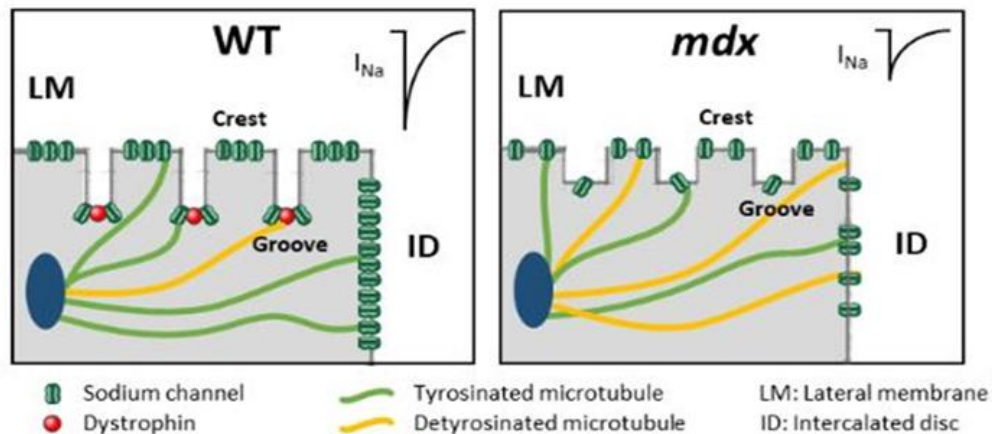
Il est indiqué dans cette analyse que [les inhibiteurs d'HDAC pouvaient être considérés comme traitement pharmacologique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **un parcours de découverte du laboratoire aux patients.** Des preuves antérieures que le ciblage de l'équilibre entre les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC), par l'exposition aux inhibiteurs d'HDAC (HDACis), pouvait améliorer la myogenèse squelettique, ont suscité l'intérêt d'utiliser les HDACis pour promouvoir la régénération musculaire. L'identification ultérieure de l'activation constitutive des HDAC dans les muscles déficients en dystrophine, causée par un dérèglement de la signalisation du

monoxyde d'azote (NO), a justifié les interventions thérapeutiques basées sur les HDACi pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). **Dans cette revue, il est présenté les preuves moléculaires, précliniques et cliniques de l'efficacité des HDACi pour contrer la progression de la maladie en ciblant les réseaux pathogènes d'expression génique dans de multiples types de cellules musculaires résidentes chez les patients atteints de DMD.** Étant donné que le givinostat ouvre la voie aux interventions basées sur les HDACi dans la DMD, les HDACi de nouvelle génération présentant des profils thérapeutiques et une efficacité optimisés pourraient également être explorés en vue de combinaisons synergiques avec d'autres stratégies thérapeutiques

Cette étude présente [la continuité des soins avec l'ataluren chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne avec des mutations non-sens après la perte de l'ambulation](#). Expérience personnelle. Les stratégies thérapeutiques comprennent les corticostéroïdes ou la plus récente thérapie génique/lecture du codon stop. L'ataluren (Translarna®) est un médicament oral qui favorise la lecture des codons stop prématurés causés par une mutation non-sens (nm) afin de produire une dystrophine pleine longueur. Il a été autorisé par l'EMA en 2014 pour les patients ambulatoires atteints de nmDMD âgés de ≥ 5 ans. Notre objectif est de rapporter des données sur l'utilisation à long terme de l'ataluren chez des patients italiens atteints de nmDMD, en mettant l'accent sur la continuité du traitement après la perte d'ambulation (LoA). Quatre patients atteints de DMD, âgés de 16 à 24 ans, qui ont perdu leur mobilité entre 12 et 14 ans, ont continué à prendre de l'ataluren après la perte d'autonomie. Le patient le plus âgé, 24 ans, fait encore quelques pas. **Même chez les patients présentant un déclin moteur, les performances au PUL-test sont stables et la fonction respiratoire satisfaisante chez tous ; deux patients ont développé une cardiomyopathie sévère, stable chez l'un d'entre eux.** La continuité thérapeutique avec l'ataluren devrait être proposée à tous les patients nmDMD après la LoA, étant donné son profil favorable de sécurité et d'efficacité. Toutefois, il est recommandé de poursuivre les recherches afin d'identifier d'autres résultats et objectifs thérapeutiques cliniquement significatifs après la LoA.

Ce travail porte sur un examen complet de la jonction muscle-tendon : [Structure, fonction, lésions et réparation](#). La jonction muscle-tendon (JTM) est une interface tissulaire très spécifique où le fascia du muscle croise la matrice extracellulaire du tendon. **La jonction muscle-tendon fonctionne comme une structure particulière facilitant la transmission de la force des fibres musculaires contractives au système squelettique, permettant ainsi le mouvement.** Étant donné que l'articulation temporo-mandibulaire est continuellement exposée à des forces mécaniques constantes au cours de l'activité physique, elle est susceptible de subir des lésions. Les ruptures de l'articulation temporo-mandibulaire s'accompagnent souvent de lésions des tissus tendineux et musculaires. Dans cette revue, il est tenté de fournir une définition précise de l'articulation temporo-mandibulaire, de décrire en détail sa structure subtile et d'introduire des approches thérapeutiques liées à l'ingénierie tissulaire de l'articulation temporo-mandibulaire. Il est espéré que notre illustration détaillée de la MTJ et notre résumé des réalisations représentatives de la recherche aideront les chercheurs à mieux comprendre la MTJ et inspireront de nouvelles idées et des percées pour la recherche future.

Distribution subcellulaire de Nav1.5 dans des conditions physiopathologiques.



Selon Nasilli G, Et al., Cardiovasc Res. 2024 Feb 23: sous presse

Il est indiqué dans ce travail [une diminution de la détyrosination des microtubules module la distribution subcellulaire de Nav1.5 et rétablit le courant sodique dans les cardiomyocytes mdx](#). L'atténuation de la détyrosination des MT dans les CM mdx a rétabli l' I_{Na} et amélioré la localisation de Nav1.5 au niveau de la crête LM et de l'ID. Ainsi, la densité réduite de l' I_{Na} dans les cellules entières, caractéristique des CM mdx, n'est pas seulement la conséquence de l'absence de dystrophine dans les sillons LM, mais est également due à une réduction de Nav1.5 au niveau de la crête LM et de l'ID, secondaire à une augmentation de la détyrosination des MT de base. Dans l'ensemble, **ces résultats identifient la détyrosination des MT comme une cible thérapeutique potentielle pour moduler l' I_{Na} et la distribution subcellulaire de Nav1.5 dans des conditions physiopathologiques.** Une illustration résume la situation

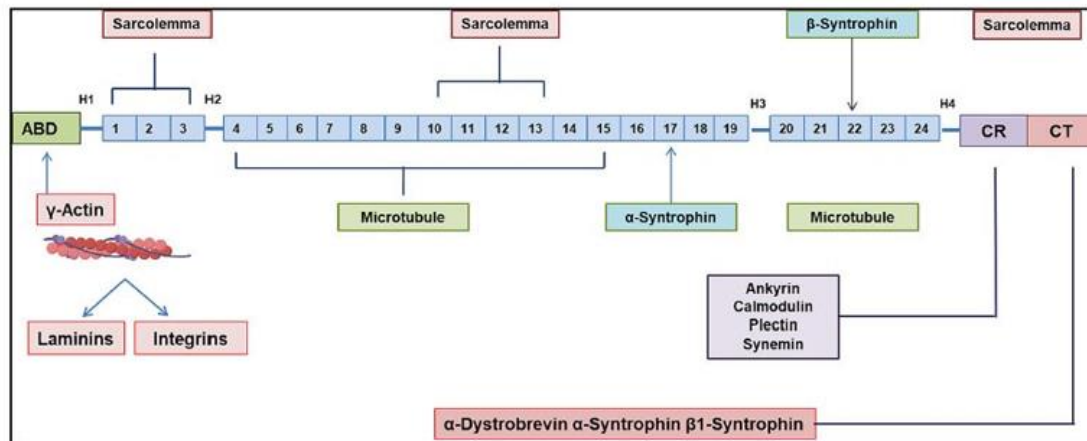
Avec cet article on obtient une [information récente sur le saut d'exon à médiation cellulaire normalise l'expression de la dystrophine et la fonction musculaire dans un nouveau modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La thérapie cellulaire pour la dystrophie musculaire a connu un succès limité, principalement en raison de la faible prise de greffe des cellules du donneur, en particulier dans les muscles fibrotiques à un stade avancé de la maladie. Il a été mis au point un système de saut d'exon à médiation cellulaire qui exploite la nature multinucléée des myofibres pour obtenir une correction croisée des noyaux dystrophiques résidents par le petit ARN nucléaire U7 conçu pour sauter l'exon 51 du gène de la dystrophine. **Il est alors observé que la co-culture de cellules myogéniques DMD humaines génétiquement corrigées (mais pas de cellules WT) avec leurs homologues dystrophiques dans un rapport de 1:10 ou 1:30 conduit à une production de dystrophine à un niveau plusieurs fois supérieur à celui prédit par une simple dilution.** Ceci est dû à la diffusion du snRNA U7 dans les noyaux résidents dystrophiques voisins. Lorsqu'elles sont

transplantées dans des souris NSG-mdx-Δ51 portant une mutation de l'exon 51, les cellules myogéniques humaines génétiquement corrigées produisent de la dystrophine à un niveau beaucoup plus élevé que les cellules WT, bien dans la fourchette thérapeutique, et conduisent à une récupération de la force même avec un taux de greffe de seulement 3 à 5 %. Ce niveau de production de dystrophine est une étape importante vers l'efficacité clinique de la thérapie cellulaire.

Cette analyse porte sur [la distribution et aspect de la myosine, de la dystrophine et du collagène IV dans le tissu musculaire extraoculaire affecté par le strabisme par rapport au tissu de contrôle](#). Dans le muscle extraoculaire affecté par le strabisme, l'analyse morphologique a mis en évidence des fibres musculaires de taille différente. Des fibres musculaires immatures et une quantité accrue de tissu conjonctif ont également été observées. De fortes corrélations positives ont été identifiées entre la myosine et le collagène IV et entre la dystrophine et le collagène IV. Conclusions : **La présence de fibres musculaires nouvellement formées, l'augmentation du tissu conjonctif et les diamètres variables des fibres musculaires striées squelettiques indiquent la diminution de la qualité des muscles extraoculaires dans les cas de strabisme.** La dystrophie musculaire du strabisme se caractérise par des niveaux réduits de myosine et de dystrophine et par une quasi-absence de collagène IV dans les fibres musculaires striées squelettiques affectées par le strabisme. Une thérapie adjuvante visant à normaliser le métabolisme de ces muscles peut être appropriée parallèlement au traitement concomitant du strabisme.

Ce travail indique que [la protéine connue sous le sigle de fhl2b assure la protection des muscles extraoculaires dans les modèles de dystrophies musculaires chez le poisson zèbre et son expression ectopique améliore les muscles corporels affectés](#). Dans les dystrophies musculaires, les fibres musculaires perdent leur intégrité et meurent, entraînant des souffrances importantes et une mort prématurée. Il est frappant de constater que les muscles extraoculaires sont épargnés et fonctionnent bien malgré la progression de la maladie. Bien qu'il ait été démontré que les MOE diffèrent de la musculature corporelle, les mécanismes qui sous-tendent cette résistance inhérente aux dystrophies musculaires restent inconnus. Ici, une démonstration indique que d'importantes différences dans l'expression des gènes en réponse aux dystrophies musculaires entre les OME et les muscles du tronc chez le poisson zèbre grâce à un profilage transcriptomique. **Il est montré que la protéine LIM Fhl2 augmente en réponse à l'inactivation de la desmine, de la plectine et de l'obscure, des protéines du cytosquelette dont l'inactivation provoque différentes dystrophies musculaires, et qu'elle contribue à la protection des OME contre la maladie.** De plus, nous montrons que l'expression ectopique de fhl2b peut partiellement sauver le phénotype musculaire dans le modèle de dystrophie musculaire de Duchenne du poisson zèbre sapje, améliorant de manière significative leur survie. Par conséquent, Fhl2 est un agent protecteur et un gène cible candidat pour la thérapie des dystrophies musculaires.

Illustration des différents domaines de la protéine dystrophine et de leurs partenaires d'interaction.

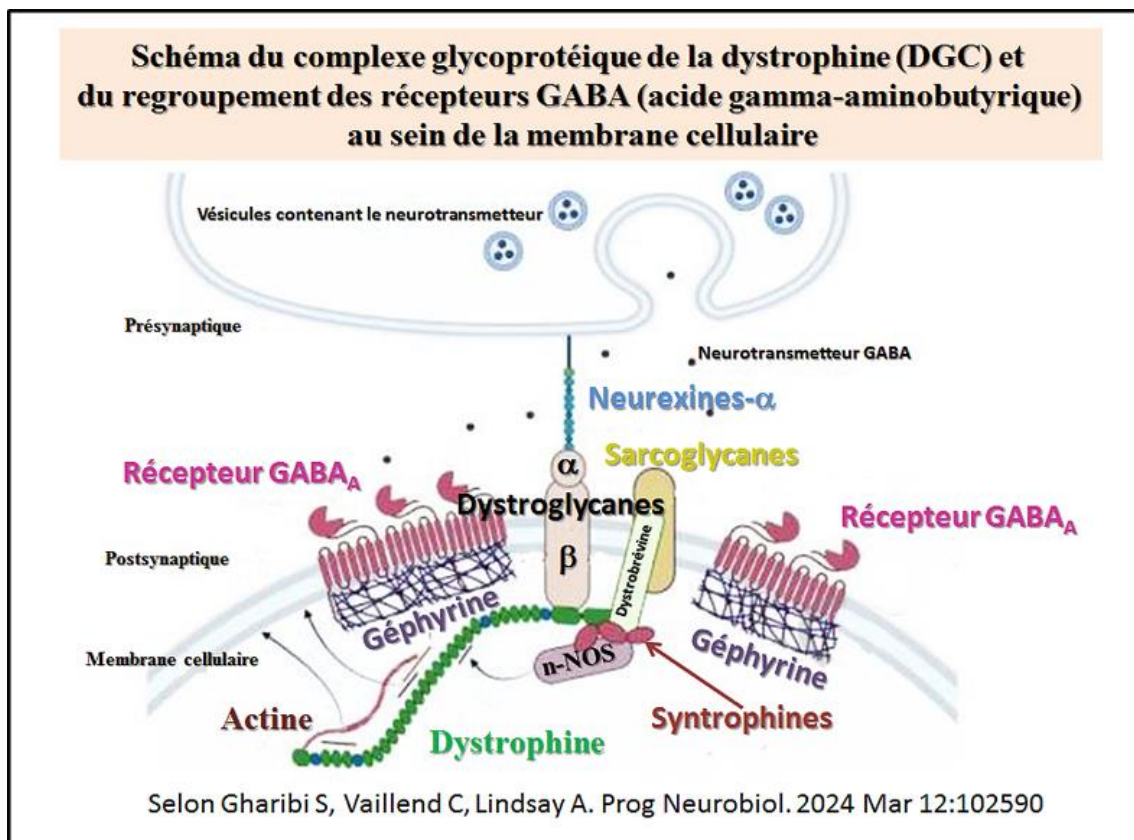


Selon Elasbali AM, et al., Int J Biol Macromol. 2024 Feb 29;264(Pt 1):130544.

On trouve ici une revue sur [les connaissances mécanistes sur la structure et la fonction de la protéine dystrophine dans la pathophysiologie et le ciblage thérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Parmi les différentes formes de dystrophie musculaire, la dystrophie musculaire est l'une des plus courantes et des plus lourdes de conséquences, affectant principalement les garçons. Cette maladie est due à des mutations du gène de la dystrophine, un acteur clé dans le maintien de la structure et de la fonction des fibres musculaires. **Le manuscrit explore les caractéristiques structurales de la protéine dystrophine et leurs rôles essentiels dans la DMD.** Il est présenté une analyse approfondie des approches thérapeutiques prometteuses ciblant la dystrophine et leurs implications pour la gestion thérapeutique de la DMD. Plusieurs thérapies visant à restaurer la protéine dystrophine ou à traiter la pathologie secondaire ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, et de nombreuses autres sont en cours de développement clinique. En particulier, de récentes avancées dans les approches génétiques ont démontré la possibilité de restaurer des formes de dystrophine partiellement fonctionnelles. Cette revue fournit également une vue d'ensemble de l'état des essais cliniques pour les principales approches thérapeutiques génétiques de la DMD. En outre, il y est résumé les approches thérapeutiques en cours et les mécanismes d'action avancés pour la restauration de la dystrophine, ainsi que les défis associés aux traitements de la DMD. Ci-dessus un portrait-robot de la dystrophine présente les principaux partenaires de la dystrophine et leur cible sur sa structure.

Avec ce travail figure [une interprétation clinique et génétique des variants faux sens incertains de la dystrophie musculaire de Duchenne : preuves à partir d'études de l'ARNm et des protéines](#). Trois des neuf patients présentaient un phénotype de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et les six autres patients avaient un diagnostic présumé de dystrophie musculaire de Becker (BMD) ou de sarcoglycanopathie sur la base de leurs caractéristiques cliniques et pathologiques. **Les tests génétiques de routine n'ont détecté chez eux que 9**

variants faux sens prédits pour la DMD, dont 6 étaient nouveaux et interprétés comme ayant une signification incertaine. Les études de l'ARNm des gènes de la sarcoglycane dérivé du muscle n'ont révélé aucun transcrit aberrant. Les études de l'ARNm de la dystrophine ont confirmé que 3 variants faux sens prédits de la DMD (c.2380G > C, c.4977C > G et c.5444A > G) étaient en fait des variants d'épissage et de décalage du cadre de lecture dus à un épissage aberrant. Les 9 variants DMD ont été réinterprétés comme pathogènes ou probablement pathogènes sur la base d'études de l'ARNm et des protéines. Par conséquent, 3 patients présentant des variants d'épissage de la DMD et 6 patients présentant des variants faux-sens confirmés de la DMD ont été diagnostiqués comme atteints de DMD et de BMD, respectivement. Conclusion : Cette étude souligne l'importance de la biopsie musculaire et de l'épissage aberrant pour l'interprétation clinique et génétique des variants faux-sens incertains de la DMD.



Cette étude fournit [une revue sur la réponse de peur non conditionnée chez les vertébrés déficients en dystrophine](#). Les modèles animaux de DMD déficients en dystrophine présentent une réactivité accrue au stress qui se manifeste par des périodes d'immobilité prolongées. Lorsque la menace est répétitive ou grave, les phénotypes de la dystrophinopathie peuvent être exacerbés et même provoquer une mort subite. **Il est donc évident qu'une sensibilité accrue aux stimuli stressants ou menaçants chez les vertébrés déficients en dystrophine est une cause légitime d'inquiétude pour les patients atteints de DMD, qui pourrait avoir un impact sur la neurocognition et la physiopathologie.** Cette revue examine notre compréhension actuelle des mécanismes et des conséquences de la réaction de peur hypersensible dans les modèles précliniques de DMD et les défis potentiels auxquels est confrontée la transposition clinique. Voir dans la figure 3, une représentation schématisée du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC) et du regroupement des récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) dans les neurones.

Il apparaît avec ce travail [que la trilobatine contribue à l'amélioration de la myopathie dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le flavonoïde trilobatine (TLB) présente un potentiel antioxydant et anti-inflammatoire. Son profil de sécurité élevé et son action efficace en font une thérapie puissante pour le processus de myonécrose musculaire dystrophique. Il a donc été recherché à étudier l'action du TLB sur les lésions dans un modèle de DMD, la souris mdx. Des animaux mâles âgés de huit semaines ont été traités avec 160 mg/kg/jour de trilobatine pendant 8 semaines. Les animaux témoins ont été traités avec une solution saline. Après le traitement, la force musculaire, les taux sériques de créatine kinase (CK), l'histopathologie (myofibres nécrotiques, fibres régénérées/noyaux centraux, diamètre de Feret et zone inflammatoire) et les taux de catalase et de NF- κ B (western blotting) des muscles quadriceps (QUA), du diaphragme (DIA) et du tibialis anterior (TA) ont été mesurés. La TLB a permis d'augmenter significativement la force musculaire et de réduire les niveaux sériques de CK chez les animaux dystrophiques. **Le QUA des souris mdx a montré une réduction de la catalase et du nombre de fibres avec un noyau centralisé après le traitement au TLB.** Dans le DIA des animaux dystrophiques, le TLB a réduit les myofibres nécrotiques, la zone inflammatoire et le NF- κ B et a augmenté le nombre de fibres régénérées et le diamètre total des fibres. Dans l'AT, le TLB a augmenté le nombre de fibres régénérées et réduit les niveaux de catalase chez ces animaux. Il est conclu que dans le modèle expérimental mdx, le traitement par le TLB est bénéfique pour le traitement de la DMD.

Cette étude [montre le variant de novo p.Asp3368Gly du gène de la dystrophine comme étant associé à une cardiomyopathie dilatée liée à l'X et à une myopathie squelettique](#) : **Caractéristiques cliniques et analyse in silico.** Étudier les bases moléculaires de la cardiomyopathie dilatée liée à l'X chez une femme de 37 ans. Des examens cliniques et génétiques ont été effectués. Les tests génétiques ont été réalisés par séquençage de l'exome entier (WES) à l'aide de la plateforme Illumina. Selon le protocole standard, une variante trouvée par WES a été confirmée chez tous les membres disponibles de la famille par reséquençage Sanger capillaire bidirectionnel. L'effet de la variante a été étudié en utilisant une prédiction in silico de la pathogénicité. Le cas index était une femme de 37 ans chez qui on a diagnostiqué une CMD à l'âge de 33 ans. Une transversion A>G hétérozygote germinale au nucléotide 10103 du gène DMD, conduisant à une substitution acide aspartique-glycine à l'acide aminé 3368 de la protéine DMD (c.10103A>G p.Asp3368Gly), a été identifiée et confirmée par séquençage Sanger basé sur la PCR de l'exon 70. La prédiction in silico suggère que cette variante pourrait avoir un impact délétère sur la structure et la fonctionnalité de la protéine (CADD = 30). L'analyse génétique a été étendue aux parents au premier degré de la probante (mère, père et sœur) et, en raison de l'absence du variant chez les deux parents, la substitution p.Asp3368Gly a été considérée comme survenant de novo. Ensuite, l'analyse de séquençage direct de son fils de 8 ans a permis d'identifier qu'il était hémizygote pour la même variante. **Le jeune patient ne présentait aucun signe ou symptôme attribuable à la CMD, mais il a signalé une asthénie et a présenté une hypertrophie bilatérale des mollets à l'examen clinique.** Les tests de laboratoire ont révélé des niveaux élevés de créatinine kinase (valeur maximale de 19 000 UI/L). Nous rapportons une présentation précoce de cardiomyopathie dilatée chez une femme de 33 ans due à une variante pathogène de novo du gène de la dystrophine (DMD) (p.Asp3368Gly). L'identification génétique de cette variante a permis un diagnostic précoce d'une maladie des muscles squelettiques chez son fils.

Cette analyse présente [une amélioration de la fonction du muscle diaphragme après transplantation de cellules satellites chez des souris dystrophiques.](#) Le muscle diaphragme est essentiel à la respiration et ses dysfonctionnements peuvent être fatals. De nombreux troubles affectent le diaphragme, notamment les dystrophies musculaires. Malgré l'importance clinique

du ciblage du diaphragme, peu d'études ont évalué la fonction du diaphragme à la suite d'un traitement expérimental donné, la plupart d'entre elles portant sur des médicaments anti-inflammatoires ou sur la thérapie génique. Les approches thérapeutiques basées sur les cellules ont réussi à promouvoir la régénération musculaire dans plusieurs modèles murins de dystrophie musculaire, mais elles se sont principalement concentrées sur les muscles des membres. **Il est montré ici que la transplantation de seulement 5 000 cellules satellites directement dans le diaphragme entraîne une greffe cohérente et robuste de myofibres chez des souris dystrophiques mutantes pour la dystrophine et la protéine apparentée à la fukutine.** Les cellules transplantées alimentent également le réservoir de cellules souches, comme le montre la présence de cellules satellites dérivées du donneur. Les mesures de force ont montré une augmentation de la force du diaphragme dans les muscles greffés. Ces résultats démontrent la faisabilité de la transplantation de cellules pour cibler le diaphragme malade et améliorer sa contractilité.

Cette étude porte sur [la Gestion de certains événements indésirables après la thérapie génique Delandistrogène Moxeparavec pour les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les membres du groupe ont convenu que le choix des évaluations de base devrait être éclairé par les indications cliniques individuelles, le jugement du prestataire de soins et les informations de prescription. Le dosage des corticostéroïdes pour le traitement des ETR devrait être optimisé en tenant compte du risque individuel par rapport au bénéfice pour chaque indication. Dans tous les cas impliquant des patients avec un TRAE confirmé, des consultations avec les spécialistes appropriés ont été suggérées. Conclusions : Le panel Delphi a établi des considérations consensuelles pour l'évaluation et la prise en charge des effets indésirables potentiels chez les patients recevant du délandistrogène moxeparavec, y compris les vomissements, les lésions hépatiques aiguës, la myocardite et la myosite à médiation immunitaire.

Cet article étudie [les Mitochondries et espèces réactives de l'oxygène](#) : La balance des pouvoirs thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne. **L'absence de dystrophine fonctionnelle chez les patients atteints de DMD réduit la rigidité du sarcolemme et augmente les dommages liés à la contraction, déclenchant une cascade d'événements conduisant à la dégénérescence des cellules musculaires, à l'inflammation chronique et au dépôt de tissu fibrotique et adipeux.** Les efforts déployés au cours de la dernière décennie ont abouti à l'approbation clinique de nouveaux médicaments pour la DMD qui visent à restaurer la fonction de la dystrophine. Cependant, il est souhaitable de disposer de thérapies combinées capables de restaurer l'expression de la dystrophine et de cibler la myriade d'événements cellulaires altérés dans les muscles dystrophiques. Les muscles sont de grands consommateurs d'énergie, sensibles aux défauts mitochondriaux. Les mitochondries génèrent une source importante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et sont, à leur tour, sensibles à un bon équilibre redox. Chez les patients atteints de DMD et dans les modèles animaux, il existe des preuves irréfutables que les déficiences mitochondriales jouent un rôle clé dans l'échec de l'homéostasie énergétique. Il est alors souligné ici les principaux aspects du dysfonctionnement mitochondrial et du stress oxydatif dans la DMD et discuté des récentes découvertes liées aux molécules ciblant les mitochondries et le stress oxydatif en tant qu'approche thérapeutique. À cet égard, le double ciblage des mitochondries et de l'homéostasie redox apparaît comme une option clinique potentielle dans la DMD.

Ce travail indique [Le paysage complexe des mutations DMD : vers une médecine personnalisée](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique grave caractérisée par une dégénérescence musculaire progressive, avec des complications respiratoires et cardiaques, causée par des mutations du gène DMD, codant pour la protéine dystrophine. **Les différentes mutations du gène DMD entraînent des phénotypes et une gravité de la maladie différents. Il est essentiel de comprendre les corrélations génotype/phénotype pour optimiser les soins cliniques, car des thérapies spécifiques aux mutations et des approches thérapeutiques innovantes deviennent disponibles.** Les gènes modificateurs de la maladie, des variants trans-actifs qui influencent la gravité de la maladie et l'expressivité phénotypique, peuvent moduler la réponse au traitement et devenir de nouvelles cibles thérapeutiques. La découverte d'un plus grand nombre de gènes modificateurs de la maladie par le biais d'études approfondies de cartographie génomique offre la possibilité d'affiner les évaluations pronostiques pour les personnes atteintes de DMD. Cette revue donne un aperçu des corrélations génotype/phénotype et de l'influence des gènes modificateurs dans la DMD.

On trouve ici des informations sur [les Effets du temps de la journée sur la contractilité musculaire ex vivo après une ablation à court terme des cellules satellites](#). Le couple isométrique musculaire fluctue en fonction de l'heure du jour et cette variation est due à l'influence des gènes de l'horloge moléculaire circadienne. Les cellules satellites (CS), la population de cellules souches musculaires, expriment également des gènes de l'horloge moléculaire et plusieurs gènes liés à la contractilité oscillent selon un schéma diurne. Actuellement, il existe peu de preuves de la relation entre les CS et la contractilité, bien que l'ablation à long terme des CS altère la fonction contractile du muscle. On ne sait pas s'il existe des altérations aiguës de la contractilité à la suite de l'ablation des CS et en fonction du moment de la journée. Il est alors recherché à savoir si l'ablation à court terme des CS affectait la fonction contractile à deux moments de la journée, et si de telles altérations conduisaient à des degrés différents de lésions induites par la contraction excentrique. En utilisant un modèle de souris établi pour épuiser les CS, Il fut caractérisé l'expression des gènes de l'horloge musculaire et la contractilité ex vivo à deux moments de la journée (matin 0700 h et après-midi, 1500 h). Les animaux « SC+ du matin » ont montré des réductions de ~25-30% des forces spécifiques téaniques/eccentriques et, après une blessure excentrique, ont montré ~30% moins de perte de force et ~50% moins de fibres dystrophinégatives par rapport aux homologues SC- ; aucune différence n'a été notée entre les groupes de l'après-midi (SC+ du matin : $-5.63 \pm 0,61$, matin-SC- : $-7,93 \pm 0,61$; N/cm² ; $p < 0,05$) (matin-SC+ : $32 \pm 2,1$, matin-SC- : $64 \pm 10,2$; fibres dystrophinégatives ; $p < 0,05$). Comme la cinétique du Ca⁺⁺ sous-tend la production de force, nous avons également évalué la force de contraction induite par la caféine comme marqueur indirect de la disponibilité du Ca⁺⁺, et nous avons trouvé des réductions de force similaires chez les souris « SC+ du matin » par rapport aux souris SC-. La conclusion est que la production de force est réduite en présence de « SC du matin » mais pas de l'après-midi, ce qui suggère que les SC peuvent avoir une influence sur la fonction contractile en fonction du moment de la journée.

Une analyse [informe sur un traitement par ataluren chez quatre porteurs symptomatiques de la maladie de Duchenne](#). Une étude pilote. Les femmes porteuses de mutations du gène de la dystrophine ne sont généralement pas affectées car l'allèle X sauvage peut produire une quantité suffisante de la protéine dystrophine. Cependant, environ 8 à 10 % d'entre elles peuvent présenter des symptômes musculaires et 50 % de celles qui ont plus de 40 ans développent une cardiomyopathie. La présence de symptômes définit l'individu comme un "porteur symptomatique ou manifeste". Bien qu'il n'existe pas de traitement efficace de la DMD, des thérapies sont disponibles pour ralentir le déclin de la force musculaire et retarder l'apparition et la progression des troubles cardiaques et respiratoires. Il s'agit notamment de l'ataluren pour les patients présentant des mutations non-sens et des thérapies par oligonucléotides antisens pour les patients présentant des délétions spécifiques. **Les femmes porteuses de DMD symptomatiques ne sont pas incluses dans ces indications et peu de données documentent leur prise en charge, souvent laissée à la discrétion de chaque médecin, dans la littérature.** Dans cet article, nous rapportons les résultats cliniques et instrumentaux de quatre porteuses symptomatiques de DMD, âgées de 26 à 45 ans, qui ont été traitées par ataluren pendant 21 à 73 mois (moyenne 47,3), et évaluées annuellement pour la force musculaire et les fonctions respiratoire et cardiologique. Deux patients conservent une mobilité indépendante à l'âge de 33 et 45 ans, respectivement. Aucun d'entre eux n'a développé d'atteinte respiratoire ou de cardiomyopathie. Aucun effet indésirable clinique ni aucune anomalie pertinente dans les valeurs de laboratoire de routine n'ont été observés.

Ce nouveau travail [montre que la cortactine interagit avec l' \$\alpha\$ Dystrobrevin-1 et régule la morphologie de la jonction neuromusculaire murine](#). Les jonctions neuromusculaires transmettent des signaux du système nerveux aux muscles squelettiques, déclenchant leur contraction, et leur bonne organisation est essentielle pour la respiration et les mouvements volontaires. L' α Dystrobrevin-1 est un composant cytoplasmique du complexe dystrophine-glycoprotéine et a des fonctions essentielles dans la régulation de l'intégrité des fibres musculaires et des jonctions neuromusculaires. **Des études antérieures ont identifié que l' α -Dystrobrevin-1 joue un rôle dans l'organisation de la jonction neuromusculaire et que sa phosphorylation à l'extrémité C-terminale est nécessaire à ce processus.** Le crible protéomique a identifié plusieurs interacteurs putatifs de l' α Dystrobrevin-1 recrutés sur le site Y730 à l'état phosphorylé et non phosphorylé. Parmi les diverses protéines modulant l'actine, nous avons identifié la cortactine, régulateur du complexe Arp2/3. Il est alors montré que, tout comme l' α -Dystrobrevin-1, la cortactine est fortement enrichie au niveau de la machinerie postsynaptique neuromusculaire et il a été obtenu des résultats suggérant que ces deux protéines interagissent dans les homogénats cellulaires et au niveau des jonctions neuromusculaires. L'analyse de la morphologie synaptique chez les souris knock-out pour la cortactine a montré des anomalies dans le muscle soléaire à contraction lente et non dans le tibialis anterior à contraction rapide. Cependant, l'examen de la force musculaire n'a pas révélé de déficits apparents chez les animaux knock-out.

Cette analyse indique [l'existence des Modèles d'altération cérébrale chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une approche d'apprentissage automatique de l'imagerie par résonance magnétique. **L'expérience de classification établit une discrimination significative entre les deux populations (précision de 97,2 %) et les poids du modèle prospectif ont montré que la DMD affecte principalement l'intégrité microstructurale des faisceaux de fibres longues, en particulier dans les pédoncules cérébelleux (bilatéralement), dans le rayonnement thalamique postérieur**

(bilatéralement), dans le fornix et dans le lemniscus médian (bilatéralement). Il est également constaté une réduction de l'épaisseur corticale, principalement dans le cortex moteur, le cortex cingulaire, l'aire hippocampique et l'insula. Conclusions : Cette étude a permis d'identifier un petit ensemble d'altérations du SNC probablement associées au diagnostic de DMD.

Cette étude porte sur [le stress glycatif inhibe l'hypertrophie et altère l'intégrité de la membrane cellulaire dans le muscle squelettique de souris surchargé.](#) L'administration continue d'AGE a augmenté les niveaux d'AGE fluorescents, de Nε-(carboxyméthyl) lysine et d'hydroimidazolone-1 dérivé du méthylglyoxal dans le plasma et le muscle squelettique. Le poids du muscle plantaire, la surface transversale des fibres musculaires, le taux de synthèse des protéines et le nombre de myonucléi ont augmenté avec la surcharge fonctionnelle dans les deux groupes ; cependant, l'augmentation a été significativement réduite par le traitement aux AGE. Certains muscles des souris traitées aux AGE ont été détruits par la surcharge fonctionnelle. **Une analyse protéomique a été réalisée pour explorer les mécanismes de suppression de l'hypertrophie musculaire et de destruction des myofibres par les AGE. Lorsqu'une analyse en composantes principales a été réalisée sur 4659 données obtenues par analyse protéomique, il a été observé que le traitement par AGE n'affectait l'expression des protéines que dans les muscles fonctionnellement surchargés.** L'analyse d'enrichissement des 436 protéines extraites à l'aide de la méthode K-means a permis d'identifier un groupe de protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire. Conformément à cette découverte, il a été confirmé que les protéines du complexe dystrophine-glycoprotéine et les protéines liées à l'adhésion cellulaire augmentaient avec la surcharge fonctionnelle ; toutefois, ce phénomène a été atténué par le traitement aux AGE. En outre, le traitement des cellules musculaires C2C12 avec des AGE a inhibé leur capacité à adhérer et a augmenté la perméabilité de la membrane cellulaire. Conclusions : Cette étude indique que le stress glycatif peut être un nouveau facteur pathogène dans les dysfonctionnements des muscles squelettiques en provoquant la perte de l'intégrité membranaire et en empêchant la prise de masse musculaire.

Cette étude présente une [Approche pragmatique de la neuroréhabilitation pour améliorer la qualité de vie dans la dystrophie musculaire de Duchenne : Un rapport de cas.](#) La dégénérescence des muscles squelettiques est induite par une maladie génétique. Il s'agit d'une affection courante liée au chromosome X qui provoque une hypertrophie des mollets et une faiblesse musculaire proximale chez les enfants. Elle entraîne fréquemment une mortalité précoce, une immobilisation en fauteuil roulant et des retards dans le développement moteur. Les interventions de physiothérapie visent à optimiser les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des personnes atteintes de DMD. **Ce rapport de cas souligne l'efficacité de la physiothérapie dans la gestion de la progression de la DMD.** Cette étude présente un cas présentant des symptômes cliniques notables, soulignant l'urgence de traitements avancés pour lutter contre cette maladie débilitante. Des mesures de résultats telles que l'indice de masse corporelle, la spirométrie, le test musculaire manuel et l'échelle de qualité de vie de l'Organisation mondiale de la santé sont utilisées pour rendre compte des progrès réalisés par le patient. Le plan de traitement a été mis en œuvre pendant six semaines, cinq fois par semaine. Les stratégies de physiothérapie comprennent la gestion du régime alimentaire, les techniques d'étirement et d'attelle, et l'entraînement pulmonaire. Alors que les traitements actuels se concentrent sur la gestion des symptômes, les recherches en cours sont prometteuses pour le développement de thérapies plus efficaces afin d'améliorer les résultats et la qualité de vie des personnes affectées. Les soins multidisciplinaires, y compris la

rééducation neurophysiothérapeutique, jouent un rôle crucial dans la gestion des symptômes et des complications de la DMD, soulignant l'importance d'un soutien global pour les patients.

L'analyse suivante concerne [un variant non-sens de novo dans le gène DMD associé à une dystrophie musculaire déficiente en dystrophine liée à l'X chez un chat](#). Il est trouvé deux nouveaux variants à fort impact : une délétion de 1 pb dans felCat9 et un variant non-sens identique dans felCat9 et AnAms1.0. **La validation du génome entier et du séquençage Sanger a montré que la délétion dans felCat9 était un faux positif en raison d'un mauvais assemblage.** Parmi les 357 chats, le variant non-sens n'a été trouvé que chez le chat affecté, ce qui indique qu'il s'agit d'un variant de novo. Conclusion et importance clinique : Il est ici identifié un variant de novo chez le chat atteint et le génotypage par séquençage de nouvelle génération de l'ensemble du gène DMD s'est avéré nécessaire pour les chats atteints, car les parents du chat atteint n'avaient pas le variant à risque.

Cette étude démontre l'existence [d'une Implication de la chirurgie réfractive cornéenne dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) présente des effets systémiques caractéristiques, notamment une atrophie musculaire sévère, une cardiomyopathie et des manifestations oculaires. La réalisation de chirurgies réfractives de la cornée chez des patients atteints de DMD soulève des inquiétudes quant au positionnement du patient, au risque de cataracte et à d'autres comorbidités. **Les rapports publiés sur la kératectomie photoréfractive, les kératomileuses in situ assistées par laser et l'extraction de lenticules par petite incision manquent dans cette population.** Il est présenté ici le cas d'un patient évalué en vue d'une chirurgie réfractive cornéenne. Cet article traite également de la compréhension actuelle de la DMD, des manifestations oculaires connues et des facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation d'un patient en vue d'une éventuelle chirurgie corrective de la vision au laser.

Cet article rapporte un [Suivi clinique à long terme d'une famille atteinte de dystrophie musculaire de Becker associée à une importante délétion du gène DMD](#). Les patients atteints de la maladie de Duchenne présentent une faiblesse musculaire progressive, sont généralement dépendants d'un fauteuil roulant dès le début de l'adolescence et développent des complications respiratoires et cardiaques qui les conduisent à la mort vers l'âge de 20 ou 30 ans. **La dystrophie musculaire de Becker est également causée par des mutations du gène DMD, mais les symptômes sont moins graves et la progression est plus lente que pour la dystrophie de Duchenne.** L'article présente le cas d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Becker qui était encore ambulant à l'âge de 61 ans et dont le phénotype était plus léger que celui de la dystrophie musculaire de Duchenne, malgré l'absence de 46 % du gène DMD. Les membres de sa famille atteints présentaient des phénotypes et des évolutions cliniques tout aussi légers. Ces données ont permis de comprendre la criticité de diverses régions de la dystrophine et de développer des constructions de micro-dystrophine pour compenser l'absence de dystrophine fonctionnelle dans la maladie de Duchenne.

Avec ce travail il est question [du Dysfonctionnement moteur de l'intestin dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une revue. L'objectif de cette revue est d'offrir une perspective complète sur les connaissances actuelles concernant les manifestations gastro-intestinales dans la DMD, en mettant l'accent sur les preuves obtenues chez les patients atteints de DMD et les souris mdx. **Elle comprend une évaluation de la symptomatologie, des voies étiologiques et des approches correctives potentielles.** Ce document pourrait fournir des informations utiles sur les implications gastro-intestinales de la DMD qui pourraient servir d'orientation précieuse pour les futurs efforts de recherche dans ce domaine. Ce manuscrit souligne l'efficacité des souris mdx, un modèle animal de la DMD, dans l'élucidation des mécanismes et l'exploration des altérations pathologiques du tractus gastro-intestinal. Les conséquences gastro-intestinales évidentes chez les patients atteints de DMD et les modèles de souris mdx constituent un domaine d'intérêt important pour les chercheurs. L'exploration approfondie de ce domaine pourrait faciliter le développement d'approches thérapeutiques plus efficaces et améliorer le bien-être des personnes touchées par la maladie.

La présente étude concerne [La sécrétion métabolique différentielle entre les sarcomes à cellules fusiformes et les rhabdomyosarcomes dérivés de la souris mdx est à l'origine du développement du type de tumeur.](#) En revanche, le sarcome à cellules fusiformes (SCS) a rarement été rapporté chez les patients ou les souris mdx. Dans cette étude, il a été utilisé la métabolomique pour mieux comprendre la rareté du développement du SCS chez les souris mdx. La chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse ont été utilisées pour comparer les profils métaboliques des tumeurs SCS et RMS développées spontanément chez les souris mdx, et des essais de supplémentation en métabolites et des expériences de silencing ont été utilisés pour évaluer les effets des différences métaboliques dans les cellules dérivées des tumeurs SCS. Les niveaux de 75 métabolites présentaient des différences entre RMS et SCS, dont 25 étaient significativement altérés. **Une caractérisation plus poussée a révélé une régulation à la baisse des acides aminés non essentiels, y compris l'alanine, dans les tumeurs SCS.** La supplémentation en alanine a favorisé la croissance, la transition épithéliale-mésenchymateuse et l'invasion des cellules SCS. La réduction de l'alanine intracellulaire par knockdown du transporteur d'alanine Slc1a5 a réduit la croissance des cellules SCS. La sécrétion plus faible de métabolites et la prolifération réduite des tumeurs SCS peuvent expliquer le taux de détection plus faible du SCS chez les souris mdx. Le ciblage des voies de déplétion de l'alanine pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique.

Cette analyse concerne [le défi de la précharge et de la postcharge du ventricule droit induit un dysfonctionnement contractile et une arythmie dans les cœurs isolés de souris mâles déficientes en dystrophine.](#) Ainsi, le dysfonctionnement du ventricule droit dans la DMD se développe très tôt dans la progression de la maladie. Ici, il a été imposé à des cœurs isolés de souris de type sauvage (Wt) et de souris dystrophiques (Dmdmdx-4Cv) à un test de précharge/postcharge de 30 minutes pour vérifier l'hypothèse selon laquelle la VR dystrophique est susceptible de dysfonctionner en cas de charge élevée. Les jeunes cœurs dystrophiques ont présenté un développement de pression plus important que le type sauvage dans des conditions de base (Langendorff), mais après l'épreuve du VR, ils ont présenté une fonction contractile similaire à celle du type sauvage. **À la suite de l'épreuve de VR, les jeunes cœurs dystrophiques présentaient une incidence accrue de contractions ventriculaires prématurées (CVP) par rapport au type sauvage.** Les cœurs des souris dystrophiques et de type sauvage d'âge moyen présentaient une fonction contractile similaire dans les conditions de base. Après l'épreuve du VR, les cœurs des souris dystrophiques d'âge

moyen présentaient un dysfonctionnement sévère du VR et des arythmies, y compris des tachycardies ventriculaires. Après l'épreuve de charge du VR, les cœurs dystrophiques présentaient une libération de lactate déshydrogénase (LDH) plus importante que les souris de type sauvage, ce qui indique des lésions. Ces données indiquent des changements dépendants de l'âge dans la fonction VR avec la charge en cas de déficience en dystrophine, soulignant la nécessité d'éviter une charge VR soutenue pour prévenir le dysfonctionnement et l'arythmie.

Cette étude porte sur la [Restauration de la Dystrophine-Dp71 par AAV dans le cerveau de souris Dp71-Null : résultats moléculaires, cellulaires et comportementaux](#). Les progrès récents de la recherche préclinique ont permis de compenser les dysfonctionnements musculaires et cérébraux associés à la DMD, notamment grâce à des stratégies de saut d'exon. Toutefois, cette approche n'a pas été étudiée pour les mutations distales du gène DMD entraînant la perte de la protéine Dp71. Dans cette étude, il est recherché une restauration de l'expression cérébrale de Dp71 chez la souris transgénique Dp71-null en utilisant un virus adéno-associé (AAV) administré soit par des injections intracardiaques à P4 (ICP4), soit par des injections intracérébroventriculaires bilatérales (ICV) chez l'adulte. L'administration par ICP4 du vecteur AAV9-Dp71 a permis l'expression de 2 à 14% de la Dp71 dans le cerveau, tandis que l'administration par ICV a permis la surexpression de la Dp71 dans l'hippocampe et le cortex de souris adultes, avec une expression anecdotique dans le cervelet. **La restauration de la Dp71 était principalement localisée dans les « endfeets » gliaux qui entourent les capillaires, et elle était associée à une localisation partielle des protéines associées à la Dp71, de l' α 1-syntrophine et des canaux à eau AQP4, ce qui suggère une restauration correcte d'un échafaudage de protéines impliquées dans la fonction de la barrière hémato-encéphalique et l'homéostasie de l'eau.** Cependant, cela ne s'est pas traduit par des améliorations significatives des troubles comportementaux affichés par les souris Dp71-null. Le potentiel et les limites de cette stratégie médiée par AAV sont discutés. Cette étude de preuve de concept identifie des marqueurs moléculaires clés pour estimer l'efficacité des stratégies de sauvetage de la Dp71 et ouvre de nouvelles voies pour améliorer la thérapie génique ciblant les troubles cognitifs associés à un sous-groupe de patients DMD sévèrement atteints.

Cette nouvelle analyse informe sur [le Casimersen \(AMONDYS 45™\) : Un oligonucléotide antisens pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le Casimersen (AMONDYS 45™) est un oligonucléotide antisens de la sous-classe des oligomères morpholino phosphorodiamidés développé par Sarepta therapeutics. Il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en février 2021 pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients dont la mutation du gène DMD permet de sauter l'exon 45. **Administré par voie intraveineuse, le casimersen se lie au pré-ARNm du gène DMD pour sauter une région mutée d'un exon, produisant ainsi une protéine de dystrophine tronquée en interne mais fonctionnelle chez les patients atteints de DMD.** Cette protéine est essentielle au maintien de la structure de la membrane des myocytes. Alors que le casimersen poursuit actuellement la phase III des essais cliniques dans différents pays, il a été approuvé par la FDA dans le cadre du programme d'approbation accélérée en raison de l'augmentation observée de la production de dystrophine. Cet article aborde la physiopathologie de la DMD, résume les traitements disponibles à ce jour et fournit une évaluation complète du casimersen (AMONDYS 45™).

Ce travail concerne [le dérèglement de la Pannexine 1 dans la dystrophie musculaire de Duchenne et exacerbation des caractéristiques dystrophiques chez les souris mdx](#). Il est démontré ici que les niveaux de PANX1 et la fonction des canaux sont réduits dans les lignées cellulaires de myoblastes DMD dérivées de patients. Les souris Panx1-/-/mdx ont une durée de vie significativement réduite et un poids corporel diminué en raison de la perte de masse maigre. Leur tibialis anterior était plus affecté que leurs muscles soléaires et présentait une masse réduite, une perte de myofibres, une augmentation des myofibres à noyau central et un nombre inférieur de cellules souches musculaires par rapport aux souris Panx1+/+/mdx. **Ces effets néfastes ont été associés à des déficiences fonctionnelles musculaires et locomotrices.** In vitro, la surexpression de PANX1 dans les myoblastes DMD dérivés de patients a amélioré leur différenciation et leur fusion. Conclusions : Collectivement, nos résultats suggèrent que la dysrégulation de PANX1/Panx1 dans la DMD exacerbe plusieurs aspects de la maladie. En outre, ces résultats suggèrent que l'augmentation des niveaux de PANX1 dans les muscles dystrophiques pourrait avoir un effet thérapeutique bénéfique.

On trouve ici [une revue sur les thérapies géniques basées sur CRISPR](#) : Des traitements précliniques aux traitements cliniques. Ces dernières années, les répétitions palindromiques courtes et régulièrement espacées (CRISPR) et la protéine associée à CRISPR (Cas) sont apparues comme un outil révolutionnaire d'édition de gènes pour traiter les maladies héréditaires affectant différents systèmes organiques, tels que le sang et les muscles. Les maladies génétiques hématologiques et neuromusculaires bénéficient toutes deux des approches d'édition du génome, mais leur traduction clinique se heurte à des difficultés différentes. La capacité des technologies CRISPR/Cas9 à modifier les cellules souches hématopoïétiques ex vivo a considérablement accéléré le développement de thérapies génétiques pour les maladies du sang. Au cours de la dernière décennie, de nombreux essais cliniques ont été lancés et donnent aujourd'hui des résultats encourageants. L'approbation récente par la FDA de Casgevy, le premier médicament à base de CRISPR/Cas9 pour la drépanocytose sévère et la β -thalassémie dépendante des transfusions, représente une étape importante dans ce domaine et souligne le grand potentiel de cette technologie. Des efforts précliniques similaires permettent actuellement d'étendre les thérapies CRISPR à d'autres troubles hématologiques tels que les immunodéficiences primaires. Dans le domaine neuromusculaire, la polyvalence de CRISPR/Cas9 a été déterminante pour la génération de nouveaux modèles cellulaires et animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), offrant des plateformes innovantes pour accélérer le développement préclinique de solutions thérapeutiques. **Plusieurs interventions correctives ont été proposées pour restaurer génétiquement la production de dystrophine à l'aide de la boîte à outils CRISPR et ont donné des résultats prometteurs dans différents modèles animaux de la DMD.** Bien que ces avancées représentent un grand pas en avant vers la traduction clinique des thérapies CRISPR/Cas9 pour la DMD, il reste encore de nombreux obstacles à surmonter, tels que les méthodes d'administration in vivo associées à des doses élevées de vecteur viral, ainsi que des problèmes de sécurité et d'immunologie. Collectivement, les résultats obtenus dans les domaines hématologique et neuromusculaire soulignent l'impact transformateur de CRISPR/Cas9 pour les patients atteints de ces maladies débilitantes. Comme chaque domaine souffre de défis différents et spécifiques, la traduction clinique des thérapies CRISPR peut progresser différemment en fonction de la maladie génétique. Les recherches et les essais cliniques en cours porteront sur les risques et les limites de ces thérapies, notamment l'efficacité à long terme, la génotoxicité potentielle et les réactions immunitaires indésirables. Cette revue donne un aperçu des diverses applications des technologies basées sur CRISPR

dans des contextes précliniques et cliniques pour les troubles sanguins monogéniques et la dystrophie musculaire et compare les progrès réalisés dans les deux domaines tout en soulignant les tendances actuelles, les difficultés et les défis à relever.

Ce travail présente [les thérapies cellulaires chimériques](#) : une nouvelle approche pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la régénération musculaire. Les stratégies basées sur le chimérisme représentent un concept pionnier qui a conduit à des avancées révolutionnaires en médecine régénérative et en transplantation. **Cette nouvelle approche offre un potentiel thérapeutique pour le traitement de diverses maladies, y compris les maladies héréditaires. Les études en cours sur les cellules chimériques ont conduit au développement de cellules chimériques exprimant la dystrophine (DEC) qui ont été introduites comme thérapie potentielle pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** La DMD est une maladie génétique qui entraîne la mort prématurée des adolescents et reste incurable avec les méthodes actuelles. La thérapie DEC, créée par la fusion de myoblastes humains provenant de donneurs normaux et de donneurs atteints de DMD, s'est avérée sûre et efficace lorsqu'elle a été testée dans des modèles expérimentaux de DMD après administration systémique par voie intra-osseuse. Ces études ont confirmé une augmentation de l'expression de la dystrophine, en corrélation avec des améliorations fonctionnelles et morphologiques dans les muscles atteints de DMD, y compris les muscles cardiaques, respiratoires et squelettiques. En outre, l'application de la thérapie DEC dans une étude clinique a confirmé sa sécurité et son efficacité à long terme chez les patients atteints de DMD. Cette revue résume le développement de la technologie des cellules chimériques testée dans des modèles précliniques et des études cliniques, en soulignant le potentiel de la thérapie DEC dans la régénération et la réparation musculaires, et présente les thérapies à base de cellules chimériques comme une nouvelle approche prometteuse pour la régénération et la réparation musculaires et le traitement de la DMD et d'autres maladies neuromusculaires..

Cette analyse montre [la caractérisation respiratoire d'un modèle humanisé de souris atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne](#). La déficience en dystrophine entraîne une inflammation, une fibrose et une atrophie musculaire. **Les garçons atteints de DMD présentent une faiblesse musculaire progressive au niveau du diaphragme qui entraîne une insuffisance respiratoire au cours de la deuxième ou de la troisième décennie de vie.** Le modèle de souris DMD le plus courant - la souris mdx - n'est pas suffisant pour évaluer les médicaments génétiques qui ciblent spécifiquement la séquence du gène DMD humain (hDMD). C'est pourquoi une nouvelle souris transgénique portant le gène hDMD avec une délétion de l'exon 52 a été créée (hDMD Δ 52;mdx). Il est ainsi caractérisé la fonction respiratoire et la pathologie dans ce modèle en utilisant la pléthysmographie du corps entier, l'histologie et l'immunohistochimie. À l'âge de 6 mois, les souris hDMD Δ 52;mdx présentent une respiration maximale réduite, une pathologie de la jonction neuromusculaire et une fibrose dans tout le diaphragme, qui s'aggrave à l'âge de 12 mois. En conclusion, la souris hDMD Δ 52;mdx présente une pathologie respiratoire modérée et constitue un modèle animal pertinent pour étudier l'impact de nouvelles thérapies génétiques, y compris l'édition de gènes, sur la fonction respiratoire.

Ce travail présente [le récepteur des glucocorticoïdes comme agissant localement pour protéger le muscle dystrophique et le cœur pendant la maladie](#). Les corticostéroïdes

pharmacologiques constituent la norme de soins pour la DMD ; cependant, ils ont des effets secondaires graves et leurs avantages moléculaires ne sont pas clairs. **On ne sait pas si la signalisation des corticostéroïdes physiologiques et de leurs récepteurs joue un rôle modificateur dans l'étiologie naturelle de la DMD.** Ici, il fut éliminé le récepteur des glucocorticoïdes (GR, codé par Nr3c1) spécifiquement dans les myofibres et les cardiomyocytes des souris de type sauvage et mdx52 afin de disséquer son rôle dans la dystrophie musculaire. Les souris doublement invalidées présentaient des phénotypes significativement plus graves que les souris témoins mdx52 en ce qui concerne la force de préhension, le temps de suspension, la pathologie inflammatoire et l'expression des gènes. Dans le cœur, la suppression du GR a agi de manière additive avec la perte de dystrophine pour exacerber la cardiomyopathie, entraînant une hypertrophie du cœur, une expression pathologique des gènes et un dysfonctionnement systolique, ce qui est cohérent avec un déséquilibre de la signalisation minéralocorticoïde. Les résultats montrent que les fonctions physiologiques de la GR jouent un rôle protecteur au cours de la dystrophie musculaire, ce qui contraste directement avec son rôle dégénératif dans d'autres états pathologiques. Ces données donnent un nouvel aperçu des corticostéroïdes dans la physiopathologie de la maladie et établissent un nouveau modèle pour étudier les rôles cellulaires autonomes des récepteurs nucléaires et les mécanismes des corticostéroïdes pharmacologiques.

Ce travail porte [sur l'identification de gènes pivots et de siRNA thérapeutiques pour développer une nouvelle thérapie d'appoint pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). 855 DEGs régulés à la hausse et 324 DEGs régulés à la baisse ont été sélectionnés à partir de l'ensemble de données GSE38417. Cinq des dix principaux gènes pivots ont été considérés comme des gènes candidats non liés à une réponse immunitaire excessive, et trois de ces candidats étaient systématiquement et significativement régulés à la hausse chez les souris mdx à 2 M et 4 M par rapport aux souris C57 appariées selon l'âge, notamment Col1a2, Fbn1 et Fn1. **En outre, les trois gènes candidats validés qui sont régulés à la hausse peuvent être régulés à la baisse de manière significative par trois siRNA rationnels ($p < 0,0001$), respectivement.** Conclusion : COL1A2, FBN1 et FN1 peuvent être de nouveaux biomarqueurs de la DMD, et les siRNA conçus dans cette étude ont aidé à développer une thérapie d'appoint pour la dystrophie musculaire de Duchenne.

Il est question ici de [la leucyl-ARNt synthétase qui contribue à la faiblesse musculaire par l'activation du complexe 1 de la cible mammalienne de la rapamycine et la suppression de l'autophagie dans un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'altération de l'autophagie est l'une des caractéristiques cellulaires de la DMD, contribuant à la progression de la maladie. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'inhibition de l'autophagie dans la DMD ne sont pas bien compris. **Dans la présente étude, le modèle de souris DMD mdx est utilisé pour étudier les voies de signalisation conduisant à la suppression de l'autophagie. Le complexe 1 de la cible mammalienne de la rapamycine (mTORC1) est hyperactif dans les muscles de la DMD, ce qui s'accompagne d'une faiblesse musculaire et d'une altération de l'autophagie.** De manière surprenante, Akt, un régulateur en amont bien connu de mTORC1, n'est pas responsable de l'activation de mTORC1 ou des phénotypes musculaires dystrophiques. Au contraire, la leucyl-ARNt synthétase (LeuRS) est surexprimée dans les muscles mdx par rapport au type sauvage. LeuRS est connu pour activer mTORC1 dans un mécanisme non canonique qui implique une interaction avec RagD, un activateur de

mTORC1. L'interruption de l'interaction de LeuRS avec RagD par l'inhibiteur BC-LI-0186 réduit l'activité de mTORC1, rétablit l'autophagie et améliore les lésions des myofibres dans les muscles mdx. En outre, l'inhibition de LeuRS par BC-LI-0186 améliore la force musculaire dystrophique de manière dépendante de l'autophagie. Dans l'ensemble, ces résultats révèlent une fonction non canonique de la protéine ménagère LeuRS en tant que cible thérapeutique potentielle dans le traitement de la DMD.

L'étude présente [les modèles porcins pour la recherche translationnelle sur la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des modèles porcins génétiquement adaptés ressemblant à des mutations humaines de la DMD récapitulent les caractéristiques biochimiques, cliniques et pathologiques de la DMD, avec une progression accélérée de la maladie par rapport aux patients humains. **Les porcs DMD ont été utilisés pour évaluer des concepts thérapeutiques tels que l'édition de gènes pour recadrer un cadre de lecture DMD perturbé ou la livraison de vecteurs chromosomiques artificiels portant le gène DMD complet.** En outre, les porcs DMD ont joué un rôle déterminant dans la validation de nouvelles modalités de diagnostic telles que la tomographie optoacoustique multispectrale (MSOT) pour le suivi non invasif de la progression de la maladie. Les porcs DMD peuvent donc contribuer à combler le fossé entre les études de preuve de concept dans des modèles cellulaires ou de rongeurs et les études cliniques chez les patients.

Il est question ici [de définir précisément si la thérapie génique est sûre ?](#) Un deuxième décès après la thérapie de la maladie de Duchenne. Les données actuelles sont : Pour la première fois, en juin 2023, le delandistrogène moxeparvovec (SRP-9001), une thérapie génique de remplacement basée sur un vecteur de virus adéno-associé (AAV), a été approuvée aux États-Unis pour les enfants âgés de 4 à 5 ans atteints de DMD. D'autres thérapies géniques prometteuses sont en cours de développement préclinique ou d'essais cliniques, y compris des stratégies à médiation CRISPR/Cas9 pour restaurer l'expression de la dystrophine. Deux décès survenus à la suite d'une thérapie génique de la DMD avec des vecteurs AAV à forte dose ont été attribués à des réponses immunitaires médiées par l'AAV. La maladie préexistante à l'origine de la thérapie est très probablement impliquée dans la toxicité fatale de l'AAV. Conclusions : **Bien que les applications de thérapie génique des vecteurs AAV soient généralement considérées comme sûres, l'administration systémique de fortes doses de vecteurs peut entraîner des effets secondaires graves avec une issue potentiellement fatale chez certains patients, en particulier après l'activation du système immunitaire.** À l'avenir, de nouvelles méthodes d'immunosuppression, de réduction de la dose d'AAV et de vecteurs alternatifs seront donc de plus en plus à l'ordre du jour.

Une nouvelle investigation [concerne l'administration systémique de dystrophine pleine longueur chez les souris DMD](#). La thérapie génique actuelle pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) utilise le virus adéno-associé (AAV) pour délivrer de la dystrophine miniaturisée (micro-dystrophine ou μ Dys), qui n'offre pas une protection totale pour les muscles striés car il manque de nombreux domaines fonctionnels importants dans la dystrophine de pleine longueur (FL). **Il est ainsi développé ici un système de triple vecteur pour délivrer la dystrophine FL dans les muscles squelettiques et cardiaques.** Il fut

rationnellement divisé la dystrophine FL en trois fragments (N, M et C) liés à deux paires orthogonales d'intégrines divisées, ce qui permet un assemblage efficace et unidirectionnel de la dystrophine FL. Les trois fragments emballés dans un AAV myotrope (MyoAAV4A) restaurent l'expression de la FL-dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques des souris mâles mdx 4cv. Les composants du complexe dystrophine-glycoprotéine sont également restaurés dans le sarcolemme des muscles dystrophiques. La FL-dystrophine délivrée par MyoAAV4A améliore de manière significative l'histopathologie musculaire, la contractilité et la force globale, de manière comparable à la μ Dys, mais contrairement à la μ Dys, elle rétablit également la signalisation ERK défectueuse dans le cœur. La thérapie génique FL-dystrophine promet donc d'offrir une protection supérieure pour la DMD.

Cette étude présente [l'expression différentielle des transcrits DMD en tant que nouveau biomarqueur pronostique dans des mésothéliomes histologiquement divers.](#) L'analyse a porté sur 57 échantillons de mésothéliome épithélioïde, 23 biphasiques, deux sarcomatoïdes et cinq sous-types histologiques non spécifiés (NOS). L'analyse univariée a révélé qu'une forte expression du gène DMD et de son transcrit Dp71 était significativement associée à une survie plus courte chez les patients atteints de mésothéliome ($P=0,003$ et $P<0,001$, respectivement). **Dans une analyse multivariée, l'association entre l'expression de Dp71 et la survie est restée significative [hazard ratio (HR) 2,29, intervalle de confiance à 95 % (IC) : 1,24-4,23, $P=0,008$] chez tous les patients atteints de mésothéliome, ainsi que chez les patients atteints de mésothéliome sans délétions profondes de CDKN2A (HR 3,58, IC à 95 % : 1,31-9,80, $P=0,01$).** L'analyse des voies a révélé un enrichissement des voies du cycle cellulaire ($P=3,01 \times 10^{-4}$) et de la recombinaison homologue ($P=0,01$) dans les gènes différentiellement exprimés (DEG) entre les groupes à Dp71 élevé et à faible Dp71. En outre, des corrélations ont été observées entre l'expression des transcrits de Dp71 et les cellules du microenvironnement tumoral, notamment une faible corrélation positive avec les macrophages ($R=0,32$, $P=0,002$), en particulier les macrophages M2 ($R=0,34$, $P=0,001$). **Ces résultats indiquent que l'expression différentielle de transcrits DMD spécifiques est associée à une faible survie chez les patients atteints de mésothéliome.** Le transcrit Dp71 spécifique peut servir de biomarqueur potentiel pour prédire la survie des patients dans divers sous-types histologiques de mésothéliome. D'autres études sont nécessaires pour comprendre le rôle des transcrits spécifiques de la dystrophine dans les cellules cancéreuses et les cellules TME, ainsi que leurs implications dans la pathogenèse et la progression du mésothéliome. L'identification des patients présentant un risque de survie médiocre sur la base de l'expression des transcrits DMD peut guider les stratégies de traitement du mésothéliome, en informant les décisions concernant l'intensité du traitement, les calendriers de suivi, l'éligibilité aux essais cliniques et, en fin de compte, la planification des soins de fin de vie.

L'analyse concerne [les souris DMD mdx présentent une oligodendrogénèse défectueuse, une compaction retardée de la myéline et une hypomyélinisation persistante.](#) Outre les lésions musculaires progressives, de nombreux patients atteints de DMD présentent également des déficits neurologiques d'étiologie inconnue. Pour étudier les mécanismes potentiels des déficits neurologiques de la DMD, il fut évalué l'oligodendrogénèse et la myélinisation postnatales dans le modèle de souris Dmdmdx. Dans la niche de cellules souches de la zone ventriculaire-sous-ventriculaire (V-SVZ), il est constaté que la production de cellules progénitrices d'oligodendrocytes (OPC) était déficiente, avec des densités et une prolifération

d'OPC réduites, malgré une organisation normale de la niche de cellules souches. Dans le corps calleux Dmdmdx, un grand tractus de matière blanche adjacent à la zone de stress végétatif, il est également observé une prolifération réduite des OPC et moins d'oligodendrocytes. **La microscopie électronique à transmission a en outre révélé une myéline nettement plus fine, un nombre accru de structures anormales de la myéline et une compaction retardée de la myéline, l'hypomyélinisation persistant jusqu'à l'âge adulte.** Ces résultats révèlent des altérations du développement des oligodendrocytes et de la myélinisation qui confirment l'hypothèse selon laquelle les modifications de l'imagerie du tenseur de diffusion observées chez les patients atteints de DMD reflètent des changements développementaux dans l'architecture de la myéline.

Ce travail présente [une variante structurelle complexe rare d'une nouvelle inversion intragénique combinée à une translocation réciproque t\(X;1\)\(p21.2;p13.3\) dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les variants structurels (SV) sont rarement observés dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie principalement marquée par des délétions et des mutations ponctuelles dans le gène DMD. Les SVs dans la DMD restent difficiles à détecter de manière fiable en raison de la capacité limitée de détection des SVs de la technologie de séquençage à lecture courte classiquement utilisée. Il est présenté ici une famille, un garçon et sa mère, présentant des signes cliniques de dystrophie musculaire, des taux élevés de créatinine kinase et une déficience intellectuelle. **Une biopsie musculaire du garçon a révélé une déficience en dystrophine.** Les techniques moléculaires de routine n'ont pas permis de détecter d'anomalies dans le gène DMD, mais l'analyse des transcrits de l'ARNm de la dystrophine a révélé l'absence des exons 59 à 79. Le séquençage ultérieur du génome entier à lecture longue a permis d'identifier une variante structurelle complexe rare, une nouvelle inversion intragénique de 77 kb et une translocation équilibrée t(X;1)(p21.2;p13.3) dans le gène DMD, élargissant ainsi le spectre génétique de la dystrophinopathie. Ces résultats suggèrent que les SV devraient être envisagées dans les cas où les techniques moléculaires conventionnelles ne parviennent pas à identifier des variants pathogènes.

L'analyse indique que [la génération de cellules souches musculaires fonctionnelles allogènes et xénogéniques pour la transplantation intramusculaire.](#) Les cellules satellites, cellules souches du tissu musculaire squelettique, ont une capacité de régénération remarquable et un potentiel thérapeutique en médecine régénérative. Cependant, le faible rendement des cellules satellites provenant de muscles autologues ou de donneurs entrave l'adoption de la transplantation de cellules satellites pour le traitement des maladies musculaires, y compris la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Pour remédier à cette limitation, il fut donc recherché à savoir si les cellules satellites pouvaient être dérivées d'hôtes animaux allogènes ou xénogéniques. **Tout d'abord, l'injection de cellules souches pluripotentes induites par la DMD (iPSC) de souris corrigées par CRISPR/Cas9 dans des blastocystes de souris portant un système d'ablation des cellules satellites de l'hôte a donné lieu à des chimères intraspécifiques portant exclusivement des cellules satellites dérivées de l'iPSC.** En outre, l'injection de cellules DMD-iPSC génétiquement corrigées dans des blastocystes de rat a entraîné la formation de chimères interspécifiques rat-souris portant des cellules satellites de souris. De manière remarquable, les cellules satellites dérivées des iPSC ou les myoblastes dérivés produits dans des chimères intraspécifiques ou interspécifiques ont restauré

l'expression de la dystrophine chez les souris DMD après une transplantation intramusculaire, et ont contribué au pool de cellules satellites. Collectivement, cette étude démontre la faisabilité de la production de cellules souches thérapeutiquement compétentes à travers des espèces animales divergentes, ce qui soulève la possibilité de générer des cellules souches musculaires humaines chez les grands animaux à des fins de médecine régénérative.

Ce travail présente [les limites potentielles de la thérapie génique de la micro-dystrophine pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des essais cliniques délivrant de fortes doses de virus adéno-associés (AAV) exprimant des molécules de dystrophine tronquées (micro-dystrophines) sont en cours pour des personnes atteintes de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). **Il est ainsi examiné l'efficacité de cette stratégie avec quatre constructions de micro-dystrophine (trois en cours d'essais cliniques et une variante de la construction clinique la plus importante), dans un modèle murin sévère de DMD, en utilisant des doses d'AAV comparables à celles utilisées dans les essais cliniques.** Il fut obtenu des niveaux élevés d'expression de la micro-dystrophine dans le muscle strié, avec une expression cardiaque ~10 fois supérieure à celle observée dans le muscle squelettique. Une correction significative, bien qu'incomplète, de la maladie du muscle squelettique a été observée. De manière surprenante, une accélération létale de la progression de la maladie cardiaque s'est produite avec deux des micro-dystrophines. L'impact négatif sur le cœur semble être dû aux niveaux élevés de micro-dystrophine entraînant une compétition variable (dépendant de la conception de la micro-dystrophine) entre la micro-dystrophine et l'utrophine au niveau de la membrane du cardiomyocyte. Une surcharge de la dégradation des protéines peut également contribuer à ce phénomène. La signification de ces observations pour les patients actuellement traités avec des thérapies AAV-micro-dystrophine n'est pas claire puisque les niveaux d'expression atteints dans les cœurs DMD sont inconnus. Cependant, cela suggère que les traitements à base de micro-dystrophine doivent éviter des niveaux d'expression trop élevés dans le cœur et que la fonction cardiaque doit être soigneusement surveillée chez ces patients.

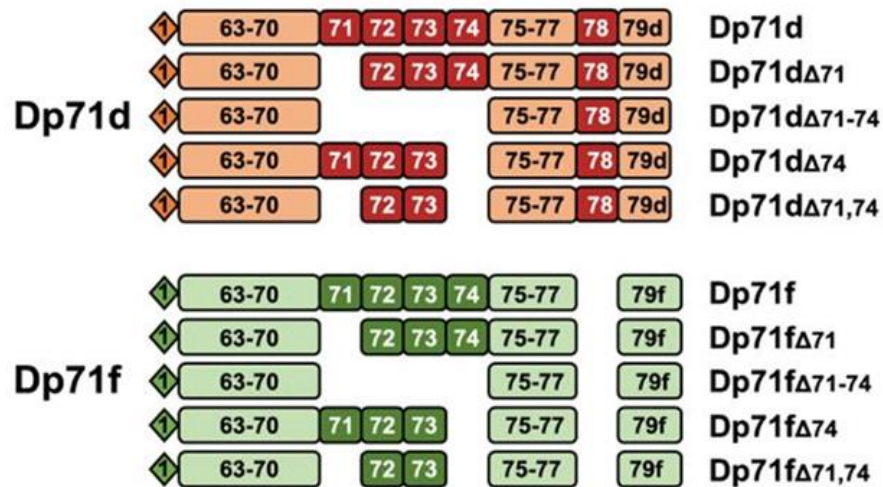
Cette étude [présente le transcriptome du muscle squelettique à un stade avancé de la dystrophie musculaire de Duchenne présente une signature moléculaire induite par le BMP4](#). L'atrophie du muscle squelettique liée à la DMD est caractérisée par une réponse immunitaire aberrante impliquant une régulation à la hausse des cytokines de la famille TGF β . Nous avons précédemment démontré que la protéine morphogénétique osseuse 4 (BMP4) est augmentée dans la DMD et que la stimulation de la BMP4 induit une augmentation de 20 fois de la transcription de Smad8. Cependant, le rôle de la BMP4 dans le muscle squelettique DMD sévèrement affecté n'est pas connu. **Il est donc émis l'hypothèse que les signatures transcriptomiques dans le muscle squelettique DMD humain sévèrement atteint sont régies par la signalisation BMP4.** Les transcriptomes de biopsies de muscles squelettiques à un stade avancé de la DMD par rapport à des témoins non DMD et à des cellules musculaires C2C12 avec ou sans stimulation BMP4 ont été générés par RNA-Seq et analysés pour l'expression différentielle d'un seul transcrit ainsi que par Ingenuity Pathway Analysis et des analyses de réseaux de co-expression génique pondérés. Au total, 2 328 et 5 291 transcrits ont été exprimés de manière différentielle dans les cellules musculaires humaines et les cellules musculaires C2C12, respectivement. Il est alors identifié une signature moléculaire chevauchante de 1 027 gènes dysrégulés dans le muscle DMD qui ont été induits dans les

cellules musculaires C2C12 stimulées par le BMP4. Les transcrits de la DMD fortement régulés qui se chevauchaient avec les cellules musculaires C2C12 stimulées par BMP4 comprenaient ADAMTS3, HCAR2, SERPING1, SMAD8 et UNC13C. Le transcriptome de la DMD se caractérise par une dysrégulation des voies impliquant la fonction immunitaire, le remodelage de la matrice extracellulaire et la fonction métabolique/mitochondriale. En résumé, il est défini un transcriptome du muscle squelettique de la DMD à un stade avancé qui recoupe largement la signature moléculaire induite par la BMP4 dans les cellules musculaires C2C12. Cela confirme que la BMP4 est un régulateur des changements transcriptomiques dans le muscle squelettique DMD au stade avancé de la maladie et élargit la compréhension de l'évolution des voies de signalisation dystrophiques et de leurs réseaux de gènes associés, qui pourraient être explorés pour le développement thérapeutique.

L'étude suivante [concerne les manifestations cardiaques et squelettiques graves chez des microminipèdes modifiés pour la DMD](#) : un substitut avancé de la dystrophie musculaire de Duchenne. Bien que de nombreux modèles animaux aient été utilisés pour étudier la maladie, la transposition des résultats à l'homme s'est avérée difficile. Les microminipèdes, avec leur ressemblance physiologique prononcée avec l'homme et leur taille particulièrement compacte par rapport aux modèles porcins, pourraient offrir un modèle plus représentatif des maladies humaines. Ici, il fut réalisé une modification précise de la DMD chez des microminipèdes en co-injectant aux embryons la protéine Cas9 et un ARN à guide unique ciblant l'exon 23 de la DMD. Les microminipèdes modifiés par la DMD présentaient des phénotypes cliniques prononcés, notamment une locomotion perturbée et une faiblesse et une atrophie des muscles squelettiques à l'échelle du corps, ainsi qu'une augmentation des taux sériques de créatine kinase. **La faiblesse musculaire a été observée dès l'âge d'un mois, les dysfonctionnements respiratoires et cardiaques sont apparus au sixième mois, et la durée de vie maximale a été de 29,9 mois.** Les évaluations histopathologiques ont confirmé une déficience en dystrophine et une pathologie dystrophique prononcée dans les tissus squelettiques et myocardiques, démontrant que ces animaux constituent un modèle sans précédent pour l'étude de la DMD humaine. Ce modèle constitue un outil distinct et crucial pour la recherche biomédicale, car il permet de comprendre en profondeur la progression de la maladie et d'améliorer les évaluations thérapeutiques, avec le potentiel d'influencer les approches thérapeutiques à venir.

Cette analyse porte sur [l'épilepsie dans les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker](#). Cette étude a révélé une prévalence de l'épilepsie supérieure à celle de la population générale (1,4% ; intervalle de confiance à 95% : 0,7-3,2%), mais nettement inférieure à celle rapportée précédemment dans des cohortes de dystrophinopathies plus petites. Aucune différence significative n'a été constatée dans la prévalence de l'épilepsie entre la DMD et la BMD ou en fonction des génotypes sous-jacents. Les troubles cognitifs n'ont pas été associés à des taux d'épilepsie plus élevés. Les types d'épilepsie les plus répandus dans les dystrophinopathies ressemblent à ceux observés dans la population pédiatrique plus large, la plupart des individus étant contrôlés efficacement par une monothérapie. Interprétation : **La prévalence réelle de l'épilepsie dans les dystrophinopathies pourrait être nettement inférieure aux estimations précédentes, peut-être de moitié ou même moins.** Cette étude fournit des informations précieuses sur le paysage de l'épilepsie chez les personnes atteintes de dystrophinopathie, ce qui aura un impact sur les soins médicaux, en particulier pour les personnes souffrant d'épilepsie concomitante.

Identification des isoformes de Dp71



Selon González-Reyes M, Aragón J, Sánchez-Trujillo A, Rodríguez-Martínez G, Duarte K, Eleftheriou E, Barnier JV, Naquin D, Thermes C, Romo-Yáñez J, Roger JE, **Rendon A, Vaillend C**, Montanez C. Mol Neurobiol. 2024 May 28

Cet article résume [l'état des lieux concernant l'expression des variantes d'épissage de la dystrophine Dp71 est régulée temporellement au cours du développement du cerveau des rongeurs](#). La dystrophine Dp71 est le principal produit du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) dans le cerveau, et sa perte chez les patients DMD et les modèles de souris entraîne des troubles cognitifs. La Dp71 est exprimée sous la forme d'une série de protéines générées par épissage alternatif des exons 71 à 74 et 78, classées dans les groupes principaux Dp71d et Dp71f qui contiennent des extrémités C-terminales spécifiques. Cependant, on ne sait pas si chaque isoforme a un rôle spécifique dans des types de cellules, des régions cérébrales et/ou des stades de développement du cerveau distincts. Dans la présente étude, nous avons caractérisé l'expression des isoformes de Dp71 au cours du développement cérébral fœtal (E10.5, E15.5) et postnatal (P1, P7, P14, P21 et P60) de la souris et du rat. Nous avons finement quantifié l'expression de plusieurs transcrits de la Dp71 par RT-PCR et essais de clonage dans des échantillons de cerveau entier et de structures cérébrales distinctes. Les transcrits Dp71 suivants ont été détectés : Dp71d, Dp71dΔ71, Dp71dΔ74, Dp71dΔ71-74, Dp71f, Dp71fΔ71, Dp71fΔ74, Dp71fΔ71,74 et Dp71fΔ71-74. Avec ce travail il est ainsi constaté que l'isoforme Dp71f est le principal transcrit exprimé à E10.5 (> 80%), tandis que son expression est ensuite progressivement réduite et remplacée par l'expression des isoformes du groupe Dp71d à partir de E15.5 jusqu'aux âges postnatal et adulte. Cette découverte majeure a été confirmée par le séquençage nanopore de troisième génération. En outre, il fut constaté que le niveau d'expression d'isoformes spécifiques de Dp71 varie en fonction des stades postnataux et de la structure du cerveau. **Ces résultats suggèrent que les isoformes de Dp71 ont des rôles différents et complémentaires au cours du développement embryonnaire et postnatal du cerveau, participant probablement à une variété de processus de maturation dans des types cellulaires distincts.** Une illustration présentée ci-contre permet l'identification des isoformes de Dp71. Il s'agit des différents schémas montrant la composition des exons pour chacun des groupes

Dp71d et Dp71f afin de conduire à l'identité propre de chacune des isoformes de Dp71 trouvées dans ce travail.

Selon cette analyse il existe [une nouvelle stratégie pour le dépistage génétique prénatal des variations du nombre de copies dans le gène DMD](#) : **Une grande étude de cohorte basée sur l'analyse NIPT (Non Invasive Prenatal Testing)**. Avec cette étude, il est mis en œuvre une méthode développée par nos soins pour détecter les CNV (Copy Number Variant) maternels. Il est ainsi ré-analysé 135 047 échantillons NIPT collectés à « l'hôpital Nanjing Maternity and Child Health Care » et à l'hôpital municipal de Suzhou entre janvier 2017 et décembre 2021 pour identifier les CNV maternels dans le gène DMD . Au total, 224 CNV maternels dans le gène DMD ont été identifiés.

Selon cette étude [il existe des défauts synaptiques dans un modèle drosophile de dystrophie musculaire](#). Les dystrophies musculaires sont une catégorie de maladies dévastatrices qui se traduisent par une perte progressive de l'intégrité musculaire. La dystrophie musculaire de Duchenne, la forme la plus répandue de dystrophie musculaire, est due à la perte de la dystrophine fonctionnelle. Si l'on sait beaucoup de choses sur la destruction du tissu musculaire dans ces maladies, on en sait beaucoup moins sur les défauts synaptiques qui se produisent également dans ces maladies. Les défauts synaptiques font également partie des premières caractéristiques des maladies neurodégénératives, y compris la maladie neuromusculaire qu'est la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette étude actuelle porte sur les défauts synaptiques dans les tissus musculaires adultes ainsi que dans les motoneurones présynaptiques chez les mutants de la dystrophine de la drosophile. Il est ainsi démontré ici que la perte progressive et dépendante de l'âge de la capacité de vol chez les mutants de la dystrophine s'accompagne d'une désorganisation des jonctions neuromusculaires (NMJ), y compris une altération de la localisation des marqueurs présynaptiques et postsynaptiques. **Il est indiqué que ces défauts synaptiques, y compris les défauts présynaptiques dans les motoneurones, sont dus à la perte de Dystrophine spécifiquement dans les muscles.** Ces résultats devraient permettre de mieux comprendre les défauts synaptiques précoces précédant la perte de cellules dans les maladies neuromusculaires.

Dans cet article on trouve des résultats récents sur le traitement chronique à la N-acétylcystéine n'améliore pas la performance du système respiratoire chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne. Le modèle de souris déficiente en dystrophine de la dystrophie musculaire de Duchenne (mdx) montre des signes de remodelage et de dysfonctionnement des muscles respiratoires contribuant à l'altération des performances du système respiratoire. Il a été démontré que l'antioxydant N-acétylcystéine (NAC) exerce des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques conduisant à une amélioration des performances des muscles respiratoires dans une série de modèles animaux de dysfonctionnement musculaire, y compris les souris mdx, après une administration à court terme (2 semaines). Il a été cherché à nous appuyer sur les travaux précédents en explorant les effets de l'administration chronique de NAC (3 mois) sur les performances du système respiratoire chez les souris mdx. Des souris mdx mâles âgées d'un mois ont été randomisées pour recevoir de l'eau potable normale (n = 30) ou 1% de NAC dans l'eau potable (n = 30) pendant 3 mois. À l'âge de 4 mois, nous avons évalué la respiration de souris conscientes par pléthysmographie, suivie d'une évaluation ex vivo de la capacité de génération de force du diaphragme. En outre, une histologie du diaphragme a été réalisée. Dans des études séparées, chez des souris anesthésiées, l'activité de l'électromyogramme respiratoire (EMG) et la pression inspiratoire ont été déterminées pour toute une série de comportements, y compris l'évaluation de la

capacité de génération de la pression inspiratoire maximale. **Le traitement par la NAC n'a pas affecté la capacité de génération de force du diaphragme mdx.** La teneur en collagène et l'infiltration de cellules immunitaires sont restées inchangées dans les diaphragmes mdx + NAC par rapport aux diaphragmes mdx. En outre, la NAC n'a pas eu d'effet significatif sur la respiration, la réactivité ventilatoire, l'activité EMG inspiratoire ou la pression inspiratoire dans toute la gamme des comportements, des conditions basales aux performances maximales du système. La conclusion implique que le traitement chronique par la NAC n'a pas d'effets bénéfiques apparents sur les performances du système respiratoire dans le modèle murin mdx de la DMD, ce qui suggère un potentiel limité du traitement par la NAC seule pour la DMD humaine.

Ce travail présente [la signalisation Wnt-Ror-Dvl et le complexe de dystrophine organisent des compartiments membranaires polarisés en plan dans les muscles de C. elegans](#). Les mécanismes de polarité cellulaire permettent la formation de domaines membranaires spécialisés avec des compositions protéiques, des propriétés de signalisation et des caractéristiques fonctionnelles uniques. En analysant la localisation des canaux potassiques et des protéines appartenant au complexe protéique associé à la dystrophine, nous révélons l'existence de compartiments membranaires distincts polarisés en plan à la surface des cellules musculaires de C. elegans. Il est ainsi constaté que la polarité musculaire est contrôlée par une cascade de signalisation Wnt non canonique impliquant le ligand EGL-20/Wnt, le récepteur CAM-1/Ror et l'effecteur intracellulaire DSH-1/Dishevelled. Il est intéressant de noter que les protéines classiques de polarité cellulaire planaire ne sont pas requises pour ce processus. En utilisant la dégradation des protéines résolue dans le temps, **il est démontré que, bien qu'elle soit essentiellement en place à la fin de l'embryogenèse, la polarité musculaire est un état dynamique, nécessitant la présence continue de DSH-1 tout au long de la vie post-embryonnaire.** Ces résultats révèlent la complexité insoupçonnée de la membrane musculaire de C. elegans et établissent un système modèle génétiquement traitable pour étudier la polarité cellulaire et la compartimentation membranaire in vivo.

Cet article montre que [l'ablation du variant C-terminal alternatif de la dystrophine Dp71f augmente l'agressivité des cellules tumorales des sarcomes](#). Les altérations de l'expression de la Dp71, l'isoforme de la dystrophine la plus ubiquitaire, ont été associées à la survie des patients dans toutes les tumeurs. De manière intrigante, dans certaines tumeurs malignes, Dp71 agit comme un suppresseur de tumeur, alors qu'elle manifeste des propriétés oncogènes dans d'autres. **Cette diversité pourrait s'expliquer par l'expression de deux variantes d'épissage de la Dp71 codant pour des protéines dont l'extrémité C-terminale est distincte, chacune ayant des propriétés spécifiques.** L'expression de ces variants a empêché l'exploration de leurs rôles uniques. En utilisant CRISPR/Cas9, nous avons ablaté le variant Dp71f avec le C-terminal alternatif dans une lignée cellulaire de sarcome n'exprimant pas le variant C-terminal canonique, et nous avons effectué une caractérisation moléculaire (RNAseq) et fonctionnelle des cellules knockout. L'ablation de Dp71f a induit des altérations transcriptomiques majeures, affectant particulièrement l'expression des gènes impliqués dans la signalisation calcique et les voies d'interaction ECM-récepteur. L'analyse métabolique à l'échelle du génome a permis d'identifier une diminution significative du transport du glucose via la réaction de la vésicule membranaire (GLCter) et une diminution de la voie de la glycolyse/gluconéogenèse. Sur le plan fonctionnel, ces changements moléculaires correspondent à une augmentation des réponses au calcium, de l'adhésion cellulaire, de la prolifération, de la survie en cas de privation de sérum et de la résistance aux chimiothérapies. Les cellules knock-out ont montré une expression réduite de la protéine GLUT1, une survie sans attachement et leur migration et invasion in vitro et in vivo n'ont pas été altérées, malgré

une libération accrue de métalloprotéinases matricielles. Ces résultats soulignent l'importance de l'épissage alternatif des transcrits de la dystrophine et mettent en évidence le rôle de la variante Dp71f, qui semble régir des processus cellulaires distincts fréquemment dérégulés dans les cellules tumorales. La perte de ce mécanisme de régulation favorise la survie des cellules sarcomateuses et la résistance aux traitements. Ainsi, Dp71f est une cible pour de futures recherches explorant les fonctions complexes des transcrits DMD spécifiques en physiologie et dans les tumeurs malignes.

On trouve ici une [Étude du génotype-phénotype et des caractéristiques familiales des patients turcs atteints de dystrophinopathie](#). Huit cent trente-sept patients admis entre 1997 et 2022 ont été inclus dans l'étude. Deux cent vingt patients ont été analysés par PCR multiplex (mPCR) seule. Cinq cent quatre-vingt-quinze patients ont été examinés par amplification par sonde multiplex ligation-dépendante (MLPA), et 54 patients ont été examinés par séquençage. Une délétion a été détectée dans 60 % (132/220) des cas dans le groupe mPCR uniquement et dans 58,3 % (347/595) des cas avec l'analyse MLPA. Les taux de délétion et de duplication étaient respectivement de 87,7 % et de 12,3 % dans l'analyse MLPA. Les délétions d'un seul exon étaient le type de mutation le plus courant. Les introns 43-55 (81,8 %) et les exons 2-21 (13,1 %) ont été détectés comme des points chauds dans les délétions. Il a été déterminé que 89 % des mutations se prêtaient à une thérapie par saut d'exon. La règle du cadre de lecture n'a pas été respectée dans 7,6 % des cas de D/BMD (17/224). Il est aussi détecté vingt-cinq variantes pathogènes ou probablement pathogènes lors du séquençage, dont cinq étaient nouvelles. La mutation non-sens était la plus fréquente des petites mutations (44%). 21 % des patients atteints de DMD étaient familiaux. Il a été montré l'existence d'un mosaïcisme germlinal dans quatre familles (4,3 %) du groupe des grands réarrangements et un mosaïcisme gonosomal dans une famille présentant une mutation non-sens. **Il s'agit de la plus grande étude examinant les données génotypiques et phénotypiques de familles turques D/BMD étudiées par analyse MLPA. L'hypothèse du cadre de lecture n'est pas valable dans tous les cas.** La publication des caractéristiques génotypiques et phénotypiques de ces cas dans la littérature permettra de mieux comprendre la structure moléculaire de la DMD et d'orienter la recherche sur la thérapie génique. Dans le cadre du conseil génétique, il convient d'insister sur le dépistage des porteurs dans la famille et sur l'éventualité d'un mosaïcisme gonadique.

Cette analyse porte sur [la perte d'œstrogènes endogènes modifie le métabolisme mitochondrial et la protéine Rbm20 liée à l'horloge musculaire chez les souris femelles mdx](#). Les femmes porteuses d'une mutation du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) manifestent une intolérance à l'exercice et des anomalies métaboliques qui peuvent être exacerbées après la ménopause en raison de la perte d'œstrogènes, un régulateur connu de la fonction et du métabolisme des muscles squelettiques. Il est étudié ici l'impact de la déplétion en œstrogènes (par ovariectomie) sur la tolérance à l'exercice et le métabolisme mitochondrial des muscles chez des souris mdx femelles, ainsi que le potentiel d'une thérapie de remplacement des œstrogènes (à l'aide d'œstradiol) pour protéger contre les perturbations fonctionnelles et métaboliques. Il a été également étudié l'effet de la déplétion et du remplacement des œstrogènes sur le protéome du muscle squelettique par une approche protéomique non ciblée avec marquage TMT. Cette étude confirme que la perte d'œstrogènes chez les souris femelles mdx réduit la capacité d'exercice, les intermédiaires du cycle de l'acide tricarboxylique et l'activité de la citrate synthase, mais que ces déficits sont compensés par une thérapie de remplacement des œstrogènes. En outre, l'ovariectomie a régulé à la baisse l'expression protéique du facteur 20 (Rbm20), un régulateur essentiel de l'épissage des gènes sarcomériques et de l'homéostasie musculaire, ce qui a eu un impact sur les voies impliquant la traduction ribosomale et mitochondriale. Le remplacement des œstrogènes a modulé

l'expression de la protéine Rbm20 et a favorisé les processus métaboliques et la régulation à la hausse des protéines impliquées dans la dynamique et le métabolisme des mitochondries. En outre, l'ovariectomie a régulé à la baisse l'expression protéique du RNA-binding motif factor 20 (Rbm20), un régulateur essentiel de l'épissage des gènes sarcomériques et de l'homéostasie musculaire, ce qui a eu un impact sur les voies impliquant la traduction ribosomale et mitochondriale. La substitution œstrogénique a modulé l'expression de la protéine Rbm20 et a favorisé les processus métaboliques et la régulation à la hausse des protéines impliquées dans la dynamique et le métabolisme mitochondriaux. Ces données suggèrent que les œstrogènes atténuent les caractéristiques dystrophinopathiques chez les souris femelles mdx et que la substitution œstrogénique pourrait être une thérapie potentielle pour les porteuses de DMD post-ménopausées.

Cette étude présente [l'apprentissage, la mémoire et la pathologie de la barrière hémato-encéphalique chez des souris atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne dépourvues de Dp427, ou de Dp427 et Dp140](#). Outre l'expression de la dystrophine dans le muscle, différentes isoformes de la protéine sont également exprimées dans le cerveau et l'absence de ces isoformes entraîne des déficits cognitifs et comportementaux chez les patients. La manière dont la perte de l'isoforme la plus courte de la dystrophine, la Dp140, affecte ces processus n'est pas claire. En utilisant une variété de tests comportementaux, **il est constaté que les souris mdx et mdx4cv (qui manquent de Dp427 ou de Dp427 + Dp140, respectivement) présentent des déficits similaires dans la mémoire de travail, les schémas de mouvement et l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique**. Aucun des deux modèles ne présente de déficits au niveau de l'apprentissage et de la mémoire spatiale, de la flexibilité d'apprentissage, de l'anxiété ou du comportement spontané. Il n'est pas non plus observé de différences au niveau de l'aquaporine 4 et de la protéine acide fibrillaire gliale. Ces résultats indiquent que, contrairement à la Dp427, la Dp140 ne joue pas un rôle crucial dans les processus d'apprentissage, de mémoire et de comportement spontané.

Cet article a pour [titre« BREATHE DMD » :Soit le constat qu'il faut renforcer l'efficacité respiratoire après des épisodes d'hypoxie thérapeutique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La faiblesse s'étend à la musculature respiratoire et l'insuffisance cardio-respiratoire est la principale cause de décès chez les hommes atteints de DMD. L'hypoxie intermittente est apparue comme une thérapie potentielle pour contrer l'insuffisance ventilatoire en provoquant une facilitation à long terme de la respiration. Les mécanismes de facilitation sensorielle et motrice de la respiration ont été bien décrits dans des modèles animaux. **Divers paradigmes d'hypoxie intermittente ont été conçus et mis en œuvre dans le cadre d'essais sur l'homme, qui ont abouti à des essais cliniques chez des personnes souffrant de lésions de la moelle épinière et de sclérose latérale amyotrophique**. L'application de l'hypoxie intermittente thérapeutique à la DMD est envisagée, de même que les obstacles potentiels à la progression en raison de la complexité de cette maladie dévastatrice. Malgré les défis considérables et les pièges potentiels des thérapies basées sur l'hypoxie intermittente pour la DMD, nous suggérons qu'il incombe à la communauté des chercheurs d'explorer les avantages potentiels dans les modèles précliniques. Des paradigmes d'hypoxie intermittente devraient être mis en œuvre pour explorer la propension à exprimer la plasticité respiratoire avec l'objectif à plus long terme de préserver et de potentialiser la ventilation dans les modèles précliniques et chez les personnes atteintes de DMD.

Dans ce travail il est [constaté que deux modes opérationnels de microscopie à force atomique révèlent des propriétés mécaniques similaires pour les régions homologues de la dystrophine et de l'utrophine](#). Cependant, on ne sait toujours pas si l'utrophine peut se substituer

mécaniquement à la dystrophine. Ici, il est comparé les propriétés mécaniques de fragments homologues d'utrophine et de dystrophine codant pour l'extrémité N par la répétition 3 de la spectrine (UtrN-R3, DysN-R3) en utilisant deux modes opérationnels de microscopie à force atomique (AFM), à vitesse constante et à force constante. Les données complètes, y compris les statistiques de l'ampleur de la force à laquelle les domaines repliés se déplient en mode à vitesse constante et les statistiques du temps de dépliage en mode à force constante, montrent des résultats cohérents. Il a été récupéré les paramètres du paysage énergétique des domaines et effectué des simulations de Monte Carlo qui corroborent les conclusions tirées des données expérimentales. Ces résultats confirment que l'UtrN-R3 exprimée dans les bactéries présente une rigidité mécanique significativement plus faible que l'UtrN-R3 des insectes, alors que la rigidité mécanique de la région homologue de la dystrophine (DysN-R3) est intermédiaire entre l'UtrN-R3 bactérienne et l'UtrN-R3 des insectes, montrant une plus grande similarité avec l'UtrN-R3 bactérienne.

-

Cette analyse étudie [les niveaux de cytokines dans l'occlusion expérimentale de la veine rétinienne de branche traitée soit par le bevacizumab](#), soit par l'acétonide de triamcinolone. Dans les yeux non traités, la BRVO a augmenté de manière significative l'expression de la GFAP, de l'IL8, du CCL2, de l'ICAM1, du HSF1 et de l'AQP4. **L'expression du VEGF, de KCNJ10 et de CXCL12 a été significativement réduite 6 jours après l'OVCR, et l'expression est revenue à des niveaux de contrôle sains au 20e jour.** Le traitement par BEV ou TA a augmenté de manière significative l'expression du VEGF, de la DMD et de l'IL6 par rapport aux yeux BRVO non traités et a supprimé l'augmentation du CCL2 et de l'AQP4 induite par la BRVO, ainsi que la récupération de l'expression de KCNJ10, 10 à 20 jours après la BRVO. Conclusions : L'inflammation et l'osmohoméostasie cellulaire, plutôt que la suppression du VEGF, semblent jouer un rôle important dans la neurodégénérescence rétinienne induite par l'OVBR, renforcée dans les rétines traitées par BEV et TA.

Cette étude porte sur [le développement d'anticorps robustes contre Sarcospane](#), une protéine associée à la dystrophine et à l'intégrine, pour la recherche fondamentale et translationnelle. **Le sarcospane (SSPN) est une protéine transmembranaire de 25 kDa qui est largement exprimée à la surface des cellules de nombreux tissus, y compris, mais sans s'y limiter, les myofibres des muscles squelettiques et lisses, les cardiomyocytes, les adipocytes, les cellules épithéliales rénales et les neurones.** La SSPN est un composant central du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) qui relie le cytosquelette d'actine intracellulaire à la matrice extracellulaire. Elle est également associée à l'intégrine $\alpha 7\beta 1$, l'intégrine prédominante exprimée dans les muscles squelettiques. En tant que protéine de type tétraspanine avec quatre domaines transmembranaires, la SSPN sert d'échafaudage pour faciliter les interactions protéine-protéine au niveau de la membrane cellulaire. La dystrophie musculaire de Duchenne, la dystrophie musculaire de Becker et la cardiomyopathie dilatée liée à l'X sont dues à la perte de dystrophine à la surface des cellules musculaires et à la perte concomitante de l'ensemble de la DGC, y compris la SSPN. La surexpression de la SSPN améliore la dystrophie musculaire de Duchenne dans le modèle murin mdx, ce qui confirme que la SSPN est une cible thérapeutique viable. D'autres études de sauvetage confirment que la SSPN est un biomarqueur de l'assemblage correct et de l'expression membranaire de la DGC. Des anticorps hautement spécifiques et robustes contre la SSPN sont nécessaires pour la recherche fondamentale sur les mécanismes moléculaires du sauvetage de la SSPN, les études précliniques et l'évaluation des biomarqueurs dans les échantillons humains. Le

développement d'anticorps dirigés contre la SSPN est rendu difficile par la présence de ses quatre domaines transmembranaires et par le nombre limité d'épitopes antigéniques. Pour surmonter l'obstacle important que représente le nombre limité d'anticorps disponibles dans le commerce, nous avons cherché à créer un panel d'anticorps robustes spécifiques de la SSPN qui puisse servir de ressource à la communauté des chercheurs. Nous avons créé des anticorps contre trois épitopes de la protéine SSPN, y compris les N- et C-termini intracellulaires ainsi que la grande boucle extracellulaire (LEL) entre les domaines transmembranaires 3 et 4. Il fut développé un panel d'anticorps de lapin (poly- et monoclonaux) contre un fragment peptidique N-terminal de la SSPN. Il est utilisé plusieurs tests pour montrer que les anticorps de lapin reconnaissent la SSPN de souris avec une affinité fonctionnelle et une spécificité élevées. **Il a été obtenu des anticorps monoclonaux de souris contre le peptide C-terminal et la grande boucle extracellulaire de la SSPN humaine.** Ces anticorps sont supérieurs aux anticorps disponibles dans le commerce et les surpassent dans diverses applications, notamment l'immunoblotting, l'analyse par immunofluorescence indirecte, l'immunoprécipitation et l'ELISA. Ces nouveaux anticorps amélioreront considérablement la qualité et la facilité de la détection de la SSPN pour les analyses de base.

L'étude présente concerne [le rôle des micro-ARN dans la pathogenèse de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie progressive liée au chromosome X associée à une perte de masse musculaire et à une dégénérescence. La maladie est causée par des mutations du gène codant pour la dystrophine, une protéine qui relie le cytosquelette aux protéines de la membrane cellulaire. **Les méthodes de traitement actuelles visent à soulager les symptômes de la maladie ou à rétablir partiellement les fonctions musculaires.** Cependant, elles sont insuffisantes pour supprimer la progression de la maladie. Ces dernières années, des études ont mis en évidence le rôle important des ARN non codants (ARNnc) dans la régulation de la progression de nombreuses maladies. Les ARNc, tels que les micro-ARN (miARN), se lient à leurs ARN messagers cibles (ARNm) pour en supprimer la traduction. La compréhension des mécanismes impliquant les miARN dérégulés peut améliorer le diagnostic et suggérer de nouvelles méthodes de traitement pour les patients atteints de DMD. Cette revue présente les données disponibles sur le rôle de l'expression altérée des miARN dans la pathogenèse de la DMD. Nous discutons de l'implication de ces molécules dans les processus associés à la physiologie musculaire et à la cardiomyopathie associée à la DMD.

Il est présenté [dans cette étude les progrès récents dans le développement préclinique de thérapies agonistes du récepteur de l'adiponectine pour la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les cycles répétés de déchirure et de réparation du sarcolemme entraînent une variété de facteurs de stress cellulaires et physiologiques secondaires dont on pense qu'ils contribuent à la faiblesse, à l'atrophie et à la fibrose. Collectivement, ces facteurs de stress peuvent contribuer à un milieu pro-inflammatoire dans les muscles locomoteurs, cardiaques et respiratoires. Étant donné les nombreux effets secondaires indésirables qui accompagnent les approches anti-inflammatoires actuelles basées sur les stéroïdes pour traiter la DMD (par exemple, les glucocorticoïdes), il est nécessaire de développer de nouvelles thérapies qui s'attaquent à l'inflammation et à d'autres dysfonctionnements cellulaires. Les agonistes du récepteur de l'adiponectine (AdipoR), qui stimulent les isoformes AdipoR1 et R2 sur différents types de cellules, sont apparus comme des candidats thérapeutiques pour la DMD en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et pro-myogéniques dans les modèles précliniques de DMD chez l'homme et le rongeur. **Bien que ces molécules représentent une nouvelle voie d'intervention thérapeutique, les mécanismes par lesquels elles exercent leurs effets bénéfiques ne sont pas encore totalement compris et**

les données spécifiques à la DMD sont limitées. L'objectif global de cette revue est d'étudier comment la signalisation de l'adiponectine peut améliorer la pathologie associée à la déficience en dystrophine par le biais de mécanismes dépendants et indépendants de l'inflammation et de déterminer si les données actuelles soutiennent leur progression future vers des essais cliniques.

Cette étude [porte sur la Cardiomyopathie dans la dystrophie musculaire de Duchenne et le potentiel des thérapeutiques mitochondriales pour améliorer la réponse au traitement](#). Il n'existe pas de traitement curatif de la DMD ; le traitement vise à retarder la progression de la maladie et à soulager les symptômes. Une compréhension approfondie des mécanismes physiopathologiques est cruciale pour le développement de traitements ciblés. Si les hypothèses établies sur les mécanismes sous-jacents comprennent l'affaiblissement du sarcolemme, la régulation des cytokines pro-inflammatoires et la perturbation de l'homéostasie ionique, le dysfonctionnement mitochondrial est considéré comme un contributeur clé potentiel. **Plusieurs composés expérimentaux ciblant la pathologie du muscle squelettique de la DMD sont en cours de développement, mais les effets de ces agents sur la fonction cardiaque ne sont pas encore clairs.** L'intégration synergique de médicaments à base de petites molécules et ciblant des gènes avec des composés améliorant l'équilibre métabolique, immunitaire ou ionique dans une thérapie combinatoire offre un potentiel pour traiter la cardiomyopathie induite par la déficience en dystrophine, d'où la nécessité de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette maladie.

Cette analyse montre les [diverses stratégies thérapeutiques moléculaires et biochimiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et dans la mise au point de traitements visant à ralentir la progression de la maladie. Cet article de synthèse évalue en profondeur les thérapies primaires et secondaires de la DMD, en se concentrant sur les modalités innovantes. La thérapie primaire s'attaque à l'anomalie génétique à l'origine de la DMD, en particulier l'absence ou l'expression réduite de la dystrophine. Les thérapies de remplacement de gènes, telles que les technologies de saut d'exon, de lecture et d'édition de gènes, sont prometteuses pour restaurer l'expression de la dystrophine. **Les virus adéno-associés (AAV), une avancée récente dans les thérapies géniques basées sur des vecteurs viraux, ont donné des résultats encourageants dans les études précliniques et cliniques.** Les thérapies secondaires visent à maintenir la fonction musculaire et à améliorer la qualité de vie en atténuant les symptômes et les complications de la DMD. Les glucocorticoïdes tels que la prednisone et le deflazacort se sont avérés efficaces pour ralentir la progression de la maladie et retarder la perte de mobilité. **Les traitements de soutien ciblant la dysrégulation du calcium, l'histone désacétylase et le déséquilibre redox sont également essentiels pour préserver la santé et la fonction globales.** En outre, l'étude comprend un tableau détaillé des essais cliniques en cours et approuvés pour la DMD, explorant diverses approches thérapeutiques telles que les thérapies géniques, les médicaments de saut d'exon, les modulateurs de l'utrophine, les agents anti-inflammatoires et les nouveaux composés. Cela met en évidence le dynamisme de la recherche et les efforts en cours pour développer des traitements efficaces de la DMD.

Ce travail concerne [la thérapie génique de la dystrophine pleine longueur pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il est bien connu que la grande taille de la séquence codante de la dystrophine pleine longueur (FL) représente un défi important. Pour surmonter cet obstacle,

les chercheurs se sont tournés vers des stratégies qui produisent des quasi-dystrophines plus petites mais fonctionnelles. Ces stratégies comprennent le saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides, l'édition du génome à l'aide de CRISPR-Cas9 et l'expression de la microdystrophine à l'aide d'un virus adéno-associé (AAV). Plusieurs médicaments pour le saut d'exon et un médicament pour la microdystrophine ont été approuvés par la Food and Drug Administration américaine. Malgré des résultats impressionnants dans les études animales, l'efficacité clinique de ces médicaments approuvés a été modeste chez les patients humains. Deux nouvelles études passionnantes menées par le laboratoire Chamberlain et le laboratoire Han ont maintenant réussi à administrer de la FL-dystrophine, apportant ainsi une solution potentielle au défi de longue durée que représente la thérapie génique de la DMD.

Il est question dans cet article [du glucocorticoïde Deflazacort qui permet de normaliser l'ultrastructure des muscles squelettiques et l'état du microbiote du côlon chez les souris déficientes en Dystrophine](#). Il fut ainsi étudié l'effet de l'administration entérale du glucocorticoïde déflazacort (DFC, 1,2 mg/kg par jour, 28 jours) sur l'état des muscles squelettiques et l'ultrastructure des tissus, ainsi que sur la composition du microbiote du côlon chez des souris mdx déficientes en dystrophine. Il a été démontré que le DFC réduit l'intensité des cycles de dégénérescence/régénération dans les fibres musculaires des souris mdx. Cet effet du DFC s'est accompagné d'une normalisation de la taille des sarcomères des muscles squelettiques des souris mdx, d'une amélioration de l'ultrastructure de la population sous-sarcolemmale de mitochondries et d'une augmentation du nombre d'organites, ainsi que d'une normalisation du nombre d'interactions de contact entre le réticulum sarcoplasmique et les mitochondries. En outre, le DFC a eu un effet correcteur sur le microbiote du côlon des souris mdx, qui s'est manifesté par une augmentation du nombre de micro-organismes du genre *Bifidobacterium* et une diminution du niveau d'*E. coli* avec une activité enzymatique réduite.

Cette analyse porte sur [la distribution tissulaire du renadirsen sodique, un oligonucléotide antisens de saut d'exon de la dystrophine, dans le cœur et le diaphragme après administration sous-cutanée à des singes cynomolgus](#). La pharmacocinétique et la distribution tissulaire du renadirsen sodique, un oligonucléotide antisens modifié par phosphorothioate avec acide nucléique ponté par 2'-O,4'-C-éthylène (ENA), ont été étudiées après administration sous-cutanée ou intraveineuse à des singes cynomolgus. La concentration plasmatique du renadirsen après administration sous-cutanée à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg a augmenté avec la dose. La biodisponibilité absolue à 3 mg/kg après administration sous-cutanée a été calculée à 88,6 %, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale de renadirsen a été de 4 heures, ce qui indique une absorption efficace et rapide après administration sous-cutanée. L'exposition des tissus musculaires au renadirsen a augmenté avec l'administration répétée de doses de 6 mg/kg, et une exposition plus importante a été observée dans le diaphragme et le cœur que dans les muscles quadriceps fémoris et tibialis antérieurs. Le renadirsen a produit plus d'ARNm de dystrophine avec exon 45 dans le diaphragme et le cœur que dans les muscles quadriceps fémoris et tibialis antérieurs. Le renadirsen a également montré un effet cumulatif de saut de l'exon 45 dans une étude à doses répétées. Les résultats concernant l'ARNm de la dystrophine avec saut de l'exon 45 dans ces tissus musculaires étaient cohérents avec la concentration de renadirsen dans ces tissus. Comme il n'est pas possible d'évaluer directement la concentration du médicament et le saut d'exon dans le cœur et le diaphragme chez l'homme, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du renadirsen dans ces tissus chez le singe sont cruciales pour la conception et l'interprétation des paramètres cliniques.

On trouve ici une [évaluation du risque prénatal de la duplication Xp21.1 impliquant le gène DMD par cartographie optique du génome](#). Les variants structuraux (SV) de signification inconnue constituent un défi majeur pour l'évaluation du risque prénatal, en particulier lorsqu'ils concernent des gènes sensibles à la dose tels que la DMD. La pathogénicité des duplications 5'-terminales de la DMD dans la base de données reste controversée. Quatre cas prénatals avec des duplications Xp21.1 ont été identifiés par des tests génomiques prénatals de routine, englobant le 5'-UTR des exons 1-2 dans les familles 1 et 2, et des exons 1-9 dans la famille 3. La duplication dans la famille 4 était non contiguë et couvrait le 5'-UTR de l'exon 1 et des exons 3-7. Toutes ces duplications ont été attribuées à des mâles non affectés dans les pedigrees des familles. Une nouvelle approche de cartographie optique du génome a été réalisée dans les familles 1, 2 et 3 pour délimiter les points de rupture et l'orientation des fragments dupliqués. Les copies supplémentaires ont été insérées en tandem en amont de la DMD, en préservant l'intégrité de l'ORF de la deuxième copie. Les pathogénicités ont donc été reclassées comme probablement bénignes. Ces données soulignent l'importance de la délimitation structurale par cartographie optique du génome dans l'évaluation du risque prénatal des SV identifiées fortuitement impliquant la DMD et d'autres gènes similaires sensibles à la dose.

L'article suivant concerne [la dystrophie musculaire féline déficiente en dystrophine diagnostiquée à tort comme une myosite à Toxoplasma](#). Ce cas clinique met en évidence les caractéristiques cliniques collectives de la dystrophie Musculaire (MD), qui pourraient être considérées comme pathognomoniques de cette maladie rare et qui doivent être différenciées des autres myopathies par un immunomarquage spécifique des biopsies musculaires. Ceci est crucial pour obtenir un diagnostic correct et précoce, permettant l'instauration de traitements potentiellement utiles. Le mégaoesophage est une caractéristique inconstante de la MD féline, en plus de la dysphagie oropharyngée plus communément observée. La prise en charge avec un régime en boîte, du sildénafil, de l'oméprazole et une alimentation en position verticale a été bénéfique avec une amélioration modérée de la fréquence des régurgitations. La prednisolone a permis de minimiser la myalgie présumée.

On trouve dans cet article [la génération et la caractérisation d'un nouveau modèle de souris de la dystrophie musculaire de Becker avec une délétion des exons 52 à 55](#). La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie neuromusculaire récessive rare liée au chromosome X, fréquemment causée par des délétions in-frame dans le gène DMD qui entraînent la production d'une protéine dystrophine tronquée, mais fonctionnelle. Les conséquences des délétions in-frame causant la DMD sur l'organisme sont difficiles à prédire, notamment en ce qui concerne le pronostic à long terme. Ici, il fut utilisé CRISPR-Cas9 pour générer un nouveau modèle de souris Dmd del52-55 en supprimant les exons 52-55, ce qui entraîne une délétion in-frame de type BMD. Pour déterminer les effets à long terme de cette délétion, nous avons étudié ces souris pendant 52 semaines en effectuant des analyses histologiques et échocardiographiques et en évaluant les fonctions motrices. Ces résultats suggèrent qu'une dystrophine tronquée est suffisante pour maintenir une histologie et des fonctions musculaires et cardiaques de type sauvage chez les jeunes souris. Cependant, la protéine tronquée semble insuffisante pour maintenir une homéostasie musculaire normale et protéger contre les dommages induits par l'exercice à 52 semaines. Pour mieux délimiter les effets de cette délétion in-frame exon52-55, il a été effectué une analyse RNA-Seq avant et après l'exercice et identifié plusieurs voies exprimées de manière différentielle qui reflètent le phénotype musculaire anormal observé à 52 semaines dans le modèle BMD.

On trouve ici [des mesures sur divers résultats dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'absence de la protéine dystrophine entraîne une dégénérescence progressive des muscles squelettiques. Les avancées récentes dans le paysage thérapeutique soulignent la nécessité d'identifier des mesures de résultats appropriées pour évaluer l'efficacité du traitement chez les patients DMD ambulants et non ambulants, dans les contextes cliniques et de recherche. Il est essentiel d'établir une corrélation solide entre les scores de résultats et les schémas de progression de la maladie. Cette tâche est difficile car les performances des tests fonctionnels peuvent être influencées par différentes caractéristiques du patient, notamment l'évolution physiologique du développement neurologique et la progression de la maladie. Bien que les résultats de la DMD largement utilisés, tels que l'évaluation ambulatoire North Star, le test de marche de 6 minutes, les 4 escaliers montés et la performance des membres supérieurs, soient fiables et valides, leur signification clinique est influencée par la grande variabilité du phénotype et de l'évolution de la maladie. Il est présenté et discuté ici des caractéristiques (pertinence, quantifiabilité, validité, objectivité, fiabilité, sensibilité, spécificité, précision) des mesures de résultats de la DMD disponibles, y compris les nouvelles mesures potentielles qui peuvent être fournies par les outils numériques et l'intelligence artificielle.

Cette étude indique que [la déficience en dystrophine entrave la formation de jonctions cellulaires au cours de la myogenèse embryonnaire à partir de cellules souches pluripotentes](#). Des mutations du gène DMD sont à l'origine de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie neuromusculaire grave qui touche les jeunes garçons au moment où ils acquièrent des fonctions motrices. La DMD est généralement diagnostiquée entre 2 et 4 ans, mais l'absence de dystrophine a des répercussions négatives sur les muscles squelettiques avant l'apparition de symptômes manifestes chez les patients, ce qui pose un sérieux problème pour les normes de soins actuelles. **Il fut étudié ici les conséquences de la déficience en dystrophine au cours du développement des muscles squelettiques.** Il a été utilisé le profilage transcriptomique unicellulaire pour caractériser la trajectoire myogénique des cellules souches pluripotentes humaines et avons montré que les cellules DMD bifurquent vers une branche alternative lorsqu'elles atteignent le stade du somite. La déficience en dystrophine a été liée à des dysrégulations marquées des protéines de jonction cellulaire impliquées dans les transitions d'état cellulaire caractéristiques de la somitogenèse embryonnaire. Dans l'ensemble, ces travaux démontrent qu'in vitro, la déficience en dystrophine a des effets délétères sur la communication cellule-cellule au cours du développement myogénique, ce qui devrait être pris en compte dans les futures stratégies thérapeutiques pour la DMD.

On trouve ici des informations sur les [cellules musculaires squelettiques de la dystrophie musculaire de Duchenne dérivées de cellules souches pluripotentes induites humaines récapitulent diverses voies de dysrégulation du calcium](#). Dans cette étude, il est étudié les caractéristiques fonctionnelles spécifiques des cellules musculaires dérivées de cellules souches pluripotentes induites (hiPSC-skMC) générées à partir de patients atteints de DMD pour réguler la concentration de calcium intracellulaire. Comparées aux hiPSC-skMCs saines, les hiPSC-skMCs DMD présentaient des signatures calciques spontanées spécifiques avec des niveaux élevés de concentration calcique intracellulaire. En outre, les stimulations par champ électrique ou par perfusion d'acétylcholine ont induit une réponse calcique plus élevée dans les hiPSC-skMCs DMD que dans les cellules saines. Par rapport aux hiPSC-skMCs saines, les hiPSC-skMCs DMD présentaient des signatures calciques spontanées spécifiques avec des

niveaux élevés de concentration de calcium intracellulaire. En outre, les stimulations par champ électrique ou par perfusion d'acétylcholine ont induit une réponse calcique plus élevée dans les cellules DMD hiPSC-skMCs que dans les cellules saines. Enfin, les expériences d'extinction du Mn^{2+} ont démontré des niveaux élevés d'entrées constitutives de calcium dans les cellules DMD hiPSC-skMCs par rapport aux cellules saines. **Ces résultats convergent vers le fait que les hiPSC-skMCs DMD présentent une dysrégulation du calcium intracellulaire, comme cela a été démontré dans plusieurs autres modèles.** Les désordres calciques observés associés à l'analyse RNAseq de ces cellules DMD ont mis en évidence certains mécanismes, tels que les libérations spontanées et activées du réticulum sarcoplasmique (SR) ou les entrées constitutives de calcium, connues pour être perturbées dans d'autres modèles déficients en dystrophine. Cependant, les entrées de calcium opérées par les réserves (SOCE) n'ont pas été dérégulées dans notre modèle DMD hiPSC-skMCs. Ces résultats suggèrent que tous les mécanismes d'altération du calcium observés dans d'autres modèles animaux peuvent ne pas être aussi prononcés chez l'homme et pourraient indiquer une préférence pour certains mécanismes qui pourraient correspondre à des cibles moléculaires majeures pour les thérapies de la DMD.

Ce travail présente [les Corticostéroïdes pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : revue correspondant à une étude de sécurité.. La prise en charge de la DMD nécessite une approche multidisciplinaire, même si la corticothérapie à long terme reste un outil thérapeutique important. **Sur la base des études publiées disponibles, il n'est pas encore possible d'établir une comparaison sans équivoque entre les avantages des trois médicaments.** Lors de la sélection d'un médicament pour un patient, le processus de prise de décision reposera très probablement sur les différences mineures entre les profils d'effets indésirables. Quel que soit le médicament utilisé, il fera certainement partie d'un régime plus large comprenant d'autres nouveaux agents thérapeutiques.

Cette analyse [porte sur une exonisation d'un élément intronique L1 dans le gène de la dystrophine associé à la dystrophie musculaire liée à l'X chez un chien Border Collie](#). À ce jour, 20 variantes associées à la dystrophie musculaire spécifiques à une race sont décrites dans le gène de la dystrophine canine (DMD), dont une associée à une dystrophie musculaire déficiente en dystrophine chez la race mixte Border Collie. Il est indiqué ici le diagnostic et le suivi d'une légère dystrophie musculaire déficiente en dystrophine chez un Border Collie mâle de 5 mois, associée à une nouvelle variante de la DMD. Le diagnostic a été établi sur la base d'un examen neurologique et d'évaluations de laboratoire comprenant l'activité de la créatine kinase, l'électromyographie et des biopsies musculaires avec coloration immunofluorescente.. L'inspection des diagrammes de Sashimi des données RNA-seq provenant de la biopsie musculaire affectée a conduit à la découverte d'un pseudoexon L1 de 162 pb dans l'intron 63 de la DMD, introduisant un décalage de trame et un codon stop prématuré (NM_001003343.1 : c.9271_9272insN[162] p.(Ala3091fs*21)). Des niveaux réduits d'ARNm DMD ont été détectés à la fois pour les transcrits ne contenant pas de pseudoexon (50× moins) et pour ceux contenant un pseudoexon (3× moins) dans le muscle affecté, par rapport au niveau du transcrit ne contenant pas de pseudoexon dans un muscle témoin, ce qui a entraîné des niveaux très faibles de protéines de dystrophine et une régulation à la hausse de l'utrophine. Comme la variante n'a été trouvée que chez le chien atteint, et non chez la mère et la grand-mère saines, ou chez 108 Border Collies non apparentés de la population belge (46 mâles et 62 femelles),

elle a été considérée comme une variante de novo. Bien que le pronostic de la dystrophinopathie soit généralement considéré comme mauvais, le chien s'est stabilisé à l'âge de 6 mois et est toujours cliniquement stable à l'âge de 2 ans.

Il est présenté ici [un nouveau variant intronique profond dans le gène DMD provoque la dystrophie musculaire de Duchenne par l'activation d'un pseudoexon codant pour un codon non-sens.](#) La détection des variations du nombre de copies et le séquençage de nouvelle génération permettent de détecter environ 99 % des variants pathogènes. Cependant, certains patients nécessitent des études de l'ARNm à partir de biopsies musculaires pour identifier les variants pathogènes introniques profonds. Il est rapporté ici le cas d'un enfant suspecté d'être atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne, avec une biopsie musculaire montrant un déficit en dystrophine, et des tests moléculaires négatifs pour les délétions, les duplications et les petits variants. L'analyse de l'ARNm à partir de la biopsie musculaire a révélé une activation du pseudoexon qui introduit un codon stop prématuré dans le cadre de lecture. **Le séquençage de l'ADNg a permis d'identifier un nouveau variant, c.832-186 T>G, qui crée un site d'épissage cryptique donneur, reconnaissant le mécanisme sous-jacent à l'origine de l'insertion du pseudoexon.** Ce cas souligne l'utilité de l'analyse de l'ARNm à partir d'une biopsie musculaire lorsque les tests génétiques de routine sont négatifs et que la suspicion clinique de dystrophinopathies reste la principale suspicion de diagnostic clinique.

Cet article porte sur [un ensemble de données sur les paramètres cliniques et les réseaux transcriptomiques associés à l'exposition au citalopram chez les larves de poisson zèbre \(Danio rerio\).](#) Le citalopram, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), est souvent détecté dans les écosystèmes aquatiques. Dans cette étude, des poissons zèbres en développement ont été continuellement exposés à une concentration nominale de 0, 10 ou 1000 µg/L de citalopram pendant 7 jours. Les acides ribonucléiques ont ensuite été extraits du poisson zèbre pour le séquençage de l'ARN à l'aide du NovoSeq 6000 (Illumina). Des lectures propres ont été obtenues après l'élimination de l'adaptateur et des séquences poly-N. L'alignement et l'analyse de l'expression génique différentielle ont été effectués à l'aide des programmes HISAT2 et StringTie assembler. **Les données ont été converties en FPKM pour quantifier les transcrits différentiellement exprimés.** Les sous-réseaux cliniques significatifs enrichis à la suite de l'exposition au citalopram comprenaient l'activité nerveuse sympathique, la pression sanguine, le tonus vasculaire et la pression artérielle. Les transcrits régulés étaient liés à des maladies telles que l'hyperalgésie mécanique, la douleur, la douleur inflammatoire, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive, la fatigue, l'anémie de Diamond-Blackfan et la cardiomyopathie hypertrophique. Après une exposition à 10 µg/L de citalopram, plusieurs transcrits ont été associés à un dysfonctionnement cérébral, comme la prostaglandine-endoperoxyde synthase 2, la protéine tau associée aux microtubules, la cathepsine B et la dystrophine. Les gènes liés au dysfonctionnement cardiaque ont été modifiés chez le poisson zèbre après une exposition à 1000 µg/L de citalopram.

Dans cet article il est démontré [que le HMGB1 \(High mobility group box 1\) est un biomarqueur potentiel de la maladie dans les modèles cellulaires et murins de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les traitements par glucocorticoïdes ont été la norme de soins en raison de leurs

propriétés immunomodulatrices/immunosuppressives, mais de nouvelles approches génétiques, y compris le saut d'exon et la thérapie de remplacement de gènes, sont actuellement en cours de développement. L'identification de biomarqueurs supplémentaires pour évaluer les réponses inflammatoires liées à la DMD et l'efficacité potentielle de ces approches thérapeutiques sont donc d'une importance cruciale. **La présente étude utilise le séquençage de l'ARN du muscle squelettique de deux modèles de souris mdx pour identifier la boîte 1 du groupe de haute mobilité (HMGB1) comme biomarqueur candidat contribuant potentiellement à l'inflammation liée à la DMD.** La teneur en protéine HMGB1 a augmenté dans un modèle de myocyte squelettique humain dérivé d'iPSC de la DMD et le traitement à la microdystrophine a ramené HMGB1 à des niveaux de contrôle. In vivo, les niveaux de protéines HMGB1 ont augmenté dans le muscle squelettique B10-mdx traité par véhicule par rapport au B10-WT et ont diminué de manière significative chez les animaux B10-mdx traités par le virus adéno-associé (AAV)-microdystrophine. Cependant, les niveaux de protéines HMGB1 n'ont pas augmenté dans les muscles squelettiques D2-mdx par rapport aux D2-WT, ce qui démontre une différence spécifique à la souche dans l'immunopathologie liée à la DMD.

Cet article présente une [Base moléculaire de la régulation du clivage protéolytique par le récepteur de la matrice extracellulaire dystroglycane](#). La rupture de cette connexion est associée à des maladies telles que la dystrophie musculaire, mais le clivage du dystroglycane par les métalloprotéinases matricielles (MMP) reste un mécanisme peu étudié de perturbation de la DGC. **Il a été déterminé la structure cristalline du domaine adjacent à la membrane (acides aminés 491-722) du dystroglycane humain exprimé par E. coli afin de comprendre la régulation du clivage par les MMP.** Le modèle structurel comprend des domaines en tandem de type immunoglobuline (IGL) et de type spermatozoïde/entérokinase/agrin (SEAL), qui soutiennent la protéolyse dans divers récepteurs afin de faciliter la mécanotransduction, la protection membranaire et l'entrée virale. La structure révèle une extension C-terminale qui enterre le site MMP en s'insérant dans une poche hydrophobe, un mécanisme unique de régulation du clivage MMP. Il est ainsi également démontré que des mutations guidées par la structure et associées à la maladie perturbent la régulation protéolytique à l'aide d'un test de protéolyse à la surface des cellules. La protéolyse perturbée est donc un mécanisme potentiellement pertinent pour « rompre » le lien DGC et contribuer à la pathogenèse de la maladie.

Cette étude présente [l'efficacité de la supplémentation en dystrophine par transplantation cellulaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne chez la souris a été démontrée par une meilleure tolérance à la fatigue des muscles squelettiques](#). Il est ainsi constaté qu'une supplémentation en dystrophine de 10,6 % dans les muscles de la DMD était suffisante pour prévenir les faibles valeurs du couple de contraction isométrique maximal (MCT) du gastrocnémien au repos, tandis que la tolérance à la fatigue musculaire, évaluée par le déclin du MCT après une course sur tapis roulant, était entièrement améliorée chez les souris transplantées âgées de 21 semaines. Aucune des fibres supplémentées en dystrophine n'était positive pour les marqueurs de dommages musculaires après la course sur tapis roulant, 85,4 % d'entre elles démontrant l'utilisation du métabolisme oxydatif. En outre, les niveaux d'ATP en réponse à des contractions musculaires répétées ont eu tendance à s'améliorer et l'activité mitochondriale a été significativement améliorée dans les fibres supplémentées en dystrophine. Conclusions : **La supplémentation en dystrophine par thérapie cellulaire a amélioré efficacement les fonctions musculaires de la DMD, comme l'ont montré les méthodes d'évaluation nouvellement développées.** L'amélioration de la tolérance à la fatigue musculaire chez les souris âgées de 21 semaines a été associée à la régénération préférentielle des

fibres résistantes aux dommages et oxydatives, mettant en évidence l'augmentation de l'activité mitochondriale, après la transplantation de cellules. Ces résultats contribuent de manière significative à une compréhension plus approfondie de la pathogenèse de la DMD.

Dans ce travail il est [indiqué des réarrangements complexes cryptiques impliquant le gène DMD : indices étiologiques des différences phénotypiques révélées par la cartographie optique du génome](#). Une duplication multi-copies impliquant les exons 64-79 du gène DMD a été identifiée dans la famille A sans symptômes cliniques évidents. La famille B présentait des manifestations neuromusculaires typiques de la DMD et une duplication impliquant les exons 10-13 de la DMD. Le réarrangement dans la famille A impliquait des répétitions en tandem in-cis complexes mises en évidence par OGM, mais conservait une copie complète (cadre de lecture) de la DMD déduite de la validation des points de rupture. Une insertion inversée avec une répétition segmentaire a été identifiée dans la famille B par l'OGM, dont on a prédit qu'elle perturberait la structure normale et le cadre de lecture de la DMD après confirmation des points de rupture. Conclusions : **La validation du point de rupture et du schéma de réarrangement est cruciale pour l'annotation fonctionnelle et la classification pathogène des variations structurales génomiques.** L'OGM fournit des informations précieuses pour l'analyse étiologique de la DMD/BMD et améliore notre compréhension des effets cryptiques des réarrangements complexes.

Cette étude porte sur [l'ingénierie de l'éditeur de cytosine base dérivé de l'orthologue TadA sans préférence de motif et sans limitation de l'activité de l'adénosine](#). Les variantes de TadA utilisées dans les éditeurs de cytosine base (CBE) présentent des avantages distinctifs, notamment une taille plus petite et moins d'effets hors cible par rapport aux éditeurs de cytosine base qui reposent sur des désaminases naturelles. **Cependant, les variantes actuelles de TadA montrent une préférence pour l'édition de bases dans l'ADN avec des séquences de motifs spécifiques et possèdent une double activité de désaminase, agissant à la fois sur la cytosine et l'adénosine dans des positions adjacentes, ce qui limite leur champ d'application.** Pour résoudre ces problèmes, il est utilisé le criblage des orthologues de TadA et des techniques d'ingénierie des protéines guidées par l'alignement de séquences multiples (MSA) pour créer un éditeur de base de cytosine très efficace (aTdCBE) sans les limitations de l'activité de désaminase de motif et d'adénosine. Notamment, l'administration de l'aTdCBE à un modèle murin humanisé de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) permet de sauter l'exon 55 et de restaurer l'expression de la dystrophine. Cette avancée dans l'ingénierie de l'orthologue de TadA pour l'édition de cytosine enrichit les outils d'édition de base pour la thérapie d'édition de gènes et d'autres applications potentielles.

Cette analyse permet [l'identification d'inversions avec points de rupture dans le gène de la dystrophine par séquençage à lecture longue](#) : rapport de deux cas. Les diverses recherches ont permis d'identifier deux inversions intrachromosomiques impliquant le gène de la dystrophine dans deux familles non apparentées grâce au séquençage à lecture longue (LRS). Ces variantes ont ensuite été confirmées par séquençage Sanger. Dans le premier cas, il s'agissait d'une inversion péricentrique s'étendant de l'intron 47 de la DMD à Xq27.3. Dans le second cas, il s'agissait d'une inversion paracentrique entre l'intron 42 de la DMD et Xp21.1, héritée de la mère. Dans les deux cas, des séquences répétées simples (SRS) étaient présentes aux points de rupture de ces inversions.

Conclusions : **Ces résultats démontrent que le LRS est un outil efficace pour détecter les mutations atypiques.** L'identification de SRS aux points de rupture chez les patients atteints de DMD améliore notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux variations structurales, facilitant ainsi l'exploration de traitements potentiels.

Ce travail présente [des altérations sociales et émotionnelles chez les souris dépourvues du produit court du gène de la dystrophine, Dp71](#). Il est démontré la présence d'un comportement social anormal et d'une vocalisation ultrasonique chez les souris Dp71-null, accompagnés de légers changements dans l'activité exploratoire et les comportements liés à l'anxiété, en l'absence de myopathie et d'altérations de l'apprentissage et de la mémoire des associations « cue-outcome » aversives. Conclusions : **Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les mutations distales du gène DMD affectant la Dp71 peuvent contribuer à l'émergence de problèmes sociaux et émotionnels qui peuvent être liés aux traits autistiques et aux dysfonctionnements exécutifs signalés dans la DMD.** Les altérations présentes chez les souris Dp71-null peuvent éventuellement s'ajouter aux problèmes subtils de comportement social précédemment associés à la perte de la dystrophine Dp427, conformément à l'hypothèse actuelle selon laquelle le risque et la gravité des problèmes comportementaux chez les patients augmentent avec la perte cumulative de plusieurs isoformes de dystrophine cérébrale.

L'étude présentée porte [sur les symptômes des muscles squelettiques et IRM quantitative chez les femmes atteintes de dystrophinopathie](#). Six enfants de sexe féminin atteints de dystrophinopathie (âge moyen : 11,7 ans), 11 adultes de sexe féminin atteints de dystrophinopathie (âge moyen : 41,3 ans) et sept témoins ont participé à l'étude. La fraction moyenne de graisse était plus élevée chez les femmes atteintes de dystrophinopathie que chez les témoins dans le soléaire (0,11 contre 0,03, $p = 0,0272$) et le vaste latéral (0,16 contre 0,03, $p = 0,004$). La spectroscopie par résonance magnétique de l'eau T2, indicateur de l'inflammation musculaire, était élevée dans le soléaire et/ou le vaste latéral chez 11 des 17 individus. Le score de l'évaluation ambulatoire North Star était plus faible dans le groupe dystrophinopathie que dans le groupe témoin (29 contre 34 points, $p = 0,0428$). D'après l'IRM cardiaque, les temps de relaxation T1 du ventricule gauche étaient plus élevés chez les femmes atteintes de dystrophinopathie que chez les témoins (1311 ± 55 vs. 1263 ± 25 ms, $p < .05$), mais la fraction d'éjection et la déformation circonférentielle ne différaient pas. **Discussion : Les femmes symptomatiques atteintes de dystrophinopathie présentent quantitativement un remplacement des muscles par de la graisse et de l'inflammation, ainsi que des altérations de la capacité fonctionnelle et de la fonction cardiaque.** Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'évolution longitudinale des symptômes et de l'atteinte musculaire.

Dans cet article [on trouve une Variante de duplication intragénique de la dystrophine \(DMD\) chez les chiens de montagne d'Entlebucher atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les dystrophies musculaires liées à la dystrophine, causées par des variantes du gène DMD, constituent un sous-groupe important. Elles peuvent être divisées en deux catégories : la dystrophie musculaire de Duchenne, plus sévère, et la dystrophie musculaire de Becker, plus bénigne. Il est caractérisé ici les aspects cliniques, histopathologiques et de génétique moléculaire de deux chiens de montagne Entlebucher mâles présentant des signes cliniques de dystrophie musculaire. **Les deux chiens présentaient une dysphagie marquée dès l'âge de quelques semaines et, par la suite, une intolérance à l'exercice reconnaissable accompagnée d'une forte augmentation des taux sériques de créatine kinase.** Les signes histopathologiques d'une myopathie dystrophique représentée par une dégénérescence des fibres musculaires et des signes de régénération étaient présents. Le

séquençage du génome entier d'un chien atteint a permis d'identifier une duplication intragénique de 8,6 kb dans le gène DMD du chromosome X, c.7528-4048_7645 + 4450dup. Aucun autre variant modifiant la protéine dans les gènes candidats à la dystrophie musculaire n'a été identifié. La duplication inclut l'exon 52 du gène DMD et devrait entraîner un décalage du cadre de lecture et une troncation de 30 % du cadre de lecture ouvert de type sauvage. Le génotypage de l'ensemble de la famille a confirmé la présence de l'allèle mutant chez les deux chiens atteints et chez la mère non atteinte. La co-ségrégation correcte de l'allèle mutant dans la famille affectée ainsi que les connaissances acquises chez l'homme et chez d'autres espèces suggèrent que la variante DMD identifiée est la variante candidate la plus probable pour le phénotype de la dystrophie musculaire chez les deux chiens étudiés.

Ce travail concerne [Un voyage sur le rôle de la voie de signalisation du facteur nucléaire Kappa B \(NF- \$\kappa\$ B\) dans la dystrophie musculaire de Duchenne : Une maladie musculaire héréditaire.](#) La maladie est due à des mutations du gène DMD, qui code pour une protéine essentielle, la dystrophine, qui contribue à maintenir la stabilité des membranes des cellules musculaires pendant la contraction. La déficience ou le dysfonctionnement de la dystrophine endommage les cellules musculaires, ce qui entraîne une inflammation persistante et une perte progressive de la masse musculaire. **La pathophysiologie et les fondements génétiques de la DMD sont examinés en détail dans cet article, en se concentrant sur la fonction du système de signalisation NF- κ B dans la progression de la maladie.** Un important régulateur de la réponse immunitaire, le NF- κ B, est activé de manière aberrante dans la DMD, ce qui exacerbe le milieu inflammatoire dans les muscles dystrophiques. Les lésions musculaires et la fibrose sont exacerbées et la régénération musculaire est entravée par les cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui sont produites lorsque le NF- κ B est activé de manière persistante dans les cellules musculaires. Le document examine également nos connaissances actuelles sur les approches thérapeutiques visant à inhiber la progression de la maladie en modifiant la signalisation NF- κ B. Il s'agit notamment de nouvelles techniques moléculaires, de traitements génétiques et d'inhibiteurs pharmacologiques destinés à réduire l'inflammation et à améliorer la cicatrisation musculaire. L'analyse porte également sur l'importance des soins de soutien pour les patients atteints de DMD, notamment la kinésithérapie et le traitement par corticostéroïdes, dans la gestion des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Cet article vise à fournir une compréhension approfondie des mécanismes à l'origine de la DMD, des cibles thérapeutiques possibles et des options de traitement en cours de développement en combinant les résultats de recherches récentes. Les cliniciens et les chercheurs impliqués dans les soins et la recherche sur la DMD y trouveront des informations précieuses.

Le sujet de cette étude est [La technologie des oligonucléotides hétéroduplex renforce l'activité de commutation d'épissage des oligomères morpholino dans un modèle de souris atteint de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'approbation d'oligonucléotides à commutation d'épissage avec des oligomères morpholino phosphorodiamidés (PMO) pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) a fait progresser le domaine de la thérapie par oligonucléotides. **Malgré ces progrès, les PMO se heurtent à des difficultés telles que la faible absorption tissulaire, en particulier dans le cœur, le diaphragme et le système nerveux central (SNC), ce qui affecte le pronostic et la qualité de vie des patients.** Pour remédier à ces limitations, nous avons mis au point une technologie d'oligonucléotides hétéroduplex (HDO) basée sur les PMO. Cette innovation implique un brin complémentaire conjugué à un ligand lipidique et hybridé avec des PMO, ce qui améliore considérablement l'acheminement vers les tissus clés des souris mdx, normalisant les

fonctions motrices, la pathologie musculaire et la créatine kinase sérique en restaurant l'expression de la dystrophine interne supprimée. En outre, les HDO à base de PMO ont normalisé les anomalies cardiaques et du SNC sans effets indésirables. Cette technologie augmente la liaison de l'albumine sérique aux PMO et améliore la rétention sanguine et l'absorption cellulaire. Il est montré ici que les HDO à base de PMO répondent aux limites de la thérapie par oligonucléotides pour la DMD et offrent une approche prometteuse pour les maladies qui se prêtent à la thérapie par suppression d'exon.

Cette étude concerne [les Modifications des histones dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : aperçu de la pathogenèse et implications thérapeutiques. Les recherches sur la pathogenèse de la DMD convergent de plus en plus vers le rôle des modifications des histones dans le contexte plus large de la régulation épigénétique. **Ces modifications, notamment l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation des histones, sont catalysées par des enzymes spécifiques et jouent un rôle essentiel dans l'expression des gènes.** Cet article donne une vue d'ensemble des modifications des histones dans la DMD et analyse les progrès de la recherche et le potentiel des différents types de modifications des histones dans la DMD en raison des changements dans la signalisation cellulaire pour la régénération musculaire, afin de fournir de nouvelles idées sur les options diagnostiques et thérapeutiques pour la DMD.

Cette étude indique [Les pièges extracellulaires des neutrophiles et le fibrinogène citrulliné contribuent aux lésions dans un modèle porcin d'ischémie et de reperfusion des membres](#). Ces données consolident l'implication des NETs dans un modèle porcin d'ischémie et reperfusion des membres, en corrélant leur contribution à l'extension des lésions avec la durée de l'ischémie. Il a été trouvé une infiltration massive de NETs dans le groupe soumis à 9 h d'ischémie par rapport à 1 h et les niveaux de fibrinogène citrulliné, dans le plasma et les tissus, étaient plus élevés dans le groupe d'ischémie de 9 h. Il est supposé que le fibrinogène citrulliné est un élément essentiel de l'ischémie. **Il est proposé la citrullination du fibrinogène comme l'un des mécanismes contribuant à l'aggravation de l'IRI. Les NETs et la citrullination des protéines représentent une cible thérapeutique potentielle, mais les approches sont encore débattues.** Il est présenté ici l'idée d'approches thérapeutiques contre la citrullination pour inhiber spécifiquement les PAD de manière extracellulaire, en évitant les effets en aval de l'hypercitrullination et en conservant les fonctions régulatrices intracellulaires des PAD et des NET.

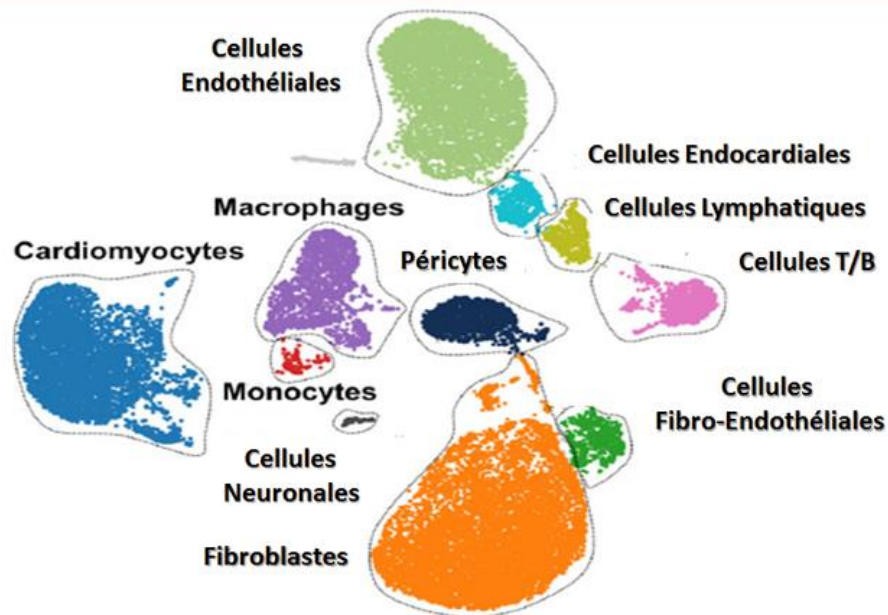
Le [Sirt6 Mono-ADP-Ribosylate YY1 pour promouvoir l'expression de la Dystrophine pour la transmission neuromusculaire](#). La dégénérescence de la jonction neuromusculaire (NMJ) et le déclin de la fonction motrice sont des caractéristiques communes du vieillissement, mais les mécanismes sous-jacents sont restés largement obscurs. **Cette étude révèle que la protéine Sirt6 est réduite dans les muscles de souris âgées.** L'ablation de Sirt6 dans le muscle squelettique entraîne une réduction des niveaux de Dystrophine, ce qui se traduit par une dégénérescence prématurée de la NMJ, une transmission neuromusculaire compromise et une détérioration de la performance motrice. Des études mécanistes montrent que Sirt6 régule négativement la stabilité du répresseur de la dystrophine YY1 (Yin Yang 1). Plus précisément, Sirt6 mono-ADP-ribosyle YY1, ce qui entraîne sa dissociation du promoteur de la Dystrophine et permet à YY1 de se lier à la SMURF2 E3 ligase, ce qui conduit à sa dégradation. Il est important de noter que la supplémentation en nicotinamide mononucléotide (NMN) améliore la mono-ADP-ribosylation de YY1 et retarde efficacement la dégénérescence de la NMJ et le déclin de la fonction motrice chez les souris âgées. Ces

résultats fournissent des informations précieuses sur les mécanismes complexes qui sous-tendent la dégénérescence de la moelle épinière au cours du vieillissement. Le ciblage de Sirt6 pourrait constituer une approche thérapeutique potentielle pour atténuer les effets néfastes de la dégénérescence de la NMJ et améliorer la fonction motrice chez les personnes âgées. Dans la figure N°6(H) les auteurs proposent un modèle de travail pour le concept du traitement par NMN (β -Nicotinamide mononucléotide) qui est susceptible d'augmenter la mono-ADP-ribosylation de YY1 et d'atténuer les défauts moteurs chez les souris âgées.

Dans ce [travail il est question de l'identification et de l'analyse des lncRNAs différenciellement exprimés et de leurs réseaux de ceRNA dans les myoblastes primaires DMD/mdx](#). Cette étude a exploré l'importance des longs ARN non codants (lncRNA), en particulier leur rôle dans le maintien de la stabilité de la protéine dystrophine et dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des myocytes. **L'étude s'est concentrée sur les myoblastes primaires du muscle squelettique de la souris DMD/mdx, dans le but d'identifier les lncRNA susceptibles de servir de biomarqueurs et de cibles thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** En utilisant le logiciel CLC Genomics Workbench, 554 lncRNAs différenciellement exprimés ont été identifiés chez les souris DMD/mdx par rapport au contrôle de type sauvage (WT). Parmi eux, 373 étaient régulés à la hausse et 181 à la baisse. L'étude a mis en évidence des lncRNA spécifiques (par exemple, 5930430L01Rik, Gm10143, lncRNA1490, lncRNA580) et leurs rôles régulateurs potentiels dans les gènes clés de la DMD tels que IGF1, FN1, TNNT1 et MYOD1. En prédisant les miARN et leurs connexions avec les lncRNA et les ARNm (réseau ceRNA) à l'aide d'outils tels que miRNet, miRSystem et miRcarta, l'étude a révélé une régulation indirecte potentielle des gènes de la Dystrophine, de l'IGF1R et de l'UTRN par les lncRNA identifiés (par exemple 2310001H17Rik-203, C130073E24Rik-202, lncRNA2767, 5930430L01Rik et lncRNA580). Ces résultats suggèrent que les lncRNA identifiés peuvent jouer un rôle crucial dans le développement et la progression de la DMD grâce à leur influence régulatrice sur l'expression de gènes clés, ce qui donne des indications précieuses pour des interventions thérapeutiques potentielles.

Cette étude porte sur [la sécurité et l'efficacité du viltolarsen chez les hommes ambulatoires et non ambulatoires atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le viltolarsen est indiqué pour les patients présentant des mutations du gène de la dystrophine qui se prêtent au saut de l'exon 53. Nous présentons ici les résultats relatifs à la sécurité, à la fonction motrice et à la fonction pulmonaire de l'essai ouvert de phase II Galacti53 sur le viltolarsen (NCT04956289). Des participants de sexe masculin âgés de ≥ 8 ans et atteints de DMD ont reçu 80 mg/kg de viltolarsen par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 48 semaines. **Les résultats des participants recevant le viltolarsen ont été comparés à ceux d'une cohorte de contrôle externe appariée pour de multiples variables. Tous les effets indésirables apparus sous traitement étaient légers ou modérés, 4 ont été considérés comme liés au traitement et aucun participant n'a abandonné l'étude.** Les participants recevant le viltolarsen ont présenté des bénéfices cliniquement significatifs au niveau de la fonction pulmonaire avec une capacité vitale forcée prédite en pourcentage plus élevée et un débit de toux maximal plus élevé à la semaine 49 par rapport à la cohorte de contrôle, tant pour les participants ambulatoires que non ambulatoires. Le viltolarsen a également stabilisé la fonction motrice des membres supérieurs au cours de la période de traitement. Ces résultats confirment que le viltolarsen est un élément important de l'arsenal thérapeutique pour les patients ambulatoires et non ambulatoires atteints de DMD.

Différents groupes de populations de cellules résidentes, identifiées par des marqueurs spécifiques



Selon Taglietti V, et al., EMBO Rep. 2024 Oct 2. sous presse

L'étude suivante analyse [une Cardiomyopathie progressive avec désorganisation du disque intercalaire dans un modèle de rat de la dystrophie de Becker](#). La dystrophie musculaire de Becker (DMB) est une maladie liée au chromosome X due à des mutations in-frame dans le gène DMD, conduisant à une dystrophine tronquée et moins abondante. La BMD est moins fréquente et moins grave que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et fait l'objet de moins de recherches. Afin d'accélérer la recherche de traitements innovants, nous avons développé un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne chez le rat en supprimant les exons 45-47 du gène Dmd. Il est présenté ici une évaluation fonctionnelle et histopathologique de ces rats au cours de leur première année de vie, en les comparant à des rats DMD et à des rats témoins. Les rats BMD présentent une atteinte modérée des muscles locomoteurs et diaphragmatiques mais souffrent d'une cardiomyopathie progressive. **L'analyse RNA-seq d'échantillons cardiaques à noyau unique a révélé des anomalies transcriptomiques communes aux rats BMD et DMD et a mis en évidence une altération de l'adressage terminal de TMEM65 et Connexin-43 au niveau du disque intercalaire, ainsi que des anomalies électrocardiographiques.** Cette étude documente l'histoire naturelle d'un modèle préclinique translationnel de la DMO et rapporte un mécanisme cellulaire pour le dysfonctionnement cardiaque dans la DMO et la DMD, offrant des possibilités d'étudier plus avant le rôle d'organisation de la dystrophine dans la communication intercellulaire. Un schéma représente les différents groupes de populations de cellules résidentes, identifiées par des marqueurs spécifiques

Il est ici question de [la Suppression des exons 45 à 55 du gène DMD : de la perspective thérapeutique au modèle in vitro](#). L'expression de la dystrophine a été restaurée et les défauts myogéniques ont été améliorés dans les myoblastes édités portant une del45-55 spécifique. En plus de confirmer le potentiel de CRISPR-Cas9 pour créer des mutations sur mesure (malgré la faible efficacité de clivage de nos ARNg) en tant qu'approche utile pour générer des modèles in vitro, nous avons également généré une lignée de myoblastes immortalisés dérivée

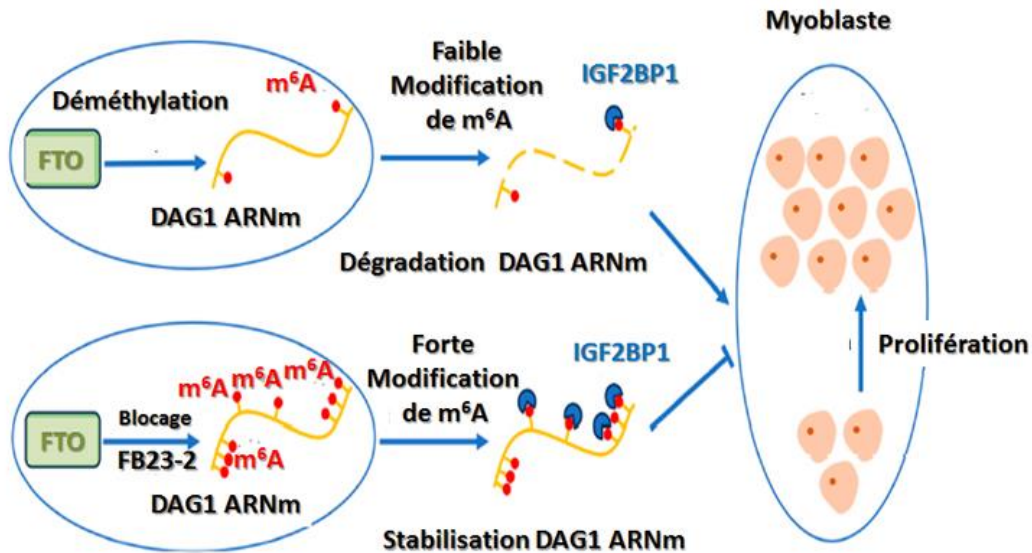
d'un patient porteur d'une dél45-55 spécifique. Conclusions : Dans l'ensemble, il est indiqué des ressources utiles pour approfondir les facteurs inconnus responsables de la pathophysiologie de la DMD.

Ce travail porte sur [l'identification des protéines associées à la dystrophine Dp71d\(delta71\) dans les cellules PC12 par protéomique quantitative](#). La dystrophine Dp71 est essentielle au développement du système nerveux. Son altération est associée à la déficience intellectuelle. Différentes isoformes de Dp71 sont générées par épissage alternatif ; cependant, leurs fonctions n'ont pas été entièrement décrites. Ici, il fut identifié les protéines associées à la Dp71dΔ71 afin de comprendre les fonctions complexes. Les cellules PC12, transfectées de manière stable avec pTRE2pur-Myc/Dp71dΔ71 ou le vecteur vide pTRE2pur-Myc (EV), ont été analysées par immunoprécipitation suivie de protéomique quantitative avec acquisition indépendante des données et séparation par mobilité ionique. Il a été utilisé la méthode Top3 pour quantifier absolument toutes les protéines détectées. Au total, 106 protéines ont été quantifiées avec le logiciel Progenesis Q1 et la base de données UP000002494. Sept nouvelles protéines associées à Dp71dΔ71 ont été sélectionnées avec une quantité au moins 2 fois supérieure entre les protéines immunoprécipitées des cellules PC12-Myc/Dp71dΔ71 par rapport aux cellules PC12-EV. **Ces résultats ont révélé de nouvelles protéines qui interagissent avec Dp71dΔ71, notamment la β-Tubuline, la S-adénosylméthionine synthase isoforme type-2, la molécule adaptatrice crk, l'hélicase à doigt de zinc 2, le domaine répétitif WD 93, la cycline-L2 et la myosine-10, qui sont liées à la migration cellulaire et/ou à la croissance cellulaire.** Les résultats posent les bases de futures recherches sur la relation entre ces protéines et les isoformes de Dp71.

Cette analyse indique l'existence d'une [réduction de la surcharge calcique mitochondriale par l'inhibition de la protéine 75 régulée par le glucose induite par le MKT077 atténue la pathologie des muscles squelettiques chez les souris mdx déficientes en dystrophine](#). Une partie du Ca²⁺ s'accumule dans les mitochondries, contribuant au développement d'un dysfonctionnement mitochondrial et à la dégénérescence des muscles. **Dans ce travail, il est ainsi évalué l'effet de l'administration intrapéritonéale de rhodacyanine MKT077 (5 mg/kg/jour), qui est capable de supprimer le transfert de Ca²⁺ médié par la protéine 75 régulée par le glucose (GRP75) du réticulum sarcoplasmique (SR) vers les mitochondries, sur la surcharge en Ca²⁺ des mitochondries du muscle squelettique chez les souris mdx déficientes en dystrophine et sur le dysfonctionnement mitochondrial concomitant contribuant à la pathologie musculaire.** Le MKT077 a empêché la surcharge en Ca²⁺ des mitochondries du quadriceps chez les souris mdx, a réduit l'intensité du stress oxydatif et a amélioré l'ultrastructure des mitochondries, mais n'a pas eu d'effet sur l'altération de la phosphorylation oxydative.

Mécanisme proposé pour la prolifération des myocytes via la cascade de signalisation FTO/IGF2BP1/DAG1

Selon Yao J et al., . Int J Mol Sci. 2024 Sep 11;25(18):9804.



Ce travail indique que la [protéine associée à la masse grasse et à l'obésité \(FTO\)](#) favorise la [prolifération des cellules satellites du muscle squelettique de chèvre en stabilisant l'ARNm DAG1 d'une manière liée à l'IGF2BP1 m6A](#). Les chercheurs ont réussi à mettre en évidence de nombreux facteurs et mécanismes de régulation de la myogenèse. Cependant, l'effet de la modification de la N6-méthyladénosine (m6A), en particulier la déméthylase et ses gènes régulés, sur le développement musculaire reste à explorer davantage. **Il fut ainsi constaté que la déméthylase typique FTO (protéine associée à la masse grasse et à l'obésité) était fortement enrichie dans les muscles longissimus dorsi (LD) de la chèvre.** De plus, le niveau de modification m6A sur les transcrits était régulé négativement par FTO pendant la prolifération des cellules satellites du muscle squelettique de chèvre (MuSCs). De plus, une carence en FTO dans les MuSCs a significativement retardé leur prolifération et favorisé l'expression de la protéine 1 associée à la dystrophine (DAG1). Les modifications m6A de l'ARNm de la DAG1 ont été efficacement altérées par la FTO. De manière intrigante, les résultats des niveaux de DAG1 et de son enrichissement en m6A dans les cellules traitées par FB23-2 (inhibiteur de la déméthylase FTO) étaient cohérents avec ceux du knockdown de FTO, ce qui indique que la régulation de FTO sur DAG1 dépendait de la modification m6A. D'autres expériences ont montré que l'interférence de FTO améliorait la modification de la m6A sur le site DAG1-122, reconnu par la protéine 1 de liaison à l'ARNm du facteur de croissance 2 analogue à l'insuline (IGF2BP1) et stabilisait par conséquent les transcrits de DAG1. Cette étude suggère que FTO favorise la prolifération des MuSC en régulant l'expression de DAG1 par la modification du m6A. Cela permettra d'étendre nos connaissances sur le mécanisme du développement du muscle squelettique chez l'animal lié à la m6A. Un schéma résume la situation pour le mécanisme **de la prolifération des myocytes via la cascade de signalisation FTO/IGF2BP1/DAG1**.

Cette étude porte sur [les mécanismes de la thérapie cellulaire chimérique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré les efforts scientifiques, il n'existe pas de remède à la

dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie génétique létale, progressive et liée au chromosome X, causée par des mutations dans le gène de la dystrophine. La DMD entraîne une faiblesse des muscles cardiaques et squelettiques, qui se traduit par une mort prématurée due à des complications cardio-pulmonaires. **Il est ainsi mis au point une thérapie cellulaire chimérique exprimant la dystrophine (DEC), DT-DEC01, en fusionnant des myoblastes humains provenant de donneurs sains et de patients atteints de DMD.** Les études précliniques sur les cellules DEC humaines ont montré une augmentation de l'expression de la dystrophine et une amélioration de la fonction cardiaque, pulmonaire et musculaire squelettique après administration intra-osseuse. Cette étude clinique a confirmé la sécurité et l'efficacité du traitement par DT-DEC01 jusqu'à 24 mois après l'administration. Dans cette étude, il est réalisé des essais in vitro pour tester la composition et l'efficacité du DT-DEC01, en évaluant le niveau de chimérisme et la présence de dystrophine, de desmine et de chaîne lourde de myosine. La fusion des myoblastes a entraîné le transfert de mitochondries de donneurs sains et la création de mitochondries chimériques dans DT-DEC01. Le test de Pappenheim a confirmé la formation de myotubes dans le produit final. Cette étude met en évidence les propriétés uniques de la thérapie DT-DEC01 et leur pertinence pour les mécanismes de traitement de la DMD. Le schéma de la figure 1 de l'article en référence résume la situation. Cela permet d'illustrer la confirmation de la fusion de myoblastes dérivés d'un donneur sain et normal et d'un patient atteint de DMD, et des mécanismes d'action du DT-DEC01 après administration intra-osseuse à un patient atteint de DMD.

Cet article porte sur [la déficience en DDAH1 exacerbe le dysfonctionnement endothélial vasculaire cérébral en aggravant la perturbation de la BHE et le stress oxydatif dans les lésions cérébrales induites par l'explosion thoracique.](#) Les incidents terroristes et les explosions souterraines étant de plus en plus fréquents dans le monde, les lésions cérébrales causées par l'exposition à l'explosion thoracique ont été davantage mises en évidence en raison de l'organe lésé et du fardeau social et économique qui en découle. Il a été rapporté que la diméthylarginine diméthylaminohydrolase 1 (DDAH1) joue un rôle important dans la régulation de la réparation des lésions endothéliales vasculaires et de l'angiogenèse, mais son rôle dans les lésions cérébrales induites par les explosions thoraciques n'a pas encore été expliqué. **Cette étude vise à étudier le mécanisme du DDAH1 sur les lésions cérébrales induites par l'explosion thoracique. 40 souris C57BL/6 de type sauvage et 40 souris knock-out DDAH1 ont été réparties de manière aléatoire et égale entre le groupe témoin et le groupe blast, respectivement.** L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) a été détectée par le test au bleu Evans. Les facteurs inflammatoires sériques, les teneurs en oxyde nitrique (NO) et les niveaux de diméthylarginine asymétrique (ADMA) ont été déterminés par ELISA. La coloration HE et la détection des espèces réactives de l'oxygène (ROS) ont été effectuées pour les changements histopathologiques. Le Western blot a été utilisé pour détecter les protéines liées au stress oxydatif, à la jonction serrée, à l'adhésion focale, aux lésions endothéliales vasculaires et à la voie de signalisation DDAH1/ADMA/eNOS. La déficience en DDAH1 a aggravé la fuite de la BHE induite par le blast thoracique, la réponse inflammatoire et l'augmentation des niveaux de facteurs liés à l'inflammation. En outre, la déficience en DDAH1 a également augmenté la production de ROS, la MDA et l'expression de l'IRE- α . En ce qui concerne le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire cérébral, la carence en DDAH1 a augmenté l'expression de MCAM, FN1, LIMK1, VEGF, MMP9, Vimentine et N-cadhérine, tout en diminuant l'expression de FMR1, Occludin, claudin-3, claudin-5, Lyn, LIMA1, Glrb, Sez6, Dystrophine, et la phosphorylation de VASP. En outre, la déficience en DDAH1 a exacerbé l'augmentation de

l'ADMA induite par l'explosion et la diminution de l'activité de la eNOS et des teneurs en NO. La conclusion est donc que le DDAH1 pourrait prévenir le dysfonctionnement endothélial vasculaire cérébral et les lésions associées en inhibant la signalisation de l'ADMA et en augmentant l'activité de l'eNOS dans les lésions cérébrales induites par l'explosion thoracique.

Ce travail indique [que l'inhibition de l'histone désacétylase 6 favorise l'acétylation des microtubules et facilite la fusion autophagosome-lysosome chez les souris mdx déficientes en dystrophine](#). Les données présentées montrent une diminution de l'acétylation de l' α -tubuline avec une augmentation de l'expression de l'histone désacétylase 6. La tubastatine A augmente l'acétylation de la tubuline et la formation du complexe Q-SNARE mais ne modifie pas l'organisation ou la densité des microtubules, ce qui indique une amélioration de la fusion autophagosome-lysosome. La tubastatine A augmente l'acétylation de la peroxiredoxine et la protège de l'hyper-oxydation, modulant ainsi le statut redox intracellulaire chez les souris mdx. La tubastatine A réduit les lésions musculaires et améliore la production de force. La régulation génétique de l'activité de Nox2 chez les souris mdx favorise la maturation des autophagosomes mais pas la formation d'autolysosomes. La conclusion est la suivante : **Les données soulignent que l'autophagie est régulée de manière différentielle par l'oxydoréduction et l'acétylation chez les souris mdx**. En améliorant l'autophagie par la promotion de l'acétylation de la tubuline, la tubastatine A diminue le phénotype dystrophique et améliore la fonction musculaire, ce qui suggère un grand potentiel pour la traduction clinique et le traitement des patients dystrophiques.

Cette analyse rapporte [un dysfonctionnement cérébelleux chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une étude électrophysiologique et comportementale. Les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) présentent généralement des déficits cognitifs spécifiques en plus d'une déficience musculaire sévère causée par l'absence d'expression de la dystrophine dans le muscle squelettique. **Ces déficits cognitifs ont été liés à l'absence de dystrophine dans des régions spécifiques du système nerveux central, notamment les cellules de Purkinje (CP) du cervelet**. La dystrophine a récemment été impliquée dans le regroupement des récepteurs GABAA aux densités postsynaptiques, et son absence, en perturbant ce regroupement, entraîne une diminution de l'entrée inhibitrice dans les CP. Il a été réalisé une étude électrophysiologique in vivo sur le modèle murin de la dystrophie musculaire liée à l'*X* (mdx) déficient en dystrophine afin de comparer le tir du PC et le potentiel de champ local (LFP) chez des souris mdx alertes et des souris C57Bl/10 témoins. Il est alors constaté que l'absence de dystrophine est associée à une altération du tir des PC et à l'émergence d'oscillations rapides (~160-200 Hz) du LFP dans le cortex cérébelleux des souris mdx alertes. Ces anomalies ne sont pas liées à l'expression perturbée des protéines liant le calcium dans le cortex cérébelleux. Il est ainsi également démontré que la dépression cérébelleuse à long terme est altérée chez les souris mdx alertes. Enfin, les souris mdx présentent une faiblesse de force, une légère altération de la coordination motrice et de l'équilibre lors des tests comportementaux. Ces résultats démontrent l'existence d'un dysfonctionnement cérébelleux chez les souris mdx. Un dysfonctionnement cérébelleux similaire pourrait contribuer aux déficits cognitifs observés chez les patients atteints de DMD.

Ce travail présente [une prédiction structurelle in silico pour la génération de nouvelles Midi-Dystrophines performantes basée sur l'approche AAV double médiée par les protéines.](#) La voie thérapeutique actuelle la plus prometteuse repose sur le remplacement de gènes par des virus adéno-associés (AAV) en utilisant une version raccourcie, mais toujours fonctionnelle, de la dystrophine, connue sous le nom de micro-dystrophine (μ Dys), pour s'adapter à la capacité de l'AAV. **Les améliorations limitées observées dans les essais cliniques suggèrent une performance sous-optimale de la μ Dys dans le contexte humain, qui pourrait être due à l'absence de domaines clés dans la protéine.** Par conséquent, l'expression de protéines de dystrophine plus grandes pourrait être nécessaire pour une correction plus complète du phénotype de la maladie. Dans cette étude, nous avons développé trois nouvelles constructions de midi-dystrophine à l'aide d'une approche double-AAV, en tirant parti d'un trans-épissage des protéines basé sur les protéines « split-intein ». Les midi-dystrophines comprennent des domaines supplémentaires par rapport à la μ Dys, tels que le domaine central de liaison au cytosquelette, les domaines d'interaction nNOS et Par1b, et une région C-terminale complète. Étant donné la capacité limitée de chaque vecteur AAV, nous avons stratégiquement réduit partiellement les régions charnières tout en veillant à ce que la stabilité structurelle de la protéine reste intacte. Il est ainsi prédit des interactions entre les deux moitiés des protéines midi-Dys divisées grâce à l'algorithme d'apprentissage profond AphaFold3. Nous avons observé des associations fortes entre les N- et C-termini dans midi-Dys 1 et 2, tandis qu'une interaction plus faible a été révélée dans midi-Dys 3. Des expériences ultérieures ont confirmé l'efficacité du trans-épissage des protéines à la fois in vitro et in vivo chez les souris DBA2/mdx des midi-Dys 1 et 2, mais pas des midi-Dys 3, comme prévu par la prédiction structurelle. En outre, il a été démontré que les midi-Dys 1 et 2 présentent une efficacité thérapeutique significative chez les souris DBA2/mdx, soulignant leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques pour la DMD. Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence le potentiel de la modélisation structurelle basée sur l'apprentissage profond pour la génération de versions de dystrophines basées sur les intéines et posent les bases d'un examen plus approfondi de ces nouvelles versions de midi-dystrophines en vue d'études clinique

Ce manuscrit présente [une étude moléculaire du gène de la protéine liée à la fukutine \(FKRP\) chez des patients du sud de l'Italie présentant un phénotype de type Duchenne/Becker.](#) Des variants pathogènes localisés dans le gène codant pour la protéine liée à la fukutine (FKRP) sont responsables de la dystrophie musculaire des ceintures de type 9 (LGMDR9), des dystrophies musculaires congénitales de type 1C (MDC1C), du syndrome de Walker-Warburg (WWS) et des maladies muscle-œil-cerveau (MEB). LGMDR9 est la quatrième dystrophie musculaire héréditaire des ceintures la plus fréquente en Italie. **Les patients LGMDR9 atteints d'une maladie grave présentent un phénotype de Duchenne/Becker qui se chevauche et peuvent présenter une réduction secondaire de la dystrophine à la biopsie musculaire.** Il est alors effectué une analyse moléculaire du gène FKRP par séquençage direct chez 153 patients du sud de l'Italie (Calabre) présentant des phénotypes de type Duchenne/Becker sans diagnostic génétique confirmé. Le criblage mutationnel des patients (112 hommes et 41 femmes, âgés de 5 à 84 ans) a révélé des variantes pathogènes chez 16 sujets. Les variants les plus fréquents identifiés étaient c.427C > A, p.R143S, et c.826C > A, p.L276I (NM_024301.5). Les résultats obtenus montrent que le phénotype de type Duchenne/Becker est fréquemment déterminé par des mutations du gène FKRP dans notre cohorte et soulignent l'importance de prendre en compte le LGMDR9 dans le diagnostic différentiel des dystrophinopathies en Calabre. Enfin, cette étude qui, à notre connaissance,

est la première réalisée sur des sujets calabrais, contribuera à l'identification et à la prise en charge rapide des patients LGMDR9.

On trouve [dans ce travail La conception du bras factice](#) : **Un outil de vérification pour le développement d'un exosquelette pour le bras.** Les supports de bras motorisés destinés aux personnes souffrant d'une grave faiblesse musculaire du bras nécessitent une compensation précise du poids du bras et de l'impédance passive élevée de l'articulation (par exemple, la rigidité de l'articulation résultant de l'atrophie et de la fibrose musculaires). L'estimation de ces paramètres in vivo, ainsi que du centre de masse du bras, est difficile, et les évaluations humaines de l'assistance peuvent être subjectives. Pour résoudre ce problème, un bras factice a été conçu pour reproduire l'anthropométrie du bras humain, les degrés de liberté, les masses des segments réglables et l'impédance passive de l'articulation du coude (eJimp). Cette étude présente la conception, l'anthropométrie et la vérification du bras factice. Il imite avec succès l'amplitude de mouvement, la masse et le centre de masse du bras humain. **Le bras du mannequin démontre également sa capacité à reproduire différents profils de couple et d'angle de l'eJimp.** En outre, il permet de régler les masses des segments, les centres de masse et l'eJimp pour qu'ils correspondent à une population cible représentative souhaitée. Cet outil simple et rentable s'est avéré précieux pour le développement et la vérification **du Duchenne ARm ORthosis (DAROR)**, un support de bras motorisé ou « exosquelette ». Cette étude comprend des recommandations pour des applications pratiques et donne un aperçu de l'optimisation des spécifications de conception sur la base de la conception finale. Elle complète la conception CAO, améliorant l'application du bras factice pour les futurs dispositifs d'assistance au bras.

Cet article présente la [Régulation du MiR-206 dans les muscles dénervés et dystrophiques et son effet sur le regroupement des AChR](#). Le microARN miR-206, spécifique des muscles, est récemment apparu comme un régulateur potentiel des gènes impliqués dans la formation et la régénération de la jonction neuromusculaire (NMJ). Cette étude a examiné l'expression du miR-206-3p (miR-206) dans les régions synaptiques et non synaptiques de souris dénervées et de souris knock-out pour l'alpha-dystrobrevin (Dtnb), ainsi que son impact sur la formation et/ou le maintien de groupes de récepteurs de l'acétylcholine (AChR) induits par l'agrine. Dans les muscles dénervés, déficients en Dtnb et écrasés, l'expression de miR-206 a augmenté de façon significative par rapport aux muscles innervés. **Alors que l'expression de miR-206 est légèrement élevée dans les régions synaptiques des muscles innervés, elle augmente considérablement dans les régions non synaptiques des muscles dénervés. miR-206 cible les transcrits de protéines essentielles de la NMJ telles que Dtnb, alpha-syntrophine (Snta1) et rapsyne, mais pas la sous-unité AchR α ou Lrp4 dans les muscles innervés.** Cependant, dans les muscles dénervés, les transcrits de l'AChR α , qui augmentent de façon significative, deviennent une cible du miR-206. La co-expression de miR-206 avec rapsyne, Dtnb et Snta1 dans les myoblastes C2C12 réduit significativement leurs niveaux de protéines, et la surexpression de miR-206 dans les myotubes perturbe le regroupement des AChR induit par l'agrine. Ces résultats indiquent que miR-206 ajuste finement les protéines de signalisation de la NMJ en régulant les transcrits de diverses protéines avec différentes localisations dans des conditions normales et pathologiques.

Ce travail montre que [la dystrophine interagit avec Msp300 pour réguler le positionnement myonucléaire et l'organisation des microtubules](#). Il est démontré ici que la Dystrophine est nécessaire pour maintenir l'espacement des noyaux dans les myofibres différenciées. En outre, la Dystrophine remplit cette fonction par le biais d'une interaction génétique avec Msp300 qui régule l'organisation des microtubules.

On trouve ici des [données sur les patients atteints de dystrophinopathie comme guide d'interprétation du dépistage des variantes du gène DMD dans la population féminine prégestationnelle](#). Le dépistage prégestationnel dans la population de femmes en bonne santé de variantes du nombre de copies du gène DMD a soulevé de nombreux défis concernant l'interprétation et la divulgation de ces résultats. Notre objectif était d'analyser les données d'une base de données locale de patients atteints de dystrophinopathie, en comparaison avec les résultats du dépistage en population. En utilisant le registre d'association « Little steps » pour les enfants atteints de dystrophinopathie, nous avons classé les résultats génétiques (hors cadre, dans le cadre ou difficiles à prédire) chez 231 patients de sexe masculin atteints de DMD et 90 patients atteints de BMD. Une comparaison a été faite avec une cohorte précédemment publiée de 162 femmes porteuses identifiées par le biais d'un dépistage dans la population. Les duplications classées comme « difficiles à prédire » étaient absentes chez les patients DMD/BMD, contrairement à 45,1 % des femmes analysées dans le cadre du dépistage de la population ($p < 0,0001$). **Alors que la distribution des délétions ne diffère pas entre les groupes, la proportion de duplications initiées au niveau du point chaud proximal est significativement plus élevée dans la cohorte DMD/BMD (87,1 %), contre seulement 11,7 % chez les femmes analysées dans le cadre du dépistage de la population ($p = 0,0038$).** Notamment, les duplications débutant dans la zone du promoteur de dp427c n'ont été observées que dans cette dernière cohorte ($n = 62$). Les bases de données locales de patients atteints de dystrophinopathie peuvent faciliter l'analyse et la communication des résultats du dépistage en population chez les femmes enceintes. Ces conclusions facilitent l'introduction future de tests génétiques de dépistage en population pour les maladies à présentation variable.

Cet approche indique des [Progrès et défis dans la thérapie génique de la microdystrophine pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : progrès et orientations futures. **Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension et le traitement de la DMD, en particulier avec l'approbation récente de la première thérapie génique utilisant un vecteur adéno-associé recombinant (rAAV) pour délivrer une forme raccourcie de dystrophine (microdystrophine).** Néanmoins, il reste des défis majeurs à relever pour améliorer les résultats thérapeutiques. L'utilisation des vecteurs rAAV est entravée par des limitations majeures, notamment les risques d'immunotoxicité et d'hépatotoxicité, liés à l'administration de doses élevées. De plus, la microdystrophine présente des limitations fonctionnelles inhérentes et des risques immunologiques. Cet article examine ces défis et explore les possibilités d'amélioration de la thérapie génique pour la DMD.

On trouve ici la [Caractérisation biophysique du domaine C-terminal de la dystrophine](#) : **La dystrophine interagit de manière différentielle avec les isoformes de dystrobrevine.** Quelques thérapies ciblées sur des mutations spécifiques peuvent prolonger la durée de vie des patients, mais avec une efficacité limitée et des coûts élevés, ce qui souligne la nécessité de traitements plus généraux. La structure complexe de la dystrophine avec des domaines mal compris et la présence de multiples isoformes avec des modèles

d'expression variés dans différents tissus posent des défis au développement thérapeutique. Le domaine C-terminal (CT) de la dystrophine est moins bien compris en termes de structure-fonction, bien qu'il ait été démontré qu'il joue un rôle fonctionnel important en interagissant avec une autre protéine cytosolique, la dystrobrevine. **La dystrophine et la dystrobrevine stabilisent la membrane du sarcolemme en formant un complexe multiprotéique appelé complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DAGC), qui est déstabilisé dans la DMD.** La dystrobrevine possède deux isoformes principales, alpha et bêta, dont les profils d'expression sont spécifiques à chaque tissu. E travail présente ici le domaine CT de la dystrophine et ses interactions avec les deux isoformes de dystrobrevine. Il y est indiqué que le domaine CT n'est pas globulaire et qu'il présente une dénaturation réversible à l'urée ainsi qu'une dénaturation thermique. Il interagit avec les isoformes de dystrobrevine de manière différenciée, avec des différences dans l'affinité de liaison et le mode d'interaction. Il y est montré en outre que les différences d'acides aminés dans la région C-terminale des isoformes de dystrobrevine contribuent à ces différences. Ces résultats ont des implications pour la stabilité du DAGC dans différents tissus et expliquent les différents symptômes associés aux patients atteints de DMD, qui touchent des organes autres que les muscles squelettiques.

Cette étude indique [la Sécurité et l'efficacité du traitement au viltolarsen chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Une étude rétrospective avec un suivi de 3 ans. Cinq patients ont reçu un traitement au viltolarsen pendant plus de 3 ans.** Trois des quatre patients ayant reçu le viltolarsen une fois par semaine ont conservé leur fonction motrice, tandis qu'un patient ambulatoire a présenté un déclin remarquablement lent de sa fonction motrice. A l'inverse, huit des neuf patients qui n'ont pas reçu de viltolarsen et un patient qui a reçu un traitement intermittent au viltolarsen ont vu leur fonction motrice se détériorer. Deux patients ont présenté des effets indésirables significatifs liés au traitement, à savoir un gonflement de la face dorsale de la main droite dû à l'extravasation du viltolarsen chez un patient et une hypertrophie des ganglions lymphatiques axillaires due à une perfusion intraveineuse fréquente chez un autre patient. Aucun des patients n'a arrêté le viltolarsen. Les conclusions sont : **Le viltolarsen est un traitement sûr et efficace pour les patients atteints de DMD, et les résultats soulignent l'importance d'un traitement par viltolarsen une fois par semaine et sans interruption.** La sécurité et l'efficacité distinctes du viltolarsen doivent faire l'objet d'études plus approfondies sur un grand nombre de cas et une longue période de suivi.

L'étude présentée porte sur [Le complexe Dystrophine-Dystroglycane assure l'efficacité de la cytokinèse dans les épithéliums de drosophile](#). La cytokinèse sépare physiquement les cellules filles à la fin de la division cellulaire. Cette étape est particulièrement difficile pour les cellules épithéliales, qui sont connectées à leurs voisines et à la matrice extracellulaire par des complexes protéiques transmembranaires. Afin d'évaluer systématiquement l'impact de la machinerie d'adhésion cellulaire sur l'efficacité de la cytokinèse épithéliale, il est réalisé un criblage de modificateurs basé sur l'ARNi dans l'épithélium folliculaire de la drosophile. De manière frappante, nous avons découvert des molécules d'adhésion et des récepteurs transmembranaires qui facilitent l'achèvement de la cytokinèse. Parmi ces molécules, on trouve le Dystroglycane, qui relie la matrice extracellulaire au cytosquelette par l'intermédiaire de la Dystrophine. L'imagerie en direct a révélé que la Dystrophine et la Dystroglycane s'enrichissent dans la membrane d'entrée, sous l'anneau cytokinétique, pendant et après la constriction de l'anneau. **En utilisant des allèles multiples, y compris des mutants spécifiques de l'isoforme de la Dystrophine, il est montré que la localisation de la Dystrophine/Dystroglycane est liée à des rôles inattendus dans la régulation de la**

contraction de l'anneau cytokinétique et dans la prévention de la régression de la membrane au cours de la période d'abscission. Dans l'ensemble, il est ainsi apporté la preuve que, plutôt que de s'opposer à l'achèvement de la cytokinèse, la machinerie impliquée dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice a également développé des fonctions pour assurer l'efficacité de la cytokinèse dans les tissus épithéliaux.

Ce travail porte sur [la dystrobrevine bêta \(DTNB\) est un biomarqueur pronostique et une cible thérapeutique prometteurs pour le carcinome hépatocellulaire \(CHC\).](#) La DTNB était fortement exprimée dans les cellules de CHC et était régulée positivement par le lncRNA HOXD-AS1 dans plusieurs lignées cellulaires de CHC. L'augmentation de la DTNB a été associée de manière significative au stade T, au grade histologique, au statut de la tumeur, à l'inflammation du tissu hépatique adjacent, au niveau d'alpha-fœtoprotéine (AFP) et à un pronostic défavorable, servant d'indicateur de risque indépendant associé à la survie globale, avec des implications diagnostiques et pronostiques substantielles pour le CHC. **La DTNB était également étroitement liée à l'infiltration des cellules immunitaires, à l'immunothérapie et à la sensibilité aux médicaments anti-HCC.** Les gènes co-exprimés avec le DTNB dans le CHC ont été identifiés, et l'analyse d'enrichissement fonctionnel a indiqué que le DTNB pourrait fonctionner dans le CHC en régulant le cycle cellulaire. Un axe potentiel de régulation ceRNA (ARN endogène concurrent) de HOXD-AS1/miR-139-3p/DTNB dans le CHC a été prédit et validé. La forte expression de DTNB a été validée dans notre cohorte de CHC et les essais de perte de fonction ont révélé que l'élimination de DTNB peut supprimer la prolifération, la migration et l'invasion des cellules de CHC et déclencher l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G0/G1. Conclusions : DTNB, une cible en aval de l'ARNnc HOXD-AS1, pourrait servir de biomarqueur pronostique et de cible pour le traitement du CHC.

On trouve dans cette étude [un modèle mathématique pour étudier le rôle de la protéine dystrophine dans le micro-environnement tumoral.](#) Dans ce travail de recherche, les auteurs ont développé un modèle mathématique pour examiner l'interaction entre la protéine dystrophine et la tumeur. Les auteurs ont formulé un système d'équations différentielles ordinaires pour décrire la dynamique du système d'interaction entre la dystrophine et la tumeur. La matrice jacobienne et les techniques de stabilité de Routh-Hurwitz ont été utilisées pour déterminer les points d'équilibre, effectuer une analyse de stabilité et de bifurcation, et établir les conditions requises pour la stabilité du modèle proposé. Des simulations numériques sont réalisées à l'aide de la méthode d'Euler pour étudier l'évolution temporelle du modèle proposé en fonction de différentes valeurs de paramètres, telles que le taux de croissance de la tumeur et la force de rétroaction de la protéine dystrophine. Les résultats numériques sont présentés dans des tableaux, et une analyse graphique correspond à chaque tableau. **L'analyse graphique comprend la création de portraits de phase pour représenter visuellement les régions de stabilité autour des points d'équilibre, des diagrammes de bifurcation pour identifier les points critiques et une analyse des séries temporelles pour mettre en évidence le comportement du modèle proposé.** Les auteurs étudient l'impact des variations de l'expression de la dystrophine sur la progression des tumeurs, en identifiant les implications thérapeutiques potentielles du maintien de niveaux élevés de dystrophine. Cette analyse complète améliore notre compréhension de l'interaction entre la dystrophine et la tumeur, fournissant une base pour une validation expérimentale plus poussée et des stratégies thérapeutiques potentielles.

Cette étude présente la [Détermination de gènes de référence qPCR adaptés à la normalisation de l'expression génique dans un nouveau modèle de dystrophie musculaire de Duchenne, la souris D2-mdx](#). Il n'existe actuellement aucune thérapie universelle, d'où l'intérêt des études précliniques pour trouver de nouveaux traitements. Le modèle de souris le plus largement utilisé et caractérisé pour la DMD est le C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (BL10-mdx), mais ce modèle présente une pathologie légère et ne reproduit pas les principales caractéristiques de la maladie humaine. La souris D2.B10-Dmdmdx/J (D2-mdx) est un modèle plus récent qui semble mieux reproduire le phénotype complexe de la DMD humaine. Cependant, la souris D2-mdx reste moins bien caractérisée que son homologue BL10-mdx. L'analyse quantitative par PCR de l'expression des gènes est un outil important pour suivre la progression de la maladie et évaluer l'efficacité thérapeutique, mais les mesures doivent être normalisées par rapport à des gènes de référence exprimés de manière stable, qui devraient idéalement être déterminés et validés de manière empirique. **Il est ainsi examiné ici l'expression des gènes dans le gastrocnémien (GC), le diaphragme (DIA) et le cœur de la souris D2-mdx, de la souris BL10-mdx et des témoins de type sauvage appariés à la souche (D2-wt et BL10-wt), de 4 à 52 semaines, en utilisant un large panel de références candidates (ACTB, AP3D1, CSNK2A2, GAPDH, HPRT1, PAK1IP1, RPL13A, SDHA, et dans le cœur, également HTATSF1 et HMBS).** Les données ont été analysées à l'aide des algorithmes GeNorm, Bestkeeper, deltaCt et Normfinder afin d'identifier des références stables dans de multiples scénarios possibles. Nous montrons que CSNK2A2, AP3D1 et ACTB représentent des gènes de référence universels solides à la fois pour GC et DIA, indépendamment de l'âge, du type de muscle, de la souche et du génotype, tandis que HTATSF1 et SDHA sont optimaux pour le cœur. GAPDH, HPRT1 et RPL13A se sont révélés à l'inverse être de mauvaises références, montrant des changements d'expression spécifiques au tissu, à l'âge ou à la maladie. Ces résultats illustrent l'importance de déterminer les gènes de référence appropriés pour des scénarios comparatifs spécifiques, mais confirment également que des panels universels peuvent néanmoins être identifiés pour normaliser les études d'expression génique, même dans des états pathologiques complexes.

Cet article indique que [les macrophages produisant le protéoglycan-4 de la chondroïtine sulfate induisent une altération de la jonction neuro-cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes moléculaires associés à la DMD, l'insuffisance myocardique persiste comme première cause de mortalité et les stratégies thérapeutiques existantes restent limitées. Cette étude étudie l'hypothèse d'une dysrégulation de la communication biologique entre les macrophages infiltrants (MPs) et les jonctions neurocardiaques dans le tissu cardiaque dystrophique. Dans un modèle murin de DMD (mdx), ce phénomène est influencé par la libération excessive de chondroïtine sulfate protéoglycane-4 (CSPG4), un inhibiteur clé du bourgeonnement nerveux et un modulateur de la fonction neuronale, par les macrophages infiltrant le tissu cardiaque et associé à la cardiomyopathie dilatée, une caractéristique de la DMD. **Le givinostat, l'inhibiteur de l'histone désacétylase actuellement développé comme traitement clinique de la DMD, est efficace pour restaurer un microenvironnement physiologique à la jonction neuro-cardiaque et la fonction cardiaque chez les souris mdx, tout en réduisant la fibrose cardiaque, l'inflammation médiée par les MP et la teneur en CSPG4 des tissus.** Cette étude apporte un éclairage nouveau sur la physiopathologie de la DMD dans le cœur, en identifiant de nouvelles cibles biologiques potentielles.

Ce travail montre que [l'angiopoïétine 1 atténue l'angiogenèse dérégulée dans le gastrocnémien des souris DMD](#). La signalisation paracrine de l'Ang 1 maintient la barrière

endothéliale des vaisseaux sanguins, empêchant les fuites de plasma. L'inflammation chronique, conséquence de la DMD, provoque un dysfonctionnement de la barrière endothéliale dans le muscle squelettique. Notre objectif est d'élucider les changements dans la niche microvasculaire du gastrocnémien de la souris DMD suite à l'administration locale d'Ang 1. Des gastrocnémiens ont été prélevés sur des souris mdx/utrn+/- et des souris saines âgées de huit semaines. Une cohorte DMD supplémentaire a reçu une injection intramusculaire d'Ang 1 dans le gastrocnémien et le contrôle controlatéral. Les gastrocnémiens ont été prélevés pour analyse après deux semaines. En utilisant l'immunohistochimie et la transcription inverse quantitative en temps réel, nous avons démontré une abondance de cellules endothéliales dans les gastrocnémiens des souris DMD, mais la morphologie et l'expression des gènes étaient altérées. **Les périmètres des myofibres étaient plus courts chez les souris DMD.** Après un traitement à l'Ang 1, les cellules endothéliales étaient moins nombreuses et les microvaisseaux étaient plus circulaires. L'expression de Vegfr1, Vegfr2 et Vegfa dans les gastrocnémiens traités à l'Ang 1 a augmenté, tandis que la distribution de la taille des myofibres était cohérente avec les gastrocnémiens ne recevant que le véhicule. Ces résultats suggèrent une angiogenèse robuste chez les souris DMD, mais les gènes essentiels ont été sous-exprimés - en outre, l'Ang 1 exogène a atténué l'angiogenèse. En conséquence, l'expression des gènes a augmenté. L'impact doit être étudié plus avant, car le traitement par l'Ang 1 peut être essentiel pour restaurer la niche microvasculaire du muscle squelettique.

Cette étude découvre l'existence de [Deux nouveaux variants introniques profonds provoquent la dystrophie musculaire de Duchenne par un mécanisme d'altération de l'épissage](#). Alors que les mutations dans les régions codantes de la DMD ont été largement étudiées, l'attention s'est récemment portée sur les variants introniques profonds en raison de leur impact potentiel sur la gravité de la maladie. Il est caractérisé ici deux variantes introniques profondes, c.8669-19_8669-24del et c.6439-1016_6439-3376del, chez des patients DMD non apparentés. **Ces variantes ont été identifiées à l'aide d'un séquençage ciblé à lecture longue sur l'ADN des patients.** Le séquençage de l'ARN et la réaction en chaîne de la polymérase en transcription inverse sur l'ARN extrait des biopsies musculaires ont révélé la présence d'un pseudoexon ou la rétention d'une partie de l'intron dans la transcription, ce qui entraîne l'introduction de codons de terminaison prématurés. Cette étude permet de mieux comprendre les mécanismes d'activation des pseudoexons dans la DMD et souligne les diverses anomalies génétiques qui contribuent à la complexité de la maladie.

Ce travail concerne une [Une revue des dystrophies musculaires](#). La dystrophie musculaire englobe un groupe d'affections génétiques qui se traduisent par des lésions et une faiblesse musculaires progressives. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (BMD) sont des maladies récessives liées au chromosome X qui affectent la production de la protéine dystrophine. La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) est typiquement une maladie récessive liée au chromosome X impliquant le gène codant pour l'émerine. La dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale et la dystrophie musculaire oculo-pharyngée (OPMD) sont toutes deux des maladies autosomiques dominantes. **Bien qu'elle soit souvent considérée à tort comme un état dans lequel les patients sont susceptibles de souffrir d'hyperthermie maligne avec des anesthésiques volatils par inhalation, la dystrophie musculaire est plus étroitement associée à la rhabdomyolyse. Les prestataires qui élaborent un plan d'anesthésie pour les patients dentaires atteints de dystrophie musculaire doivent prendre en considération les fonctions cardiaques et pulmonaires de base du patient ainsi que le risque d'anomalies.** L'utilisation de bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants est sans danger mais risque

d'entraîner une relaxation prolongée des muscles squelettiques. La succinylcholine et les anesthésiques volatils sont généralement contre-indiqués en raison des risques de rhabdomyolyse et d'hyperkaliémie, suivis d'une fibrillation ventriculaire, d'un arrêt cardiaque et d'un décès en l'absence de traitement. Une compréhension approfondie des formes les plus courantes de dystrophie musculaire est essentielle pour fournir des soins d'anesthésie ambulatoires sûrs et efficaces aux patients qui subissent des traitements dentaires en dehors du cadre traditionnel de la salle d'opération de l'hôpital.

Cet article présente [une Histoire naturelle de la dystrophie musculaire de Becker](#) : Les mutations du gène DMD prédisent la gravité clinique. L'âge médian au moment de la dernière évaluation était de 26,0 (16,6-41,9) ans, avec un âge médian au moment du diagnostic de 7,5 (4,0-14,0) ans. Chez 55 % des patients, le diagnostic a été posé à la suite de la découverte fortuite d'une hyperCKémie. Lors de la dernière évaluation, 13,5 % des patients avaient perdu la capacité de marcher à un âge médian estimé par l'analyse de Kaplan-Meier à 69 ans. Trente pour cent des patients présentaient une atteinte ventriculaire gauche et 2,7 % une atteinte respiratoire. Dix pour cent des patients étaient porteurs de mutations hors cadre, 4 % de mutations non-sens et 86 % de délétions/duplications dans le cadre. Le sous-ensemble des délétions in-frame a été classé en fonction des mutations spécifiques. Les patients porteurs de del45-49 par rapport à del45-47 étaient associés à une LoA plus précoce ($P=1\times 10^{-4}$), tandis que les patients porteurs de del45-55 ($P=.005$), del48 ($P=.02$) et del48-49 ($P=.02$) étaient corrélés à une LoA plus tardive par rapport à del45-47. del45-55 ($P=.002$) et del48 ($P=.003$) étaient significativement associés à une diminution des chances de développer une FEVG pathologique en % par rapport à del45-47. Conclusion : **Ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la DMO et permettent de recueillir des données précieuses à l'ère des thérapies émergentes.** La connaissance de la mutation DMD spécifique peut aider à définir un pronostic dans un sous-ensemble de patients atteints de DMO et servira de modèle pour la conception de thérapies futures.

On trouve ici que [L'agrégation des RE provoque un déséquilibre des protéines synaptiques dans les neurones photorécepteurs mutants de la rétinite pigmentaire.](#) Les neurones photorécepteurs à bâtonnets de la rétine détectent la lumière scotopique en emballant de grandes quantités de rhodopsine (Rho), la protéine du pigment visuel, dans des disques membranaires empilés à l'intérieur de leurs segments externes (OS). Un trafic efficace de Rho vers le segment externe à travers les compartiments internes des bâtonnets est essentiel pour la santé à long terme des bâtonnets, car des maladies comme la rétinite pigmentaire (RP) induisent une mauvaise localisation de Rho dans ces compartiments internes, y compris dans les terminaux présynaptiques des bâtonnets (c.-à-d. les « sphérules »). **Étant donné l'importance du trafic des protéines dans l'OS, on en sait moins sur le trafic des protéines synaptiques des bâtonnets qui maintiennent les synapses critiques entre les bâtonnets et les neurones de la rétine interne.** En outre, l'impact subcellulaire de la mauvaise localisation de Rho sur les sphérules des bâtonnets n'a pas été étudié. Dans cette étude, nous avons utilisé la super-résolution et la microscopie électronique, ainsi que des mesures protéomiques des protéines synaptiques des bâtonnets, pour effectuer une analyse subcellulaire intensive de la mauvaise localisation synaptique de Rho chez les souris RP mutantes P23H-Rho-RFP des deux sexes. **Il est ainsi découvert que la protéine mutante P23H-Rho-RFP était mal localisée dans des agrégations distinctes du RE au sein du cytoplasme des sphérules, ce que nous avons confirmé dans les bâtonnets de type sauvage (WT) surexprimant la protéine P23H-Rho-RFP.** De plus, nous avons trouvé des différences significatives dans l'abondance des protéines Dystrophine, BASSOON, ELFN1 et

d'autres protéines synaptiques chez les souris P23H-Rho-RFP. En comparaison, Rho s'est mal localisé le long de la membrane plasmique de la sphérule dans les bâtonnets WT et dans les bâtonnets mutants rd10 RP, dans lesquels il n'y a pas eu de perturbation des protéines synaptiques. Tout au long de l'étude, il a également été identifié un réseau de membranes ER à l'intérieur des sphérules présynaptiques des bâtonnets WT. L'ensemble de ces résultats établit un système sécrétoire basé sur le RE qui n'avait pas été caractérisé auparavant et qui assure la médiation du trafic et du renouvellement normaux au niveau des synapses des bâtonnets de souris.

Cette approche propose [que L'inhibition de PTPN1/2 favorise la différenciation des cellules souches musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La déficience en dystrophine a également un impact sur les cellules souches musculaires (CSM), entraînant une altération de la division asymétrique des cellules souches et de l'engagement myogénique. En utilisant des CSM provenant de patients atteints de DMD et du modèle de souris DMD mdx, nous avons découvert que l'expression de la phosphatase PTPN1 est régulée à la hausse et que la phosphorylation de STAT3 est régulée à la baisse de manière concomitante dans les CSM DMD. Pour restaurer la signalisation myogénique médiée par STAT3, nous avons examiné l'effet du K884, un nouvel inhibiteur de PTPN1/2, sur les MuSC DMD. **Le traitement au K884 a augmenté la phosphorylation de STAT3 et a favorisé la différenciation myogénique des CSM dérivées de patients DMD.** Dans les CSM provenant de souris mdx, le traitement au K884 a augmenté le nombre de divisions cellulaires asymétriques, en corrélation avec une différenciation myogénique accrue. Il est intéressant de noter que l'effet pro-myogénique du K884 est spécifique aux MuSCs DMD humaines et murines et qu'il est absent des MuSCs de contrôle. De plus, les expériences de perte de fonction de PTPN1/2 indiquent que l'impact pro-myogénique du K884 est médié principalement par PTPN1. Nous proposons que l'inhibition de PTPN1/2 puisse servir de stratégie thérapeutique pour restaurer la fonction myogénique des MuSC dans la DMD.

L'étude porte sur [Le modèle de souris RYR1-RM hétérozygote composé révèle les mécanismes pathologiques de la maladie et les adaptations musculaires qui favorisent la survie postnatale](#). Les variantes pathogènes du récepteur de la ryanodine de type I (RYR1) sont à l'origine d'un large éventail de troubles musculaires appelés myopathies liées au RYR1 (RYR1-RM). Nous avons développé le premier modèle de souris RYR1-RM résultant de la co-hérédité de deux allèles faux RYR1 différents (souris Ryr1TM/SC-ΔL). Les souris Ryr1TM/SC-ΔL présentent une myopathie sévère et précoce caractérisée par une diminution de la masse corporelle/musculaire, une faiblesse musculaire, une hypotrophie, une expression réduite de RYR1 et, de manière inattendue, une létalité postnatale incomplète avec un plateau de survie d'environ 50 % à l'âge de 12 semaines. Les souris Ryr1TM/SC-ΔL présentent une réduction de la fonction respiratoire, de l'activité locomotrice et de la force musculaire in vivo. Les muscles extenseurs du grand dorsal des souris Ryr1TM/SC-ΔL présentent une diminution de la surface de section des fibres de type IIb et de type IIx, ainsi qu'une réduction du nombre de fibres de type IIb. Les analyses fonctionnelles ex vivo ont révélé une réduction de la libération de Ca²⁺ et de la production de force spécifique lors de la stimulation électrique de la contraction. **Malgré une réduction d'environ trois fois de l'expression de RYR1 dans les fibres musculaires des souris Ryr1TM/SC-ΔL à l'âge de 4 semaines et 12 semaines, la fuite de Ca²⁺ de RYR1 n'était pas différente de celle des fibres des souris témoins à ces deux âges.** Les analyses protéomiques ont révélé des altérations dans les voies de synthèse, de repliement et de dégradation des protéines dans le muscle des souris Ryr1TM/SC-ΔL âgées de 4 et 12 semaines, tandis que les protéines impliquées dans la

matrice extracellulaire, le complexe glycoprotéique associé à la dystrophine et le métabolisme des acides gras ont été régulées à la hausse chez les souris Ryr1TM/SC-ΔL qui survivent jusqu'à l'âge de 12 semaines. Ces résultats suggèrent que les adaptations qui optimisent l'équilibre entre l'expression de RYR1 et la fuite de Ca²⁺, la stabilité sarcolemmale et la biosynthèse des acides gras confèrent aux souris Ryr1TM/SC-ΔL un avantage accru en termes de survie au cours du développement postnatal.

L'article indique [le Développement d'une thérapie cellulaire chimérique avancée pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour la DMD. Il a été précédemment confirmé l'efficacité des cellules humaines chimériques exprimant la dystrophine (DEC) créées par la fusion de myoblastes provenant de donneurs normaux et de donneurs atteints de DMD. L'étude actuelle visait à optimiser le développement de la thérapie DEC via le protocole de fusion de myoblastes humains dérivés de donneurs normaux et non apparentés à l'aide de polyéthylène glycol (PEG). L'optimisation de la fusion cellulaire a évalué différents facteurs influençant l'efficacité de la fusion, notamment le nombre de passages des myoblastes, l'efficacité de la coloration des myoblastes par le PKH, le ratio des myoblastes à coloration unique dans le MIX et le temps d'administration du PEG. En outre, l'effet de la procédure de fusion PEG sur la viabilité cellulaire a été évalué. Une corrélation a été trouvée entre le nombre de cellules utilisées pour la coloration PKH et l'efficacité de la coloration. **En outre, le ratio de myoblastes colorés dans le MIX et le temps d'administration du PEG étaient en corrélation avec l'efficacité de la fusion.** Aucune corrélation n'a été trouvée entre le nombre de passages de myoblastes et l'efficacité de la fusion. Cette étude a permis d'optimiser le protocole de fusion des myoblastes pour la création de cellules DEC humaines, introduisant le DEC comme un nouveau produit médical de thérapie avancée (ATMP) pour les patients atteints de DMD.

Dans ce travail il est question [de Découvrir les origines embryonnaires de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Malgré sa description initiale à la fin du 19^e siècle par le neurologue français Guillaume Duchenne de Boulogne et l'identification des mutations génétiques causales de la DMD dans les années 1980, la thérapeutique reste difficile. Le traitement de référence actuel est la corticothérapie, qui retarde la progression du dysfonctionnement musculaire mais est associée à des effets indésirables importants. Des approches thérapeutiques émergentes, notamment le transfert de gènes par AAV, l'édition de gènes par CRISPR et les interventions par petites molécules, sont en cours de développement mais se heurtent à des obstacles considérables. **Bien que la DMD soit considérée comme une maladie musculaire progressive, les lésions musculaires et les signatures moléculaires anormales sont déjà évidentes au cours de la myogenèse fœtale.** Cette apparition précoce de la pathologie suggère que le succès limité des thérapies actuelles peut être en partie dû à leur administration après que la myogenèse embryonnaire aberrante s'est produite en l'absence de dystrophine. Par conséquent, l'identification de stratégies thérapeutiques optimales et de fenêtres d'intervention pour la DMD peut dépendre d'une meilleure compréhension des premiers mécanismes de la maladie. Grâce à l'application de nouvelles techniques, le domaine acquiert des connaissances de plus en plus détaillées sur les anomalies précoces du développement musculaire dans la DMD. Une compréhension globale des événements initiaux de la pathogenèse et de la progression de la DMD facilitera la création et la mise à l'essai d'interventions thérapeutiques efficaces.

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

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

Cet article [concerne le curcumin atténue potentiellement l'atrophie musculaire en atténuant la signalisation calcique et l'inflammation dans un modèle de ligature du nerf spinal.](#) L'activation de la protéine kinase II dépendante du calcium et de la calmoduline (CaMKII) induite par la dénervation et l'inflammation peuvent entraîner une atrophie musculaire. Le curcumin et le bisdéméthoxycurcumin sont bien connues pour leur effet anti-inflammatoire. En outre, il a été démontré que la curcumine atténue l'activation du CaMKII dans les cellules neuronales. Cette étude visait à examiner l'effet du curcumin ou du bisdéméthoxycurcumin sur l'activation de CaMKII, l'inflammation et la section transversale du muscle (CSA) chez des rats ayant subi une ligature du nerf spinal. Seize rats femelles ont été soumis à un traitement sham (CON), à une ligature du nerf spinal (SNL), à un traitement SNL+ curcumine 100 mg/kg BW (100CUR) et à un traitement SNL+ bisdéméthoxycurcumine 50 mg/kg BW (50CMO) pendant 4 semaines. Les muscles soléaires et tibialis anterior (TA) ipsilatéraux (chirurgicaux) ont été colorés pour la dystrophine afin de mesurer la CSA. Les muscles plantaires ipsilatéraux et controlatéraux (non chirurgicaux) ont été analysés pour la teneur en protéines du récepteur de l'acétylcholine (AChR), CaMKII, CaMKIIThr286, le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B), NF- κ B Ser536, et l'interleukine-1 β (IL-1 β) et normalisés à l' α -tubuline, puis à la CON. Un effet de groupe significatif ($p < 0,050$) a été observé pour la CSA de l'AT où CON ($11\,082,25 \pm 1617,68 \mu\text{m}^2$; $p < 0,001$) et 100CUR ($9931,04 \pm 2060,87 \mu\text{m}^2$; $p = 0,018$) étaient plus grands que SNL ($4062,25 \pm 151,86 \mu\text{m}^2$). Dans le plantaris ipsilatéral, le groupe SNL ($4,49 \pm 0,69$) présentait une plus grande activation de CaMKII par rapport à CON ($1,00 \pm 0,25$; $p = 0,010$), 100CUR ($1,12 \pm 0,45$; $p = 0,017$) et 50CMO ($0,78 \pm 0,19$; $p = 0,009$). Le plantaris ipsilatéral ($2,11 \pm 0,66$) présentait une teneur en protéines IL-1 β supérieure à celle de la jambe controlatérale ($0,65 \pm 0,14$; $p = 0,041$) dans le groupe SNL. Dans le plantaire, le groupe SNL ($1,65 \pm 0,51$) présentait une plus grande activation de NF- κ B par rapport aux groupes CON ($1,00 \pm 0,29$; $p = 0,021$), 100CUR ($0,61 \pm 0,10$; $p = 0,003$), 50CMO ($0,77 \pm 0,25$; $p = 0,009$). **La réduction observée de la signalisation Ca^{2+} et de l'inflammation dans les fibres musculaires plantaires de type II pourrait refléter les changements dans les fibres musculaires TA de type II, ce qui pourrait contribuer à l'atténuation de la perte de masse TA avec la supplémentation en curcumin.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cet article concerne [le Profilage lipidomique et métabolomique comparatif de souris mdx et de souris mdx-apolipoprotéine e-null sévères](#). Malgré son phénotype notoirement léger, la souris mdx déficiente en dystrophine est le modèle le plus courant de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). En imitant une comorbidité métabolique associée à la DMD chez l'homme, l'hyperlipidémie, chez des souris mdx par inactivation du gène de l'apolipoprotéine E (mdx-ApoE), il a été précédemment rapporté une exacerbation sévère des dommages aux myofibres par histologie avec de larges infiltrats fibro-gras et une humanisation du phénotype avec un dysfonctionnement de la marche lorsqu'elles sont nourries avec un régime alimentaire occidental riche en cholestérol et en triglycérides (mdx-ApoEW). Il est ainsi effectué des analyses lipidomiques et métabolomiques comparatives d'échantillons de muscle, de foie et de sérum provenant de souris mdx et mdx-ApoEW en utilisant la spectroscopie ^1H -NMR en solution et en rotation à angle magique à haute résolution (HR-MAS). Par rapport aux souris mdx et aux souris mdx-ApoE nourries normalement, il est observé une augmentation d'un ordre de grandeur du dépôt de lipides dans le muscle gastrocnémien des souris mdx-ApoEW, y compris des élévations de 11 fois dans les lipides $-\text{CH}_3$ et $-\text{CH}_2$, ainsi que des élévations prononcées du cholestérol sérique, des acides gras, des triglycérides et des phospholipides. **Les lipides hépatiques étaient également élevés, mais sans corrélation avec l'étendue de l'infiltration lipidique musculaire ou les différences dans les lipides sériques.** Cette étude fournit la première signature lipométabolomique de lésions mdx sévères exacerbées par des taux élevés de lipides circulants et donne du crédit aux affirmations selon lesquelles le foie, principal régulateur du métabolisme des lipoprotéines du corps entier,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On trouve ici [un profilage du tropisme des types et tailles de myofibres des virus adéno-associés 8 et 9 révèle l'effet thérapeutique de la microdystrophine chez les chiens.](#) L'expression du transgène a été détectée dans 30 à 45 % des myofibres. Chez les chiens ayant reçu une injection du vecteur rapporteur AP, ni l'AAV8 ni l'AAV9 n'ont montré une préférence statistiquement significative pour un type de fibre. Il est intéressant de noter que l'expression de l'AP était enrichie dans les fibres plus petites. Chez les chiens DMD traités à l'uDys, les myofibres lentes et rapides ont été transduites de manière égale. **Notamment, les myofibres exprimant uDys étaient significativement plus grandes que les myofibres uDys négatives, quel que soit le sérotype AAV ($p < 0,0001$).** Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur uDys AAV8, le diamètre des mini-ferets était respectivement 15 %, 16 % et 23 % plus grand dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys ; la surface de la section transversale était respectivement 30 %, 34 % et 46 % plus grande dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys. Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur AAV9 uDys, le diamètre des mini-ferets était respectivement supérieur de 12 %, 13 % et 25 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives ; la surface de la section transversale était respectivement supérieure de 25 %, 28 % et 59 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives. L'expression du transgène a été détectée dans 30 à 45 % des myofibres. Chez les chiens ayant reçu une injection du vecteur rapporteur AP, ni l'AAV8 ni l'AAV9 n'ont montré une préférence statistiquement significative pour le type de fibre. Il est intéressant de noter que l'expression de l'AP était enrichie dans les fibres plus petites. Chez les chiens DMD traités à l'uDys, les myofibres lentes et rapides ont été transduites de manière égale. Notamment, les myofibres exprimant uDys étaient significativement plus grandes que les myofibres uDys négatives, quel que soit le sérotype AAV ($p < 0,0001$). Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur uDys AAV8, le diamètre des mini-ferets était respectivement 15 %, 16 % et 23 % plus grand dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys ; la surface de la section transversale était respectivement 30 %, 34 % et 46

% plus grande dans les fibres lentes, rapides et hybrides positives à uDys. Chez les chiens ayant reçu une injection de vecteur AAV9 uDys, le diamètre du mini-feret était respectivement supérieur de 12 %, 13 % et 25 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives ; la surface de section était respectivement supérieure de 25 %, 28 % et 59 % dans les fibres lentes, rapides et hybrides uDys-positives. Conclusions : Ces études suggèrent que l'AAV8 et l'AAV9 transduisent les myofibres rapides et lentes avec une efficacité équivalente. Il est important de noter que la thérapie uDys a permis de prévenir efficacement l'atrophie des myofibres dystrophiques. Notre étude fournit des informations importantes sur l'administration systémique d'AAV dans les muscles chez les grands mammifères et soutient le développement de la thérapie génique uDys pour la DMD.

Il est question ici [de La liaison de LncDACH1 à la dystrophine qui entrave le trafic membranaire de la protéine Nav1.5 et augmente la susceptibilité à l'arythmie ventriculaire](#). La dystrophine est une protéine d'interaction critique de Nav1.5 qui détermine son ancrage membranaire dans les cardiomyocytes. Les longs ARN non codants (lncRNA) sont impliqués dans la régulation des canaux ioniques cardiaques, alors que leur influence sur les canaux sodiques reste inexplorée. Ces données préliminaires ont montré que le lncRNA-Dachshund homolog 1 (lncDach1) peut se lier à la dystrophine, ce qui nous a incités à rechercher si le lncDach1 peut réguler les canaux sodiques en interférant avec la dystrophine. **Le Western blot et la coloration immunofluorescente ont montré que la surexpression transgénique de lncDach1 (lncDach1-TG) spécifique des cardiomyocytes réduisait la distribution membranaire de la dystrophine et de Nav1.5 dans les cardiomyocytes.** Parallèlement, le pic INa était réduit dans les cœurs des souris lncDach1-TG par rapport aux témoins de type sauvage (WT). Les données opposées de western blot, de coloration immunofluorescente et de patch clamp ont été recueillies chez des souris lncDach1 cardiomyocyte « conditional knockout » (lncDach1-cKO). En outre, une susceptibilité accrue à l'arythmie ventriculaire a été observée chez les souris lncDach1-TG in vivo et ex vivo. Le fragment conservateur de lncDach1 inhibe la distribution membranaire de la dystrophine et de Nav1.5, et favorise l'induction d'arythmie ventriculaire. Il est frappant de constater que l'activation de la transcription de la dystrophine par le système dCas9-SAM chez les souris lncDach1-TG a permis de remédier à l'altération de la distribution membranaire de la dystrophine et de Nav1.5, et de prévenir l'apparition d'une arythmie ventriculaire. En outre, lncDach1 a augmenté dans les cœurs défaillants induits par la constriction transaortique (TAC), ce qui a favorisé l'induction de l'arythmie ventriculaire. L'expression de lncDach1 est régulée par la sous-unité bêta de l'hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (hadhb), qui se lie à lncDach1 et diminue sa stabilité. L'homologue humain de lncDACH1 a inhibé la distribution membranaire de Nav1.5 dans les cardiomyocytes humains différenciés par iPS. Ces résultats offrent de nouvelles perspectives sur le mécanisme de ciblage membranaire de Nav1.5 et le développement des arythmies ventriculaires.

Cette étude montre [un Élargissement du paysage génétique moléculaire des dystrophinopathies et des phénotypes associés](#). **Il a pu être montré qu'une combinaison des différents ensembles de données est utile pour conseiller les familles et permet de mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente.** Conclusions : Dans l'ensemble, il est relevé le défi persistant de déterminer l'évolution de la maladie à partir de la seule analyse génétique, en soutenant plutôt le concept d'un continuum clinique des dystrophinopathies grâce à nos résultats cliniques, histologiques et génétiques moléculaires combinés.

On trouve ici [une nouvelle Caractérisation de l'expression de la dystrophine Dp71 et de ses partenaires d'interaction dans le développement du cerveau embryonnaire : Implications pour la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker.](#) Ce trouble neuronal pourrait être causé par des anomalies au cours de la période de développement ; toutefois, la recherche fondamentale visant à comprendre les mécanismes reste peu développée. Le gène responsable, Dmd (dystrophine), génère de multiples produits dérivés de plusieurs promoteurs génétiques. Ici, il est alors recherché à caractériser l'expression du produit le plus court, Dp71, au cours du développement du cerveau embryonnaire et à identifier ses protéines d'interaction en utilisant des souris à insertion de marqueurs spécifiques de Dp71. Il a été montré que Dp71 et Dp140 étaient les principaux produits de la dystrophine significativement détectables dans le cerveau embryonnaire de la souris et que Dp71 était le seul produit de la dystrophine dérivé du promoteur du gène intron-62 dans le cerveau physiologique de la souris. **Bien que la Dp71f (forme excluant l'exon 78) et la Dp71d (forme excluant l'exon 78) existent toutes deux dans les cerveaux embryonnaires, la Dp71f et la Dp71d étaient des formes dominantes dans les périodes prénatale et postnatale, respectivement.** Il est alors constaté histologiquement que la Dp71 était exprimée de manière proéminente dans le neuroépithélium du télencéphale dorsal et médian, qui donne naissance au cortex cérébral primordial et à l'hippocampe. Une analyse plus approfondie utilisant la culture primaire in vitro a vérifié l'expression de la Dp71 dans les populations de cellules souches/progénitrices neurales positives à la Nestin, de cellules gliales radiales positives à la Fabp7 et de cellules astrocytaires positives à la Gfap. Il est intéressant de noter que la Dp71 a été régulée à la baisse lors de la différenciation neuronale des cellules souches/progénitrices en neurones immatures TuJ1-positifs ; cependant, la Dp71 est devenue détectable dans les postsynapses inhibiteurs Gephyrin-positifs au sein des neurones matures. Il est important de noter que l'analyse de l'interactome a révélé que la dystroglycane, les dystrobrevines et les syntrophines sont des partenaires dominants de la Dp71 dans les cellules souches/progénitrices neurales embryonnaires. Ainsi, la présence du complexe macromoléculaire Dp71-dystroglycane a été clairement établie à un stade précoce du développement du cerveau embryonnaire, ce qui éclaire les relations entre les anomalies fœtales et les déficiences intellectuelles dans la DMD/BMD.

Cette analyse représente [un Criblage rapide et évolutif d'OLS personnalisés dans des organoïdes dérivés de patients.](#) Les oligonucléotides antisens (OSA) personnalisés ont obtenu des résultats positifs dans le traitement de maladies génétiques rares¹. Au fur et à mesure que les technologies de séquençage clinique progressent, la capacité à identifier les patients atteints de maladies rares et porteurs de variantes génétiques pathogènes se prêtant à cette stratégie thérapeutique va probablement s'améliorer. Ainsi on trouve la description d' une plateforme évolutive permettant de générer des modèles cellulaires dérivés de patients et démontrons que ces modèles personnalisés peuvent être utilisés pour l'évaluation préclinique d'ASO spécifiques aux patients. **Cette description comporte des protocoles pour l'administration d'OLS à des modèles organoïdes dérivés de patients et confirmons l'inversion des phénotypes associés à la maladie dans des organoïdes cardiaques dérivés d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) avec une délétion structurelle dans le gène codant pour la dystrophine (DMD) qui peut être traitée avec les OLS thérapeutiques existants.** En outre, il y est décrit de nouveaux OLS spécifiques pour deux autres patients atteints de DMD (frères et sœurs) présentant une variante intronique

profonde dans le gène DMD qui donne lieu à un nouveau site accepteur d'épissage, à l'incorporation d'un exon cryptique et à une terminaison prématurée de la transcription. Nous avons montré que le traitement d'organoïdes cardiaques dérivés de patients avec des OLS spécifiques aux patients permet de restaurer l'expression de la DMD et d'inverser les phénotypes associés à la maladie. L'approche décrite ici jette les bases d'une voie accélérée vers la conception et l'évaluation préclinique d'ASO thérapeutiques personnalisées pour un large éventail de maladies rares.

La présente étude porte sur [Les sarcoglycanes qui sont enrichis à la jonction neuromusculaire de manière dépendante du nerf.](#) Les sarcoglycanopathies sont des maladies proximo-distales hétérogènes présentant de graves altérations musculaires. Bien qu'il existe 6 isoformes de sarcoglycane différentes, les sarcoglycanopathies sont causées exclusivement par des mutations dans les gènes codant pour l'une des quatre protéines transmembranaires de la sarcoglycane (alpha, bêta, gamma et delta) formant le complexe de la sarcoglycane (SGC) dans les muscles squelettiques et cardiaques. **On sait peu de choses sur les différents rôles du SGC au-delà du rôle structural du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC).** Il est montré ici que les protéines du SGC sont enrichies dans la membrane post-synaptique des jonctions neuromusculaires (NMJ). En utilisant un modèle de souris dépourvu de la sous-unité bêta-sarcoglycane, Une description présente pour la première fois que la perte du SGC dans la zone de la JNM entraîne des altérations de la membrane pré- et postsynaptique, ainsi qu'une réduction significative du potentiel membranaire. De plus, en utilisant différents modèles de souris de type sauvage dénervées, La démonstration est faite pour une présence de nerfs précède l'enrichissement en sarcoglycane de la NMJ, ce qui suggère une expression de sarcoglycane dépendante des nerfs. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que le déclin pathologique ne devrait plus être compris uniquement en termes de dommages au sarcolemme, mais aussi en termes de participation des sarcoglycanes à la NMJ. Notre travail ouvre donc la voie à l'identification de nouveaux mécanismes impliquant les sarcoglycanes et à de nouvelles approches pour le traitement des sarcoglycanopathies.

Cette revue rapporte l'existence d'une [Inhibition de l'histone désacétylase avec le givinostat : un mode d'action multicible avec le potentiel d'arrêter la cascade pathologique de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La réparation et la régénération musculaires sont des processus complexes. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), ces processus sont perturbés par la perte de la dystrophine fonctionnelle, un élément clé du complexe glycoprotéique transmembranaire associé à la dystrophine qui stabilise les myofibres, entraînant indirectement une fonte musculaire progressive, puis la perte de la mobilité, l'insuffisance respiratoire et cardiaque et la mort prématurée. Dans le cadre de la pathologie DMD, l'activité de l'histone désacétylase (HDAC) est augmentée de manière constitutive, ce qui entraîne des changements épigénétiques et l'inhibition des facteurs de régénération musculaire, l'inflammation chronique, la fibrose et l'adipogenèse. **L'inhibition des HDAC a donc été étudiée en tant qu'approche thérapeutique des dystrophies musculaires qui, de manière significative, fonctionne indépendamment des mutations génétiques spécifiques, ce qui la rend potentiellement adaptée à tous les patients atteints de DMD.** Cette revue examine comment l'inhibition des HDAC aborde la physiopathologie de la DMD selon un mode d'action à cibles multiples et résume les données récentes sur la justification de l'inhibition des HDAC par le givinostat, qui est maintenant approuvé par la Food and Drug

Administration des États-Unis pour le traitement de la DMD chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Il est question dans [ce travail des Manifestations histologiques et moléculaires de la myopathie de la fente](#). Les muscles fendus présentaient une zone fibrotique accrue, une variation de la taille des fibres et une proportion de myofibres rapides humaines. Le défaut d'expression de la dystrophine était considérable dans les muscles OO non fendus et était encore plus important dans les muscles OO fendus. Les CSM provenant de muscles fendus ont montré une tendance à l'augmentation de l'expression du gène signature Dux4 et à la répression de l'expression du gène cible Pax7. Conclusion : La myopathie des fentes ressemble à la dystrophie musculaire spécifique des muscles faciaux. La caractérisation des déformations structurelles héritées des muscles fendus pourrait ouvrir la voie à une meilleure compréhension de la pathologie des fentes orofaciales.

Cette nouvelle revue indique [une Microangiopathie thrombotique associée au transfert systémique de gènes du virus adéno-associé](#) : La microangiopathie thrombotique (MAT) médiée par le complément, sous la forme du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), est apparue comme une complication immunitaire du transfert systémique de gènes par le virus adéno-associé (AAV) qui n'avait pas été prévue sur la base d'études non cliniques. **La compréhension de ce phénomène dans le contexte clinique a été limitée par des données incomplètes et par l'absence de critères de diagnostic et de déclaration uniformes.** Bien qu'apparemment rare d'après les informations disponibles, le TMA/aHUS associé à l'AAV peut représenter un risque substantiel pour les patients, y compris un décès publié. Les cas rapportés se limitaient à l'origine aux enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne recevant des transgènes de micro ou mini-dystrophine par AAV9, mais ils ont été rapportés par la suite chez des enfants et des adultes pour toute une série de troubles, de transgènes, de promoteurs et de types de capsides d'AAV. Cet article présente une introduction au système du complément, à l'AMT et au SHU, ainsi qu'aux thérapies anticomplémentaires, puis des analyses cliniques de cas d'AMT et de SHU associés à l'AAV qui ont été rapportés publiquement. Enfin, l'exploration des facteurs de risque et les approches d'atténuation actuelles et futures sont discutées.

Il est question dans cette analyse de [L'ablation du gène de l'horloge spécifique aux cellules satellites, Bmal1, modifie la production de force, les dommages musculaires et la réparation après une blessure induite par la contraction](#). Après une blessure, le muscle squelettique se répare grâce à la progression myogénique médiée par les cellules satellites (CS). Dans les CS, le gène de l'horloge moléculaire circadienne, Bmal1, est nécessaire pour une progression myogénique et une réparation appropriées, avec des preuves que les horloges moléculaires musculaires peuvent également affecter la production de force. **En utilisant un modèle de souris permettant la déplétion inductible de Bmal1 dans les CS, il a été déterminé la fonction contractile, la progression myogénique des CS et les dommages et réparations musculaires suite à une blessure excentrique induite par la contractilité.** Au départ, les animaux SC-Bmal1iKO présentaient une réduction d'environ 20-25% de la production de

force normalisée (ex vivo et in vivo) par rapport aux animaux SC-Bmal1Cntrl et SC-Bmal1iKO non traités ($p < .05$). Après une blessure, le muscle squelettique se répare grâce à la progression myogénique médiée par les cellules satellites (CS). Dans les CS, le gène de l'horloge moléculaire circadienne, Bmal1, est nécessaire pour une progression myogénique et une réparation appropriées, avec des preuves que les horloges moléculaires musculaires peuvent également affecter la production de force. En utilisant un modèle de souris permettant la déplétion inductible de Bmal1 dans les CS, il est alors déterminé la fonction contractile, la progression myogénique des CS et les dommages et réparations musculaires suite à une blessure excentrique induite par la contractilité. Au départ, les animaux SC-Bmal1iKO présentaient une réduction d'environ 20-25% de la production de force normalisée (ex vivo et in vivo) par rapport aux animaux SC-Bmal1Cntrl et SC-Bmal1iKO non traités ($p < .05$).

Cette étude présente [une altération de la biosynthèse du sulfure d'hydrogène qui est à l'origine de la perte de force induite par la contraction excentrique dans les muscles squelettiques déficients en dystrophine](#). La perte de force induite par la contraction excentrique (ECC) est une caractéristique du muscle squelettique murin déficient en dystrophine (mdx) qui est utilisée pour évaluer l'efficacité de thérapies potentielles pour la dystrophie musculaire de Duchenne. Alors que pratiquement toutes les protéines clés impliquées dans la contraction musculaire ont été impliquées dans la perte de force ECC, un mécanisme unificateur orchestrant la perte de force à travers des cibles moléculaires aussi diverses n'a pas été identifié. **Il est démontré que la correction de la signalisation défectueuse du sulfure d'hydrogène (H₂S) dans le muscle mdx empêchait la perte de force de l'ECC.** Il est également montré que le protéome de la cystéine du muscle squelettique fonctionnait comme un tampon redox dans les muscles WT et mdx pendant les CCE, mais que la capacité du tampon dans le muscle mdx était significativement compromise par l'oxydation élevée des protéines de base. Enfin, les données chimio-protéomiques suggèrent que le H₂S protège plusieurs protéines essentielles à la contraction musculaire contre l'oxydation irréversible par le biais d'un amorçage basé sur la persulfuration. Ces résultats soutiennent un mécanisme unificateur, basé sur l'oxydoréduction, de la perte de force de l'ECC dans le muscle mdx.

Cette étude porte sur [un fragment de titine est un biomarqueur sensible chez les souris modèles de la dystrophie musculaire de Duchenne portant le gène de la dystrophine humaine de pleine longueur sur le chromosome artificiel humain](#). L'activité de la créatine kinase (CK) dans le sang et les niveaux de fragments de titine dans l'urine ont été identifiés comme biomarqueurs dans la DMD pour surveiller la progression de la maladie et évaluer l'intervention thérapeutique. Cependant, la différence de sensibilité de ces biomarqueurs dans la DMD n'est pas claire. Précédemment, il a été généré des souris transchromosomiques portant le gène de la dystrophine humaine pleine longueur sur un vecteur de chromosome artificiel humain (DYS-HAC1). La dystrophine humaine dérivée de DHS-HAC1 a amélioré les phénotypes pathologiques observés chez les souris DMD-null, qui sont dépourvues de la totalité des 2,4 Mb du gène de la dystrophine. Dans cette étude, nous avons comparé les valeurs de l'activité CK plasmatique et les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez des souris de type sauvage (WT), DHS-HAC1, DMD-null, et DHS-HAC1 ; DMD-null. L'activité CK plasmatique et les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez les souris DMD-null étaient significativement plus élevés que chez les souris WT. **Bien que l'activité CK plasmatique ne montre pas de différence significative entre les souris WT et les souris DHS-HAC1 ; DMD-null, les niveaux de fragments de titine urine/plasma chez les souris DHS-HAC1 ; DMD-null étaient plus élevés que chez les souris WT.**

L'administration de dystrophine humaine à des souris DYS-HAC1 ; DMD-null a considérablement amélioré les phénotypes de la dystrophie musculaire observés chez les souris DMD-null ; cependant, la proportion de myofibres avec des noyaux centraux chez les souris DYS-HAC1 ; DMD-null avait tendance à être légèrement plus élevée que chez les souris WT. Ces résultats suggèrent que les niveaux de fragments de titine urine/plasma pourraient être un biomarqueur plus sensible que l'activité de la CK plasmatique.

Cet article porte sur [l'analyse protéomique sans étiquette de la dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker a montré une diminution des protéines du sarcomère et une augmentation des protéines liées à l'ubiquitination.](#) Les dystrophies musculaires (DM) sont un groupe de maladies héréditaires caractérisées par une perte musculaire progressive, entraînant une faiblesse et une dégénérescence des muscles squelettiques. Ces maladies résultent souvent de défauts structurels du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC), comme c'est le cas dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et la dystrophie musculaire de Becker (BMD). Étant donné que les DM sont actuellement incurables, la recherche s'est concentrée sur l'identification de cibles thérapeutiques potentielles afin d'améliorer la qualité de vie des patients. **Dans cette étude, des échantillons de tissus musculaires squelettiques provenant de patients atteints de DMD et de BMD, ainsi que de témoins non dystrophiques, ont été analysés par spectrométrie de masse sans marquage (MS/MS) afin de caractériser le profil protéomique de ces affections et d'identifier des biomarqueurs pour un diagnostic différentiel.** L'analyse in silico a révélé que les tissus musculaires dystrophiques sont liés à des processus biologiques liés au métabolisme énergétique cellulaire, notamment l'oxydation des composés organiques, la production d'énergie et la respiration cellulaire. Un enrichissement des fonctions associées à la structure cellulaire et à la liaison à l'ARN a également été observé, notamment la liaison aux protéines du cytosquelette et la liaison à l'ARN. Les phénotypes humains les plus liés à la signature protéomique étaient les métabolites circulants anormaux, la physiologie musculaire et la faiblesse. L'analyse quantitative a identifié des changements significatifs dans les protéines associées à l'organisation des sarcomères et à l'ubiquitination des protéines, telles que la myomésine, la myozénine et l'E3 ubiquitine-protéine ligase rififyline, suggérant qu'il s'agit là de cibles thérapeutiques potentielles.

Cette revue indique [comment décoder l'implication cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La cardiomyopathie est le principal facteur limitant la vie des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) après l'âge de 20 ans. Les altérations génétiques du gène DMD entraînent l'absence de protéine dystrophine fonctionnelle, ce qui provoque une déficience des muscles squelettiques et cardiaques. L'incidence de la DMD est de un pour 5 000 naissances masculines vivantes. L'identification du fond génétique, en plus des variantes causant la maladie DMD, est l'un des besoins non satisfaits pour comprendre les mécanismes pathogéniques de la maladie cardiaque et ses implications en termes de pronostic. Le scénario clinique est d'autant plus complexe qu'il est difficile de prédire l'apparition et la progression de la cardiomyopathie, aucune correspondance génotype/phénotype n'ayant été clairement établie jusqu'à présent. **L'évaluation des gènes impliqués dans l'apparition des cardiomyopathies primaires pourrait permettre d'explorer l'hypothèse selon laquelle les modifications du cytosquelette et de la fonction des protéines sarcomériques sont les modulateurs du dysfonctionnement ventriculaire chez les patients atteints de DMD.** Au

cours de la dernière décennie, l'avènement de la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis d'identifier de nombreux gènes et modificateurs à l'origine de la maladie. L'évaluation de l'origine génétique de la variabilité phénotypique de la maladie, tant dans l'apparition que dans la progression de la cardiomyopathie dans la DMD, serait extrêmement utile pour la prise en charge de ces patients. Cet article de synthèse vise à mettre en lumière le contexte génétique associé à la cardiomyopathie chez les patients atteints de DMD en vue d'un modèle de soins personnalisé plus prédictif.

Cette analyse révèle [un ciblage du récepteur EP2 qui améliore la santé musculaire et osseuse chez les souris doublement knock-out Dystrophine\(-/-\)/Utrophine\(-/-\)](#). Il n'existe pas de traitement pour la DMD. En utilisant un modèle de souris dystrophine-/utrophine/- (DKO-Hom), il est étudié la voie PGE2/EP2 dans la pathogenèse du muscle dystrophique et son potentiel en tant que cible thérapeutique. Il est alors constaté que l'ARNm de Ep2, Ep4, Cox-2, 15-Pgdh et la PGE2 augmentaient de manière significative chez les souris DKO-Hom par rapport aux souris de type sauvage (WT). Les récepteurs EP2 et EP4 étaient principalement exprimés dans les macrophages CD68+ et étaient significativement plus nombreux dans les tissus musculaires des souris dystrophine/- (mdx) et DKO-Hom que dans ceux des souris WT. **L'expression des gènes ostéogéniques et ostéoclastogéniques dans le muscle squelettique a également augmenté chez les souris DKO-Hom, ce qui est en corrélation avec une ossification hétérotopique (HO) musculaire sévère.** Le traitement des souris DKO-Hom avec l'antagoniste EP2 PF04418948 pendant 2 semaines a augmenté le poids corporel et réduit l'HO et la pathologie musculaire en diminuant à la fois le nombre total de macrophages (CD68+) et les macrophages sénescents (CD68+P21+), tout en augmentant les cellules endothéliales (CD31+). Le PF04418948 a également augmenté le volume osseux/volume total (BV/TV), l'épaisseur trabéculaire (Tb.Th) de l'os trabéculaire du tibia et l'épaisseur de l'os cortical du fémur et du tibia sans affecter la microarchitecture de l'os trabéculaire de la colonne vertébrale. En résumé, ces résultats indiquent que le ciblage de l'EP2 améliore la pathologie musculaire et la masse osseuse chez les souris DKO.

Cette étude représente une [évaluation de la supplémentation en créatine monohydrate sur le muscle gastrocnémien de souris atteintes de dystrophie musculaire](#) : **Une étude préliminaire.** Les résultats présentés ont démontré les effets anti-inflammatoires potentiels de la créatine, avec moins d'infiltrats inflammatoires, la préservation du glycogène intramusculaire et la réduction de la fibrose tissulaire chez les animaux supplémentés. **Conclusions : Ces résultats suggèrent que la créatine peut améliorer la fonction des tissus et ralentir la progression de la DMD.** Cependant, d'autres recherches, avec plus d'analyses, sont nécessaires pour élucider les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les effets de la créatine sur la réduction des leucocytes mononucléaires et son rôle dans l'atténuation de la fibrose tissulaire.

Une belle revue fait [une mise à jour sur la Dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **aperçu récent des comorbidités liées au cerveau.** Les produits génétiques de la dystrophine cérébrale sont également transcrits par des promoteurs internes. Leur déficience contribue aux comorbidités, y compris la déficience intellectuelle (~ 22 % des patients), l'autisme (~ 6 %) et les troubles déficitaires de l'attention (~ 18 %), ce qui représente un besoin majeur non satisfait pour les patients et les familles. Il est donc nécessaire d'améliorer leur diagnostic et leur traitement. **Les modèles de souris dystrophiques présentent des phénotypes similaires, et les thérapies génétiques rétablissant les dystrophines cérébrales améliorent**

leur comportement. Cela suggère que les futures thérapies génétiques pourraient s'attaquer à la fois au dysfonctionnement musculaire et cérébral chez les patients atteints de DMD.

Cette autre revue porte sur [les derniers développements dans les approches synthétiques de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les progrès réalisés dans le traitement de la DMD ont élargi les options offertes aux patients. Si la thérapie génique offre la possibilité de corriger l'anomalie génétique et de soulager les symptômes, les corticostéroïdes restent le traitement le plus rentable et le mieux documenté. **Cela s'explique en partie par l'absence de données convaincantes sur la sécurité et l'efficacité à long terme des thérapies géniques.** Le processus d'examen accéléré de la FDA a permis d'approuver plus rapidement de nouveaux médicaments ; cependant, nombre d'entre eux n'ont apporté qu'un bénéfice clinique minime aux patients. Malgré ces défis, la poursuite du développement de médicaments et la recherche innovante offrent de l'espoir aux patients.

Cet article indique que [le bêta-hydroxy-bêta-méthylbutyrate \(HMB\) améliore l'activité quotidienne et le métabolisme protéique du corps entier chez les chiens atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : une étude pilote](#). Dans cette étude pilote, nous avons étudié l'effet d'une supplémentation quotidienne en substrat anabolisant, le bêta-hydroxy-bêta-méthylbutyrate (HMB), sur la cinétique des protéines et des acides aminés du corps entier en utilisant de nouvelles méthodes isotopiques et l'activité quotidienne d'un modèle canin de DMD. Six chiens atteints de DMD ont reçu 3 g par jour de HMB ou un placebo pendant 28 jours dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle. Il a été mesuré l'activité quotidienne avant et après l'intervention, les marqueurs biochimiques et la cinétique des acides aminés dans le corps entier. Il est ainsi suivi l'activité quotidienne à l'aide d'un dispositif de surveillance de l'activité et mesuré la créatine kinase plasmatique ainsi que des panels de biochimie clinique standard pour surveiller la fonction des muscles et des organes. Pour calculer la production d'acides aminés dans le corps entier et intracellulaire, il est administré dans l'état post-absorptif une solution d'isotopes stables IV contenant 20 traceurs d'acides aminés. Il est alors prélevé du sang avant et six fois après jusqu'à deux heures après l'administration d'une impulsion de traceur et mesuré les enrichissements en acides aminés et les concentrations par LC-MS/MS, suivi par une modélisation (non) compartimentale des courbes d'enrichissement de décroissance. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne et d'IC à 95 %. La production du corps entier, les concentrations plasmatiques et les analyses compartimentales intra/extracellulaires de divers acides aminés ont été atténuées chez les chiens DMD ayant reçu du HMB. Plus précisément, la concentration plasmatique d'hydroxyproline (marqueur de la dégradation du collagène) était significativement plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe HMB. La taille des pools intra et extracellulaires et le flux d'hydroxyproline entre les deux compartiments ont été réduits chez les chiens traités au HMB. Les chiens atteints de DMD traités avec du HMB par rapport au placebo présentaient une augmentation respective de 40 % de l'activité à l'effort (jeu) (951 [827, 1075] contre 569 [491, 647] ; $p < 0,0001$) et de 10,5 % de l'activité sans effort (active) (15 366 [14742, 15990] contre 13 806 [13148, 14466] ; $p = 0,0016$). **En outre, une réduction de 6 % a été constatée dans le temps de repos après la supplémentation en HMB par rapport au placebo (23 857 [23 130, 24 584], contre 25 363 [24500, 26225] ; $p = 0,0122$).** La créatine kinase n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Il n'a cependant pas été observé d'effets cliniques ou biochimiques indésirables liés à l'administration de HMB. Une supplémentation quotidienne en HMB chez les chiens atteints de DMD peut influencer positivement et en toute sécurité le métabolisme des protéines et des acides aminés et améliorer l'activité quotidienne globale.

Cette étude indique que [le Klotho est un cardioprotecteur dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La cardiomyopathie est la principale cause de décès chez les patients atteints de DMD, mais la base moléculaire de l'insuffisance cardiaque est incomplètement comprise. Comme chez l'homme, la fonction cardiaque de la souris mdx, modèle de DMD, est altérée après l'apparition de la pathologie du muscle squelettique. La dysrégulation du gène Klotho dans les muscles squelettiques dystrophiques se produit au début de la maladie et affecte la pathogénèse. On ne sait pas si Klotho protège contre la cardiomyopathie due à la déficience en dystrophine. Il est démontré ici que l'expression d'un transgène Klotho prévenait les déficits de la fraction d'éjection du ventricule gauche et du raccourcissement fractionnel chez les souris mdx. Les améliorations de la performance cardiaque ont été associées à des réductions du remodelage cardiaque défavorable, de l'hypertrophie des myocytes cardiaques et de la fibrose. En outre, les souris mdx exprimaient de fortes concentrations de facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) dans le plasma et l'expression était augmentée localement dans les cœurs. Les effets cardioprotecteurs de Klotho n'ont pas été associés à des différences dans la fonction rénale ou la biochimie sérique, mais l'expression du transgène a empêché l'augmentation de l'expression du FGF23 plasmatique et de l'expression de l'ARNm du Fgf23 cardiaque. **Les espèces réactives de l'oxygène, les dommages oxydatifs, les dommages mitochondriaux et l'apoptose ont été réduits dans les cœurs transgéniques.** Ces résultats ont également montré que le FGF23 stimule la croissance hypertrophique dans les myocytes ventriculaires de souris néonatales dystrophiques in vitro, ce qui a été inhibé par la co-stimulation avec Klotho soluble. Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que Klotho prévient le remodelage cardiaque dystrophique et améliore la fonction.

L'analyse suivante porte sur [la caractérisation comportementale des modèles de souris mdx5cv, mdx52 et DMD-null de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Normalement, le gène DMD donne naissance à plusieurs isoformes de dystrophine, dont plusieurs sont exprimées dans le cerveau. La localisation de la mutation détermine le nombre d'isoformes de dystrophine affectées, et leur absence entraîne des troubles comportementaux et cognitifs. Bien que des études comportementales aient examiné en détail les effets de la perte de Dp427, et dans une moindre mesure de Dp140, chez la souris, les comparaisons directes entre des modèles dépourvus de plusieurs isoformes de dystrophine sont rares. En outre, la caractérisation comportementale de la souris DMD-null, dépourvue de toutes les isoformes de la dystrophine, n'a jamais été entreprise. **En utilisant une grande variété de tests comportementaux, nous avons directement comparé les déficiences entre les souris mdx5cv, mdx52 et DMD-null.** Il est ainsi confirmé le rôle de Dp427 dans la réactivité émotionnelle. Il n'a pas été trouvé d'effets additionnels de la perte de Dp140 sur la peur, mais il est montré l'implication de Dp140 dans le comportement spontané, en particulier dans l'habituation et les changements d'activité dus au passage de la lumière à l'obscurité. Enfin, Dp71/Dp40 semble jouer un rôle important dans de nombreux domaines comportementaux, y compris l'anxiété et le comportement spontané.

Il est présenté ici [l'ensemble des progrès et perspectives des thérapies de saut d'exon par oligonucléotides antisens pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Ces dernières années ont été marquées par d'énormes progrès dans le domaine des thérapies avancées pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie qui provoque une fonte progressive des muscles. En particulier, quatre thérapies à base d'oligonucléotides antisens (ASO) ciblant diverses mutations responsables de la DMD ont été approuvées par la FDA, marquant ainsi une étape importante dans le traitement de cette maladie. Ces composés sont conçus pour induire des événements d'épissage alternatif qui restaurent le cadre de lecture de la traduction

du gène de la dystrophine, conduisant à la génération de protéines pseudo-dystrophines à délétion interne, mais pour la plupart fonctionnelles, ayant le potentiel de compenser la perte génétique de la dystrophine. **Toutefois, l'efficacité de ces composés est très limitée, et leur administration reste un obstacle majeur à une thérapie efficace.** Il existe donc un besoin urgent de technologies ASO améliorées, plus efficaces et applicables à un plus grand nombre de mutations de patients. Il est discuté ici des développements récents dans les thérapies ASO pour la DMD, et des perspectives d'avenir, en mettant l'accent sur les stratégies de modification chimique et de bio-conjugaison des ASO.

L'étude indique une [inhibition de la signalisation provoquée par le récepteur de l'interleukine-6 dans l'hippocampe qui normalise la potentialisation à long terme chez les souris mdx déficientes en dystrophine](#). Dans les cellules non contractantes, telles que les neurones, la dystrophine est susceptible de jouer un rôle fonctionnel dans la plasticité synaptique, en ancrant les récepteurs post-synaptiques. Les neurones hippocampiques exprimant la dystrophine sont essentiels aux fonctions cognitives telles que les émotions, l'apprentissage et la consolidation des souvenirs. **Dans le contexte de l'inflammation chronique induite par la maladie, il est exploré le rôle de la cytokine pléiotrope interleukine (IL)-6 dans le dysfonctionnement de l'hippocampe en utilisant l'immunofluorescence, l'électrophysiologie et les mesures métaboliques chez les souris dystrophiques mdx.** La potentialisation à long terme (LTP) des projections de la collatérale de Schaffer-CA1 dans l'hippocampe a été supprimée dans les tranches de souris mdx. Étant donné l'importance de l'ATP généré par les mitochondries dans la plasticité synaptique, la réduction de la respiration maximale dans la région CA1 pourrait avoir un impact sur ce processus. En accord avec le rôle de l'IL-6 dans cette observation, le LTP précoce a été supprimé dans les tranches de type sauvage exprimant la dystrophine et exposées à l'IL-6. Chez les souris dystrophiques mdx, l'exposition à l'IL-6 a supprimé le métabolisme basal à médiation mitochondriale dans les régions hippocampiques CA1, CA3 et DG. En outre, le blocage de la signalisation médiée par l'IL-6 par l'administration intrathécale d'anticorps monoclonaux neutralisants du récepteur de l'IL-6 a normalisé le LTP chez les souris mdx. L'impact de la perte de dystrophine dans l'hippocampe a été associé à une modification de la bioénergétique cellulaire, qui sous-tend les processus énergétiques. L'impact de la perte de dystrophine dans l'hippocampe a été associé à une modification de la bioénergétique cellulaire, qui sous-tend les processus énergétiques tels que l'induction du LTP. Le défi supplémentaire que représentent les niveaux pathophysiologiques d'IL-6 a entraîné une modification de la bioénergétique cellulaire, qui pourrait être la clé des déficits cognitifs associés à la perte de dystrophine.

Cette étude porte sur [la Dystrophinopathie dans le muscle paravertébral de la scoliose idiopathique de l'adolescent : une étude prospective cas-témoin en Chine](#). Des réductions significatives de la coloration de la dystrophine-1 ($p < 0,001$), de la dystrophine-2 ($p < 0,001$) et de la dystrophine-3 ($p < 0,001$) ont été observées dans le groupe AIS par rapport aux groupes CS et SDD. Plus la classification de Nash-Moe est élevée dans le groupe AIS, plus la perte de dystrophine-2 est importante ($p = 0,042$) dans les muscles paraspinaux convexes. En outre, une corrélation positive significative a été observée entre les réductions de la dystrophine-2 du côté concave du groupe AIS et l'angle de Cobb ($p = 0,011$). Conclusions : **La déficience de la protéine dystrophine dans les muscles paraspinaux joue un rôle crucial dans la formation et la progression du SIA.** La gravité de la scoliose chez les patients atteints de

SIA est corrélée à l'étendue de la perte de dystrophine dans les muscles paravertébraux. Par conséquent, le dysfonctionnement de la dystrophine pourrait jouer un rôle dans l'apparition et le développement du SIA.

L'étude présente [indique que la pathologie respiratoire chez la souris mdx/utrn -/-](#) : **Un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)**. Au fur et à mesure que la faiblesse musculaire progresse, l'insuffisance respiratoire et l'hypoventilation entraînent une morbidité et une mortalité importantes. Le modèle murin de DMD le plus étudié - la souris mdx - présente un phénotype respiratoire moins marqué que celui de l'homme, probablement en raison d'une surexpression compensatoire de l'utrophine. Les souris mdx/utrn-/- sont dépourvues de dystrophine et d'utrophine. Ces souris présentent une dystrophie musculaire précoce, une faiblesse musculaire sévère et une mort prématurée, mais la physiopathologie respiratoire n'est pas claire. **L'objectif de cette étude est de caractériser la physiopathologie respiratoire et l'histopathologie en utilisant la pléthysmographie du corps entier pour mesurer la respiration et le métabolisme, l'analyse fonctionnelle des muscles du diaphragme, l'histologie et l'immunohistochimie.** Les souris mdx/utrn-/- présentent des déficits respiratoires et métaboliques significatifs avec une insuffisance respiratoire et une hypoventilation lorsqu'elles sont exposées à l'hypoxie et à l'hypercarbie dès l'âge de 6 semaines. Elles présentent également une faiblesse diaphragmatique importante et une pathologie structurelle diaphragmatique perturbée. Les souris mdx/utrn-/- présentent un dysfonctionnement respiratoire qui imite le phénotype de la DMD et peuvent donc constituer un modèle utile pour étudier l'impact de nouvelles thérapies sur la fonction respiratoire dans le cas de la DMD.

Le travail ici indiqué [concerne le ciblage d'un nouveau site dans l'exon 51 avec des oligonucléotides antisens induit un saut d'exon amélioré dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le saut d'exon à l'aide d'oligonucléotides antisens (ASO) peut corriger les mutations responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) par une correction de l'épissage ciblée par l'ARN. Cette correction rétablit le cadre de lecture et favorise l'expression d'une dystrophine presque complète. Les OLS de première génération qui sautent l'exon 51 ciblent le même site de liaison, avec une efficacité clinique limitée. Nous avons caractérisé un nouveau site de liaison dans l'exon 51 qui induit un saut d'exon très efficace. Un précurseur ASO (AON-C12) et un ASO clinique (BMN 351) ont été conçus à l'aide d'ARN phosphorothioate 2'-O-méthyl-modifié (2'OMePS) et d'acides nucléiques verrouillés. Des souris hDMDdel52/mdx ont reçu AON-C12 ou BMN 351 pendant 13 semaines et ont été évaluées pour la correction moléculaire et phénotypique de la déficience en dystrophine. Le traitement par BMN 351 a induit des niveaux durables et dose-dépendants de saut d'exon et de production de dystrophine dans tous les muscles évalués. Dans le cœur, 8 semaines après la dernière dose de BMN 351 à 18 mg/kg, les transcrits avec saut d'exon sont restés à 44,3 % du total, et les niveaux de dystrophine étaient de 21,8 % du type sauvage. **Le BMN 351 a atteint des concentrations tissulaires et un pourcentage de saut d'exon dans le cœur plus élevés qu'un comparateur d'oligomères morpholino phosphorodiamidés conjugués à un peptide cliniquement pertinent.** Le BMN 351 a également amélioré les scores de marche et les paramètres cliniques et anatomiques de la pathologie musculaire par rapport aux souris hDMDdel52/mdx traitées par le véhicule. L'activité pharmacologique et la sécurité du BMN 351 justifient la poursuite du développement non clinique et clinique.

L'article présente [le saut d'exon induit par le BMN 351 et l'expression de la dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques conduisent à la préservation de la fonction motrice dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne avec saut d'exon 51](#). Le BMN 351 est un oligonucléotide antisens (OSA) conçu pour induire le saut de l'exon 51 du pré-ARNm de la dystrophine et la production d'une dystrophine supprimée en interne mais fonctionnelle. Nous avons déterminé si l'administration prolongée de BMN 351 entraîne le saut de l'exon, la production de dystrophine et l'amélioration de la fonction motrice chez les souris hDMDdel52/mdx contenant un transgène DMD humain délété de l'exon 52. Des doses intraveineuses hebdomadaires de véhicule, de 6 mg/kg de BMN 351 ou de 18 mg/kg de BMN 351 ont été administrées pendant 25 semaines, et des échantillons ont été analysés 4 et 12 semaines après l'administration. Le BMN 351 a produit des niveaux de saut d'exon proportionnels à la dose dans le cœur et les muscles quadriceps, accompagnés d'augmentations proportionnelles à la dose des niveaux moyens de dystrophine de 17 % à 55 % 12 semaines après l'administration. **Le BMN 351 a produit des niveaux de saut d'exon dépendants de la dose dans le cœur et les muscles quadriceps, accompagnés d'augmentations dépendantes de la dose des niveaux moyens de dystrophine de 17 % à 55 % 12 semaines après l'administration.** Comparé aux souris hDMDdel52/mdx traitées par le véhicule, le BMN 351 a amélioré les changements histopathologiques liés à la DMD dans le muscle gastrocnémien et le cœur. Les deux doses de BMN 351 ont préservé la cinématique motrice fine, qui était pire chez les souris hDMDdel52/mdx traitées avec le véhicule que chez les souris de type sauvage, 4 et 12 semaines après l'administration du médicament. Les échantillons de foie ont montré des résultats compatibles avec l'accumulation d'ASO, à laquelle les souris sont considérées comme particulièrement sensibles par rapport à l'homme et à d'autres espèces non cliniques. Ces résultats soutiennent la poursuite du développement non clinique et clinique du BMN 351.

L'analyse concerne [un double diagnostic du syndrome neurodéveloppemental d'Okur-Chung et de la dystrophie musculaire de Becker](#) : **Enquête sur les limites inférieures du fonctionnement neurodéveloppemental attribuables à la dystrophie musculaire.** De grandes cohortes prédisent un QI à échelle complète (FSIQ) de $88,3 \pm 13,9$ chez tous les patients atteints de DMO et de $86,1 \pm 15,0$ chez tous les patients atteints de DMD, tandis que les variantes ayant un impact sur l'isoforme Dp140 de la dystrophine cérébrale sont associées à un FSIQ de $77,7 \pm 10,8$ pour la DMO et de $78,8 \pm 18,6$ pour la DMD. Conclusion : Un FSIQ inférieur d'un écart-type à ces fourchettes devrait inciter à rechercher d'autres causes de retard du développement neurologique, et un FSIQ inférieur de deux écarts-types à ces fourchettes devrait inciter à effectuer des tests génétiques à large spectre.

Cet article [concerne la Matrice extracellulaire](#) : **Interactions avec le dystroglycane - Rôles du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine dans la dynamique du tissu squelettique.** Les contributions du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DGC) aux interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire (MEC) sont essentielles au développement, à l'homéostasie et à la pathobiologie. Cette étude explore la manière dont les fonctions de la DGC peuvent s'étendre à la pathophysiologie du squelette en évaluant les rôles connus de ses principaux ligands de la MEC et les voies de signalisation de la DGC probablement associées, dans la régulation du comportement des cellules cartilagineuses et osseuses et des phénotypes squelettiques émergents. Ces considérations seront mises en contexte en soulignant le potentiel des études sur le rôle de la DGC dans les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes isolés, et en examinant plus en détail les phénotypes squelettiques qui peuvent apparaître chez de très jeunes souris dépourvues d'éléments essentiels, mais divers, de la DGC. **Cette étude met en évidence les rôles des composants**

individuels de la DGC - y compris la glycosylation du dystroglycane lui-même - au-delà de l'établissement de la stabilité membranaire qui explique clairement les phénotypes musculaires sévères dans la dystrophie musculaire. Cela implique que la petite taille, la faible densité minérale osseuse, la mauvaise santé osseuse et le risque accru de fracture chez ces patients, qui ont été attribués à des déficiences primaires dans la charge squelettique évoquée par les muscles, pourraient plutôt être dus aux rôles primaires de la DGC dans le contrôle du (re)modelage du tissu squelettique.

Cet article traite de [La combinaison de la 20-Hydroxyecdysone et du saut d'exon médié par l'antisens améliore les résultats fonctionnels dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie grave liée au chromosome X causée par des mutations du gène DMD, qui entraînent un manque de protéine dystrophine. Cette maladie entraîne une fonte musculaire progressive, un dysfonctionnement cardiaque et respiratoire et un décès prématuré. Les thérapies à base d'oligonucléotides antisens (OSA) représentent une approche prometteuse du traitement de la DMD, plusieurs d'entre elles ayant déjà été approuvées par la FDA. Cependant, les niveaux de restauration de la dystrophine atteints dans les essais cliniques sont souvent insuffisants pour avoir un impact thérapeutique significatif, ce qui souligne le besoin urgent d'améliorer l'efficacité des OSA. **Une stratégie potentielle consiste à améliorer la physiopathologie musculaire, qui est compromise dans la DMD en raison des cycles de nécrose et de régénération, de l'inflammation chronique et du remplacement des tissus adipeux et fibrotiques.** Ces caractéristiques de la maladie peuvent limiter l'efficacité de l'ASO. Dans cette étude, nous avons évalué l'association d'un ADN-ASO tricyclo ciblant l'exon 23 de la Dmd avec la 20-hydroxyecdysone (20-E), une hormone stéroïde connue pour activer le bras protecteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, augmenter la synthèse des protéines et de l'ATP et présenter des propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques. Les souris Mdx ont été traitées avec l'ASO seul ou en combinaison avec le 20-E pendant 8 semaines. Alors que les deux traitements ont restauré des niveaux similaires de dystrophine et amélioré de manière significative les résultats fonctionnels tels que la distance parcourue et la vitesse maximale dans le test d'épuisement sur tapis roulant, d'autres améliorations telles que la force spécifique et la diminution de la chute de force après une contraction excentrique n'ont été observées qu'avec la thérapie combinée. **Il est important de noter que le traitement combiné a été bien toléré sans toxicité hépatique ou rénale.** Ces résultats apportent la preuve de concept que la combinaison du 20-E avec la thérapie ASO peut améliorer la pathologie dystrophique et la fonction musculaire dans un modèle de souris DMD. En ciblant à la fois la restauration de la dystrophine et la pathophysiologie musculaire, cette approche combinée pourrait offrir une stratégie thérapeutique susceptible d'apporter des avantages cliniques significatifs, justifiant des recherches plus approfondies et une application potentielle aux patients.

Il est question [dans cet article de La surexpression de JAG1 sauve partiellement la fonction musculaire dans un modèle de poisson zèbre de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les larves de poisson zèbre dystrophiques présentent des altérations significatives de la fonction musculaire, mises en évidence par des capacités de nage réduites, une diminution de la biréfringence et une localisation perturbée de la β -dystroglycane, indiquant une dégénérescence structurelle. **La surexpression de JAG1, obtenue par injection de plasmide, a partiellement restauré la fonction musculaire, comme en témoignent les améliorations de la longueur de la foulée et de la distance totale de nage.** Cependant, l'intégrité structurelle des fibres musculaires à oxydation lente n'a pas été affectée, avec un déclin fonctionnel entre 4 et 8 jours après la fécondation (dpf), plus révélateur de la progression de la maladie que des changements structurels. Ces résultats suggèrent que l'effet

de sauvetage de la surexpression de JAG1 pourrait ne pas être dû à la préservation des fibres oxydatives lentes, mais plutôt à un mécanisme qui réduit les effets de l'oxydation des fibres musculaires lentes. Les résultats présentés mettent en évidence la complexité de la pathologie DMD, où la structure et la fonction musculaires ne sont pas toujours en corrélation, soulignant la nécessité d'essais fonctionnels raffinés pour mieux évaluer les résultats thérapeutiques. En incorporant des évaluations de la récupération fonctionnelle à 8-10 dpf, les modèles de poisson zèbre peuvent servir d'outils précliniques plus prédictifs, améliorant potentiellement la pertinence translationnelle des résultats et réduisant les risques pour les patients dans les essais cliniques. Cette étude examine comment l'augmentation des niveaux d'une protéine appelée JAG1 peut contribuer à améliorer la fonction musculaire dans un modèle de poisson zèbre de la DMD. En montrant une récupération partielle de l'activité musculaire, les résultats suggèrent de nouvelles stratégies thérapeutiques qui pourraient potentiellement

Cet article concerne [L'ablation conditionnelle de la dystrophine dans le muscle squelettique et le cerveau a des effets profonds sur la fonction musculaire, le comportement neurologique et les voies de la matrice extracellulaire.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne est due à l'absence d'une protéine dystrophine fonctionnelle dans le muscle. La grande isoforme de la dystrophine (Dp427m) est exprimée dans les muscles squelettiques, cardiaques et lisses, mais ses besoins spécifiques aux tissus restent inconnus. Il a été généré et caractérisé une souris knock-out conditionnelle du muscle squelettique (Dmd mKO). **L'ablation génétique embryonnaire constitutive de la Dystrophine du muscle squelettique a entraîné des histopathologies musculaires similaires à celles de la souris mdx, tandis que l'ablation postnatale de la Dystrophine du muscle a entraîné des pathologies plus légères.** L'ablation de la dystrophine cérébelleuse Dp427c à l'aide d'un driver Pcp2/L7-Cre a entraîné des défauts sociocomportementaux. L'analyse transcriptomique des souris Dmd mKO a montré une réduction sévère de la matrice extracellulaire et des voies de signalisation des cytokines. Cette étude révèle un rôle essentiel de la dystrophine dans le muscle squelettique et identifie des voies essentielles à moduler à l'aide de thérapies de remplacement de la dystrophine.

On trouve dans cette étude [des Mesures numériques des résultats dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Leçons tirées des essais cliniques.** Les indicateurs de résultats numériques offrent une alternative prometteuse aux indicateurs de résultats traditionnels utilisés dans les essais cliniques. Cette revue explore le développement et l'application des mesures numériques des résultats dans la dystrophie musculaire de Duchenne, en mettant l'accent sur la faisabilité, la fiabilité, la sensibilité et la validité de ces mesures. La vitesse de la foulée au 95e centile a été validée comme un critère d'évaluation robuste et son utilisation a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments pour l'évaluation clinique de médicaments destinés au traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne. **Bien que les mesures numériques des résultats aient le potentiel d'améliorer l'efficacité et la précision des essais cliniques, des défis tels que la taille limitée des échantillons et l'observance des patients persistent.** L'intégration de l'intelligence artificielle dans l'analyse des données est en cours, mais une validation supplémentaire est nécessaire avant que ces stratégies d'analyse puissent être incorporées dans les futures méthodologies d'essais cliniques.

Cette étude montre [L'exposition au stress chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne, provoque une réponse métabolique généralisée.](#) L'exposition au stress physiologique chez la souris mdx, modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne, entraîne des anomalies phénotypiques telles que l'inactivité locomotrice, l'hypotension et une

morbidité accrue. La susceptibilité sévère et létale au stress chez les souris mdx correspond à un dysfonctionnement métabolique dans plusieurs voies métaboliques coordonnées au sein du muscle squelettique déficient en dystrophine, ainsi qu'à une élévation prolongée des niveaux de corticostérone plasmatique mdx qui va au-delà de la réponse au stress de type sauvage (WT). Ici, il est effectué une analyse métabolomique ciblée du plasma par spectrométrie de masse, axée sur les voies biologiques du stress chez des souris mdx saines et déficientes en dystrophine, exposées à un stress léger de type « scruff ». Un tiers des métabolites pertinents pour le stress interrogés ont montré une élévation ou un appauvrissement significatif dans le plasma mdx après un stress scruff et ont été restaurés aux niveaux WT par l'expression de la dystrophine spécifique au muscle squelettique. **Les voies métaboliques des souris mdx modifiées par le stress scruff sont associées à la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, au tonus locomoteur, à la fonction neurocognitive, au métabolisme redox, à la bioénergétique cellulaire et au catabolisme des protéines.** Ces données suggèrent qu'un stress léger déclenche une réponse métabolique exagérée et multi-systèmes chez les souris mdx.

On trouve dans cet article [Une approche de génomique structurale pour étudier les mutations de la Dystrophine et leur impact sur les voies moléculaires de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Sur les 184 substitutions analysées, 50 ont été identifiées comme délétères et 41 comme pathogènes. Dix-sept mutations ont été localisées dans le domaine Calponin-homology (CH) 1, une région fonctionnelle critique de la Dystrophine. Six substitutions (N26H, N26K, G47W, D98G, G109A et G109R) ont été prédites pour diminuer la solubilité de la protéine et ont été localisées dans des régions peu frustrées, compromettant potentiellement la fonctionnalité de la Dystrophine et contribuant à la pathogenèse de la DMD. Conclusion : **Cette étude apporte un éclairage nouveau sur les mécanismes moléculaires de la DMD, en mettant en évidence des mutations spécifiques qui perturbent la solubilité et la fonction de la dystrophine.** Ces résultats pourraient servir de base à de futures stratégies thérapeutiques ciblant les mutations de la dystrophine pour lutter contre la pathogenèse de la DMD.

Cette analyse porte sur [le Diagnostic de la myocardite](#) : **Du microscope optique à l'analyse moléculaire et à la résonance magnétique cardiaque.** L'histoire de la myocardite est caractérisée par des découvertes et des inventions. L'invention du microscope a ouvert de nouvelles voies en médecine, avec l'observation de l'inflammation du myocarde par Carl Ludwig Alfred Fiedler. Rudolph Virchow découvre que les cellules sont des unités élémentaires. Karl Albert Ludwig Aschoff signale pour la première fois une pancardite rhumatismale. Gilbert Dallford trouve des entérovirus dans les fèces d'enfants décédés subitement dans le village de Cocksackie. Werner Forssmann pénètre dans son propre ventricule droit à l'aide d'un cathéter urologique par la veine radiale gauche. La biopsie endomyocardique, via les veines fémorales ou jugulaires, a permis de prélever des échantillons de myocarde in vivo, pour le diagnostic de la myocardite ou du rejet cardiaque d'un cœur transplanté. **L'invention de la réaction en chaîne de la polymérase par Kary Mullis a permis de diagnostiquer des infections cachées et des cardiomyopathies génétiquement déterminées.** La myocardite, cause importante de mort subite, s'est avérée être fréquemment attribuée à des virus. Il a été prouvé que la cytotoxicité du Cocksackievirus B consistait en une protéase 2 libérée, codée par le génome du virus et clivant la dystrophine. Les virus à ARN (Cocksackie) et à ADN (adénovirus) partagent un récepteur commun. La résonance magnétique cardiaque s'est révélée sensible et spécifique dans le diagnostic de la

myocardite en détectant l'œdème myocardique. Cependant, elle n'est pas en mesure d'établir l'histotype. Le début de la myocardite peut être fulminant ; cependant, l'oxygénation par membrane extracorporelle, inventée par Robert Bartlett, permet le repos du cœur, tout en remplaçant la contractilité cardiaque. Des taux de survie élevés ont été obtenus, probablement en raison de la légèreté des lésions myocardiques.

Il est question dans [cette analyse du domaine de liaison à l'actine, \(domaine obtenu par homologie tandem avec celui de la calponine\) avec la dystrophine humaine cristallisé dans une conformation fermée.](#) La structure du domaine N-terminal de liaison à l'actine de la dystrophine humaine a été déterminée à une résolution de 1,94 Å. Chaque chaîne de l'unité asymétrique existe dans une conformation « fermée », les premier et deuxième domaines d'homologie de la calponine (CH) interagissant directement via une interface de 2500,6 Å². **Le positionnement des domaines CH individuels est comparable au dimère à domaine échangé observé dans les structures précédentes du domaine 1 de liaison à l'actine de la dystrophine humaine et de l'utrophine.** Le domaine CH1 est très similaire à la structure de l'utrophine liée à l'actine et l'homologie structurelle suggère que la conformation à chaîne unique « fermée » s'ouvre pendant la liaison à l'actine pour atténuer les collisions stériques entre CH2 et l'actine.

Et article rapporte l'existence [d'un Dysfonctionnement cardiaque précoce dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Rapport de cas et mise à jour de la littérature.** L'atteinte cardiaque, en particulier la cardiomyopathie dilatée, a un impact significatif sur la morbidité et la mortalité, et se manifeste généralement après l'âge de 10 ans. Ce rapport de cas présente un cas rare d'atteinte cardiaque précoce chez un garçon de 3 ans présentant une délétion confirmée dans l'exon 55 du gène de la dystrophine. Le patient a développé une cardiomyopathie dilatée à 3 ans et 8 mois, avec un dysfonctionnement progressif du ventricule gauche malgré un traitement précoce par corticostéroïdes, inhibiteurs de l'ECA et bêta-bloquants. **Les mécanismes génétiques et les corrélations génotype-phénotype liés à l'atteinte cardiaque ont été passés en revue, en soulignant les thérapies émergentes telles que le saut d'exon, la vamorolone, l'ifetroban et le riméporide.** Les études indiquent que les variantes dans les exons 12, 14-17, 31-42, 45 et 48-49 sont associées à une atteinte cardiaque plus sévère. Ce cas souligne la nécessité d'une évaluation cardiaque précoce et continue et d'un traitement personnalisé pour tenir compte de l'hétérogénéité de la maladie. Bien que les normes actuelles de soins de la DMD améliorent la survie, l'optimisation de la prise en charge par une intervention précoce et de nouvelles thérapies reste essentielle. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les corrélations génotype-phénotype et améliorer les résultats cardiaques des patients atteints de DMD.

Cette étude concerne [le Traitement cardiaque de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **recommandations consensuelles du comité ACTION sur la dystrophie musculaire.** Des recommandations complètes pour l'initiation, le titrage et l'optimisation des médicaments cardiaques critiques sont fournies pour traiter la cardiomyopathie associée à la dystrophie musculaire de Duchenne. Discussion : La prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne nécessite une approche multidisciplinaire. **Cependant, la diversité des prestataires de soins de santé impliqués dans la dystrophie musculaire de Duchenne peut entraîner des variations dans les soins cardiaques, ce qui complique la standardisation du traitement et les résultats pour les patients.** L'objectif de ce rapport est de fournir une feuille de route pour la prise en charge de la cardiomyopathie associée à la dystrophie

musculaire de Duchenne, en élucidant les nuances de timing et de dosage cruciales pour une efficacité thérapeutique optimale, améliorant en fin de compte les résultats cardiaques et la qualité de vie des personnes atteintes de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Cette analyse présente une [Augmentation de l'expression de la dystrophine, de l'IGF-1, du CD44 et du MYH3 dans le plasma et les muscles squelettiques, y compris le diaphragme des souris mdx, après l'administration orale du bêta 1,3-1,6 glucane de Neu REFIX.](#) La souche N-163 d'Aureobasidium Pullulans a produit du bêta-1,3-1,6-glucane (Neu REFIX) dont l'efficacité anti-inflammatoire et anti-fibrotique a été rapportée précédemment, nous avons évalué ici ses effets sur la régénération musculaire chez les souris mdx. Quarante-cinq souris réparties en trois groupes (n = 15 chacun) : Groupe 1 (normal), Groupe 2 (contrôle mdx), et Groupe 3 (mdx nourries au Neu REFIX) ont été évaluées pendant 45 jours. L'IGF-1, la Dystrophine, le CD44 et le MYH3 dans le diaphragme, le plasma et le muscle squelettique ont été évalués par ELISA et immunohistochimie. L'expression moyenne de l'IGF-1 était 20,32% et 16,27% plus élevée dans le plasma (p = 0,03) et le diaphragme respectivement dans le groupe Neu-REFIX. L'expression moyenne de la dystrophine était plus élevée dans le groupe Neu-REFIX de 70,3% et 4,7% dans le diaphragme et le plasma respectivement que dans le groupe témoin. L'intensité du score H de CD44 + était > 2,0 avec une positivité de MYH3 20% plus élevée dans le groupe Neu-REFIX que dans le groupe témoin. L'administration orale de Neu REFIX était sûre. **L'augmentation significative de l'IGF-1 dans le plasma ainsi que l'augmentation de la Dystrophine, de MYH3 et de CD44, prouvant une restauration de la régénération et de la différenciation musculaire, en particulier dans le diaphragme, toutes ces constatations incitent à recommander ce produit comme adjuvant modificateur de la maladie dans les stades précoces et avancés de la DMD.**

Ce travail présente [une Association des classes de variantes du gène DMD avec les résultats moteurs dans le cadre d'un essai clinique d'enregistrement de médicaments.](#) Les participants présentant des variantes dans ex63 et en aval (nulles pour les isoformes protéiques Dp427+Dp140+Dp71) ont montré des résultats moteurs de base moins bons pour le temps nécessaire pour se tenir debout à partir de la vitesse en position couchée que ceux présentant des variantes dans ex1-44 (Dp427 seulement). Aucune différence de base significative n'a été trouvée entre les variantes probablement nulles et les variantes possibles non nulles. Les participants ne présentant que l'implication de Dp427 ont montré une réponse au traitement significativement meilleure pour la distance de marche de 6 minutes. La plupart des comparaisons de la fonction motrice de base et de la réponse au traitement étaient similaires entre les classes de variantes. Discussion : **La grande variation de la fonction motrice de base chez les jeunes patients atteints de DMD et n'ayant jamais reçu de stéroïdes n'est que très peu expliquée par les différentes classes de variantes génétiques.** Bien qu'il y ait un fort soutien dans la littérature pour les variantes 3' conduisant à un phénotype DMD moteur et cognitif plus sévère, il est constaté que cette classe de variantes était sous-représentée dans nos essais cliniques. Cela suggère qu'ils peuvent ne pas répondre aux critères d'inclusion (incapacité à suivre les ordres, fonction motrice médiocre). Les analyses de sous-groupes dans les essais cliniques sur la DMD à un jeune âge, basées sur la classe de variants génétiques, pourraient ne pas révéler de différences significatives et seraient relativement peu informatives.

Cette analyse présente [une commutation d'épissage basée sur le G-Quadruplex comme approche thérapeutique dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les quadruplexes de

guanine (G) de l'ARN (rG4) sont des structures non canoniques uniques composées de quadruplexes de guanine empilés qui jouent divers rôles dans la régulation de l'expression des gènes, de la transcription à la synthèse des protéines. **Cette étude propose une nouvelle thérapie de commutation d'épissage utilisant des oligonucléotides antisens induisant des quadruplexes G (G-ASO) pour rétablir l'expression de la dystrophine dans les modèles de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** Les G-ASO sont constitués de deux domaines fonctionnellement indépendants qui permettent la formation de structures hétéro-G-quadruplex (hG4) ARN/ADN. Le domaine antisens se lie aux séquences complémentaires de l'ARN cible, tandis que le domaine riche en G, qui contient une séquence de guanines continues (G-tract), interagit avec la région riche en G de l'ARN cible pour former une structure hG4. Cette liaison précise forme une structure hG4 qui interrompt efficacement l'épissage alternatif. Contrairement aux méthodes traditionnelles qui bloquent stériquement, cette technique utilise l'entrave stérique en formant des structures hG4. De manière significative, ces résultats montrent que les structures hG4 peuvent encore se former efficacement même lorsque la région riche en G de l'ARN cible et la séquence antisens sont séparées de 70 nucléotides. Pour relever les défis associés à la formation de G-quadruplex par auto-assemblage de G-ASO, il fut développé des G-ASO contenant des renflements. Cette amélioration permet d'accroître à la fois l'efficacité de la formation de hG4 et l'induction de la thérapie par saut d'exon. En résumé, cette étude met en évidence le potentiel des G-ASO dans la thérapie génique, en particulier pour la DMD, et marque un progrès significatif dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ces résultats mettent en évidence l'efficacité des G-ASO dans la thérapie par saut d'exon et démontrent les progrès réalisés dans la manipulation structurelle de l'ARN.

Ce travail indique [une Délivrance systémique d'AAV5, d'AAV8 et d'AAV9 contenant une cassette d'expression C5-12-microdystrophine-FLAG chez des primates non humains.](#) Atteindre en toute sécurité des niveaux d'expression thérapeutiques avec la thérapie génique par le virus adéno-associé (AAV) est un défi important pour le traitement de la masse musculaire importante chez l'homme. Les primates non humains (PNH) permettent d'évaluer plus précisément que les rongeurs la possibilité d'atteindre une dose efficace et sûre. Ici, il fut ainsi comparé une administration systémique unique d'AAV5, d'AAV8 ou d'AAV9 chez des PNH, chacun contenant la cassette d'expression C5-12-microdystrophine-FLAG. Un mois après l'administration, il est comparé les génomes des vecteurs tissulaires, l'ARNm et les niveaux de protéine microdystrophine-FLAG par test immunoenzymatique de découverte à l'échelle méso, chromatographie liquide-spectrométrie de masse et immunofluorescence. Le promoteur C5-12 était très sélectif pour le cœur et les muscles squelettiques, par rapport aux tissus non ciblés tels que les cellules mononucléaires du sang périphérique, les poumons, le foie et les reins. L'AAV8 a conduit à des niveaux plus élevés d'ARNm et de protéines de microdystrophine-FLAG dans les ventricules cardiaques et les muscles squelettiques par rapport à l'AAV5 ou à l'AAV9. L'AAV8-microdystrophine-FLAG a conduit à ~20% des niveaux d'expression de la protéine de dystrophine de type sauvage du PSN et a été localisé sur le sarcolemme de ~40% des fibres des muscles squelettiques et de ~15% des cardiomyocytes ventriculaires gauches. L'hématologie, la chimie du sérum et la pathologie étaient sans particularité. Ainsi, une dose systémique de $\sim 1,18 \times 10^{14}$ génomes de vecteur/kg d'AAV8 devrait être sûre et efficace pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), mais il existe une marge d'amélioration significative.

Cette étude permet [de Dévoiler le schéma génétique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : Une approche personnalisée avec MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Amplification Probe = Amplification multiplex de sondes dépendantes de la ligature) et WES (Whole

Exome Sequencing= Séquençage de l'exome entier). Des variantes pathogènes ont été identifiées dans 65 cas (81,2 %), les délétions (67,5 %) étant les plus fréquentes, suivies par les duplications (6,3 %), les sites d'épissage (3,8 %) et les variantes non-sens (3,8 %). Le WES a identifié des variantes pathogènes supplémentaires dans les cas MLPA négatifs, y compris de nouvelles mutations, élargissant ainsi le spectre génétique connu de la DMD. L'approche combinée MLPA-WES a considérablement amélioré le rendement diagnostique ($\chi^2 = 12,90$, $p < 0,001$). L'analyse fonctionnelle a révélé des perturbations du métabolisme du glycogène (46 %), du transport du calcium (24 %) et de la fonction mitochondriale (12 %), les protéines associées à la dystrophine (DAG1, SGCD) jouant un rôle essentiel dans la stabilité musculaire. Les délétions hors cadre étaient significativement associées à une apparition précoce de la maladie ($\chi^2 = 49,03$, $p < 0,001$) et à des phénotypes sévères ($\chi^2 = 47,04$, $p < 0,001$), ce qui plaide en faveur d'un traitement par saut d'exon. Les délétions in-frame sont corrélées à une progression plus légère, tandis que les variants non-sens présentent un risque 2,5 fois plus élevé de cardiomyopathie précoce ($p = 0,002$), soulignant la nécessité d'une intervention précoce. Conclusion : **La combinaison de la MLPA et du WES améliore la précision du diagnostic de la DMD, ce qui permet des interventions cliniques opportunes.** L'intégration de l'analyse fonctionnelle avec les corrélations génotype-phénotype favorise les stratégies thérapeutiques personnalisées, améliorant ainsi les résultats pour les patients.

Ce nouvel article présente l'existence [d'un nouveau modulateur sélectif des récepteurs androgéniques TEI-SARM2 améliore la fonction musculaire dans un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne chez le rat.](#) Les souris mutantes pour la dystrophine (mdx) ont traditionnellement été utilisées pour la recherche sur la DMD comme modèle de maladie au stade préclinique ; cependant, les souris mdx ne présentent que des phénotypes très légers pour imiter partiellement la dégénérescence et la régénération musculaires. Pour surmonter cette limitation dans les études précliniques, des rats mutants DMD (rats DMD) générés par CRISPR/Cas ont été utilisés comme modèle DMD pour présenter une dégénérescence musculaire progressive dépendante de l'âge et des caractéristiques physiopathologiques similaires à celles des patients DMD et plus sévères que celles affichées par les souris mdx. TEI-SARM2 est un modulateur sélectif des récepteurs androgéniques (SARM) non stéroïdien, disponible par voie orale, développé en tant que candidat pharmaceutique pour le traitement des maladies de la fonte musculaire en raison de sa puissante activité anabolique sur la masse musculaire squelettique. **Dans cette étude, un traitement à long terme par administration orale quotidienne de TEI-SARM2 à des rats DMD a amélioré de manière significative la fonction musculaire (endurance et force) évaluée par des mesures de la force de préhension et de la force tétanique.** Le TEI-SARM2 n'a pas augmenté le poids musculaire des membres postérieurs chez les rats DMD mâles ; en outre, l'administration orale hebdomadaire à long terme pendant 24 semaines a amélioré la fonction musculaire avec des effets secondaires réduits sur le poids de la prostate et des testicules. L'analyse histologique a montré que le TEI-SARM2 réduisait de manière significative l'infiltration du tissu adipeux dans les muscles DMD. Chez les rats DMD femelles, le traitement quotidien et hebdomadaire par TEI-SARM2 a eu des effets anabolisants et a amélioré la force et l'endurance musculaires. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le TEI-SARM2 a des effets anabolisants et non anabolisants qui améliorent le dysfonctionnement musculaire dystrophique et peut constituer une option thérapeutique de soutien pour la DMD.

Cette analyse porte sur la [Caractérisation approfondie des femelles présentant des mutations hétérozygotes de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a été recruté 47 participants : 27 (57%) étaient asymptomatiques et 20 (43%) présentaient des symptômes. Les muscles proximaux étaient principalement touchés, comme dans les dystrophinopathies masculines. Vingt pour cent des porteurs présentaient une atteinte cardiaque. Les valeurs de la créatine kinase (CK) étaient dans la plage normale chez ~ 20 % des patients symptomatiques et ~ 46 % des patients asymptomatiques. Dans toutes les biopsies musculaires, on a observé une mosaïque de fibres positives et négatives à la dystrophine qui n'était que marginalement corrélée à la quantité de dystrophine. **Aucune corrélation n'a été trouvée entre le modèle d'inactivation du chromosome X et la sévérité de l'atteinte musculaire, ni aucune association avec la cardiomyopathie.** Aucune corrélation génotype-phénotype n'a été identifiée. Interprétation : Les corrélations génotype/phénotype chez les femmes hétérozygotes pour les mutations DMD sont influencées par de multiples mécanismes, dont une meilleure compréhension sera cruciale pour les futures thérapies de remplacement du gène de la dystrophine. Une identification moléculaire plus précoce est essentielle pour permettre une meilleure prise de conscience des complications cardiaques potentielles, et donc le renforcement d'un suivi cardiaque approprié.

Ce travail relate [l'identification de deux variantes du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne non signalées auparavant chez un patient chez qui on a diagnostiqué une dystrophinopathie : un rapport de cas](#). Cet article porte sur un patient syrien âgé de 12 ans qui présente depuis 6 ans des difficultés progressives à la marche, une faiblesse des membres inférieurs et des chutes récurrentes. L'examen physique a révélé un signe de Gowers positif et une pseudohypertrophie, mais une force musculaire normale. Le diagnostic de myopathie a été confirmé par une élévation de la créatine kinase sérique et une biopsie musculaire montrant des changements dystrophiques dans le muscle quadriceps droit. Alors que le dépistage initial des délétions et des duplications dans le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne à l'aide de l'amplification par sonde multiplex ligation-dépendante était négatif, une analyse génétique plus poussée a révélé deux nouveaux variants hémizygotiques de signification incertaine dans le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (**c.536A > T p.(Asp179Val) et c.680C > T p.(Ser227Phe)**), sans autres variants cliniquement pertinents dans le panel neuromusculaire. Conclusion : **L'identification de nouveaux variants dans le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne, ainsi que l'absence de mutations pathogènes dans d'autres gènes étudiés par le panel neuromusculaire, suggèrent fortement un diagnostic de dystrophinopathie liée à l'X chez notre patient.** Ce cas souligne la nécessité de poursuivre l'exploration des variantes génétiques des dystrophinopathies. D'autres études sont nécessaires pour élucider l'impact fonctionnel de ces nouveaux variants et pour améliorer notre compréhension de la variabilité génotypique et phénotypique observée dans ces troubles, ce qui pourrait conduire à une révolution dans les approches thérapeutiques et potentiellement offrir des options curatives pour les patients.

Cet article indique que des [cellules myogéniques humaines conçues dans des hydrogels génèrent des myofibres vascularisées innervées dans le muscle de souris dystrophique lors d'une greffe à long terme](#). La transplantation de cellules progénitrices myogéniques humaines (MPC) est une stratégie thérapeutique prometteuse pour traiter les maladies musculaires, par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Pour augmenter l'efficacité de la greffe des cellules souches du donneur, il est nécessaire de moduler les muscles de l'hôte, ce qui limite considérablement leur application clinique. Il est ainsi développé ici une stratégie

de transplantation cliniquement pertinente qui met en synergie l'administration par hydrogel et les MPC humaines créées à partir de cellules souches pluripotentes dérivées de patients atteints de DMD et corrigées par CRISPR. La démonstration est faite que les myofibres humaines dérivées de donneurs produisent de la dystrophine de pleine longueur à 4 semaines et à 5-6 mois (à long terme) après la transplantation dans les muscles non modulés du modèle de souris déficiente en dystrophine de la DMD. **Fait remarquable, les myofibres humaines sont innervées par des motoneurones de souris formant des jonctions neuromusculaires et soutenues par une vascularisation après une greffe à long terme chez des souris dystrophiques.** Des cellules PAX7+ d'origine humaine peuplent la niche des cellules satellites. Il n'y a pas eu de preuve de tumorigenèse chez les souris greffées avec des MPC humaines encapsulées dans de l'hydrogel. Ces résultats constituent une preuve de concept pour le développement d'une thérapie cellulaire à base d'hydrogel pour les maladies musculaires.

Cette analyse porte sur [la metformine qui supprime l'hypertrophie du muscle squelettique induite par un régime riche en graisses et l'élévation du GLUT4 sarcolemmal lorsque l'alimentation est initiée chez de jeunes souris mâles adultes.](#) Un régime riche en graisses (HFD) et les maladies métaboliques peuvent altérer la signalisation de l'insuline dans le muscle squelettique, y compris une réduction de IRS-1 et GLUT-4 à la membrane cellulaire. D'autres protéines sarcolemmales (par exemple la cavéoline-3, la nNOS) au sein du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) sont partiellement perdues avec le diabète de type II. Il est donc émis l'hypothèse qu'un HFD entraînerait une perte significative des protéines DGC sarcolemmales et de GLUT4, et que la metformine, un médicament antidiabétique, atténuerait la perturbation de la DGC et préserverait le GLUT4 sarcolemmal dans le muscle soléaire. Des souris âgées de huit semaines ont été soumises à un régime riche en graisses pendant 12 semaines. Après 8 semaines, la moitié des souris HFD ont reçu de la metformine pendant les 4 semaines restantes. L'alimentation riche en graisses a entraîné une augmentation marquée de la masse musculaire du soléaire et de la surface de section transversale des fibres, ainsi qu'une augmentation du GLUT4 sarcolemmal, même si la résistance systémique à l'insuline était plus importante. **L'hypertrophie musculaire et l'élévation du GLUT4 membranaire induites par le HFD ont été atténuées de manière inattendue par la metformine.** . En outre, la coloration positive de l'IRS-1 n'a pas été réduite par l'HFD mais plutôt augmentée chez les souris sous metformine nourries avec un régime riche en graisses. La coloration sarcolemmale de la dystrophine et de la cavéoline-3 a été réduite par le HFD mais pas dans le groupe metformine, tandis que l'intensité de la nNOS n'a pas été affectée par le HFD et la metformine. Ces résultats suggèrent que les muscles squelettiques de jeunes souris adultes peuvent compenser un régime riche en graisses et une résistance à l'insuline, avec une perturbation mineure de la DGC, en maintenant la nNOS et l'IRS-1 dans la membrane cellulaire et en augmentant le GLUT4. Il est alors postulé qu'une fenêtre de signalisation compensatoire GLUT4 et nNOS permet aux aliments caloriquement denses d'augmenter la taille des fibres musculaires squelettiques lorsqu'ils sont introduits à l'adolescence.

Cet article relate [l'inhibition d'EZH2 qui est susceptible de compléter les effets des stéroïdes dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Malgré les progrès récents dans la

compréhension de l'étiologie de la maladie et l'application de méthodologies de traitement émergentes, les dérivés des glucocorticoïdes restent la seule option thérapeutique générale capable de ralentir le développement de la maladie. Cependant, le mécanisme moléculaire précis de l'action des glucocorticoïdes n'est toujours pas élucidé et il est nécessaire de trouver d'autres remèdes pour compléter le traitement. **Ici, en utilisant le séquençage de l'ARN d'un seul noyau et des analyses spatiales du transcriptome de muscles humains et de souris, il est étudié les caractéristiques pathogènes des patients atteints de DMD et les effets palliatifs des glucocorticoïdes.** Cette approche a mis en lumière l'importance de la prolifération des cellules satellites et a révélé une activité accrue d'une voie de transduction du signal impliquant EZH2 dans les cellules des patients. L'administration ultérieure d'inhibiteurs d'EZH2 à des souris mutantes *Dmd* a permis d'améliorer le phénotype musculaire en maintenant l'effet immunosuppresseur mais en annulant la faiblesse musculaire et les effets fibrogéniques exercés par les glucocorticoïdes. Cette analyse révèle des mécanismes pathogènes qui peuvent être facilement ciblés par les options thérapeutiques existantes pour la DMD.

Ce travail porte [sur le Déficit en isoformes de dystrophine et la fonction respiratoire et des membres supérieurs dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Au total, 459 participants ont été étudiés, les résultats concernant les membres supérieurs ayant été évalués chez 71 (27 dans le groupe 1 et 44 dans le groupe 2) et la capacité vitale forcée en pourcentage prédit (%pred) ayant été évaluée chez 434 (224 dans le groupe 1 et 210 dans le groupe 2). La force de préhension moyenne %pred était en moyenne inférieure de 7,1 points de pourcentage dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p = 0,03$). La force de pincement moyenne %pred était en moyenne inférieure de 9,2 points de pourcentage dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p = 0,04$). La capacité vitale forcée moyenne %pred était en moyenne inférieure de 4,3 points de pourcentage dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p = 0,01$). Interprétation : **Chez les personnes atteintes de DMD, les mutations de la DMD susceptibles d'affecter l'expression de la Dp140 ont été associées à des trajectoires plus sévères des résultats respiratoires et moteurs des membres supérieurs.**

Cet article rapporte [l'administration chronique d'ivabradine améliore la manipulation et la fonction du Ca cardiaque dans un modèle de rat de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Un facteur causal des complications dans le cœur dystrophique est la manipulation anormale du calcium (Ca) dans les cardiomyocytes ventriculaires, et la restauration de l'homéostasie normale du Ca est apparue comme une stratégie thérapeutique. Ici, il a été utilisé un modèle rongeur de DMD, le rat *DMDmdx* déficient en dystrophine, pour tester l'hypothèse suivante : l'administration chronique d'ivabradine (IVA), un médicament cliniquement approuvé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, améliore la gestion du Ca dans les cardiomyocytes ventriculaires dystrophiques et améliore ainsi la performance contractile dans le cœur dystrophique. **Les mesures du Ca intracellulaire ont révélé que l'administration d'IVA pendant 4 mois à des rats *DMDmdx* améliore de manière significative les propriétés de manipulation du Ca dans les cardiomyocytes ventriculaires dystrophiques.** En particulier, le traitement à l'IVA a augmenté les transitoires de Ca provoqués électriquement et a accéléré leur décroissance. Cela suggère une augmentation de la libération de Ca par le réticulum sarcoplasmique et une élimination plus rapide du Ca du cytosol. L'administration chronique d'IVA a également augmenté la charge en Ca du réticulum sarcoplasmique. L'échocardiographie transthoracique a révélé une amélioration significative de la fonction systolique cardiaque chez les rats *DMDmdx* traités à l'IVA. Ainsi, la fraction d'éjection du

ventricule gauche et le raccourcissement fractionnel ont été augmentés, et les diamètres end-systolique et end-diastolique ont été diminués par le médicament. Enfin, l'administration chronique d'IVA n'a pas atténué de manière significative la fibrose cardiaque. L'ensemble de ces résultats suggère que l'administration à long terme d'IVA améliore la fonction contractile dans le cœur dystrophique en améliorant la manipulation du Ca dans les cardiomyocytes ventriculaires. L'administration chronique d'IVA pourrait être bénéfique pour les patients atteints de DMD.

Dans cet article il est présenté [des souris atteintes de dystrophie musculaire de Becker qui présentent une dégradation spécifique des fibres de type IIa avec des changements capillaires dans le muscle squelettique.](#) La dystrophie musculaire de Becker (BMD), une dystrophie musculaire liée à l'X, est principalement causée par une délétion in-frame de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La gravité de la DMO varie d'asymptomatique à sévère, en fonction du génotype de la DMD. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent obscurs. Il a été créé des souris BMD portant trois délétions d'exon représentatives : ex45-48 del., ex45-47 del. et ex45-49 del. (d45-48, d45-47 et d45-49), avec des fréquences élevées et des sévérités différentes dans le hotspot de la DMD chez l'homme. Les trois souris BMD présentent une faiblesse musculaire, une dégénérescence musculaire et une fibrose, mais ces changements apparaissent à des moments différents pour chaque délétion d'exon, ce qui est cohérent avec les degrés de gravité obtenus par l'étude de l'histoire naturelle de la DMO. **Les souris BMD présentent des changements musculaires spécifiques, contrairement aux souris mdx, qui présentent des changements musculaires diffus, et nous avons démontré une réduction sélective des fibres de type IIa chez les souris BMD.** En outre, les souris BMD présentent une réduction de la synthase neuronale d'oxyde nitrique sarcolemmale (nNOS) et des changements capillaires morphologiques autour des fibres de type IIa. Ces résultats suggèrent que les changements capillaires causés par la réduction de la nNOS peuvent être associés au mécanisme de dégénérescence du muscle squelettique et à la réduction des fibres de type IIa chez les souris BMD. Les souris BMD peuvent être utiles pour élucider les mécanismes pathologiques et développer des thérapies vasculaires ciblées pour la BMD humaine.

Cet article relate le cas [d'une Leucémie myéloblastique aiguë chez un enfant atteint de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Un cas inédit et une brève revue de la littérature..** Il est ici présenté le premier cas documenté de leucémie myéloïde aiguë chez un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Le patient avait également un parent au deuxième degré porteur obligatoire de la DMD, qui est décédé d'une leucémie myéloïde aiguë alors qu'il était enfant, répondant ainsi aux critères du syndrome de malignité hématologique héréditaire. **La discussion porte sur des défis posés par la gestion du cancer dans le cadre de la DMD.** Il est passé brièvement en revue la littérature sur le rôle possible de la dystrophine dans la carcinogenèse. Enfin, la discussion indique des étiologies possibles de la malignité de cette patiente, à savoir les propriétés carcinogènes de la dystrophine, une mutation germinale prédisposant au cancer dans la lignée familiale, ou des événements génétiquement non liés. Ce cas vient s'ajouter à la liste des rapports faisant état de diverses tumeurs malignes chez des patients atteints de DMD.

Ce travail présente l'existence [d'une Amélioration de la thérapie génique AAV-microdystrophine après administration répétée en bloquant la phagocytose](#). La charge virale a été multipliée par 77 dans les globules blancs après deux doses de rAAV9-microdystrophine par rapport aux souris ayant reçu une seule dose. La thérapie génique répétée a permis de réduire la charge virale et l'expression de la microdystrophine dans les muscles par rapport à une dose unique de rAAV. 63 % des souris traitées avec deux doses de rAAV9-microdystrophine ont produit des anticorps contre la dystrophine, ce qui était moins le cas chez les souris traitées avec deux doses de rAAV9-microdystrophine et une thérapie combinée (25 %). De même, les niveaux d'anticorps spécifiques de la capsid de l'AAV ont été réduits chez les souris recevant la thérapie combinée. L'expression de la microdystrophine dans le muscle squelettique, évaluée par spectrométrie de masse, immunofluorescence et western blotting, a montré des niveaux significativement plus élevés chez les souris ayant reçu le traitement combiné que chez celles ayant reçu la rAAV9-microdystrophine seule. Conclusions : **Ces résultats démontrent que le traitement combiné avec des anticorps anti-récepteurs du complément 1/2/3 et un antagoniste TLR 7/8/9 améliore la thérapie génique rAAV9-microdystrophine chez les souris mdx en réduisant partiellement les réponses inflammatoires et immunitaires et en augmentant l'expression de la microdystrophine dans le muscle squelettique.** En outre, une thérapie génique répétée est associée à une plus grande absorption par les globules blancs et à une moindre expression de la microdystrophine dans le muscle squelettique. Cela suggère que le blocage des récepteurs du complément et/ou des voies TLR 7/8/9 serait une stratégie prometteuse pour améliorer la thérapie AAV-microdystrophine.

On trouve dans cette étude [un nouveau Développement préclinique de l'édition du génome pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne par saut d'exon](#). La restauration du cadre de lecture de la dystrophine par l'élimination des exons internes hors cadre peut remédier aux symptômes de la DMD. C'est pourquoi le principe du saut d'exon a été au centre du développement de médicaments pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) au cours des deux dernières décennies. Les oligonucléotides antisens (AON) se sont révélés efficaces pour moduler les sites d'épissage en vue du saut d'exon, ce qui a conduit à l'approbation par la FDA de plusieurs médicaments utilisant cette technique au cours des dernières années. Toutefois, en raison de la nature temporaire des AON, les chercheurs étudient activement l'édition du génome comme traitement potentiel à long terme et à administration unique. Les progrès de la technologie d'édition du génome au cours de la dernière décennie ont favorisé cette transition. **Bien qu'aucun essai clinique sur le saut d'exon dans la DMD via l'édition du génome n'ait été réalisé à ce jour, les études précliniques montrent des résultats encourageants.** Cette revue décrit le paysage préclinique de l'édition du génome pour le saut d'exon dans le traitement de la DMD. Tout en soulignant l'adaptabilité de l'édition du génome pour le saut d'exon, cette analyse décrit également les défis posés par l'administration et décrit les orientations futures de la recherche qui pourraient ouvrir la voie à un développement thérapeutique amélioré de la DMD.

Cette analyse présente [Une évaluation qualitative centrée sur le patient du changement significatif sur le NSAA et le PUL dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les résultats pour les deux instruments indiquent que : (i) les éléments significatifs diffèrent selon le niveau de capacité ; (ii) le maintien de la fonction dans les membres inférieurs et supérieurs est le but ultime ; (iii) le changement significatif est souvent rapporté en relation avec le gain

ou la perte d'une fonction spécifique, par opposition au nombre total de points sur l'échelle ; et (iv) la perte d'un point sur l'échelle correspond à une perte partielle ou totale de la fonction et de l'activité, ce qui a des impacts différents sur la vie quotidienne. Conclusion : **La perception d'un changement significatif dans la DMD, telle que mesurée par la NSAA, est influencée par les niveaux de capacité et la fonction ambulatoire, les participants décrivant leur besoin de maximiser certaines capacités, de maintenir la fonction et de conserver leur indépendance.** Pour le PUL, les participants ont souligné l'importance du maintien de leurs capacités fonctionnelles et ont mis en évidence des thèmes clés liés au maintien de l'indépendance dans les AVQ, l'atteinte, l'alimentation/la boisson et la fonction des doigts pour l'utilisation de la technologie dans toutes les catégories de score.

Selon cette étude il existe [une Diversité spatio-temporelle des anomalies moléculaires et fonctionnelles dans le cerveau dystrophique mdx](#). La perte des dystrophines de pleine longueur est à la fois nécessaire et suffisante pour déclencher la DMD. Ces isoformes sont exprimées dans l'hippocampe, le cortex cérébral (Dp427c) et les cellules de Purkinje du cervelet (Dp427p). Cependant, la compréhension générale des conséquences de leur absence, qui est cruciale pour développer des interventions ciblées, reste insuffisante. Il a été combiné le séquençage de l'ARN avec la modélisation métabolique à l'échelle du génome (GSMM), l'immunodétection et les tests mitochondriaux pour étudier les altérations dystrophiques dans le cerveau de la souris mdx, modèle de la DMD. Le cerveau et la cervelle ont été analysés séparément afin de discerner les rôles respectifs de Dp427c et Dp427p. L'étude de ces régions à 10 jours (10d) et 10 semaines (10w) a permis de suivre l'évolution des anomalies depuis le développement jusqu'au début de l'âge adulte. Ces points temporels englobent également les périodes avant l'apparition et pendant l'inflammation musculaire, ce qui permet d'évaluer les dommages potentiels causés par les médiateurs inflammatoires qui traversent la barrière hémato-encéphalique de la dystrophie. Pour la première fois, il est ainsi démontré que les altérations transcriptomiques et fonctionnelles de la dystrophie sont uniques à la cervelle et à la cerebella et varient considérablement entre 10d et 10w. Les anomalies communes impliquent un nombre modifié d'introns retenus et d'exons épissés dans les transcrits mdx, correspondant à des altérations des voies de traitement de l'ARNm. Les anomalies cérébrales étaient nettement plus prononcées chez les jeunes souris. Les voies les plus enrichies comprenaient celles liées au métabolisme, au traitement de l'ARNm et au développement neuronal. Le GSMM indique une dysrégulation du métabolisme du glucose, qui correspond à la régulation à la baisse de la protéine GLUT1. Le transcriptome de la dystrophie cérébelleuse, bien que significativement altéré, a montré une trajectoire opposée à celle de la cervelle, avec peu de changements identifiés à 10 jours. **Ces défauts tardifs sont spécifiques et indiquent un impact sur la maturation fonctionnelle de la cervelle qui se produit après la naissance.** Bien qu'aucun marqueur classique de neuroinflammation ou d'activation microgliale n'ait été détecté à 10 semaines, des différences spécifiques indiquent que l'inflammation a un impact sur les cerveaux DMD. Il est important de noter que certaines altérations dystrophiques surviennent tardivement et peuvent donc faire l'objet d'une intervention thérapeutique, ce qui offre des possibilités d'atténuer les défauts neuropsychiatriques liés à la DMD.

Cet article porte sur [L'atteinte cardiaque dans la dystrophie musculaire de Becker](#) : **Analyse échocardiographique.** La dystrophie musculaire de Becker est une maladie génétique peu fréquente qui résulte de mutations du gène de la dystrophine. L'atteinte cardiaque est une manifestation primaire. Le moment de l'apparition des anomalies fonctionnelles cardiaques sous-jacentes reste largement indéfini. Cette étude a porté sur 17 patients pédiatriques atteints de dystrophie musculaire de Becker qui ont visité notre hôpital entre le 1er janvier

2002 et le 31 décembre 2018 et ont subi une analyse d'imagerie échocardiographique. Un autre ensemble de 17 témoins appariés pour l'âge et le sexe à la cohorte de patients a été choisi pour la comparaison. **Les patients atteints de dystrophie musculaire de Becker ont montré un déclin des mesures échocardiographiques, en particulier des paramètres de déformation, par rapport au groupe témoin.** Cette altération est influencée par l'âge. Nos résultats suggèrent qu'une surveillance échocardiographique précoce peut aider à identifier un dysfonctionnement cardiaque subclinique, en particulier chez les jeunes patients (<10 ans).

Cet article porte sur [une comparaison du traitement chirurgical et non chirurgical de la scoliose dans la dystrophie musculaire de Duchenne : une revue systématique et une méta-analyse.](#) Six études ont été analysées. Les taux de survie étaient plus élevés [OR = 3,83, 95% CI (1,91, 7,66), $p = 0,0001$] et l'angle de Cobb amélioré [SMD, 1,79, 95% CI (1,50, 2,07), $p < 0,00001$] dans le groupe chirurgical que dans le groupe non chirurgical. Le groupe non chirurgical présentait un taux de complications inférieur à celui du groupe chirurgical [OR = 8,75, IC à 95 % (1,02,75,08), $p = 0,048$]. **Conclusions : La chirurgie de correction de la scoliose améliore la survie des patients. En outre, la chirurgie de correction de la scoliose permet aux patients d'avoir un angle de Cobb plus stable.** Comme prévu, le traitement non chirurgical présente l'avantage de réduire la fréquence des complications.

Cette analyse [porte sur l'expression du produit du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne est associée à la survie dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.](#) La mutation du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) provoque des troubles neuromusculaires, mais de plus en plus de preuves impliquent la DMD dans le développement et la progression de plusieurs types majeurs de cancer. Cette étude porte sur l'importance pronostique et biologique de l'expression de la DMD dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC). L'analyse des données de The Cancer Genome Atlas (TCGA) a révélé qu'une forte expression de DMD est corrélée à une amélioration de la survie globale (différence de survie médiane : 22 mois, $p = 0,0083$) et de la survie sans progression ($p = 0,0237$). Le transcrit Dp71ab est le plus fortement associé à de meilleurs résultats (survie globale médiane : 42 mois, $p = 0,0007$). **Notamment, les niveaux d'expression de la DMD stratifient les patients HPV-positifs, identifiant un sous-groupe DMD faible/HPV-positif avec de mauvais résultats.** L'analyse immunohistochimique de 50 cas de tissus HNSCC a confirmé la localisation de la dystrophine dans le noyau et le cytoplasme, une forte expression nucléaire étant liée à une survie globale plus longue (différence moyenne : 31 mois, $p = 0,0497$). Des essais fonctionnels dans des cellules HNSCC ont montré que la surexpression de Dp71ab perturbe la morphologie nucléaire et réduit la prolifération. L'analyse de l'expression différentielle des gènes a en outre permis d'identifier 388 gènes régulés à la hausse et 30 gènes régulés à la baisse, avec des voies liées aux processus musculaires, à la biogenèse des ribosomes et à la régulation des ARN non codants. Ces résultats soulignent que la DMD est un biomarqueur potentiel et/ou une cible thérapeutique dans les HNSCC, ce qui justifie des études mécanistiques plus approfondies des isoformes de la Dp71.

Ce travail indique [une Thérapie génique à coupe unique dans un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne généré en une seule étape chez le singe rhésus.](#) Les progrès dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) sont entravés par l'absence de modèles animaux reproduisant fidèlement la pathologie humaine et permettant l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la thérapie sur la base de ces modèles. Pour répondre à ce

besoin, il a été optimisé la génération de modèles de DMD chez les primates non humains, en réduisant le temps de développement de 6 à 7 ans à moins d'un an, ce qui permet de générer rapidement des modèles de DMD chez le singe. **Ces modèles reproduisent fidèlement la pathologie humaine de la DMD et le dysfonctionnement moteur, ce qui les rend appropriés pour tester les thérapies géniques.** Grâce à ces modèles, nous avons mis au point une stratégie de thérapie génique unique qui peut être directement appliquée à l'homme. Ce traitement rétablit l'expression de la dystrophine, améliore les caractéristiques pathologiques et renforce les capacités motrices des singes DMD, avec des effets qui durent au moins un an et demi. En conclusion, avec ce travail on est parvenu à générer rapidement des modèles de singes DMD et à démontrer que notre approche de la thérapie génique est efficace et présente un potentiel important pour l'application clinique.

Cette étude montre [que l'acide valproïque permet d'améliorer l'efficacité du saut d'exon médié par l'antisens chez les souris mdx.](#) La thérapie par saut d'exon fait partie des approches les plus prometteuses pour traiter la DMD, avec plusieurs oligonucléotides antisens (ASO) déjà approuvés par la FDA ; cependant, leur efficacité limitée met en évidence un potentiel substantiel d'amélioration. **Dans cette étude, il est évalué le potentiel de la combinaison de l'ASO avec l'acide valproïque (VPA) pour renforcer l'expression de la dystrophine et améliorer les résultats fonctionnels dans un modèle murin de DMD.** Ces résultats indiquent que le traitement par ASO+VPA augmente de manière significative la restauration de la dystrophine dans divers tissus musculaires, avec des effets particulièrement prononcés observés dans le muscle cardiaque, où les niveaux sont presque doublés par rapport à l'ASO en monothérapie. En outre, il est démontré des améliorations significatives des résultats fonctionnels chez les souris mdx traitées. Ces résultats suggèrent que la thérapie combinée ASO+VPA est prometteuse en tant qu'approche thérapeutique efficace pour améliorer la fonction musculaire dans la DMD, ce qui justifie une exploration plus approfondie de ses voies mécanistiques et de ses avantages à long terme.

Cette analyse rapporte [une variante de novo de TNNT3K aggrave la pathogénicité de la cardiomyopathie précoce associée à la DMD : un rapport de cas.](#) Il est présenté un cas rare de variante génétique composée qui induit une insuffisance cardiaque sévère et très précoce chez les patients atteints de DMD. Cette variante atténue les interactions entre la DMD et TNNT3K, ce qui entraîne un effondrement fonctionnel des myofilaments. **Cette découverte souligne l'importance d'une analyse génétique complète chez les patients atteints de DMD.** L'identification de variantes supplémentaires peut aggraver considérablement le processus pathologique et le pronostic de la maladie, et ces patients nécessitent toujours une prise en charge clinique rapide et minutieuse pour obtenir des résultats souhaitables.

Cette publication indique [que l'AOC 1044 induit le saut de l'exon 44 et restaure la protéine dystrophine dans les modèles précliniques de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Bien que les oligomères morpholino phosphorodiamidés (PMO) soient des thérapeutiques prometteuses de saut d'exon visant à restaurer l'expression de la dystrophine, leur efficacité est souvent limitée par une mauvaise administration dans le muscle. Il est alors mis au point l'AOC 1044, un conjugué anticorps-oligonucléotide (AOC) qui associe un PMO ciblant l'exon 44 à un anticorps dirigé contre le récepteur de la transferrine (TfR1), améliorant ainsi la diffusion dans les tissus musculaires pour les patients atteints de DMD pouvant bénéficier du saut de l'exon 44 (DMD44). L'AOC 1044 induit un saut de l'exon 44 dose-dépendant et sa variante active chez la souris a provoqué une restauration dose-dépendante de la dystrophine dans les muscles squelettiques et cardiaques d'un modèle de souris DMD. **Ce traitement a également réduit les lésions musculaires, comme en témoigne la diminution de la**

créatine kinase sérique et des principales enzymes hépatiques, ce qui suggère que la dystrophine restaurée est fonctionnellement active. Chez les primates non humains, des doses uniques ou répétées d'AOC 1044 ont entraîné des augmentations dose-dépendantes de la concentration de PMO et du saut de l'exon 44 dans toute une série de tissus musculaires, y compris le cœur. Collectivement, ces résultats font de l'AOC 1044 un candidat thérapeutique prometteur pour les patients atteints de DMD44, offrant un meilleur ciblage des muscles et une restauration significative de la dystrophine, avec des avantages cliniques potentiels dans la réduction de la dégénérescence musculaire.

Cet article présente [une comparaison entre la prednisone intermittente et la prednisone quotidienne dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **une revue systématique et une méta-analyse.** Après la recherche systématique, 6 essais ont été inclus dans l'analyse groupée. La prednisone intermittente a été associée à une prévalence plus élevée de l'aspect cushingoïde (RR : 1,72 ; IC 95% : 1,17 à 2,51 ; P = 0,005), de la croissance excessive des cheveux (RR : 1,56 ; IC 95% : 1,08 à 2,24 ; P = 0,02) et de l'hypertension (RR : 3,42 ; IC 95% : 1,87 à 6,25 ; P < 0,0001). En revanche, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre la prednisone quotidienne et la prednisone intermittente en termes de capacité vitale forcée (CVF), de pression artérielle, de perte d'ambulation, de changements de poids, de prise de poids, de fracture osseuse, de changements comportementaux et de scores Z de la colonne lombaire par DEXA. Conclusion : **Aucune différence significative n'a été observée dans les résultats d'efficacité des régimes.** Cependant, la prednisone intermittente a été associée à une prévalence plus élevée de certains effets indésirables, tels que l'apparence cushingoïde, la croissance excessive des cheveux et l'hypertension. Ces résultats fournissent des indications précieuses aux cliniciens lorsqu'ils choisissent des stratégies de traitement et soulignent la nécessité d'approches personnalisées pour minimiser les effets secondaires tout en maintenant l'efficacité.

Cet article présente [la Microscopie optique à super-résolution de cellules vivantes de mutants de la dystroglycane comme modèle pour les dystroglycanopathies dans de multiples lignées cellulaires.](#) La microscopie à fluorescence à super-résolution en direct a montré que le mutant C667F est retenu dans le RE/Golgi tandis que les protéines T190M et de type sauvage sont correctement localisées à la membrane plasmique dans les trois lignées cellulaires. Le mutant L84F présente un retard dans le trafic vers la membrane plasmique dans deux des lignées cellulaires, tout en se localisant fortement à la membrane plasmique dans les cellules HEK-293T à forte expression. **De même, le mutant I591D s'est accumulé à la membrane plasmique dans les cellules HEK-293T, contrairement à la rétention claire dans le réticulum endoplasmique/appareil de Golgi observée dans les cellules U-2OS et C2C12.** Discussion : Ces données démontrent l'importance d'utiliser une gamme de lignées cellulaires différentes pour une étude complète des mutants ou variants DG par microscopie optique à super-résolution sur cellules vivantes.

Dans ce travail on [une Édition de gènes pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Des modèles expérimentaux aux thérapies émergentes.** Les patients atteints de DMD souffrent d'une dégénérescence musculaire progressive, d'une perte de mobilité, d'une insuffisance respiratoire et d'une défaillance cardiaque, la plupart d'entre eux succombant à la maladie au cours de leur troisième décennie de vie. Malgré la base génétique bien caractérisée de la DMD, les traitements curatifs - tels que les thérapies de saut d'exon, la micro-dystrophine et les stéroïdes - restent insaisissables. **Des études précliniques récentes ont démontré le**

potentiel des approches basées sur CRISPR pour restaurer l'expression de la dystrophine dans divers modèles, y compris les cellules humaines, les systèmes murins et les modèles animaux de grande taille. Ces avancées soulignent le potentiel de l'édition de gènes pour modifier fondamentalement la trajectoire de la maladie. Cependant, d'importants défis persistent, notamment l'immunogénicité, les effets hors cible et l'efficacité limitée de l'édition, qui entravent la traduction clinique. Cette revue fournit une analyse complète des derniers développements en matière de stratégies thérapeutiques basées sur CRISPR pour la DMD. Elle souligne la nécessité de poursuivre l'innovation dans les technologies d'édition de gènes, les systèmes d'administration et les évaluations rigoureuses de la sécurité pour surmonter les obstacles actuels et exploiter tout le potentiel de CRISPR/Cas en tant que traitement durable et efficace de la DMD.

Dans cet article il est indiqué [un déficit en isoformes de dystrophine et fonctions respiratoires et des membres supérieurs dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Au total, 459 participants ont été étudiés, les résultats concernant les membres supérieurs ayant été évalués chez 71 (27 dans le groupe 1 et 44 dans le groupe 2) et la capacité vitale forcée en pourcentage prédit (%pred) ayant été évaluée chez 434 (224 dans le groupe 1 et 210 dans le groupe 2). La force de préhension moyenne %pred était en moyenne inférieure de 7,1 points de pourcentage dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p = 0,03$). La force de pincement moyenne %pred était en moyenne inférieure de 9,2 points de pourcentage dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p = 0,04$). La capacité vitale forcée moyenne %pred était en moyenne inférieure de 4,3 points de pourcentage dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p = 0,01$). Interprétation : **Chez les personnes atteintes de DMD, les mutations de la DMD susceptibles d'affecter l'expression de la Dp140 ont été associées à des trajectoires plus sévères en ce qui concerne les résultats respiratoires et moteurs des membres supérieurs**

Cet article porte sur [les effets des glucocorticoïdes sur la fonction cardiaque des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : bénéfice ou non ?](#) Les glucocorticoïdes sont considérés comme le traitement de référence pour les enfants atteints de DMD. Une thérapie glucocorticoïde à long terme peut retarder la perte d'autonomie, améliorer la fonction pulmonaire et prolonger la durée de vie. Cependant, les effets des glucocorticoïdes sur la fonction cardiaque des patients atteints de DMD restent controversés. Cette revue de la littérature a pour but de résumer et d'analyser les études cliniques publiées sur les effets des glucocorticoïdes sur la fonction cardiaque chez les enfants atteints de DMD. Une recherche exhaustive a été effectuée dans les bases de données PubMed, Web of Science et Embase à l'aide de termes de recherche pertinents. Les résumés et les textes intégraux des études retrouvées ont été examinés. Les études ont été classées en quatre catégories : utilisation des glucocorticoïdes, types de glucocorticoïdes, méthodes d'administration et moment de l'instauration des glucocorticoïdes. Au total, 21 études ont été retenues. Parmi celles-ci, 18 études ont examiné les effets des glucocorticoïdes sur la fonction cardiaque chez les patients atteints de DMD, et l'étude de Koeks et al. a fait état de résultats efficaces et non efficaces des glucocorticoïdes sur la fonction cardiaque, stratifiés par groupe d'âge, respectivement. Une étude a examiné l'impact des différents types de glucocorticoïdes, une étude a évalué les effets des méthodes d'administration des glucocorticoïdes et une étude a évalué le moment de l'initiation des glucocorticoïdes. **Parmi les 21 études, 13 études (n = 1814 patients) ont indiqué que les glucocorticoïdes pouvaient retarder la progression du dysfonctionnement cardiaque chez les patients atteints de DMD.** Six études (n = 6294 patients) n'ont pas rapporté d'effets significatifs des glucocorticoïdes sur la fonction cardiaque,

tandis qu'une étude (n = 111 patients) a suggéré qu'une thérapie glucocorticoïde précoce augmentait le risque de cardiomyopathie

L'étude suivante indique [une dilatation gastrique aiguë dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Un cas particulier** La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie héréditaire liée à l'X caractérisée par un défaut structurel de la dystrophine, qui affecte les cellules musculaires et entraîne leur dégénérescence progressive. Les manifestations gastro-intestinales sont rares mais peuvent contribuer à une morbidité et une mortalité importantes. **La dilatation gastrique aiguë est une entité clinique rare et la complication la plus grave de ce spectre.** Il est ainsi présenté le cas d'un jeune homme de 16 ans atteint de DMD qui a développé une dilatation gastrique aiguë, traitée par décompression au moyen d'une sonde nasogastrique, de fluides intraveineux et de prokinétiques, ce qui a entraîné une amélioration clinique.

Cette analyse présente [le fait que la mélatonine atténue les dysfonctionnements cognitifs et glymphatiques induits par la restriction du sommeil via la polarisation de l'aquaporine 4](#). La restriction chronique du sommeil (RS) altère la clairance glymphatique des métabolites toxiques macromoléculaires, ce qui est associé à la perte de polarisation périvasculaire de l'aquaporine-4 (AQP4). Il a été démontré que la mélatonine (Mel) maintient le rythme circadien de la polarisation de l'AQP4. Cependant, le rôle de la polarisation de l'AQP4 dans les effets protecteurs de la mélatonine contre le dysfonctionnement cérébral induit par les SR n'est pas clair. Dans la présente étude, en utilisant un modèle modifié de souris SR à tige rotative, nous avons démontré l'effet temporel de la SR sur les déficits de mémoire à court terme et la mauvaise localisation de l'AQP4 dans l'hippocampe. **Des expériences ultérieures ont permis de caractériser le schéma dose-dépendant du Mel améliorant les altérations des fonctions cognitives et de la polarité de l'AQP4 induites par la SR.** Le traitement au Mel a amélioré le transport glymphatique chez les souris SR, comme l'ont révélé les expériences de traçage cérébro-spinal, et a réduit les niveaux d'amyloïde-bêta et de tau phosphorylé dans l'hippocampe. En outre, le Mel a significativement réduit l'activation des cellules gliales, la production de cytokines pro-inflammatoires et la perte de protéines synaptiques dans l'hippocampe des souris SR. Cependant, chez les souris knock-out AQP4, les effets protecteurs du Mel contre les altérations pathophysiologiques induites par la SR décrites ci-dessus ont été largement abolis. Mécaniquement, le Mel a activé le récepteur de la vitamine D et a ensuite augmenté l'expression de DTNA (Dystrobrevin Alpha), un composant clé du complexe associé à la dystrophine, qui à son tour a restauré la polarisation de l'AQP4 dans des conditions chroniques de SR. Cette découverte indique que la clairance lymphatique médiée par l'AQP4 est nécessaire pour que les Mel puissent lutter contre la déficience cérébrale induite par la RS chronique.

Il est question dans [ce travail d'une évaluation d'un test de marche de six minutes dans le modèle canin DE50-MD de la dystrophie musculaire de Duchenne et son effet sur les biomarqueurs sanguins](#). Les chiens DE50-MD ont présenté une distance de marche de 6 minutes (6MWD) significativement plus courte que les chiens WT à tous les points de mesure ($P < 0,05$), sans différence de 6MWD entre le premier et le second 6MWT. Le ligand 2 de la chimiokine à motif C-C (CCL2), la myomésine-3 (MYOM3) et la myostatine (MSTN) étaient des biomarqueurs du phénotype DE50-MD qui sont restés inchangés chez les chiens DE50-MD après le 6MWT, tandis que l'activité de la créatine kinase (CK) a augmenté de manière

significative 3 heures après le test chez les chiens DE50-MD, mais est restée inchangée chez les chiens WT. Conclusions : **Le 6MWT permet de discriminer efficacement les chiens DE50-MD des chiens WT âgés de 3 à 18 mois et un seul 6MWT est suffisant pour les études futures.** Les taux sériques de MYOM3, CCL2 et MSTN sont de bons biomarqueurs du phénotype DE50-MD qui ne sont pas affectés par l'effort relativement faible réalisé lors du 6MWT par des chiens DE50-MD âgés de 12 mois.

Cette analyse montre que le [dystroglycane assure la médiation du dépôt polarisé de la laminine et de l'enrobage de l'axone par les cellules gliales enveloppantes](#). Le nerf périphérique de la drosophile contient plusieurs couches de cellules gliales et une matrice extracellulaire (ECM) sus-jacente qui, ensemble, favorisent la survie et la fonction des neurones. La couche gliale la plus interne, la cellule gliale enveloppante (WG), enveloppe les axones et facilite la conduction du potentiel d'action. Des travaux récents ont mis en évidence l'implication de la laminine, un complexe protéique hétérotrimérique de la MEC, dans le développement de la WG. Cependant, la localisation et la fonction de la laminine dans le WG restent mal comprises. **Il a été découvert ici que la sous-unité alpha, LamininA (LanA), est exprimée de façon dynamique par le WG, et que la perte de LanA entraîne une réduction du contact entre le WG et les axones.** Le dépôt de LanA par le WG est concentré entre le WG et les axones et se dépose préférentiellement autour des axones moteurs par rapport aux axones sensoriels. Il fut identifié Crag, une protéine d'échange GDP-GTP, qui contrôle le dépôt de LanA. Nous avons découvert que la dystroglycane contrôle également le dépôt de LanA par les WG et que la dystroglycane et la dystrophine sont toutes deux présentes et nécessaires à l'enrobage des axones par les WG. Ainsi, les WG contiennent le complexe hautement conservé Dystroglycane/Dystrophine qui non seulement s'associe à la laminine déposée mais est nécessaire au dépôt polarisé de la laminine et à l'enrobage correct des axones des nerfs périphériques.

Ce travail montre [des applications cliniques des oligonucléotides antisens de saut d'exon dans les maladies neuromusculaires](#). Quatre oligonucléotides antisens (ASO) à saut d'exon ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), à savoir l'eteplirsén, le golodirsén, le viltolarsén et le casimersén. Les données actuelles issues de l'utilisation à long terme de ces ASO dans le monde réel suggèrent un large profil de sécurité et un retard dans la détérioration musculaire. Néanmoins, l'efficacité du saut d'exon et la production de protéines de dystrophine de ces ASO sont limitées, ce qui suggère le besoin d'ASO plus efficaces. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études se sont concentrées sur l'amélioration de l'efficacité des ASO en incorporant de nouvelles modifications chimiques ou des bioconjuguations de diverses parties, y compris des peptides ou des anticorps, afin d'augmenter leur absorption cellulaire par les cellules musculaires, leur échappement endosomal et leur importation nucléaire pour stimuler l'efficacité thérapeutique. Un grand nombre de ces ASO à saut d'exon récemment développés ont fait l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de DMD, et les premiers résultats suggèrent une nette amélioration de l'efficacité moléculaire par rapport à la version antérieure des ASO, bien que le bilan en matière de sécurité ne soit peut-être pas le même que celui des composés de première génération. **On trouve ici un résumé sur les récents**

développements précliniques et cliniques des ASO et discutons des défis futurs des thérapies de saut d'exon pour la DMD et d'autres maladies neuromusculaires.

Il est question dans cette étude [d' une stratification progressive en fonction de l'âge des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker](#) : **focus sur la fibrose de la biopsie musculaire, l'inflammation et le réseau capillaire.** Les dystrophies DMD/BMD sont causées par des mutations du gène de la dystrophine, ce qui entraîne une instabilité des cellules musculaires, une inflammation chronique, une fibrose et une altération de la régénération musculaire. Bien que le muscle squelettique possède un potentiel de régénération intrinsèque par le biais des cellules satellites, les lésions musculaires permanentes dans la DMD/BMD épuisent ces cellules et favorisent la fibrose. L'inflammation joue également un rôle essentiel, l'infiltration de cellules immunitaires étant en corrélation avec la gravité de la maladie. Cette étude examine la fibrose, l'inflammation et la capillarisation chez les patients atteints de DMD/BMD dans différents groupes d'âge afin de clarifier la façon dont la progression de la maladie varie dans le temps. Les analyses morphologiques des biopsies musculaires ont révélé une augmentation du tissu conjonctif, en particulier chez les patients adultes. Les patients pédiatriques présentaient une capillarisation réduite, tandis que les patients adultes présentaient des adaptations vasculaires, notamment des rapports capillaires/fibres et des contacts capillaires élevés, indiquant des mécanismes compensatoires en réponse à la dégénérescence musculaire chronique. **Les profils inflammatoires varient également en fonction de l'âge : les patients adultes plus jeunes présentent une prédominance de macrophages CD68-positifs, tandis que les adultes plus âgés présentent une activité accrue des lymphocytes T CD4/CD8.** Ces résultats mettent en évidence des différences prononcées en fonction de l'âge dans la pathologie musculaire, englobant les adaptations structurelles, la fibrose et l'inflammation, qui peuvent être cruciales pour développer des approches thérapeutiques adaptées à l'âge.

Cet article indique que [les concentrations sanguines d'acides aminés D et L sont affectées chez les enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) De récentes études métabolomiques non ciblées ont identifié des altérations du métabolisme des acides aminés comme des voies biochimiques potentiellement impliquées dans la pathogenèse de la DMD. Ici, dans une cohorte bien caractérisée d'enfants atteints de DMD et de témoins pédiatriques, nous avons étudié par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) le profil sérique d'un pool sélectionné d'acides aminés en configuration D- et L, y compris le L-glutamate, la L-glutamine, la glycine, le L-aspartate, le D-aspartate, la L-asparagine, la L-sérine, et la D-sérine. Ces acides aminés sont connus pour moduler la neurotransmission et pour jouer un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et celui des muscles squelettiques. Les déterminations par HPLC ont mis en évidence une dérégulation générale des acides aminés dans la DMD par rapport aux témoins, notamment des niveaux plus faibles de L-aspartate, L-asparagine, D-sérine, L-glutamine, glycine et ratio D-/sérine totale. Chez les sujets témoins, nous avons observé une corrélation positive significative entre la L-glutamine et l'âge, qui n'existait pas chez les enfants atteints. À l'inverse, chez les patients atteints de DMD, nous avons observé (i) une corrélation négative entre le L-glutamate et le L-aspartate et les taux sériques de créatinine et de créatine kinase ; (ii) une corrélation directe entre le rapport L-glutamine/L-glutamate sérique et l'indice de masse adipeuse (déterminé par absorptiométrie biénergétique à rayons X) et les scores spécifiques de la fonction motrice (North Star Ambulatory Assessment) ; et (iii) aucune corrélation entre le traitement aux glucocorticoïdes ou la fonction cognitive et le taux de L-glutamine/L-aspartate sérique. **De récentes études métabolomiques non ciblées ont identifié des altérations du métabolisme des acides aminés comme des voies biochimiques potentiellement impliquées dans la pathogenèse de la DMD.** Ici, dans une cohorte bien caractérisée d'enfants atteints de DMD et de témoins

pédiatriques, nous avons étudié par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) le profil sérique d'un pool sélectionné d'acides aminés en configuration D- et L, y compris le L-glutamate, la L-glutamine, la glycine, le L-aspartate, le D-aspartate, la L-asparagine, la L-sérine, et la D-sérine. Cette étude met en évidence des corrélations significatives entre les taux sériques de L-glutamate, le rapport L-glutamine/L-glutamate et les mesures multidimensionnelles de la fonte musculaire et de la déficience motrice, ce qui suggère que le métabolisme périphérique de la glutamine et du glutamate peut être un biomarqueur approprié de la gravité et de la progression de la maladie chez les patients atteints de DMD.

Cette revue fait un bilan sur [les Progrès dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Techniques de diagnostic et aperçu du domaine de la dystrophine.** Les anomalies des chromosomes X, qu'elles soient numériques ou structurelles, provoquent des troubles liés à l'X, tels que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Des techniques moléculaires et cytogénétiques récentes peuvent aider à identifier les mutations du gène DMD. Le diagnostic précis de la dystrophie musculaire de Duchenne est crucial, car il a un impact direct sur la gestion du traitement des patients, sur la génétique et sur l'établissement de stratégies de prévention efficaces. Cette revue donne un aperçu des troubles du chromosome X affectant la maladie de Duchenne et examine comment les mutations dans les domaines de la dystrophine peuvent influencer sur la précision de la détection. Premièrement, l'efficacité et l'utilisation des techniques cytogénétiques et moléculaires pour le diagnostic génétique de la maladie de Duchenne sont devenues de plus en plus importantes. **Deuxièmement, l'intelligence artificielle (IA) jouera un rôle déterminant dans le développement des thérapies futures en permettant l'agrégation et la synthèse d'ensembles de données étendus et hétérogènes, élucidant ainsi les mécanismes moléculaires sous-jacents.** Cependant, malgré les progrès de la technologie diagnostique, la compréhension du rôle de la dystrophine dans la maladie de Duchenne reste un défi. Cette revue a donc pour but de synthétiser ces informations complexes afin de faire progresser de manière significative la compréhension de la DMD et la manière dont elle pourrait affecter les soins aux patients.

Il est rapporté dans ce travail une évidence sur [la présences de microvésicules plasmatiques qui peuvent contribuer aux lésions musculaires dans le modèle de souris mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les vésicules extracellulaires (VE) sont des vésicules lipidiques dérivées des cellules, divisées en corps apoptotiques, microvésicules (MV) et exosomes en fonction de leur biogenèse, de leur voie de libération, de leur taille, de leur contenu et de leurs fonctions. **Les VE sont des médiateurs intercellulaires qui affectent de manière significative les maladies musculaires telles que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD).** La DMD est une maladie fatale liée au chromosome X, causée par des mutations du gène de la dystrophine, qui entraîne une dégénérescence musculaire. Les souris Mdx sont le modèle le plus couramment utilisé pour étudier la maladie. Dans cette étude, Il a été caractérisé phénotypiquement les MVs plasmatiques des souris Mdx par cytométrie de flux. De plus, nous avons évalué la capacité des MVs plasmatiques à moduler l'inflammation, les dommages et/ou la régénération musculaire par injection intramusculaire de MVs de souris mdx dans des souris mdx ou DBA/2 en tant que contrôle. Dans les deux lignées de souris, les plaquettes et les érythrocytes étaient les principales sources de MVs, et les MVs CD3+ CD4+ n'ont été observés que chez les souris mdx. Il fut également observé que les MVs plasmatiques des souris mdx induisaient des lésions musculaires chez les souris mdx mais pas chez les souris DBA/2, alors que les MVs plasmatiques des souris DBA/2 n'induisaient pas de lésions musculaires dans les deux lignées de souris. Ces résultats indiquent que les MVs plasmatiques des souris mdx sont potentiellement pathogènes.

Cependant, cette condition dépend également de l'état du tissu musculaire, qui doit être réactif en raison de réponses inflammatoires ou régénératives actives.

Dans cette investigation il est rapporté [l'existence d'une stratification progressive en fonction de l'âge des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker](#) : **focus sur la fibrose de la biopsie musculaire, l'inflammation et le réseau capillaire.** Les dystrophies DMD/BMD sont causées par des mutations du gène de la dystrophine, qui entraînent une instabilité des cellules musculaires, une inflammation chronique, une fibrose et une altération de la régénération musculaire. Bien que le muscle squelettique possède un potentiel de régénération intrinsèque par le biais des cellules satellites, les lésions musculaires permanentes dans la DMD/BMD épuisent ces cellules et favorisent la fibrose. L'inflammation joue également un rôle essentiel, l'infiltration de cellules immunitaires étant en corrélation avec la gravité de la maladie. Cette étude examine la fibrose, l'inflammation et la capillarisation chez les patients atteints de DMD/BMD dans différents groupes d'âge afin de clarifier la façon dont la progression de la maladie varie dans le temps. Les analyses morphologiques des biopsies musculaires ont révélé une augmentation du tissu conjonctif, en particulier chez les patients adultes. **Les patients pédiatriques présentaient une capillarisation réduite, tandis que les patients adultes présentaient des adaptations vasculaires, notamment des rapports capillaires/fibres et des contacts capillaires élevés, indiquant des mécanismes compensatoires en réponse à la dégénérescence musculaire chronique.** Les profils inflammatoires varient également en fonction de l'âge : les patients adultes plus jeunes présentaient une prédominance de macrophages CD68-positifs, tandis que les adultes plus âgés présentaient une activité accrue des lymphocytes T CD4/CD8. Ces résultats mettent en évidence des différences prononcées en fonction de l'âge dans la pathologie musculaire, englobant les adaptations structurelles, la fibrose et l'inflammation, qui peuvent être cruciales pour le développement d'une pathologie musculaire adaptée à l'âge.

Ce travail indique une avancée sur la pathologie DMD avec la présence disponible du [Duvyzat \(givinostat\)](#) : **un nouvel espoir pour les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.** L'approbation du Duvyzat (givinostat) par la Food and Drug Administration (FDA) marque une étape importante dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), offrant un nouvel espoir aux patients et à leurs familles. La DMD est une maladie génétique rare qui se caractérise par une dégénérescence et une faiblesse musculaires progressives, entraînant souvent une perte de mobilité et des complications potentiellement mortelles. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la DMD et les traitements disponibles se concentrent sur la gestion des symptômes et le ralentissement de la progression de la maladie. Le Duvyzat appartient à une classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'histone-désacétylase, qui se sont révélés prometteurs dans les études précliniques pour leur capacité à moduler l'expression des gènes et à améliorer potentiellement la fonction musculaire dans la DMD. Les essais cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité du Duvyzat chez les patients atteints de DMD ont donné des résultats encourageants, ce qui a conduit à l'approbation de la FDA. **L'approbation du Duvyzat représente une avancée significative dans le domaine des traitements de la DMD, offrant aux patients une option thérapeutique très attendue qui cible les mécanismes sous-jacents de la maladie.** En inhibant les histones désacétylases, le Duvyzat a le potentiel de restaurer l'expression de la dystrophine, de réduire l'inflammation et de préserver l'intégrité musculaire, améliorant ainsi la qualité de vie des personnes atteintes de DMD. Cependant, il est essentiel de reconnaître que si le Duvyzat représente un progrès, il ne constitue pas un remède à la DMD. Des efforts continus de recherche et de développement sont nécessaires pour affiner les approches thérapeutiques et relever les défis complexes associés à cette maladie dévastatrice. Néanmoins, l'approbation du Duvyzat est source d'espoir et d'optimisme pour la communauté DMD, car elle marque un progrès vers des thérapies plus efficaces et de meilleurs résultats pour les patients.

Cette récente analyse observe une [séquence « knock-in » assistée par modèle susceptible de sauver la fonction musculaire squelettique et cardiaque dans un modèle de délétion de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Étant donné que ~70 % des patients présentent des délétions, il est essentiel d'élaborer des stratégies permettant l'insertion ciblée d'ADN afin de restaurer la protéine dystrophine dans toute sa longueur. **Il est présenté ici le « template-assisted sequence knock-in » (TASK), une stratégie qu'il est possible d'employer pour corriger spécifiquement la mutation Dmd Δ52-54 dans un modèle murin.** En livrant conjointement un modèle de réparation et la nucléase Cas9 à l'aide d'AAV9, la séquence compatible avec l'épissage pour les exons 52-54 de la Dmd a été intégrée dans le locus intron 54 résiduel, ce qui a entraîné la restauration systémique de la dystrophine pleine longueur à des niveaux thérapeutiques pertinents dans le cœur et dans tous les muscles squelettiques, conduisant ainsi à des améliorations fonctionnelles significatives. TASK démontre la plus grande efficacité de l'ADN exogène knock-in rapportée à ce jour, permettant le sauvetage des principales caractéristiques dystrophiques dans un modèle de délétion de la DMD.

Cet article porte sur [le DG9 qui stimule l'absorption nucléaire de la PMO et le saut d'exon pour restaurer la fonction musculaire et cardiaque dystrophique](#). Bien que le saut d'exon par oligonucléotide antisens (OSA) offre un potentiel thérapeutique, son efficacité dans le muscle cardiaque reste limitée. Nous étudions ici le DG9, un peptide pénétrant dans les cellules et dérivé du facteur de transcription humain polyhomeotic 1 homolog (Hph-1), en tant qu'amplificateur de la thérapie à base de phosphorodiamidate morpholino oligomère (PMO) ciblant l'exon 44. Dans un modèle de souris DMD humanisée (hDMDdel45;mdx), le DG9-PMO augmente de manière significative le saut d'exon, restaure l'expression de la dystrophine et améliore la fonction musculaire, en particulier dans le cœur. D'un point de vue mécanique, le DG9-PMO améliore l'absorption intracellulaire par de multiples voies endocytiques et atteint une localisation nucléaire supérieure. **Comparé au peptide R6G de référence, le DG9-PMO présente une plus grande efficacité dans le tissu cardiaque sans toxicité détectable.** Ces résultats soulignent que le DG9-PMO est une thérapie prometteuse de nouvelle génération pour le saut d'exon, avec une pertinence clinique potentielle pour l'amélioration des résultats squelettiques et cardiaques chez les patients atteints de DMD.

Cette nouvelle analyse [indique la présence d'une Résistance à la fatigue et les adaptations mitochondriales à l'entraînement par intervalles isométriques dans les muscles déficients en dystrophine](#) : **Rôle de la charge contractile.** Dans les muscles squelettiques de souris normales, l'entraînement par intervalles (IT) imitant la stimulation électrique neuromusculaire améliore la résistance à la fatigue musculaire et le contenu mitochondrial, avec des gains plus importants observés à une charge contractile élevée (stimulation de 100 Hz, IT100) par rapport à une charge contractile faible (stimulation de 20 Hz, IT20). **Dans cette étude il est comparé les effets de IT100 et IT20 répétés sur la résistance à la fatigue et les adaptations mitochondriales chez de jeunes souris mâles mdx52 (âgées de 4 à 6 semaines), un modèle animal de la dystrophie musculaire de Duchenne.** Les muscles fléchisseurs plantaires ont été stimulés in vivo à l'aide d'une stimulation électrique supramaximale pour induire des contractions isométriques tous les deux jours pendant 4 semaines (15 séances au total). Dans les muscles non entraînés des souris mdx52, la diminution de la résistance à la fatigue était associée à une réduction de l'activité de la citrate synthase, à une plus faible expression des protéines du récepteur γ coactivateur 1 α (PGC-1 α) activé par les proliférateurs de peroxysomes, à une diminution des niveaux du complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale et à une augmentation du pourcentage de zones positives au colorant bleu Evans. L'IT100, mais pas l'IT20, a nettement amélioré la résistance à la fatigue et restauré toutes ces altérations chez les souris mdx52. En outre, une séance aiguë d'IT100, mais pas d'IT20, a entraîné une augmentation de la phosphorylation de la protéine kinase activée par les mitogènes p38 (MAPK) et des niveaux élevés d'ARNm de PGC-1 α , qui

ont été bloqués par l'inhibiteur de la MAPK p38, le SB203580. Ces résultats suggèrent que la charge contractile est un déterminant clé des améliorations de la résistance à la fatigue induites par l'IT isométrique, même dans les muscles déficients en dystrophine, potentiellement par le biais d'une augmentation du contenu mitochondrial médiée par p38 MAPK/PGC-1 α .

Il apparaît dans ce travail que [la protéine DRP2 favorise l'EMT et sert de cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la LUAD](#). La LUAD, un cancer du poumon prévalent avec un taux de mortalité élevé, fait l'objet d'un intérêt accru pour les thérapies moléculaires ciblées en raison de l'hétérogénéité des patients. Parmi ces perspectives, la protéine 2 associée à la dystrophine (DRP2), un composant essentiel du complexe de la dystrophine, sous-tend les structures associées à la membrane qui sont vitales pour les interactions intercellulaires chez les vertébrés. **Des aberrations dans la fonction de DRP2 ont été associées à l'apparition et au développement de multiples maladies, ce qui a conduit à s'interroger sur son lien potentiel avec la progression de la LUAD.** Afin d'approfondir les rôles potentiels de DRP2 dans la LUAD, il est alors entrepris une étude approfondie. Tout d'abord, il fut analysé les profils d'expression de DRP2 dans la LUAD à l'aide d'outils bioinformatiques. Ces résultats ont ensuite été validés par une coloration immunohistochimique, une PCR quantitative et des analyses par Western blot. En outre, nous avons évalué les implications fonctionnelles de DRP2 dans les cellules LUAD, à la fois in vitro et in vivo, en utilisant des tests tels que l'analyse du cycle cellulaire, le test de prolifération CCK-8, le test de formation de colonies, l'incorporation d'EdU, le test de migration Transwell, le test de cicatrisation par égratignure, la cytométrie de flux et des modèles de souris pour la xénogreffe et la métastase de tumeurs. Les résultats ont montré une forte corrélation entre une forte expression de DRP2 dans les LUAD et une survie plus faible. En particulier, le knockdown de DRP2 a accéléré la progression de la LUAD par la voie de l'EMT. Ces résultats mettent en évidence le rôle crucial de DRP2 dans la LUAD et son potentiel en tant que cible thérapeutique.

Cette investigation vise à [Élargir le potentiel de la thérapie génique pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Bien que les progrès des soins multidisciplinaires et des interventions pharmacologiques, y compris les corticostéroïdes et les thérapies de saut d'exon, aient amélioré les résultats pour les patients, les traitements actuels apportent principalement un soulagement symptomatique sans s'attaquer à l'anomalie génétique sous-jacente. La thérapie génique est apparue comme une approche prometteuse pour modifier la progression de la maladie, en particulier grâce à l'utilisation du virus adéno-associé (AAV) pour délivrer des constructions de micro-dystrophine. Ces gènes tronqués conservent des domaines fonctionnels essentiels, ce qui permet de restaurer l'expression de la dystrophine dans les limites de conditionnement des vecteurs AAV. **Les premiers essais cliniques ont démontré des profils de sécurité et une expression du transgène encourageants ; cependant, des défis tels que les réponses immunitaires, la variabilité de l'amélioration fonctionnelle et la durabilité à long terme subsistent.** Des innovations récentes, notamment des capsides AAV optimisées, des stratégies immunomodulatrices et des technologies d'édition du génome telles que CRISPR-Cas9, sont activement étudiées pour surmonter ces obstacles. En outre, la fabrication de vecteurs évolutifs et l'intégration de données réelles sont essentielles pour une application clinique plus large. Cette revue synthétise les avancées actuelles, les étapes cliniques et les orientations futures de la thérapie génique pour la DMD, en soulignant la nécessité d'un dosage précis, d'une efficacité à long terme et d'un accès équitable pour réaliser pleinement le potentiel thérapeutique de ces stratégies en évolution.

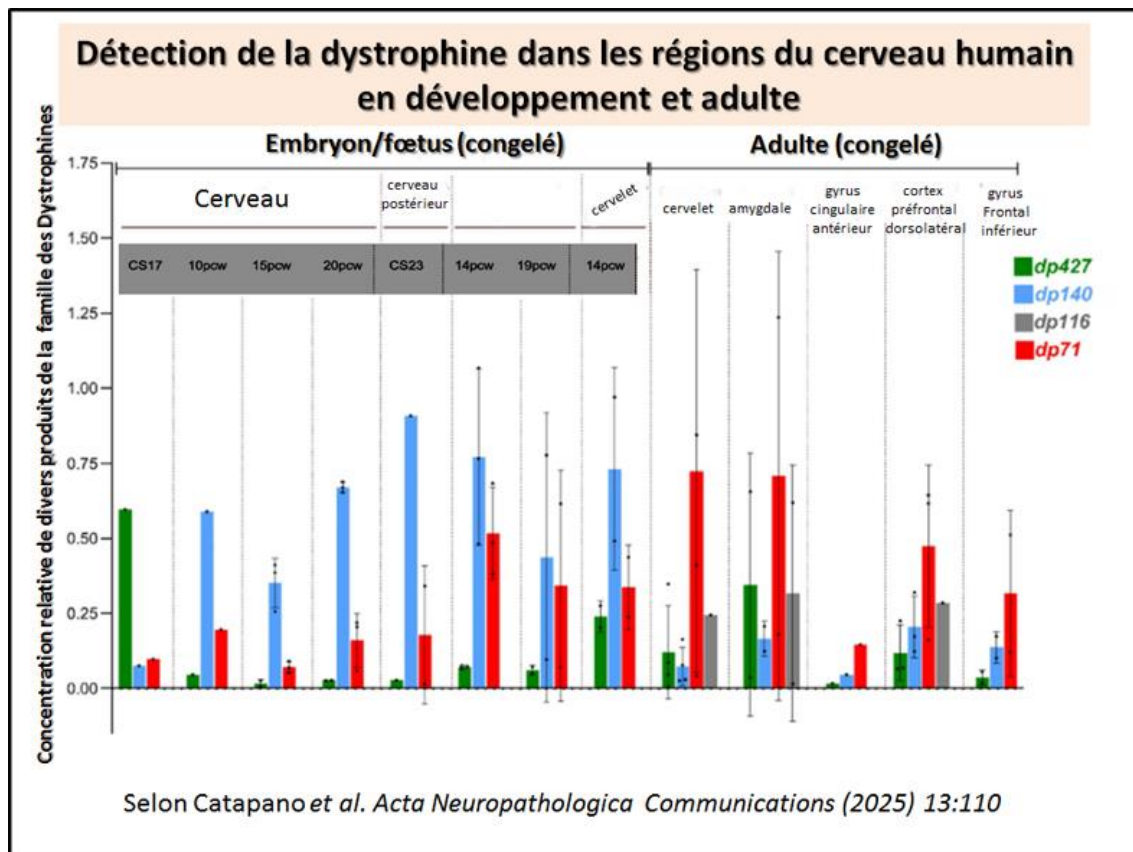
Selon cet article [on peut obtenir une Capture de l'infarctus du myocarde aigu et subchronique par les temps de relaxation du cadre rotatif de l'IRM chez la souris in et ex vivo](#). L'infarctus du myocarde chronique, qui contient de la fibrose et du tissu cicatriciel, est traditionnellement représenté par IRM à l'aide d'agents de contraste, car l'élimination de l'agent de contraste de la fibrose et du tissu cicatriciel est retardée par rapport au myocarde. Des cartographies des temps de relaxation T1 ρ et T2 ρ ont été développées pour fournir des mesures robustes avec des gammes B1 et B0 relativement larges pour ces quantités. **Comme les méthodes de cadre rotatif sont sensibles aux mouvements moléculaires lents, ces méthodes ont le potentiel de caractériser les infarctus du myocarde aigus et chroniques.** Dans cette étude, les cartographies des temps de relaxation du cadre rotatif ont été appliquées à l'imagerie des infarctus du myocarde aigus (2 h) et subchroniques (7 jours après l'occlusion) dans des modèles de souris in vivo et ex vivo, sans utiliser d'agents de contraste. Le protocole d'imagerie in vivo comprenait une T1 ρ adiabatique et une T2 ρ adiabatique, toutes deux avec des impulsions de sécante hyperbolique (HS) 1 et 4, une T1 ρ à onde continue et une T2 conventionnelle, ainsi qu'une imagerie ciné. Les souris ont été imagées 2 h et 7 jours après l'infarctus du myocarde. Les souris ont été sacrifiées à 2 heures ou à 7 jours. Les mesures ex vivo comprenaient des T1 ρ adiabatiques et des T2 ρ adiabatiques avec des impulsions HS1 et HS4, des T1 ρ à onde continue, des T1 et des T2. Après les études IRM, les cœurs des souris ont été fixés et les infarctus du myocarde ont été vérifiés à l'aide de colorations histologiques à la dystrophine, à l'hématoxyline et à l'éosine. Une différence claire entre le myocarde infarcté et le myocarde normal était visible au point temporel de 2 heures dans la cartographie du temps de relaxation de la trame tournante. La différence de temps de relaxation relative en T2 ρ adiabatique avec l'impulsion HS4 a montré les différences significatives entre les cœurs d'infarctus et les cœurs de contrôle in vivo. En outre, les résultats des mesures T1 ρ adiabatiques avec les impulsions HS1 et HS4 et les mesures T1 ρ à onde continue ont montré des différences significatives entre les cœurs d'infarctus et les cœurs de contrôle aux deux points temporels, à la fois dans les mesures in vivo et ex vivo. Cette étude montre que les cartographies des temps de relaxation à trame tournante ont le potentiel d'être des marqueurs diagnostiques MR non invasifs pour les infarctus du myocarde aigus et subchroniques.

Une nouvelle investigation montre [des Résultats quantitatifs de la résonance magnétique musculaire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Une analyse exploratoire de l'essai clinique randomisé EMBARK.** Les résultats révèlent que les résultats QMR favorisent systématiquement le delandistrogène moxeparvovec dans tous les groupes musculaires, le traitement entraînant une diminution de l'accumulation de graisse et une amélioration du T2 par rapport au placebo sur 52 semaines. Conformément aux effets du traitement sur les résultats fonctionnels observés dans l'essai EMBARK, ces résultats suggèrent une stabilisation ou une moindre progression de la pathologie musculaire avec le delandistrogène moxeparvovec, ce qui s'ajoute à l'ensemble des preuves soutenant la stabilisation ou le ralentissement de la progression de la maladie avec le delandistrogène moxeparvovec.

Cette nouvelle étude présente [une Ingénierie du système Fanzor2 codé par un transposon eucaryote pour l'édition du génome chez les mammifères](#). Les protéines Fanzor codées par des transposons eucaryotes sont très prometteuses pour les applications d'ingénierie des génomes en raison de leur taille compacte et de leur ressemblance mécanique avec TnpB. Cependant, les systèmes Fanzor non modifiés présentent une activité extrêmement faible dans les cellules de mammifères. Guidés par la structure prédite d'un complexe Fanzor2 utilisant AlphaFold3, il a été modifié la nucléase NloxFz2 et son ARN ω apparenté pour créer un

système enNlovFz2 évolué, avec un champ de reconnaissance élargi du motif adjacent à la cible (5'-NMYG) et une efficacité d'édition du génome considérablement améliorée, atteignant une augmentation de 11. 1 par rapport à la NlovFz2 de type sauvage, comparable à deux TnpB codées par des transposons IS200 ou IS605 et à deux nucléases CRISPR-Cas12f1. **Notamment, enNlovFz2 a permis de perturber efficacement des gènes dans des embryons de souris et de restaurer l'expression de la dystrophine dans un modèle murin humanisé de dystrophie musculaire de Duchenne avec une seule livraison de virus adéno-associé.** Ces résultats soulignent le potentiel des nucléases Fanzor2 guidées par l'ARN eucaryote en tant que boîte à outils polyvalente pour la recherche biologique et les applications thérapeutiques.

Cette récente analyse est relative à [une Myocardite active diffuse chez un adolescent atteint de dystrophie musculaire de Duchenne](#) - **un rapport de cas**. Il est ainsi rapporté le cas d'un garçon de 13 ans atteint de DMD et dont la fonction ventriculaire gauche (VG) est préservée, qui s'est présenté avec une douleur thoracique rétrosternale sévère et des anomalies électrocardiographiques (ECG). **Les tests de laboratoire ont révélé des taux de troponine significativement élevés, bien que l'angiographie coronaire par tomodensitométrie (CTA) se soit révélée normale.** L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) a confirmé une myocardite active diffuse, démontrant une inflammation et une fibrose impliquant à la fois les parois septales et latérales - un modèle de fibrose atypique pour la cardiomyopathie de Duchenne. Conclusion : Les lésions myocardiques actives diffuses avec le schéma de la myocardite active sont l'une des causes de la détérioration rapide de la dysfonction ventriculaire gauche dans la cardiomyopathie de Duchenne et peuvent être détectées par la CMR.



Cette importante étude [donne une carte spatio-temporelle complète de l'expression des isoformes de la dystrophine dans le cerveau humain en développement et adulte](#). Les mutations du gène de la dystrophine (DMD) sont à l'origine de la grave dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). En outre, les personnes atteintes de DMD présentent une forte incidence de déficience intellectuelle et de comorbidités neurocomportementales. Des anomalies comportementales similaires sont observées dans les modèles de souris dystrophiques mdx. Contrairement au muscle, plusieurs isoformes de dystrophine sont exprimées dans le cerveau humain, mais il n'existe pas de carte détaillée de la localisation régionale et cellulaire des isoformes de dystrophine. Cela est essentiel pour comprendre la neuropathologie des personnes atteintes de DMD et pour évaluer la transposabilité des résultats précliniques dans les modèles de souris DMD recevant des interventions thérapeutiques génétiques. Il est indiqué ici un profil complet de l'expression de la dystrophine dans le cerveau humain, depuis le début du développement jusqu'à l'âge adulte. Il est présenté l'expression des isoformes dp427p2, dp427c, dp427m et dp40 dans les cerveaux embryonnaires humains, ce qui n'avait pas été rapporté auparavant. Il fut également détecté l'expression de dp427p2 et la régulation du développement dans le cerveau humain tout au long de la vie. En outre, il est ainsi montré par hybridation in situ que dp140 était fortement régulé à la baisse dans les cerveaux adultes. Fait important, ces données démontrent également l'expression de transcrits DMD dans les motoneurons humains et la co-expression de différentes isoformes de dystrophine au sein de neurones individuels, tant dans le cerveau en développement que dans le cerveau adulte. **Enfin, il est indiqué que les transcrits DMD sont localisés avec les neurones GAD1+ GABAergiques, dans les neurones, y compris les cellules de Purkinje et les interneurons du cervelet, ainsi que dans la majorité des neurones glutamatergiques SLC17A7+ néocorticaux et hippocampiques, ce qui suggère un rôle pour la dystrophine dans la signalisation au niveau des synapses neuronales inhibitrices et excitatrices.** Une illustration montre la détection de divers produits de

la dystrophine dans des régions du cerveau humain en développement et adulte par western blot capillaire. Concentration relative de la protéine dystrophine (Dp427) dans le cerveau/les régions cérébrales d'embryons (n = 2), de fœtus (n = 15) et d'adultes (n = 12) détectée par l'anticorps C-terminal Ab154168. Légendes : pcw = semaines post-conceptionnelles, CS = stade Carnegie

Cette nouvelle investigation [montre une exploration de l'efficacité respiratoire des interventions chroniques combinées de glucocorticoïdes et d'antioxydants chez la souris mdx](#) : **L'essai PREDNAC.** La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) se caractérise par des lésions et une faiblesse des muscles respiratoires, conduisant finalement à une insuffisance respiratoire. L'altération des performances des muscles respiratoires, la fibrose et l'inflammation au début de la maladie sont évidentes dans le modèle de souris mdx déficiente en dystrophine de la DMD. **La prednisone ou un traitement similaire est la norme actuelle de soins pour la DMD et exerce ses effets bénéfiques par une action anti-inflammatoire, mais le traitement chronique est associé à des effets secondaires.** Une étude récente a démontré une amélioration de la fonction des muscles des membres de la DMDx grâce à un traitement hebdomadaire aux glucocorticoïdes par rapport à un traitement quotidien. Il a été étudié l'effet d'un traitement hebdomadaire à l' α -méthylprednisolone (PRED) seul et l'effet du PRED en combinaison avec la prise quotidienne de l'antioxydant N-acétyl cystéine, NAC (PREDNAC) sur la performance respiratoire. Des souris mdx mâles âgées d'un mois ont reçu le PRED (0,8 mg/kg de méthylprednisolone par voie i.p. chaque semaine) ou le PREDNAC (0,8 mg/kg de méthylprednisolone par voie i.p. chaque semaine et 1 % de NAC dans l'eau de boisson chaque jour) pendant 3 mois. À l'âge de 4 mois, la respiration consciente a été mesurée in vivo par pléthysmographie du corps entier. Sous anesthésie générale à l'uréthane, l'EMG respiratoire et la pression inspiratoire ont été mesurés au départ et pendant l'activité maximale. La capacité intrinsèque de génération de force du diaphragme a été déterminée ex vivo. Ni le PRED ni le PREDNAC n'ont influencé la respiration ou la capacité de génération de force du diaphragme chez les souris mdx. On a observé une augmentation significative de l'activité EMG du diaphragme et du parasternum, mais la pression inspiratoire est restée inchangée avec le traitement. La conclusion indique que ni le PRED ni le PREDNAC n'ont d'effet bénéfique majeur sur les performances du système respiratoire dans le modèle de souris mdx de la DMD. L'administration hebdomadaire de glucocorticoïdes n'est pas suffisante pour protéger les performances respiratoires des souris mdx, ce qui pourrait refléter le cycle de travail plus élevé des muscles respiratoires par rapport aux muscles des membres.

Avec cet article on obtient [des informations sur des études in vitro orientées vers le patient dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Validation d'une plateforme d'organoïdes en 3D pour le muscle squelettique.** Il fut ainsi constaté des différences structurelles et fonctionnelles spécifiques aux patients dans les premières étapes du développement des SkMO 3D. La force contractile, mesurée à la fois en contraction unique et en réponse téτανique, était significativement plus faible dans les SkMO 3D dystrophiques que dans les HWT, les différences les plus prononcées étant observées au 7ème jour de la différenciation. Cependant, ces disparités ont diminué au fil du temps dans des conditions de culture similaires et en l'absence de stimulation nerveuse continue, ce qui suggère que le déficit principal réside dans une maturation myogénique retardée, comme le confirme également l'analyse de l'expression génique. Conclusions : Ces résultats soulignent que, malgré le retard initial de maturation, les précurseurs musculaires de la DMD conservent la capacité de former des SkMO 3D fonctionnels une fois ce retard intrinsèque surmonté. Cela suggère un rôle

critique de la dystrophine dans le développement myogénique précoce, tandis que le stress induit par la contraction et/ou un microenvironnement inflammatoire sont essentiels pour récapituler complètement les phénotypes dystrophiques dans les SkMOs 3D.

Selon cette analyse il est question [de la mauvaise régulation du système Ubiquitin-Proteasome et de l'autophagie dans les dystrophies musculaires associées au complexe Dystrophine-Glycoprotéine](#). La stabilité du sarcolemme est gravement compromise dans une série de maladies neuromusculaires génétiques appelées dystrophies musculaires. Ces maladies se caractérisent par la centralisation des noyaux syncytiaux des muscles squelettiques, le remplacement des fibres musculaires par du tissu fibrotique, la libération de cytokines inflammatoires et la perturbation de l'homéostasie des protéines musculaires, conduisant finalement à la nécrose et à la perte de la fonctionnalité musculaire. Un sous-groupe spécifique de dystrophies musculaires est associé à des défauts génétiques dans les composants du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC), qui joue un rôle crucial en reliant le cytosol à la membrane basale du muscle squelettique. Dans ces cas, les protéines associées à la dystrophine ne se localisent pas correctement au sarcolemme, ce qui entraîne une dystrophie caractérisée par une augmentation incontrôlée de la dégradation des protéines, qui peut finalement conduire à la mort cellulaire. **Dans cette revue, il est ainsi exploré le rôle des voies de dégradation intracellulaire - principalement les systèmes ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome - dans la progression des dystrophies musculaires liées au DGC.** Le DGC agit comme une plaque tournante pour de nombreuses voies de signalisation qui régulent diverses fonctions cellulaires, y compris l'homéostasie des protéines. Il fut alors examiné si la perte de stabilité structurelle au sein de la DGC affecte les principales voies de signalisation qui modulent le recyclage des protéines, en mettant particulièrement l'accent sur les voies de signalisation de l'homéostasie des protéines. **Une étude avec de nombreuses illustrations didactiques sur les diverses voies de signalisations qui modulent le recyclage des protéines, avec un accent particulier sur l'autophagie.**

Cette étude donne plusieurs informations nouvelles [sur Dux qui est inutile pour la régénération des muscles squelettiques](#) : **Une étude inspirée d'une publication « signalée rouge » et d'une supervision éditoriale.** Les gènes à double homéobox (DUX) sont des régulateurs embryonnaires clés qui sont réduits au silence après les premiers stades de clivage de l'embryogenèse. L'expression aberrante de DUX4 dans le muscle squelettique est liée à la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSHD). Une étude récente a rapporté que Dux, l'orthologue murin de DUX4, contribue au phénotype dystrophique chez les souris mdx, un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), et que sa suppression améliore la régénération musculaire en réduisant le stress oxydatif. **Cependant, il n'existe pas de preuve convaincante de l'expression de Dux dans les muscles intacts ou lésés des souris de type sauvage (WT) et mdx, ce qui soulève des questions quant à son rôle dans l'homéostasie musculaire.** Pour étudier cette question, il fut évalué l'expression de Dux chez les souris WT et mdx et utilisé des souris knock-out Dux (Dux Δ/Δ) pour évaluer sa fonction pendant la régénération après une lésion induite par la cardiotoxine (CTX). Contrairement aux rapports antérieurs, Dux n'était pas exprimé chez les souris WT ou mdx. De plus, la suppression de Dux n'a pas amélioré la régénération musculaire ni affecté l'expression du régulateur du stress oxydatif Nrf2 à la suite d'une blessure par CTX. Enfin, il est confirmé que ni DUX4 ni ses gènes cibles n'étaient induits dans les biopsies musculaires de patients atteints de DMD, ce qui exclut un rôle pour DUX4 dans la pathologie de la DMD. Collectivement, ces résultats

démontrent que Dux n'a pas d'impact sur la régénération du muscle squelettique ou sur la contribution de DUX4 au phénotype dystrophique de la DMD, ce qui exclut le rôle de DUX4 dans la pathologie de la DMD.

Avec ce travail il est permis d'observer [des changements moléculaires précoces induits par les anticorps de la neuromyélie optique dans l'aquaporine 4 et les protéines associées aux extrémités des astrocytes dans les tissus cérébraux murins.](#) La maladie du spectre de la neuromyélie optique (NMOSD) se caractérise par la production d'auto-anticorps contre l'aquaporine 4 (AQP4). Étant donné que la NMOSD provoque progressivement des dommages neurologiques irréversibles et graves, il est essentiel de comprendre les changements moléculaires initiaux induits par la liaison de l'anticorps anti-AQP4 pour concevoir des interventions précoces. Cependant, les connaissances sur les effets des anticorps avant la perte d'AQP4 dans les tissus cérébraux sont limitées. En utilisant des tranches de cerveau de souris préparées en phase aiguë, il fut étudié l'impact moléculaire initial des anticorps du modèle NMO sur l'AQP4 et ses protéines associées. Il fut alors utilisé deux types différents d'anticorps du modèle NMO, E5415A et E5415B ; E5415A reconnaît les isoformes M1 et M23, tandis que E5415B se lie exclusivement à M23. Il est ainsi constaté que E5415A, mais pas E5415B, perturbait la localisation périvasculaire uniforme de l'AQP4, entraînant sa fragmentation. **Il fut alors également étudié l'impact de ces changements sur les protéines associées à l'AQP4 et fut constaté que les fortes colocalisations entre l'AQP4 et les composants du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) étaient préservées, même après la fragmentation du schéma de localisation de l'AQP4.** Ainsi, cette étude révèle les premiers changements moléculaires dans le canal AQP4 au niveau des extrémités astrocytaires en réponse aux anticorps du modèle NMO et met en évidence les événements pathologiques précoces survenant dans la NMOSD.

Cette investigation porte [sur un enrobage de particules virales adéno-associées à base de polymères : une nouvelle stratégie pour éviter la réponse immunitaire dans le cadre du traitement de la DMD.](#) La thérapie génique utilisant des vecteurs de virus adéno-associés (AAV) offre un potentiel pour le traitement de la DMD, mais des défis tels que les réponses immunitaires et l'efficacité limitée entravent son succès. Cette étude propose une nouvelle approche pour améliorer la thérapie génique basée sur l'AAV en recouvrant les vecteurs AAV d'un polymère poly(β -amino ester) (pBAE) modifié comportant une partie acide activée par le NHS. **Le revêtement pBAE augmente la charge de surface positive des particules AAV, améliorant leur efficacité de transduction dans les cellules musculaires et réduisant les interactions avec les anticorps neutralisants.** Des études in vitro et in vivo démontrent que les AAV recouverts de pBAE présentent une meilleure efficacité de transduction, une meilleure stabilité dans des conditions physiologiques et une expression ciblée dans les tissus musculaires. En outre, le revêtement protège les AAV des anticorps neutralisants et réduit leur production, ce qui permet de remédier aux limitations importantes de la thérapie génique basée sur les AAV. Cette stratégie représente une avancée prometteuse dans l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité de la thérapie génique pour la DMD et potentiellement d'autres maladies génétiques.

Cet article rapporte l'existence [d' une hyperexcitabilité neuronale dans les neurones hippocampiques mdx déficients en dystrophine : importance de l'interleukine-6 et de la régulation GABAergique.](#) Elle présente aussi souvent des déficits cognitifs et une

susceptibilité à l'épilepsie. Exprimée dans les neurones de l'hippocampe, la dystrophine joue un rôle important dans la formation des synapses, en particulier dans l'organisation post-synaptique des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique A (GABAARs). Cette étude a exploré les interactions possibles entre l'interleukine (IL)-6, qui est élevée dans la DMD, et la signalisation GABAAR dans les neurones hippocampiques cultivés de souris mdx dystrophiques. L'imagerie par immunofluorescence a révélé une altération du développement de la connectivité du réseau qui présentait des caractéristiques similaires à celles des neurones exprimant la dystrophine cultivés à des niveaux élevés d'IL-6. **Les neurones Mdx ont présenté des oscillations spontanées de manière fiable.** La signalisation calcique (Ca^{2+}) a été modulée par l'exposition à des agonistes et à des antagonistes des GABAA et des GABABR. Les réponses Ca^{2+} provoquées par l'IL-6 ont été renforcées par le muscimol, un agoniste GABAAR, dans les neurones de type sauvage (WT) et mdx, tandis que la bicuculline, un antagoniste GABAAR, n'a supprimé l'activité Ca^{2+} provoquée par l'IL-6 que dans les neurones WT. L'agoniste GABABR, le baclofène, n'a augmenté les réponses Ca^{2+} provoquées par l'IL-6 que dans les neurones mdx. **Ces résultats confirment le dysfonctionnement de la signalisation GABAergique dans les neurones hippocampiques dépourvus de dystrophine, ce qui entraîne une excitabilité aberrante du réseau neuronal.** La contribution des niveaux élevés d'IL-6 a un impact supplémentaire sur la dyshoméostasie du Ca^{2+} dans les neurones dystrophiques et peut sous-tendre les changements cognitifs signalés dans les dystrophinopathies.

Cet article propose [une étude sur Le muscle squelettique](#) : un terrain d'aventure pour les biologistes. Brève discussion sur le muscle squelettique, l'expression aberrante de la dystrophine à partir de mutations nulles du gène, les explications potentielles de ce phénomène et la façon dont la compréhension de ce phénomène pourrait être utile pour des thérapies potentielles à l'avenir.

Cette nouvelle étude présente [Essai de phase 1, en double aveugle, contrôlé par placebo, de Sevasemten \(EDG-5506\), un modulateur sélectif de la contraction rapide des muscles squelettiques, chez des volontaires sains et des adultes atteints de dystrophie musculaire de Becker](#). L'étude a recruté 97 HV dans 7 cohortes à dose unique ($N = 57$) et 5 cohortes à doses multiples ($N = 40$). Sept adultes atteints de DMO ont été inclus dans une cohorte à doses multiples. Il n'y a pas eu d'EI graves ni d'EI entraînant l'arrêt de l'essai ; les EI les plus fréquents étaient les vertiges et la somnolence. Chez les adultes atteints de DMO, les biomarqueurs sériques de lésions musculaires ont diminué progressivement avec le traitement par le sevasemten (réductions maximales moyennes de 70 % pour la créatine kinase, de 98 % pour la troponine I rapide du muscle squelettique et de 45 % pour la myoglobine). **L'analyse protéomique plasmatique a identifié une signature de 125 protéines élevées caractéristiques de la DMO qui a été réduite de manière réversible avec le traitement au sevasemten.** Discussion : Le sevasemten a été généralement bien toléré. Les observations préliminaires de diminution des biomarqueurs de lésions musculaires chez les adultes atteints de DMO plaident en faveur d'un développement clinique plus poussé.

L'analyse suivante montre [une Corrélation génotype-phénotype des troubles neurodéveloppementaux chez les patients atteints de dystrophinopathies](#). Le taux de diagnostic global des symptômes de TSA était de 34 %, similaire à celui du TOC (35,5 %), la

moitié des participants (51,4 %) présentant des symptômes compatibles avec le TDAH. Les isoformes cérébrales étaient affectées chez plus de la moitié des participants (52 %). Les symptômes compatibles avec les TSA et les TOC, ainsi que les scores de l'échelle d'évaluation de l'autisme infantile (CARS) ont été associés au génotype et à l'altération des isoformes cérébrales de la dystrophine. Conclusions : **La prévalence des symptômes compatibles avec les TSA (et des scores CARS plus élevés) et des TOC chez les patients atteints de dystrophinopathies est liée à la position du variant causal dans la DMD et à l'atteinte consécutive des isoformes cérébrales, ce qui indique une corrélation génotype-phénotype importante.** Le diagnostic d'un patient avec un génotype qui affecte ces isoformes indique la nécessité d'une évaluation neuropsychologique et d'un suivi multidisciplinaire.

Dans ce travail, il est montré que [le saut de l'exon 17 de la périostine améliore l'efficacité de l'administration locale de microdystrophine par un virus adéno-associé dans un modèle fibrotique de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La maladie DMD entraîne une faiblesse musculaire importante et, à terme, la perte de la mobilité. La thérapie génique par le virus adéno-associé (AAV)-microdystrophine (MD) est prometteuse dans les contextes précliniques et cliniques. Cependant, la fibrose musculaire, conséquence d'une inflammation chronique et du remodelage de la matrice extracellulaire, exacerbe la progression de la maladie et peut entraver l'efficacité thérapeutique. **La périostine, une protéine matricellaire impliquée dans la fibrose, est régulée à la hausse dans les modèles de rongeurs DMD et est corrélée au dépôt de collagène.** Il a été précédemment développé une stratégie d'oligonucléotides antisens pour induire le saut de l'exon 17 et réduire ainsi l'expression de la périostine et l'accumulation de collagène dans le modèle de souris D2.mdx de la DMD. Ici, Il fut étudié les effets combinés de la modulation de la périostine et du traitement par AAV-MD1. On a alors constaté que la modulation systémique de l'épissage de la périostine améliorait significativement la fonction musculaire, évaluée par la force de préhension des membres antérieurs et la performance sur tapis roulant. Il est important de noter que le saut d'exon de la périostine a augmenté l'expression de la protéine MD. Ces résultats suggèrent que le ciblage de la périostine en conjonction avec la thérapie MD pourrait représenter une stratégie thérapeutique valable pour la DMD.

Il est indiqué dans cette étude [diverses méthodes basées sur la spectrométrie de masse pour les biomarqueurs de biofluides pour les maladies progressives : peptides amyloïdes et dystrophines.](#) La spectrométrie de masse par ionisation par désorption laser assistée par matrice ou par électrospray a été utilisée pour les peptides bêta-amyloïdes, et des techniques de haute résolution ou de mobilité ionique ont été introduites pour améliorer la sélectivité. Les techniques d'immunoprécipitation ont souvent été utilisées pour le prétraitement ; cependant, l'émergence de l'utilisation combinée de différents modes d'extraction en phase solide a été observée. **En ce qui concerne les peptides tryptiques obtenus à partir de la dystrophine, peu d'applications ont été rapportées dans les biofluides, et l'on a généralement eu recours à l'ionisation par électrospray et à la surveillance des réactions sélectionnées, avec un prétraitement par extraction en phase solide.** Implications : La validité des biomarqueurs sanguins a favorisé le développement de méthodes bioanalytiques en suscitant l'intérêt des chercheurs. Les méthodologies analytiques ont été élaborées à partir de méthodes éprouvées dans le domaine de l'analyse des peptides, et les intérêts actuels portent sur des techniques augmentant la sélectivité et la sensibilité, telles que la spectrométrie de mobilité différentielle ou la surveillance des réactions parallèles.

Avec cette investigation de nouvelles données [sur les cellules souches musculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne présentent des déficiences moléculaires et des trajectoires de destin cellulaire altérées ayant un impact sur la capacité de régénération.](#) Les cellules satellites sont des cellules souches résidentes du muscle qui maintiennent et réparent le muscle. De plus en plus de preuves confirment le rôle des cellules satellites dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie musculaire dégénérative mortelle causée par la perte de dystrophine. Cependant, la question de savoir si les cellules satellites présentent ou non un dysfonctionnement dû à la perte de dystrophine n'est pas résolue. Ici, il est utilisé le séquençage de l'ARN d'une seule cellule (scRNA-seq) pour déterminer l'impact de la déficience en dystrophine sur le transcriptome et la composition cellulaire des cellules satellites en comparant les cellules satellites des modèles de souris mdx et D2-mdx DMD, plus sévère. Les cellules satellites DMD se trouvent de manière disproportionnée dans les groupes de progéniteurs myogéniques et dans un groupe enrichi par la DMD qui n'avait pas été caractérisé auparavant. Malgré l'exposition à des environnements dystrophiques différents, les cellules satellites mdx et D2-mdx présentaient des dysrégulations communes dans l'expression des gènes et les voies biologiques associées. En comparant les cellules souches satellites aux populations de progéniteurs myogéniques, nous avons identifié des dysfonctionnements uniques entre les cellules satellites DMD et saines, notamment la mort cellulaire apoptotique et la sénescence, respectivement. Les analyses de pseudo-temps ont révélé des différences dans les trajectoires du destin cellulaire, indiquant que les cellules satellites DMD sont bloquées dans leur capacité de différenciation. Des essais de régénération in vivo ont confirmé que les cellules satellites DMD présentent une altération de l'expression des gènes myogéniques et de la dynamique du destin cellulaire au cours de la myogenèse régénérative. Ces défauts dans la capacité de différenciation s'accompagnent d'une altération de la sénescence et de la dynamique de l'autophagie. Enfin, Il est ainsi démontré que l'induction de l'autophagie peut sauver la différenciation des progéniteurs DMD. Nos résultats fournissent de nouvelles preuves moléculaires du dysfonctionnement des cellules satellites dans la DMD, élargissant la compréhension de leur rôle dans la pathologie et suggérant des voies pour cibler et améliorer leur capacité de régénération.

Cette étude permet de contraster [quels sont es candidats biomarqueurs sériques de la dystrophie musculaire de Becker et de Duchenne en utilisant l'acquisition indépendante des données LC-MS/MS.](#) Des modèles linéaires à effets mixtes ont permis d'identifier 20 protéines présentant des signatures longitudinales modifiées entre la DMD et la BMD, notamment la créatine kinase de type M (CKM), la pyruvate kinase (PKM), la chaîne gamma du fibrinogène (FGG), la lactate déshydrogénase B (LDHB) et l'alpha-2-macroglobuline (A2M). En outre, plusieurs protéines liées à la réponse immunitaire innée ont été associées à la fonction motrice chez les patients atteints de DMD. En particulier, **l'A2M a montré un déclin temporel altéré en relation avec l'expression de la dystrophine dans le muscle tibial antérieur.** Conclusions : Cette étude a révélé des différences dans le protéome sérique entre la DMD et la BMD, qui comprend des protéines impliquées dans la réponse immunitaire, l'organisation de la matrice extracellulaire et l'hémostase, mais pas les protéines de fuite musculaire significativement associées à la progression de la maladie dans la DMD. S'ils sont évalués et validés plus avant, ces candidats biomarqueurs pourraient permettre de suivre la progression de la maladie chez les patients atteints de DMD. L'A2M présente un intérêt particulier en raison de son association avec l'expression de la dystrophine dans le muscle BMD et de sa plus grande abondance chez les patients atteints de DMD par rapport à ceux atteints de BMD. Si elle est validée, l'A2M pourrait être utilisée comme biomarqueur pharmacodynamique dans les essais cliniques thérapeutiques visant à restaurer l'expression de la dystrophine.

On va trouver dans cette étude [la caractérisation d'une vaste cohorte monocentrique de patients atteints de dystrophie musculaire de Becker \(BMD\) en vue de l'élaboration de directives de soins normalisées](#). L'analyse a porté sur les données de 163 patients de sexe masculin atteints de dystrophie musculaire de Becker confirmée génétiquement et suivis dans un centre neuromusculaire hautement spécialisé entre 1982 et 2023. L'âge moyen lors de la dernière évaluation neuromusculaire était de 33,2 ans (intervalle 1,4-86,3). Les grandes délétions du gène DMD étaient les variantes les plus fréquentes (78 % des cas), suivies par les grandes duplications et les petites variantes, chacune représentant 11 % des cas. Le diagnostic de DMD a été motivé par des symptômes musculaires squelettiques dans 52,2 % des cas, des antécédents familiaux positifs dans 27,6 % des cas, des problèmes ou diagnostics neuropsychiatriques dans 9,7 % des cas, des découvertes fortuites dans 6,7 % des cas et une cardiomyopathie dans 3,8 % des cas. Vingt-trois pour cent des patients étaient non ambulants lors de la dernière évaluation, avec un âge moyen de 42,2 ans (de 11,2 à 77,6 ans) au moment de la perte d'ambulance. La durée de la maladie est en corrélation avec la gravité de l'incapacité motrice (exprimée en tant qu'ambulant complet, ambulant avec limitation, ambulant avec aides, non-ambulant) lors de la dernière évaluation. **Une atteinte cardiaque a été observée chez 52,3 % des patients.** Les troubles respiratoires graves étaient rares et plus fréquents chez les patients non ambulants. Les problèmes neuropsychiatriques étaient fréquents (44,2 %), mais seuls 18,4 % des patients avaient fait l'objet d'un diagnostic formel. Conclusions : Les analyses rétrospectives des dossiers cliniques permettent de mieux comprendre la variabilité des phénotypes de la BMD. Combinés aux données d'autres grandes cohortes, ces résultats peuvent contribuer à l'élaboration de directives de soins standards pour la BMD et éclairer la conception d'essais cliniques de nouvelles thérapies.

Cette analyse porte sur une protéine dont [le sigle est GYY4137, qui est à considérer comme un donneur de sulfure d'hydrogène à libération lente, et qui atténue les anomalies des muscles squelettiques dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'essai de force de préhension et le test d'épuisement sur tapis roulant ont montré que l'administration du donneur GYY4137 à des souris mdx améliorait le déclin des fonctions motrices lié à la DMD. En outre, le donneur H₂S a réduit le niveau des marqueurs de dommages musculaires tels que la lactate déshydrogénase, la créatine kinase et l'ostéopontine (OPN). Les analyses histologiques, génétiques et protéiques des muscles gastrocnémiens et du diaphragme dystrophiques ont révélé une réduction de l'inflammation et de la fibrose après le traitement avec le donneur de H₂S. En outre, nous avons constaté une diminution de la nécrose avec une amélioration de la régénération musculaire et de l'angiogenèse. Il fut ainsi démontré que le GYY4137 augmente les niveaux d'AMPK α phosphorylé, ainsi que l'hème oxygénase-1 cytoprotectrice et antioxydante, la superoxyde dismutase mitochondriale et la sous-unité modificatrice de la glutamate-cystéine ligase (Gclm). **Enfin, il a exercé un effet anti-apoptotique en réduisant la caspase-3 clivée et la caspase-3 et en augmentant la phosphorylation de l'AKT.** Innovation et conclusion : L'administration de GYY4137 améliore la capacité d'exercice et les marqueurs d'inflammation, de fibrose, de stress oxydatif, d'apoptose et de nécrose dans les muscles squelettiques des animaux mdx, soulignant son utilisation thérapeutique possible dans la pathologie DMD.

Cette étude porte sur [les lésions étendues du muscle strié dans un modèle de rat de la dystrophie musculaire de Duchenne avec duplication des exons 10-17 de Dmd](#). Il fut alors établi la lignée R-DMDdup10-17. La microstructure des membres, du diaphragme et des muscles cardiaques des rats R-DMDdup10-17 (DMD) présentait des changements dystrophiques à 6 et 10 mois, notamment une perte de myofibres et une fibrose. **Ces altérations ont conduit à une réduction significative de la masse corporelle, à une faiblesse musculaire (y compris une déficience du diaphragme) et à des défauts électriques cardiaques.** Une létalité prématurée a été observée entre 10 et 13 mois. **Conclusion :** La duplication de la région génomique Dmd englobant les exons 10 à 17 chez le rat entraîne une déficience en dystrophine, une dystrophie sévère des muscles striés et une mort prématurée. La lignée R-DMDdup10-17 représente le premier modèle génétique rapporté d'une variante de duplication sévère et létale précoce du gène Dmd. Elle constitue un outil essentiel pour l'évaluation des thérapies géniques ciblées visant à corriger de telles mutations.

Cette étude relate l'existence [d'une Association entre les taux de triglycérides et de cholestérol résiduel et la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les patients atteints de DMD présentaient des taux de TG, RC et d'apolipoprotéine B (ApoB) plus élevés et des taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) plus faibles que les témoins sains ($P < 0,05$). Les taux élevés de TG et de RC ont été associés à une réduction de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale, indépendamment de l'utilisation de corticostéroïdes. **Les analyses bioinformatiques ont permis d'identifier des voies clés, notamment le métabolisme des sphingolipides et la différenciation des ostéoclastes, ainsi que des gènes pivots tels que FCGR2B, C1QA, qui sont impliqués dans la régulation des lipides et le remodelage osseux.** Conclusions : Les anomalies lipidiques, en particulier les taux élevés de TG et de RC, sont significativement associées à une densité minérale osseuse plus faible chez les patients atteints de DMD. Ces résultats suggèrent que les anomalies lipidiques sont impliquées dans l'altération de la santé osseuse chez les patients atteints de DMD, ce qui justifie des études supplémentaires pour confirmer cette association.

Il est question dans ce travail [des Bénéfices des acides gras \$\omega\$ -3 dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'obésité, une caractéristique commune de la DMD, exacerbe cette inflammation. Bien que les corticostéroïdes constituent le traitement conventionnel, leurs effets indésirables sont considérables. L'utilisation d'acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI ω -3) comme thérapie adjuvante est à l'étude. Un examen complet des études réalisées entre 2011 et mai 2024 révèle que la supplémentation en AGPI ω -3 a des effets bénéfiques sur les souris mdx, un modèle de DMD. **Ces effets comprennent une réduction du processus inflammatoire dans les muscles et la circulation, ainsi qu'une diminution de la myonécrose, ce qui se traduit par une amélioration de la force et de l'endurance musculaires.** La supplémentation a également eu un impact positif sur le tissu cardiaque, en réduisant la fibrose et l'inflammation présentes dans ce tissu. Ces résultats ont été corroborés chez des patients atteints de DMD. Une diminution significative des marqueurs inflammatoires tels que NF-kB, IL-1 β et IL-6 a été observée avec les AGPI ω -3, ainsi qu'une augmentation de la cytokine anti-inflammatoire IL-10, suggérant un effet anti-inflammatoire potentiel. Ces résultats soutiennent l'utilisation des AGPI ω -3 comme thérapie adjuvante dans la DMD, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour comprendre pleinement ses mécanismes et ses avantages cliniques.

Il est présenté dans cette investigation d'un nouveau [Protocole pour l'utilisation de cellules humaines dérivées d'urine transduites par MYOD1 comme plate-forme prédictive pour la thérapie par saut d'exon dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le saut d'exon par oligonucléotide antisens (OSA) est une thérapie de modulation de l'épissage efficace pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) causée par une déficience en dystrophine. Il est indiqué ici un protocole d'évaluation de l'efficacité du saut d'exon dans les cellules urinaires humaines transduites de MYOD1 (MYOD1-UDC) provenant de patients. **Il fut alors décrit les différentes étapes pour isoler les UDC, sélectionner les cellules CD90-positives, induire la différenciation myogénique et évaluer la restauration de l'ARNm et des protéines de la DMD après le saut d'exon.** Cette plateforme améliore la prévisibilité du criblage des OLS, favorisant la découverte de médicaments à un stade précoce et la recherche translationnelle dans le domaine de la DMD.

Cette récente investigation concerne plus particulièrement une [expression de la dystrophine pleine longueur ce qui inverse les défauts de la dystrophie musculaire chez les souris mdx4cv jeunes et âgées](#). Les thérapies de remplacement de gènes médiées par des vecteurs viraux adéno-associés (AAV) représentent une approche prometteuse pour le traitement des maladies génétiques. Cependant, leur capacité modeste d'emballage (~4,7 kb) reste une contrainte importante et limite considérablement leur application pour les maladies génétiques impliquant des gènes de grande taille. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dont la protéine dystrophine est générée à partir d'un segment de 11,2 kb de l'ARNm de la DMD, en est un exemple frappant. Il fut exploré ici des méthodes qui permettent l'expression efficace de la dystrophine pleine longueur par le biais d'une triple codélivrance AAV. Cette méthode exploite le mécanisme de trans-épissage des protéines médié par les intréines divisées. Il a donc été identifié une combinaison de paires d'intréines divisées efficaces et spécifiques qui permet la reconstitution de la dystrophine pleine longueur à partir de trois fragments de dystrophine. **Il est indiqué que l'administration systémique de faibles doses de l'AAV MYO1 myotrope à des souris mdx4cv conduit à une expression efficace de la dystrophine de pleine longueur dans les muscles des membres postérieurs, du diaphragme et du cœur.** Notamment, la morphologie et la physiologie musculaires ont été significativement améliorées chez les souris mdx4cv traitées par triple AAV par rapport aux témoins traités par solution saline. Cette méthode montre qu'il est possible d'exprimer de grandes protéines à partir de plusieurs fragments délivrés à l'aide de faibles doses de vecteurs AAV myotropes. Elle peut être adaptée à d'autres grands gènes impliqués dans des troubles pour lesquels le remplacement de gènes reste difficile à réaliser.

Cette nouvelle investigation illustre [la perturbation précoce des endosomes et dysfonctionnement de la voie endolysosomale dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Alors que des défauts d'autophagie et de biogenèse des lysosomes ont été décrits dans les muscles de la DMD, la voie endosomale n'a jamais été étudiée. Il est ainsi démontré ici que l'altération de la formation des lysosomes est associée à une acidification altérée et à une fonction dégradative réduite de la voie endolysosomale dans les cellules musculaires dérivées de patients atteints de DMD. **Ces données ont démontré que les endosomes précoces sont plus nombreux dans ces cellules ainsi que dans les biopsies musculaires de patients DMD et de deux modèles animaux de DMD, les souris mdx et les chiens GRMD.** Il fut alors déterminé que ces anomalies sont dues à l'absence de dystrophine en tant que telle et qu'elles pourraient être corrélées à la progression et à la gravité de la maladie. Il est ainsi également identifié une régulation anormale de la protéine GTPase Rab5, un acteur clé de la biogenèse et de la fusion endosomales précoces, dans les trois modèles DMD, qui pourrait être à l'origine des défauts endosomaux. Enfin, il est démontré que la désactivation de Rab5 dans les cellules musculaires DMD humaines et la restauration de la dystrophine chez les chiens GRMD normalisent les niveaux d'expression de Rab5 et corrigent les anomalies endosomales. Cette étude

révèle un défaut dans une voie essentielle pour l'homéostasie musculaire et pour l'efficacité des thérapies de la DMD.

Cet article permet de mieux définir le cas [d'une édition génomique optimisée d'une mutation commune de la dystrophie musculaire de Duchenne dans des cellules musculaires dérivées de patients et dans un nouveau modèle de souris humanisé](#). L'une des mutations courantes de la DMD est la délétion de l'exon 52 ($\Delta 52$), qui introduit un codon stop prématuré dans l'exon 53, empêchant l'expression d'une protéine dystrophine fonctionnelle. Les patients porteurs de cette mutation pourraient bénéficier du saut ou du recadrage de l'exon 53 pour restaurer le cadre de lecture ouvert de la dystrophine. Dans cette étude, il est étudié l'efficacité de l'édition de gènes par CRISPR avec *Staphylococcus pyogenes* Cas9 (SpCas9)-LRVQR pour restaurer l'expression de la dystrophine dans des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dérivées de patients et dans un modèle de souris DMD humanisé nouvellement généré. Il fut alors comparé deux voies d'injection du virus adéno-associé (AAV) de sérotype 9 pour délivrer des composants d'édition de gènes à des souris néonatales : l'injection intrapéritonéale (IP) et l'injection dans la veine faciale (FV). **Il est ainsi observé une restauration efficace de l'expression de la protéine dystrophine dans plusieurs groupes de muscles squelettiques et dans le cœur.** L'approche CRISPR à coupe unique médiée par l'AAV9 a amélioré les principales caractéristiques de la DMD, y compris les phénotypes histopathologiques, l'altération de la force de préhension et l'élévation des taux sériques de créatine kinase. Ces stratégies optimisées pour la restauration de la dystrophine chez les souris DMD humanisées avec délétion de l'exon 52 représentent un traitement prometteur pour la DMD.

Cette récente analyse permet d'obtenir de plus larges informations sur [une identification et un traitement des troubles neurodéveloppementaux et mentaux chez les garçons et les adultes atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : une étude de cohorte. 103/264 personnes (39 %) présentaient des symptômes compatibles avec l'un des diagnostics suivants : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (n=26), trouble du spectre autistique (TSA) (n=11), humeur dépressive/trouble perturbateur de l'humeur (n=27), trouble anxieux (n=17), trouble obsessionnel-compulsif (n=2), syndrome de risque de psychose (n=7), et 13 personnes présentaient un phénotype plus complexe. **Le TDAH et les TSA étaient plus fréquents dans la petite enfance, la dysrégulation émotionnelle au début de l'adolescence, et la psychose et les phobies plus sévères chez les garçons plus âgés et les adultes.** Le risque de développer ces troubles n'augmentait pas avec l'implication concomitante des isoformes Dp140 et Dp71 de la dystrophine. Un traitement pharmacologique a été suggéré pour 48 personnes, mais n'a été mis en place que pour 24 d'entre elles, les 24 familles restantes l'ayant refusé. **Conclusions** : Ces résultats confirment que les troubles neurodéveloppementaux et mentaux sont fréquents dans la DMD et qu'ils sont probablement de nature multifactorielle. Ils confirment la nécessité de procéder à des évaluations spécifiques à la maladie et de sensibiliser les familles et les professionnels de la santé aux éventuelles difficultés comportementales et sociales.

Dans cette revue il est présenté une [technique de thérapie génique par AAV mini-dystrophine pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **un essai de phase 1b.** La thérapie génique représente une approche prometteuse pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie musculaire génétique rare liée à l'X. Fordadistrogène movaparvovec (PF-06939926) est une thérapie génique par virus adéno-associé de sérotype 9 contenant une dystrophine miniaturisée en cours de développement pour la DMD, qui vise à restaurer une protéine fonctionnelle dans le muscle. **Il est ainsi présenté les données recueillies à un an auprès de participants ambulatoires et non ambulatoires dans le cadre d'un essai de phase 1b, multicentrique, à un seul bras et ouvert.** Des enfants ambulatoires de sexe masculin ayant reçu un diagnostic génétique de DMD et recevant des glucocorticoïdes stables ont reçu une dose unique (n = 3) ou une dose élevée (n = 16) de fordistrogène movaparvovec par voie

intraveineuse. Le critère d'évaluation principal était la sécurité et la tolérabilité un an après l'administration. Dans le groupe ambulatoire, l'âge moyen $\pm$ écart-type au moment de l'administration était de $8,6 \pm 1,6$ ans. Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement dans le groupe ambulatoire étaient les vomissements ($n = 15$), les nausées ($n = 10$), la thrombocytopénie ($n = 9$), la pyrexie ($n = 9$), la diminution de l'appétit ($n = 8$), la fatigue ($n = 7$) et les maux de tête ($n = 7$). Trois événements indésirables graves liés au traitement sont survenus après l'administration (déshydratation, lésions rénales aiguës, thrombocytopénie ; tous ont disparu dans les 15 jours). Dans un petit groupe de patients non ambulatoires ($n = 3$), l'âge moyen $\pm$ écart-type au moment de l'administration était de $15,1 \pm 1,0$ ans. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient les nausées ($n = 3$), les vomissements ($n = 3$) et les céphalées ($n = 3$) ; deux effets indésirables graves liés au traitement (syndrome hémolytique et urémique et choc cardiogénique fatal) ont été observés. Dans le groupe ambulatoire à forte dose, le critère d'évaluation secondaire de la quantification de la mini-dystrophine a montré une expression robuste. Le pourcentage moyen (intervalle de confiance à 95 %) de fibres positives pour la mini-dystrophine au départ, à 2 mois et à 1 an était de 0,1 % (0,1-0,2), 20,3 % (12,2-29,3) et 34,8 % (21,1-49,8), respectivement. **À l'échéance d'un an, le fordadistrogène movaparavec a démontré un profil de sécurité acceptable dans la population ambulatoire.** Des essais de plus grande envergure sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la thérapie génique dans la DMD.

Selon cette étude il est question d'un [soutien homéostatique déficient des astrocytes ce qui va contribuer à la déficience cérébrale dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Outre leurs fonctions musculaires, les dystrophines - les produits protéiques du gène DMD - jouent également un rôle dans le système nerveux central (SNC). Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), la dégénérescence musculaire progressive est associée à des troubles cognitifs et comportementaux, qui sont graves chez un tiers des patients et augmentent considérablement le fardeau clinique global. Les mécanismes de ces anomalies neuropsychiatriques sont complexes et ne sont que partiellement compris. **Des dystrophines spécifiques sont fonctionnellement importantes dans diverses cellules cérébrales et dans leurs spécialisations, avec une plus grande diversité tout au long du développement et de la maturation du cerveau à travers les régions cérébrales.** Les mutations affectant les dystrophines de pleine longueur (Dp427) provoquent la maladie, tandis que la perte supplémentaire d'isoformes plus courtes (Dp140 et Dp71) peut exacerber la présentation clinique. Les dystrophines tronquées sont fortement exprimées dans le cerveau sain et ont donc fait l'objet d'études approfondies, mais la plupart des patients atteints de DMD et présentant des anomalies neuropsychiatriques ne présentent pas de mutations affectant ces isoformes. Si l'on considère les dystrophines de pleine longueur, les anomalies concernent incontestablement non seulement les neurones mais aussi les astrocytes, où l'absence de dystrophines réduit la prolifération, perturbe la régulation des neurotransmetteurs, la stabilité synaptique et l'intégrité neurovasculaire. La déficience en dystrophines astrocytaires altère la clairance du glutamate, entraînant une excitotoxicité et une hyperexcitabilité neuronale liées à de multiples manifestations neuropsychiatriques. Cette revue évalue les preuves du rôle de la dystrophine dans les astrocytes, sa contribution au dysfonctionnement synaptique et les parallèles avec d'autres troubles du développement neurologique. Comprendre que l'homéostasie déficiente des astrocytes contribue à la DMD peut conduire à l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques impliquant la régulation des neurotransmetteurs médiée par les astrocytes pour atténuer les déficits neuropsychiatriques.

Selon ce travail dans [le domaine des dystrophies musculaires se pose la question : Ami ou ennemi ?](#) Le dilemme du système immunitaire avec la thérapie de remplacement de la dystrophine. Le remplacement du gène de la dystrophine est une approche thérapeutique prometteuse, mais d'importantes questions restent sans réponse et la nature de la réponse immunitaire à l'expression de novo de la dystrophine est l'une des plus critiques. **L'étude de Forand et al 7 offre une vision unique des réponses immunitaires à l'expression thérapeutique de la dystrophine dans le cœur.** Il est important de noter que ces réponses immunitaires se produisent dans le contexte du miasme de cytokines et de contenus cellulaires qui caractérisent le cœur dystrophique avec son mélange de réponses aiguës aux lésions des myocytes et de réponses inflammatoires chroniques créées et entraînées par une combinaison de cellules immunitaires adaptatives et innées.

Cette approche concerne [plus particulièrement la thérapie de remplacement de la dystrophine à long terme dans la dystrophie musculaire de Duchenne provoque une inflammation cardiaque.](#) La thérapie génique de remplacement de la micro-dystrophine fait actuellement l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Cependant, de récents événements cardiaques indésirables ont suscité de vives inquiétudes quant à cette intervention thérapeutique. **Il est ainsi étudié l'effet à long terme des stratégies de remplacement de la dystrophine dans un modèle sévère de DMD (mdx ; utrophin-/-mice).** Bien que la micro-dystrophine ait remarquablement amélioré la survie et la fonction cardiaque après un an de traitement, nous avons pu mettre en évidence une augmentation de l'épaisseur du septum, qui est le résultat d'une inflammation cardiaque. Ces données justifient de considérer que la thérapie de remplacement de la micro-dystrophine peut être associée à une inflammation cardiaque et ouvrent des perspectives pour comprendre les conséquences de l'utilisation de cette approche chez les patients atteints de DMD.

Cette nouvelle étude présente [des cribles groupés basés sur des images à haut contenu révèlent des régulateurs de la synaptogenèse.](#) La formation des synapses est un processus fondamental qui façonne la connectivité et la fonction du système nerveux, mais les mécanismes régulant la synaptogenèse sont incomplètement compris. De plus, l'interaction de ces mécanismes au niveau des différents types de synapses reste à définir. **En utilisant une plateforme de criblage optique évolutive, il est alors étudié le processus d'induction des synapses afin de découvrir des modulateurs d'une molécule d'adhésion prototypique organisant les synapses, la neuroligine-1.** L'analyse de plus de deux millions de profils phénotypiques de cellules uniques a permis d'identifier 102 régulateurs candidats de la neuroligine-1 liés à l'adhésion cellulaire, à la dynamique du cytosquelette et à la signalisation. Parmi ceux-ci, nous montrons que la phosphatase PTEN et la glycoprotéine associée à la dystrophine DAG1 favorisent le rôle de la neuroligine dans l'induction de l'assemblage présynaptique, DAG1 régulant sélectivement les synapses inhibitrices. Ce travail établit une approche évolutive de criblage à haut contenu pour les interactions cellule-cellule qui permet des études systématiques des interactions moléculaires guidant la synaptogenèse.

Cette étude présente une [analyse multimodale des cellules satellites révèle des déficiences précoces aux stades précontractiles de la myogenèse dans la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Des études récentes sur les cellules satellites myogéniques (CS) dans la dystrophie musculaire de Duchenne

(DMD) ont documenté des capacités de division altérées et un potentiel de régénération altéré des CS chez les patients DMD et les modèles animaux. On ne sait toujours pas, cependant, si des effets intrinsèques aux CS déclenchent ces déficiences à des stades pré-contractiles de la myogenèse plutôt que de résulter de l'environnement pathologique. **Dans cette étude, il est isolé les CS d'un modèle porcin de DMD et de porcelets de type sauvage (WT) appariés selon l'âge pour une analyse complète.** L'immunofluorescence, les essais de différenciation, la microscopie à force de traction (TFM), l'ARN-seq et les mesures protéomiques sans marquage ont permis de caractériser le comportement des CS et d'étudier les changements moléculaires. La TFM a révélé des forces de traction moyennes significativement plus élevées dans les CS DMD que dans les CS WT ($90,4 \pm 10,5$ Pa vs. $66,9 \pm 8,9$ Pa ; $p = 0,0018$). Il est ainsi identifié 1390 gènes différentiellement exprimés et 1261 protéines dont l'abondance est modifiée dans les CS DMD par rapport aux CS WT. Les voies dysrégulées découvertes par l'analyse d'enrichissement de l'ontologie des gènes (GO) comprenaient l'organisation des sarcomères, l'adhésion focale et la réponse à l'hypoxie. L'analyse factorielle multi-omique (MOFA) intégrant les données transcriptomiques et protéomiques a permis d'identifier cinq facteurs expliquant la variance observée, avec une contribution globalement plus élevée des données transcriptomiques. Ces résultats suggèrent que les déficiences du SC résultent de leur anomalie génétique inhérente plutôt que d'influences environnementales. Les changements biologiques observés sont intrinsèques et ne réagissent pas à l'environnement pathologique du muscle DMD.

Cette approche démontre l'influence [du déficit en isoforme de dystrophine sur le développement moteur dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les chances d'obtenir un score complet de 2 étaient significativement plus faibles pour 11 sous-éléments NSAA dans le groupe 2 par rapport au groupe 1, pour 5 sous-éléments NSAA dans le groupe 3 par rapport au groupe 1 et pour 2 sous-éléments NSAA dans le groupe 3 par rapport au groupe 2. Les chances d'obtenir un score de 2 ou 1 par rapport à 0 étaient significativement plus faibles dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 pour les 2 sous-éléments NSAA étudiés à l'aide de cette comparaison. **Interprétation : Il est ainsi trouvé des associations fortes et significatives entre les chances d'obtenir des scores plus élevés aux sous-items de la NSAA et les modèles attendus d'implication des isoformes de la dystrophine, avec un effet cumulatif de la perte d'isoformes.** Cela suggère une relation importante entre les isoformes de dystrophine dans le cerveau et la capacité à réaliser les étapes de la motricité globale.

Selon cette nouvelle étude [il apparaît que le Sarcospane protège contre le LGMD R5 via le remodelage de la composition du complexe de sarcoglycanes chez les souris dystrophiques](#). Le complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) est composé de protéines membranaires périphériques et intégrales de la membrane des cellules musculaires qui relie la matrice extracellulaire au cytosquelette intracellulaire. S'il est bien établi que les mutations génétiques qui perturbent l'intégrité structurale de la DGC entraînent de nombreuses dystrophies musculaires, la structure tridimensionnelle du complexe est restée insaisissable. Deux élégantes structures cryoEM récentes de DGC éclairent son architecture moléculaire et révèlent l'emplacement structural unique du sarcospane (SSPN) au sein du complexe. La SSPN, une protéine de 25 kDa semblable à la tétraspanine, ancre le bêta-dystroglycane au trimère de bêta, gamma et delta-sarcoglycane, ce qui confirme les études biochimiques selon lesquelles la SSPN est un élément central de l'assemblage et de la stabilisation de la DGC. Ici, l'analyse fine fait progresser ces études en révélant que la SSPN fournit un échafaudage dans les gamma-sarcoglycanopathies permettant la substitution du gamma-sarcoglycane par son homologue, le zéta-

sarcoglycane, ce qui conduit à l'intégrité structurelle de la DGC et à la prévention de la dystrophie musculaire des ceintures R5. La modélisation tridimensionnelle révèle que le zêta-sarcoglycane préserve les interactions protéine-protéine avec le sarcospane, les sarcoglycanes, le dystroglycane et la dystrophine. **L'intégrité structurelle du complexe maintient l'attachement des myofibres à la matrice extracellulaire et protège la membrane cellulaire des dommages induits par la contraction.** Ces résultats démontrent que le sarcospane prévient la dystrophie musculaire des ceintures R5 en remodelant la composition du complexe de sarcoglycanes.

Il est indiqué ici une [nouvelle analyse génétique moléculaire d'une mutation DMD Frameshift chez un garçon atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne par MLPA et séquençage Sanger](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire récessive liée à l'X qui se caractérise par une faiblesse musculaire proximale progressive et une pseudohypertrophie. Actuellement, le diagnostic génétique de la DMD repose en grande partie sur l'analyse de sondes multiplex ligation-dépendantes (MLPA) et le séquençage Sanger pour identifier les mutations pathogènes. Cette étude visait à confirmer l'étiologie génétique d'un garçon présentant des manifestations cliniques très révélatrices de la DMD. Un garçon de 14 ans souffrant d'insuffisance cardiaque et d'une faiblesse musculaire extrême, ainsi que les membres de sa famille, ont été recrutés pour cette étude. **L'ADN de chaque participant a été isolé à partir d'échantillons de sang périphérique.** Il est alors utilisé la MLPA pour détecter les mutations de délétion ou de duplication du gène DMD et le séquençage Sanger pour vérifier la région manquante de l'exon chez le sujet. En outre, le rôle fonctionnel de la mutation a été évalué à l'aide de la bio-informatique. Il est ainsi découvert que le patient était porteur d'une petite délétion dans le gène DMD (c.6808_6811delTTAA). La délétion de ces quatre nucléotides a entraîné une mutation de type « frameshift » et un codon non-sens prématuré, ce qui a donné une dystrophine tronquée qui a perdu sa fonction la plus critique et a subi une dégradation post-transcriptionnelle. Cette étude a démontré que la MLPA, en combinaison avec le séquençage Sanger, est une approche fiable et pratique pour le diagnostic génétique de la DMD, ce qui constitue une étape importante vers le développement d'une thérapie personnalisée.

Cette étude présente l'existence d'une [Dysrégulation des miARN dans les comorbidités de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les miR-146a-5p et miR-132-5p ont montré une diminution significative dans les deux échantillons de patients. Les miR-199a-5p et miR-146a-3p n'ont montré aucun changement d'expression entre les malades et les témoins. Le miR-132-3p a montré une diminution uniquement dans l'échantillon DMD+ ($0,21 \pm 0,04$). La diminution de miR-132-3p peut entraîner une inhibition insuffisante de la voie apoptotique médiée par la phosphatase et l'homologue de la tensine, conduisant à une atrophie sévère du muscle squelettique. **Ici, la régulation à la baisse du miR-132-3p dans la DMD+ est cohérente avec une perte musculaire sévère et une progression plus rapide de la maladie que dans la DMD++.** La DMD++ a une progression plus lente de la maladie, et l'expression des miARN impliqués dans les réponses inflammatoires et apoptotiques est plus similaire à celle du groupe témoin. Conclusion : Cette étude montre une différence marquée dans l'expression des miARN dans ce cas rare de DMD avec autisme et épilepsie. Ces miARN servent également de régulateurs de plusieurs voies de régénération musculaire, d'apoptose et d'inflammation. Cette étude montre l'importance d'étudier les miARN dans des cas aussi rares au sein d'une plus grande cohorte afin de progresser dans plusieurs traitements d'intervention utilisant les miARN.

Dans ce travail on parle de [l'Identification de biomarqueurs cinématiques du phénotype dystrophique dans un modèle de poisson zèbre de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La capture de mouvement sans marqueur a fourni des estimations répétables et de haute précision de la cinématique de la natation. Les modèles de prédiction de la forêt aléatoire et de la machine à vecteur de support ont identifié la distance globale du RE et la vitesse de pointe, la vitesse instantanée conférée par le coup de force, et la vitesse moyenne et la distance couverte pendant la nage en rafale comme les biomarqueurs les plus prédictifs pour différencier les larves dystrophiques des larves de type sauvage. **Pour chacun de ces prédicteurs, les larves mutantes et les larves de type sauvage présentaient des différences marquées, avec des tailles d'effet allant de 2,4 à 3,7 écarts-types.** Pour identifier les mécanismes sous-jacents à ces déficits de performance, il est évalué l'amplitude et la fréquence des mouvements propulsifs de la queue. Il y a peu de preuves que l'amplitude des mouvements de la queue soit affectée par l'absence de dystrophine. Au contraire, les aspects temporels de la cinématique de la queue, y compris la vitesse angulaire maximale de la queue pendant le démarrage en C et la course de puissance, ainsi que la fréquence de la course de la queue pendant la nage en rafale, ont été ralentis chez les mutants. En fait, la cinématique de la queue était aussi efficace que les évaluations directes in vitro, sans survie, de la contractilité du muscle de la queue pour différencier les larves mutantes des larves de type sauvage. Conclusions : La cinématique du RE peut être utilisée comme biomarqueur précis et physiologiquement pertinent du phénotype dystrophique, peut servir d'indicateur non létal du dysfonctionnement des muscles squelettiques et permet de mieux comprendre pourquoi la mobilité est altérée en l'absence de dystrophine. L'approche décrite ici ouvre de nouvelles possibilités pour la conception et l'interprétation d'études utilisant le poisson zèbre pour modéliser les troubles du mouvement.

Cette étude présente la [Dystrophie musculaire déficiente en dystrophine chez un bouvier australien \(Blue Heeler\)](#). La dystrophie musculaire déficiente en dystrophine liée à l'X est associée à une mutation du gène DYS situé sur le chromosome X. À ce jour, la dystrophinopathie a été identifiée dans 16 races de chiens différentes et 20 variantes différentes ont été confirmées. **Dans ce rapport, un chien australien mâle de 9 mois a été évalué pour une faiblesse généralisée progressive et une dysphagie débutant à l'âge de 4 mois.** La chimie du sang a révélé une activité de la créatine kinase nettement élevée et les biopsies musculaires ont confirmé un phénotype dystrophique. Une déficience en dystrophine a été identifiée par immunohistochimie. Dans ce rapport, nous identifions pour la première fois une dystrophie musculaire avec déficit en dystrophine chez un bouvier australien mâle intact de 9 mois. Cette découverte élargit la liste des races chez lesquelles la dystrophinopathie a été confirmée. Le séquençage du génome entier est nécessaire pour identifier la mutation causale.

Cette étude porte sur [la Sécurité cardiaque de la thérapie génique fordadistrogène movaparvovec dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Observations initiales d'un essai de phase 1b.** Fordadistrogène movaparvovec (FM ; PF-06939926) est une construction recombinante de remplacement de gènes du virus adéno-associé de sérotype 9 contenant un transgène de mini-dystrophine, en cours de développement pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Nous présentons les résultats des évaluations de la sécurité cardiaque chez les participants atteints de DMD au cours d'un suivi d'un an dans le cadre d'un essai de phase 1b, multicentrique, à un seul bras et ouvert, portant sur la FM à faible et à forte dose. Les taux de troponine I cardiaque (cTn-I) et les

mesures d'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRMc) ont été obtenus auprès de 19 participants ambulatoires (n=3, faible dose ; n=16, forte dose ; âge médian de 8,8 ans) et de trois participants non ambulatoires (forte dose ; âge médian de 15,1 ans). **Six participants ambulatoires et trois participants non ambulatoires présentaient des taux de cTn-I supérieurs à la limite supérieure de la normale (LSN) au début de l'étude.** Parmi eux, un participant ambulatoire et deux participants non ambulatoires présentaient des taux de cTn-I >3x le taux de base au cours de la première année suivant la perfusion. Un an après la perfusion, le changement moyen ($\pm$ SD) de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par rapport à la valeur de base était de $-0,9\% \pm 4,0\%$ chez les participants ambulatoires et de $-3,1\% \pm 1,8\%$ chez les participants non ambulatoires. Un participant DMD non ambulatoire de 16 ans a subi un choc cardiogénique fatal 6 jours après l'administration d'une forte dose de FM. À l'exception des participants atteints de DMD présentant une fibrose cardiaque avancée, les évaluations de la cTn-I, de la FEVG par IRMc et de la progression du rehaussement tardif du gadolinium suggèrent une faible toxicité cardiaque de la FM chez les participants ambulatoires atteints de DMD dans le cadre de cette étude.

Cette autre investigation [concerne plus particulièrement le cas d'un Pseudoexon activé par un variant intronique profond et variation du phénotype dans une famille chinoise atteinte de dystrophinopathie.](#) L'inclusion aberrante de pseudoexons (PE) dans l'ARNm mature est un défaut d'épissage rare qui contribue à la pathogenèse de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Dans cette étude, il est décrit deux hommes atteints, issus d'une famille chinoise, qui présentaient une faiblesse musculaire progressive, des taux élevés de créatine kinase (CK) et des changements dystrophiques dans la pathologie musculaire. Le séquençage du génome entier suivi d'un filtrage basé sur les liens a permis d'identifier un variant intronique profond partagé dans l'intron 47 du gène DMD (c.6913-4037T>G), qui a activé un site d'épissage cryptique et entraîné l'inclusion d'un PE de 72 pb entre les exons 47 et 48. **Les myotubes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) du patient ont confirmé la présence de ce PE, avec une réduction significative de l'expression de la dystrophine par rapport aux témoins.** La PCR quantitative a révélé que les transcrits aberrants représentaient ~89% des transcrits totaux de la DMD dans les myotubes et ~97% dans le muscle, ce qui correspond à une perte quasi complète de la dystrophine. Des tests fonctionnels ont en outre montré une altération de la fusion des myotubes et de la signalisation calcique. Cette étude souligne la complexité diagnostique des variantes introniques de la DMD et fournit des preuves de la pathogénicité de c.6913-4037T>G.

Avec cette revue de [nouvelles données sont mises à jour au sujet des variations diurnes de la clairance glymphatique sont-elles induites par la régulation circadienne de l'expression de l'Aquaporin-4 ?](#) L'aquaporine 4 (AQP4) est une protéine astrocytaire clé qui canalise l'eau et qui est principalement localisée dans les extrémités périvasculaires, où elle jouerait un rôle crucial dans l'homéostasie des fluides cérébraux et la clairance des déchets glymphatiques. Des études antérieures ont suggéré que l'expression périvasculaire de l'AQP4 est régulée par des rythmes circadiens et atteint son maximum pendant la phase de sommeil, ce qui pourrait influencer la fonction glymphatique. Cependant, les preuves directes de la régulation circadienne de l'AQP4 restent limitées. Ici, nous avons étudié l'expression de l'AQP4 et la distribution périvasculaire dans l'hippocampe et le néocortex de souris au milieu du repos (jour) et au milieu de la phase active (nuit). Il est alors utilisé la microscopie électronique

quantitative immunogold (EM), en plus de la microscopie confocale immunofluorescente, du Western blotting et de la qPCR pour évaluer la localisation et l'expression de l'AQP4 au niveau de l'ARNm et de la protéine. **Ces résultats n'ont révélé aucune différence significative dans la localisation périvasculaire de l'AQP4, les niveaux de protéines totales ou l'expression de l'ARNm entre le jour et la nuit.** En outre, l'expression des composants clés du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC), qui ancrent l'AQP4 aux extrémités astrocytaires, est également restée largement inchangée. Ces résultats remettent en question l'hypothèse selon laquelle la localisation de l'AQP4 est régulée par les rythmes circadiens et suggèrent que les différences circadiennes précédemment rapportées dans la fonction glymphatique sont médiées par des facteurs autres que l'expression de l'AQP4. Cette étude souligne la nécessité de poursuivre les recherches sur les mécanismes régissant la fonction glymphatique.

Cette autre [récente revue fait le point sur la génétique moléculaire de la dystrophinopathie](#). Les progrès des techniques de diagnostic moléculaire ont élargi notre capacité à détecter un large spectre de variantes de la DMD, y compris les délétions/duplications exoniques, les petites variantes telles que les variantes d'un seul nucléotide et les indels, et les réarrangements introniques qui perturbent l'épissage. Les analyses transcriptomiques et génomiques à lecture longue ont révélé des mécanismes de variation auparavant indétectables, notamment l'inclusion de pseudoexons, la polyadénylation intronique et les expansions de répétitions, soulignant l'importance de l'intégration des données au niveau de l'ARN et des prédictions in silico dans les diagnostics. Les corrélations génotype-phénotype sont influencées par le type et l'emplacement des variants et par d'autres facteurs, tels que le saut d'exon et les gènes modificateurs naturels. Par exemple, l'expression partielle de la dystrophine causée par le saut d'exon chez les patients présentant certains variants non-sens peut entraîner un phénotype de type Becker plus léger. Ces résultats soulignent l'importance clinique des tests fonctionnels, tels que les rapporteurs d'épissage de minigènes et l'immunomarquage, pour affiner l'interprétation des variants. **Cette revue résume le spectre des variantes de la DMD et décrit une approche diagnostique progressive qui intègre les données génétiques, transcriptomiques et informatiques.** Une attention particulière est accordée aux sous-groupes, tels que les femmes porteuses et les patients présentant des phénotypes légers, pour lesquels le diagnostic moléculaire peut s'avérer particulièrement difficile. Bien que les stratégies thérapeutiques ne soient pas l'objet principal de cet article, un diagnostic moléculaire précis constitue la base de l'orientation des soins individualisés. L'ensemble de ces informations souligne la valeur de l'évaluation intégrée des variantes multi-omiques pour améliorer la précision du diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein.

Cette nouvelle analyse porte [sur le L-NAME améliore la morphologie et la nécrose du muscle squelettique en activant la mitophagie médiée par PINK1-PARKIN chez les souris mdx](#). Les souris Mdx présentent une pathologie musculaire dystrophique et une expression élevée de LC3 (chaîne légère de la protéine 1 associée aux microtubules) et de VDAC (canal anionique dépendant du voltage), ce qui indique une augmentation de la mitophagie. La réduction des niveaux de PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) et de PARKIN (E3 ubiquitin ligase

PARK2) suggère une clairance mitochondriale incomplète. Le traitement par L-NAME a amélioré la morphologie musculaire et réduit la nécrose, rétablissant partiellement la mitophagie en augmentant LC3 sans pour autant correspondre à l'augmentation de VDAC. **Cependant, PINK1 et PARKIN ont encore diminué, ce qui suggère une inefficacité mitophagique.** Dans les cellules C2C12, l'inhibition de GSNOR (S-nitrosoglutathion réductase) par N6022 a augmenté la nitrosylation, entravé la mitophagie et provoqué une accumulation mitochondriale avec une augmentation de PINK1 mais une PARKIN inchangée, soulignant un rôle critique de l'équilibre de la nitrosylation dans la régulation de la mitophagie. Conclusions : L'inhibition de la NOS peut servir de point clé pour de nouvelles recherches sur la progression de la maladie DMD et de cible thérapeutique potentielle pour cette maladie incurable.

Dans cet article il est question de [l'absence de résolution de l'inflammation qui contribue à l'apparition de lésions cardiaques juvéniles dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'absence de la protéine dystrophine provoque un dysfonctionnement cardiaque chez les patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Contrairement aux garçons atteints de DMD, le modèle de souris commun de la DMD (B10-mdx) ne manifeste pas de déficits cardiaques avant la fin de l'âge adulte. **Cela a limité notre compréhension du mécanisme et des approches thérapeutiques visant à cibler l'apparition pédiatrique de la pathologie cardiaque dans la DMD.** Il est ainsi démontré ici que le modèle de souris mdx sur fond génétique DBA/2 J (D2-mdx) présente une dégénérescence cardiaque d'apparition juvénile. L'analyse moléculaire et histologique a révélé que les lésions cardiaques dans ce modèle sont liées à une augmentation de la signalisation chimiotactique des leucocytes et à une incapacité à résoudre l'inflammation. Ces déficiences entraînent une inflammation chronique et une conversion fibrotique de la matrice extracellulaire (ECM) dans le cœur juvénile D2-mdx. Pour remédier à ces pathologies, Il fut testé l'utilité d'une thérapie pro-résolution pour éliminer l'inflammation cardiaque chronique. L'utilisation d'un agoniste du récepteur N-formyl peptide (FPR) a permis de résoudre physiologiquement l'inflammation et d'atténuer les événements en aval qui conduisent à la dégénérescence fibrotique des cardiomyocytes, prévenant ainsi l'apparition du cœur juvénile D2-mdx.

Il s'agit dans [cette approche d'une étude sur une Myopathie distale atypique liée à ZASP/LDB3 avec atteinte cardiaque subtile révélée après une infection par COVID-19](#) : **un bref rapport.** Un homme de 34 ans présentant un pied bot congénital, une rhabdomyolyse post-exercice et des antécédents familiaux de mort subite cardiaque au milieu de la vie a été examiné pour une rhabdomyolyse sévère nécessitant de multiples hémodialyses. **L'évaluation clinique a montré des signes légers de myopathie distale, avec des taux de CK autour de 3 000 UI/L et une biopsie musculaire révélant des agrégats de protéines cytosoliques positifs pour la desmine et la dystrophine, ainsi qu'un dédoublement des fibres.** Après une infection mineure par le SRAS-CoV-2 à l'âge de 55 ans, des signes modestes de cardiomyopathie ont été observés par IRM cardiaque, sans signes indiquant une myocardite. Par la suite, une analyse NGS a permis d'identifier une variante du gène LDB3, potentiellement corrélée au tableau clinico-histologico-radiologique, élargissant ainsi le spectre phénotypique des myopathies distales liées au gène LDB3. En outre, un lien possible a été suggéré entre l'infection virale et l'exacerbation de la cardiomyopathie, par ailleurs subtile. Dans le contexte d'une hyperCKémie et d'antécédents familiaux positifs pour des anomalies

cardiaques inexpliquées, des tests NGS à large spectre, et l'IRM cardiaque dans des cas sélectionnés, devraient être envisagés pour un diagnostic et des interventions rapides.

On trouve dans cet article [un rapport sur la prise en charge globale d'une détresse respiratoire aiguë chez une jeune femme de 13 ans atteinte de dystrophie musculaire de Duchenne](#) : rapport de cas. Ce rapport de cas met en évidence une présentation rare de détresse respiratoire aiguë chez une patiente atteinte de la dystrophie musculaire de Duchenne, une occurrence sous-rapportée dans la littérature clinique. **Il souligne la nécessité d'une approche multidisciplinaire, intégrant une prise en charge respiratoire, neuromusculaire et nutritionnelle adaptée aux présentations atypiques.** En documentant les différences spécifiques au sexe dans la progression de la maladie et en mettant l'accent sur des stratégies de soins individualisées, ce rapport contribue à la compréhension des cas de patientes atteintes de la dystrophie musculaire de Duchenne. Il préconise une collaboration interdisciplinaire et des évaluations continues pour optimiser les résultats à long terme, renforçant ainsi l'importance des interventions personnalisées dans les maladies neuromusculaires.

Cette nouvelle revue concerne une [Exploration des mécanismes médiés par les lncRNA dans la régulation musculaire et leurs implications pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est l'un des quatre types de dystrophinopathie. Les études actuelles ont établi que les longs ARN non codants (lncRNA) jouent un rôle important dans la détermination de la trajectoire et du pronostic global des affections musculo-squelettiques chroniques. **Les lncRNA sont différents en termes de longueur, de mécanismes de production et de modes de fonctionnement, mais ils ne produisent pas de protéines, leur activité principale étant la régulation de l'expression des gènes.** Cette recherche synthétise la littérature actuelle sur le rôle des lncRNA dans la régulation de la myogenèse, en mettant l'accent sur certains lncRNA conduisant à des augmentations de la DMD ou supprimant des fonctions biologiques musculaires. Les lncRNA modulent l'expression des gènes de la myogenèse squelettique, mais une fonction pathologique des lncRNA est liée à diverses maladies musculaires. Certains lncRNA contrôlent directement des gènes ou indirectement des miRNA avec des effets positifs ou négatifs sur les cellules musculaires ou le développement de la DMD. Les résultats de la recherche ont considérablement fait progresser nos connaissances sur la fonction régulatrice des lncRNA sur les processus de croissance et de régénération musculaires et sur les maladies DMD.

On va trouver dans cette étude que [les organoïdes de muscles squelettiques dérivés d'iPSCs de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne présentent un retard de développement dans la maturation des progéniteurs myogéniques](#). Les résultats de l'analyse scRNA-seq de trois cultures SMO DMD par rapport à deux cultures SMO saines, non isogéniques, indiquent des populations MP réduites avec une activation et une différenciation constantes, tendant vers des myotubes embryonnaires et immatures. **La mise en correspondance de ces données avec l'atlas de référence de la myogénèse humaine, ainsi que les données scRNA-seq des**

SC primaires, indiquent un stade de développement plus immature des MP dérivées des organoïdes de la DMD. Les progéniteurs fibro-adipogènes (FAP) de la DMD semblent être activés dans les SMO. Conclusions : Un tel système organoïde constitue un modèle prometteur pour l'étude des dystrophies musculaires in vitro, en particulier dans le cas d'un développement précoce, et une méthodologie pour surmonter le goulot d'étranglement que représente le nombre limité de patients pour la modélisation des maladies du muscle squelettique.

Il est question dans [cette analyse du transcriptome du muscle squelettique à un stade avancé de la dystrophie musculaire de Duchenne qui présente une signature moléculaire induite par le BMP4](#). Au total, 3048 transcrits dans le muscle humain et 5291 transcrits dans les cellules musculaires C2C12 ont été exprimés de manière différentielle. Le WGCNA a identifié une signature moléculaire chevauchante de 1027 gènes dysrégulés dans le muscle DMD qui ont été induits dans les cellules musculaires C2C12 stimulées par le BMP4. SERPING1 et Aff3 ont été identifiés comme les principaux gènes pivots. Les transcrits musculaires DMD fortement régulés qui se chevauchaient avec les cellules musculaires C2C12 stimulées par BMP4 comprenaient ADAM12, SERPING1, SMAD8 et SFRP4. **L'analyse des muscles squelettiques de la DMD a montré une augmentation aberrante de la signalisation du TGFβ, du remodelage de la matrice extracellulaire et des voies de biosynthèse du collagène, contrairement aux voies mitochondriales et métaboliques inhibées.** Conclusions : En résumé, le transcriptome de la DMD est caractérisé par une dysrégulation de la fonction immunitaire, du remodelage de la matrice extracellulaire et du métabolisme bioénergétique musculaire. Il fut en outre défini un transcriptome du muscle squelettique de la DMD à un stade avancé qui se superpose à une signature moléculaire induite par la BMP4 dans les cellules musculaires C2C12. **Cela confirme que la voie BMP4/Smad8 est un régulateur des changements transcriptomiques dans le muscle squelettique DMD à un stade avancé de la maladie.** Une exploration plus poussée de cette signature transcriptomique inter-espèces pourrait nous permettre de mieux comprendre l'évolution des voies de signalisation de la dystrophie et des réseaux de gènes associés, qui pourraient être évalués en vue d'un développement thérapeutique.

Dans cette étude on trouve [le protocole pour être capable de faire un décodage des points chauds mutationnels de la Myosine-3](#) : **Lier les variantes délétères à la gravité de la dystrophie musculaire de Duchenne et aux comorbidités psychiatriques.** Si la perte de dystrophine est au cœur de la pathogenèse de la dystrophie musculaire de Duchenne, l'altération de la régénération musculaire aggrave encore la gravité de la maladie. La myosine-3 codant pour MYH3 étant impliquée dans le développement et la régénération des muscles, nous avons examiné comment elle pouvait être ajoutée à la liste des contributeurs possibles à la pathologie de la DMD. **Cette étude a utilisé divers outils informatiques tels que PolyPhen-2, SIFT et I-Mutant pour analyser 486 mutations faux-sens de MYH3 et prédire les implications structurelles et fonctionnelles.** Il est ainsi découvert 89 substitutions délétères, dont 80 étaient pathogènes. Parmi celles-ci, 45 mutations ont été identifiées comme susceptibles d'altérer de manière pathogène la solubilité de la myosine-3, et 5 (G182A, R244C, R244H, H285Y, N483S) se trouvaient dans des régions conservées au cours de l'évolution. Le mutant G182A est particulièrement intéressant car il se situe dans le site de liaison à l'ATP, ce qui peut entraîner une altération de l'activité de la myosine dépendant de l'énergie. Ces mutations sont susceptibles d'entraver la régénération musculaire,

ce qui pourrait intensifier la gravité de la dystrophie. En outre, Il est alors émis l'hypothèse que ces déficiences fonctionnelles ne se limitent pas à la pathogenèse musculaire et pourraient être liées au développement des comorbidités neuropsychiatriques observées dans la DMD, bien que cela reste à démontrer.

Cette analyse porte sur [la thérapie génique AAV-microutrophine confère une cardioprotection à long terme contre les lésions pharmacologiques et induites par l'exercice dans le cas d'une déficience en dystrophine](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est la maladie dégénérative musculaire la plus répandue chez l'enfant, causée par une déficience génétique en dystrophine, entraînant une mort prématurée due à une insuffisance cardio-respiratoire. Les essais cliniques de thérapie génique utilisant le virus adéno-associé (AAV) pour délivrer par voie systémique de la dystrophine miniaturisée ont donné des résultats mitigés, avec des préoccupations persistantes concernant la sécurité, l'efficacité à long terme et l'absence d'informations sur la protection cardiaque. L'AAV-microutrophine (AAV- μ Utro) représente une alternative attrayante, ayant déjà montré dans des modèles précliniques qu'elle pouvait sauver la maladie du muscle squelettique sans stimuler une réponse immunitaire au produit du transgène. **Il reste non testé si AAV- μ Utro est protecteur dans le cœur dystrophique, en partie en raison des limitations dans les modèles de cardiomyopathie DMD.** Il est ainsi présenté ici des modèles reproductibles de lésions cardiaques induites par la pharmacologie et l'exercice chez la souris mdx et des tests rigoureux de l'AAV- μ Utro pour l'efficacité et la durabilité. L'AAV- μ Utro s'est avéré hautement protecteur contre les lésions cardiaques dans ces modèles distincts, comme en témoigne la réduction des taux de troponine I cardiaque et de l'absorption du colorant bleu Evans par rapport aux souris mdx non traitées. L'AAV- μ Utro a amélioré les performances de course à la suite d'un facteur de stress cardiaque et a empêché le remodelage cardiaque mal-adaptif en réponse à la course quotidienne 10 mois après le traitement. Ces résultats démontrent la cardioprotection durable de l'AAV- μ Utro lors d'un stress cardiaque et d'une activité physique quotidienne, et sont prometteurs en ce qui concerne l'amélioration significative de la maladie cardiaque chez les enfants atteints de DMD.

Ce nouveau rapport présente [des lésions myocardiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne : évaluation par résonance magnétique cardiaque du mouvement incohérent intra-voxel](#). La maladie cardiaque est actuellement la principale cause de décès chez les patients atteints de DMD ; un diagnostic et une prise en charge précoces de la cardiomyopathie sont donc essentiels. L'analyse du mouvement incohérent intra-voxel (IVIM) fournit des valeurs quantitatives à partir de l'imagerie pondérée en diffusion (DWI) et peut servir de nouvel indice pour évaluer les propriétés du myocarde dans la DMD. Il fut alors effectué une analyse IVIM chez des patients atteints de DMD et comparé leurs résultats à ceux de volontaires sains pour confirmer que l'analyse IVIM peut détecter les lésions myocardiques plus efficacement que les méthodes d'imagerie conventionnelles. Les patients atteints de DMD qui ont subi une analyse IVIM par résonance magnétique cardiaque ont été recrutés. **Les valeurs D et F ont été mesurées à l'aide de la DWI du ventricule gauche. Six volontaires sains ont servi de groupe de contrôle. Douze patients de sexe masculin atteints de DMD ont été recrutés (âge médian : 14 ans).** Les taux de créatinine kinase étaient élevés, les valeurs du peptide natriurétique cérébral restaient dans la plage normale et les taux de troponine T n'étaient que légèrement élevés. La valeur D chez les patients atteints de DMD était significativement plus élevée que chez les volontaires sains, indiquant une diffusion accrue dans le myocarde (2,59 vs. 1,85, $p = 0,0057$) ; cependant, la valeur F était comparable entre les deux groupes (0,62 vs. 0,61, $p = 0,60$). Les valeurs D et F de l'analyse

IVIM ont fourni un reflet plus détaillé des propriétés du myocarde. La diffusion myocardique chez les patients atteints de DMD était élevée par rapport à celle des volontaires sains.

Une nouvelle revue rapporte [des informations sur les dystrophines dans les changements structuraux du noyau supraoptique au cours de l'adaptation saisonnière chez le *Jaculus orientalis* sauvage](#). De nouvelles preuves suggèrent l'expression de la Dp dans l'hypothalamus des rats et des souris, où elle joue un rôle dans la plasticité fonctionnelle. Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur *Jaculus orientalis*, un rongeur adapté au désert qui sert d'excellent modèle pour étudier les défis de l'adaptation saisonnière. Cependant, en raison des difficultés liées à la capture et au maintien de ces animaux en laboratoire, seul un nombre limité d'études a été réalisé jusqu'à présent. **Dans ce travail, pour explorer l'implication de la Dp dans les changements structuraux du noyau supraoptique (SON), accompagnant l'adaptation saisonnière chez *Jaculus orientalis*, Il fut d'abord évalué l'état hydro-osmotique de *Jaculus orientalis* sauvages pendant l'été et l'hiver ; deuxièmement, il est alors analysé les changements histomorphométriques du SON ; et troisièmement, il fut aussi examiné l'immunoréactivité de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) et de la Dp au cours des deux saisons.** Trente-huit mâles *Jaculus orientalis* ont été utilisés. L'osmolalité et l'hématocrite ont été mesurés. Des coupes du SON obtenues ont été colorées pour l'étude histologique et l'immunohistochimie pour l'analyse de la distribution de la GFAP et de la Dps. Des changements saisonniers significatifs de l'osmolalité, avec un hématocrite stable, démontrent la capacité de *Jaculus orientalis* à moduler les paramètres physiologiques en réponse aux conditions saisonnières. La structure du SON subit une plasticité adaptative en fonction des saisons, suggérant une stimulation intense du SON pendant l'été aride, contrairement à l'hiver. En outre, l'analyse immunohistochimique a montré une augmentation notable du marquage Dp parallèlement à une réduction marquée du signal GFAP dans le soma du SON pendant l'été, et inversement, une diminution de l'immunomarquage Dp, avec une augmentation du signal GFAP dans le soma du SON pendant l'hiver. Ces résultats révèlent que les changements saisonniers dans l'expression de la GFAP et de la Dp, et les altérations associées dans l'activité du réseau neurovasculaire au sein du SON, soulignent le rôle de la Dp dans les mécanismes de plasticité structurelle au cours de l'adaptation osmotique chez *Jaculus orientalis*.

Cette analyse indique [les nouvelles perspectives et les défis des médicaments à petites molécules dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie liée au chromosome X causée par des mutations du gène DMD, qui entraînent une expression réduite ou absente de la dystrophine. Il en résulte une dégénérescence musculaire progressive, une cardiomyopathie, une insuffisance respiratoire et, finalement, la mort. **Les traitements conventionnels à base de glucocorticoïdes ralentissent la progression de la maladie, mais entraînent des effets secondaires graves en cas d'utilisation prolongée.** Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la DMD, c'est pourquoi la mise au point de nouvelles thérapies reste une priorité. Cette revue a mis en lumière les avancées récentes dans le domaine des traitements médicamenteux à base de petites molécules, en se concentrant sur leurs mécanismes d'action, les modèles de liaison et les voies synthétiques liées aux protéines cibles, offrant ainsi des perspectives pour la recherche future.

Avec cette étude il est question [de l'utilisation de biomarqueurs d'imagerie et de critères fonctionnels ambulatoires dans les essais cliniques sur la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Revue systématique et analyse des tendances par apprentissage automatique.** Cette revue systématique de 85 essais cliniques et études non interventionnelles sur la DMD (2010-2022) a évalué comment les biomarqueurs d'imagerie par résonance magnétique - en particulier la fraction adipeuse et le temps de relaxation T2 - sont actuellement utilisés pour suivre quantitativement la progression de la maladie et comment leur utilisation se compare aux critères fonctionnels traditionnels basés sur la mobilité. Les études sur les biomarqueurs d'imagerie ont duré en moyenne 4,50 ans, soit environ 11 mois de plus que celles qui n'utilisaient que des critères fonctionnels ambulatoires. Alors que 93 % des essais d'intervention biologique (n = 28) comprenaient des paramètres fonctionnels ambulatoires, seuls 13,3 % (n = 4) incorporaient des biomarqueurs d'imagerie. Les essais sur les petites molécules et les études sur l'histoire naturelle ont été les principaux contributeurs à l'utilisation de biomarqueurs d'imagerie, chacun représentant 30,4 % de ces études. Les essais sur les petites molécules ont utilisé des biomarqueurs d'imagerie plus fréquemment que les essais sur les produits biologiques, probablement parce que les produits biologiques ciblent souvent la dystrophine, un biomarqueur de substitution établi, alors que les petites molécules n'ont pas de biomarqueurs approuvés par les autorités de réglementation. Notamment, suite à la finalisation des directives de la FDA en 2018, nous avons observé une diminution significative des nouveaux essais utilisant des biomarqueurs d'imagerie malgré les encouragements réglementaires antérieurs. Cette analyse démontre que si les biomarqueurs d'imagerie sont de plus en plus utilisés dans les études d'histoire naturelle, leur intégration dans les essais interventionnels reste limitée. D'après l'analyse d'apprentissage automatique XGBoost, la durée de l'essai et l'année de début étaient les prédicteurs les plus forts de l'utilisation des biomarqueurs, avec un déclin observé après les directives de 2018 de la FDA. **Malgré leur potentiel pour suivre objectivement la progression de la maladie, les biomarqueurs d'imagerie n'ont pas encore été largement adoptés comme critères d'évaluation primaires dans les essais thérapeutiques, probablement en raison de défis réglementaires et logistiques.** Les recherches futures devraient examiner si la normalisation des protocoles d'imagerie ou l'intégration de modèles de résultats hybrides pourraient combler le fossé réglementaire qui limite actuellement l'adoption des biomarqueurs dans les essais thérapeutiques.

Cette analyse porte sur le [produit identifié comme le Brogidirsén et le saut de l'exon 44 pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **Progrès et défis de la thérapie basée sur l'ARN.** Les options thérapeutiques actuelles ont amélioré la qualité de vie des patients, mais ces traitements ne sont que palliatifs. Il est nécessaire de disposer d'un plus grand nombre d'options thérapeutiques pour la DMD. Les thérapies par oligonucléotides antisens (OSA) sont apparues comme une option thérapeutique personnalisée prometteuse pour les groupes de patients présentant des mutations spécifiques. Un sous-ensemble de ces thérapies peut sauter les exons du gène DMD qui perturbent la trame et restaurer partiellement la production de dystrophine chez les personnes atteintes de DMD. Le brogidirsén, un exon 44 qui cible l'ASO au moyen d'une nouvelle approche à double cible, est l'une des nouvelles thérapies de saut d'exons actuellement à l'étude. **Cet article donne un aperçu de l'histoire du brogidirsén et de l'évolution actuelle des essais cliniques.** Il résumera la comparaison de cette thérapie expérimentale avec d'autres thérapies de l'ASO ciblant l'exon 44 en phase préclinique et en

phase d'essai clinique. Les progrès actuels et les défis auxquels sont confrontées les thérapies basées sur l'ARN seront également abordés. Dans l'ensemble, le brogdirsen est un complément potentiel prometteur aux options thérapeutiques existantes pour la DMD, les résultats de ses essais cliniques montrant des niveaux d'expression supérieurs à la quantité maximale d'expression de la dystrophine obtenue par les thérapies actuelles de la DMD avec saut d'exon approuvées par la FDA et l'EMA. Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour déterminer son efficacité globale et sa capacité à surmonter les limites connues des autres thérapies ASO existantes.

Ce travail permet de mettre à jour [les connaissances acquises sur la Dystrophie musculaire de Duchenne : Intégrer la pratique clinique actuelle aux horizons thérapeutiques et diagnostiques futurs](#). Malgré des avancées majeures dans la compréhension de sa physiopathologie, il n'existe toujours pas de traitement curatif. **Cette revue donne un aperçu actualisé des approches thérapeutiques actuelles et émergentes - y compris les oligonucléotides antisens, la thérapie génique, l'édition de gènes, les corticostéroïdes et les inhibiteurs d'histone-désacétylases (HDAC) - visant à restaurer l'expression de la dystrophine ou à atténuer la progression de la maladie.** L'accent est mis sur l'importance d'un diagnostic précoce, l'utilité du dépistage génétique et les innovations en matière de tests prénataux et postnataux. À mesure que le domaine progresse vers la médecine personnalisée, l'intégration des thérapies de précision aux technologies de diagnostic de pointe promet d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des personnes atteintes de DMD.

Cette étude présente [une façon de vivre avec la dystrophie musculaire de Duchenne au-delà des implications physiques](#) : **Caractéristiques cognitives, aspects psychopathologiques et ressources psychosociales - une revue narrative.** La DMD a un impact significatif sur les domaines cognitifs, probablement en raison de la déficience en dystrophine dans le cerveau. La prévalence des comorbidités neurodéveloppementales et des symptômes psychopathologiques est également plus élevée chez les personnes atteintes de DMD que dans la population générale. Malgré ces difficultés, de nouvelles études mettent en évidence le rôle des ressources psychosociales et environnementales, notamment la résilience et les relations sociales de soutien, dans la promotion d'une bonne qualité de vie et d'une adaptation réussie à la progression de la maladie. Conclusions : **La reconnaissance précoce des difficultés et des forces susmentionnées pourrait garantir de meilleurs soins et promouvoir une meilleure qualité de vie globale pour les personnes atteintes de DMD et leurs familles, sur les plans physique, psychologique et social.** La recherche préclinique et clinique s'oriente vers la découverte de nouvelles thérapies, de nouveaux traitements et de nouvelles interventions psychosociales pour atteindre ces objectifs.

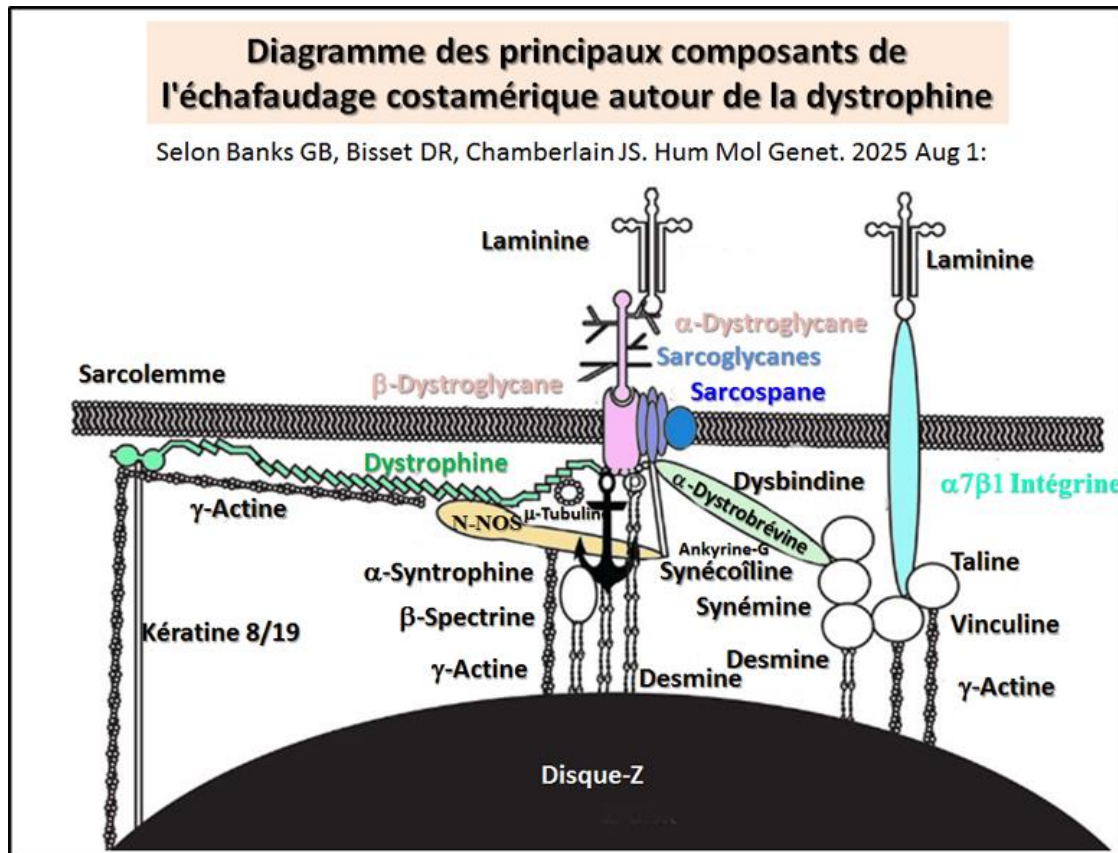
Il est observé dans cet article [la présence de Changements longitudinaux de la fonction motrice dans la dystrophie musculaire de Becker](#). Il fut alors recruté 107 participants. Les analyses temporelles de l'âge au moment de la perte d'ambulation ont estimé que seulement 25 % des personnes atteintes de DMO perdent l'ambulation avant l'âge de 60 ans. Les mesures fonctionnelles, sur un suivi d'une moyenne $\pm$ SD de $6,4 \pm 3,5$ évaluations par participant, et un temps de $6,1 \pm 3,6$ ans, ont montré une faible performance dans les délétions communes del 45-47 et del 45-48, et une fonction musculaire

préservée avec del 48 et les délétions se terminant sur l'exon 51. Dans l'ensemble de la cohorte, toutes les mesures ont diminué de manière significative au fil du temps, mais cette diminution était plus évidente dans les groupes génétiques présentant une faiblesse plus marquée et chez les participants dont les valeurs de base de la NSAA étaient de 32/34 ou inférieures. **Discussion :** Ces données affinent les corrélations génotype-phénotype dans la DMO, quantifient le déclin de plusieurs mesures de résultats moteurs pratiques et fiables, qui peuvent être directement appliquées aux calculs de puissance pour les essais cliniques, et indiquent des critères d'inclusion/exclusion utiles pour les essais. Les résultats à long terme serviront de point de comparaison pour les données d'efficacité "réelles" des thérapies à venir.

Cette [nouvelle analyse porte sur une étude au-delà du muscle](#) : **Délivrer des ARN thérapeutiques au SNC dans la dystrophie musculaire de Duchenne.** Outre les symptômes musculo-squelettiques, cardiaques et respiratoires bien connus, la dystrophie musculaire de Duchenne entraîne également d'importantes manifestations au niveau du système nerveux central (SNC), notamment des déficits cognitifs, comportementaux et émotionnels qui affectent profondément la qualité de vie des patients. Malgré les progrès des thérapies à base d'ARN ciblant les symptômes musculaires, les manifestations du SNC restent largement non traitées. **Des études précliniques sur des modèles animaux ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de ces déficits par l'administration d'oligonucléotides antisens ciblés sur le SNC, soulignant le potentiel des méthodes d'administration intrathécale et systémique de nouvelle génération.** Cette revue explore les dernières avancées dans le domaine des thérapies à l'ARN pour la DMD, en se concentrant sur la résolution des défis posés par l'administration au niveau du SNC afin de traiter les symptômes musculaires et neurologiques.

Cette étude permet de mieux révéler le [rôle bidirectionnel de Costameres dans la pathophysiologie des muscles squelettiques mdx](#). Les muscles squelettiques de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) sont les plus sensibles aux lésions à un moment de la maturation où la dystrophine est absente et où l'utrophine se dissipe de la membrane. L'absence du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC) laisse un échafaudage costamérique résiduel qui relie structurellement les sarcomères périphériques au sarcolemme. Cependant, les costamères résiduels sont faibles et transmettent moins de force latérale, ce qui ne permet pas de comprendre comment ils contribuent à la physiopathologie de la DMD. Il fut alors constaté ici que les costamères étaient presque absents dans les myofibres matures mdx4cv:desmin double knockout (dko) fast 2b où la protéine utrophine compensatrice n'est pas régulée à la hausse au niveau des costamères. L'absence de costamères a permis de dissocier les lésions de déformation des sarcomères de la déchirure de la membrane, ce qui a conduit à des myofibres nécrotiques isolées. Malgré une réduction de 30% de la proportion de myofibres avec des noyaux situés au centre (un marqueur de myofibres en dégénérescence/régénération), les muscles rapides 2b dko étaient atrophiés et profondément affaiblis par les lésions de déformation du sarcomère. **Ainsi, ces données sont cohérentes avec le fait que le DGC protège la membrane et les sarcomères périphériques des forces bidirectionnelles qui se propagent à travers les costamères renforcés par la desmine.** Une illustration présentée ci-contre présente les composants principaux de l'échafaudage

costamérique n'étaient pas colocalisés avec les sarcomères dans les myofibres mdx4cv:Desmin double knockout (dko) fast 2b. On y trouve un schéma qui montre les composants principaux de l'échafaudage costamérique qui peuvent potentiellement transmettre les forces entre les sarcomères et le sarcolemme.



Cette récente analyse vise à [mieux comprendre la pathologie cérébrale associée à la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), la maladie neuromusculaire la plus courante, est causée par des mutations du gène DMD, qui entraînent un manque de dystrophine. Outre une fonte musculaire sévère et progressive, un sous-ensemble de personnes atteintes de DMD présente, à des degrés très divers, des déficits comportementaux et cognitifs, notamment un QI plus faible, et des comorbidités neurologiques, telles que des troubles du spectre autistique, des troubles obsessionnels compulsifs et des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. Les études de neuro-imagerie menées chez les personnes atteintes de DMD ont mis en évidence une pathologie généralisée, notamment des altérations structurelles, physiologiques et conjonctives. Les modèles de souris DMD présentent un certain nombre de traits comportementaux associés à la DMD, notamment l'anxiété, les déficits sociaux et les difficultés d'apprentissage, et ont été utilisés pour étudier la pathologie cérébrale de la DMD. **Bien qu'il n'existe actuellement aucune thérapie pour traiter la pathologie cérébrale de la DMD, des approches génétiques sont en cours de développement pour restaurer l'expression de la dystrophine.** En particulier, l'approche du saut d'exon est prometteuse pour améliorer certains déficits comportementaux associés à la DMD dans des contextes précliniques. Cependant, le potentiel thérapeutique de la restauration postnatale des isoformes de dystrophine impliquées dans le développement neurologique n'est pas connu. En outre, il reste à relever des défis tels que la faible efficacité de la restauration de la dystrophine et la transposabilité des modèles de souris DMD à la clinique.

Cette étude porte sur [l'analyse de l'expression de la dystrophine/mini-dystrophine par chromatographie liquide d'immunoaffinité-spectrométrie de masse en tandem après thérapie génique pour la DMD](#). Les thérapies de remplacement génique basées sur le virus adéno-associé (AAV) dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) visent à restaurer la fonction de la dystrophine par l'introduction de micro ou mini-dystrophines. Il est alors rapporté ici l'ensemble des concentrations de dystrophine et de mini-dystrophine générées par chromatographie liquide d'immunoaffinité-spectrométrie de masse en tandem (IA-LC-MS/MS) dans des biopsies de muscles squelettiques provenant de participants ambulatoires atteints de DMD dans une étude de phase 1b de fordadistrogène movaparvovec, une construction de remplacement génique à base d'AAV9. L'essai a fonctionné de manière robuste pendant 26 mois, comme le montre la variabilité limitée des normes d'étalonnage pour les peptides LLQV (dystrophine et mini-dystrophine) et LEMP (mini-dystrophine uniquement), les échantillons de contrôle de la qualité composés de mini-dystrophine dopée dans le lysat de muscle squelettique DMD, ainsi que le lysat de muscle squelettique non dopé, regroupé et non dystrophique (pool normal). **Les valeurs moyennes de la VQLT dans le pool normal testé dans le cadre des essais d'échantillons cliniques et de stabilité à long terme étaient similaires aux valeurs validées.** Les échantillons de biopsie ont montré des signaux LLQV et LEMP mineurs ou absents avant le traitement par perfusion de fordadistrogène movaparvovec, mais les signaux ont augmenté de manière substantielle aux jours 60 et 360, en moyenne. Il y avait une forte concordance dans le changement d'expression du LEMP et du LLQV entre les jours 60 et 360 ($R^2 = 0,91$; $p < 0,001$). L'IA-LC-MS/MS permet une analyse reproductible, stable et fiable et une quantification fiable de la dystrophine/mini-dystrophine après perfusion de fordadistrogène movaparvovec.

Dans cette étude il est [question de la dystrophine comme capable d'interagir avec Msp300 pour réguler le positionnement des myonucléus et l'organisation des microtubules](#). Au cours de la myogenèse chez la drosophile, les myonucléus sont activement déplacés pendant l'embryogenèse, et leur espacement est maintenu grâce à un mécanisme d'ancrage dans la fibre musculaire entièrement différenciée. Bien que furent identifiés des protéines associées aux microtubules, des moteurs et des protéines de l'enveloppe nucléaire qui régulent l'espacement des myonucléus, la période de développement pendant laquelle chaque gène fonctionne n'a pas été testée. Il fut alors ici identifié une dystrophine nécessaire uniquement au maintien de l'espacement des myonucléus. **De plus, la démonstration est faite que la dystrophine interagit génétiquement avec le Msp300, un gène codant pour une protéine à domaine KASH, afin de maintenir l'espacement des myonucléus.** Sur le plan mécanique, la dystrophine et Msp300 régulent toutes deux l'organisation des microtubules. Plus précisément, chez les animaux dont l'expression de la dystrophine et de Msp300 est perturbée, la colocalisation des microtubules avec les filaments fins est réduite. Dans l'ensemble, ces données indiquent que la protéine membranaire périphérique dystrophine et la protéine membranaire nucléaire externe Msp300 régulent ensemble l'organisation du réseau de microtubules qui agit ensuite comme un ancrage pour limiter le mouvement des myonucléus dans les fibres musculaires contractiles. Ces données concordent avec les preuves de plus en plus nombreuses selon lesquelles le mouvement et l'espacement des myonucléus sont essentiels au développement, au fonctionnement et à la réparation des muscles, et fournissent un mécanisme permettant de relier des maladies musculaires disparates.

Cette nouvelle analyse concerne [plus particulièrement un allèle fondateur dans le gène SGCG combinant une variante faux-sens et une duplication multi-exons chez des patients turcs atteints de sarcoglycanopathie](#). Les sarcoglycanopathies sont des dystrophies musculaires autosomiques récessives caractérisées par une faiblesse musculaire progressive et représentent un sous-groupe important des dystrophies musculaires des ceintures (LGMD). Elles résultent de variants pathogènes dans les gènes sarcoglycanes (SGCA, SGCB, SGCD et SGCG), qui codent pour les sous-unités d'un complexe transmembranaire tétramérique qui stabilise le complexe glycoprotéique associé à la dystrophine. **Parmi ceux-ci, le gène SGCG est fréquemment affecté et associé à la LGMD2C/R5. Plusieurs variants fondateurs dans le gène SGCG ont été rapportés dans différentes populations.** Il est ainsi décrit ici un nouvel allèle fondateur dans la population turque, comprenant une variante faux-sens (c.392A>G, p.Lys131Arg) et un gain de nombre de copies (duplication des exons 1 à 4) qui se produit en cis. Grâce à une stratégie de dépistage inductif, nous avons identifié ces variants liés chez 11 individus : cinq patients atteints issus de quatre familles et six porteurs fortuits non apparentés. L'analyse haplotype a confirmé un contexte génomique commun, corroborant l'effet fondateur. Les individus atteints étaient porteurs de l'allèle dans un état homozygote ou hétérozygote composé avec d'autres variants pathogènes du gène SGCG.

L'analyse suivante [relate l'existence de l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose 2, qui est un chaperon pharmacologique des canaux cardiaques Nav1.5](#). La diminution du courant sodique maximal (INa) est un facteur causal du ralentissement de la conduction ventriculaire et des arythmies cardiaques chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie musculaire dévastatrice déclenchée par un déficit en dystrophine. Récemment, il fut démontré que l'administration chronique de l'empagliflozine (EMPA), un inhibiteur du cotransporteur sodium/glucose 2 (SGLT2), rétablit le pic INa diminué dans les cardiomyocytes ventriculaires du modèle murin mdx de la DMD, déficient en dystrophine. Il est alors recherché ici à élucider le mécanisme sous-jacent. Des études de patch-clamp sur cellules entières ont révélé qu'une incubation de 24 heures des cardiomyocytes ventriculaires dystrophiques (mdx) avec l'EMPA augmente significativement le pic d'INa de manière dépendante de la concentration (EC50 = 94 nM). L'effet amplificateur sur le pic INa s'est également produit dans les fibres cardiaques dystrophiques de Purkinje, ainsi que dans les cardiomyocytes dystrophiques (DMDmdx) de rat, et a également été exercé par d'autres inhibiteurs du SGLT2. **Des études d'immunofluorescence ont suggéré qu'un traitement chronique à l'EMPA rétablit complètement l'expression de la membrane plasmique Nav1.5 de type sauvage dans les cardiomyocytes mdx.**

Il est présenté ici [un profilage transcriptomique du muscle squelettique dans le modèle rat DMDmdx de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Afin d'étudier la pathobiologie de la DMD, cette étude a utilisé le modèle de rat Sprague-Dawley muté Dmd (DMDmdx) et a analysé les profils d'expression génétique et les voies moléculaires pathologiques. Les méthodes utilisées comprenaient des analyses histopathologiques, biochimiques et transcriptomiques du muscle squelettique dystrophique provenant d'individus DMDmdx et de type sauvage (WT). L'analyse histologique du tissu musculaire squelettique des rats DMDmdx a révélé une nécrose multifocale, une fibrose et une inflammation, tandis que les rats WT présentaient une architecture musculaire normale. **L'analyse biochimique a révélé des altérations significatives des marqueurs plasmatiques des lésions musculaires et du**

métabolisme chez les rats DMDmdx par rapport aux témoins WT, notamment des taux élevés d'AST, d'ALT, d'ALP, de CPK et de LDH. De plus, les mesures du statut oxydatif ont montré une capacité antioxydante réduite et une peroxydation lipidique accrue dans le muscle squelettique dystrophique, comme en témoignent les activités TAS, GR, GPx et SOD plus faibles et les niveaux TBARS plus élevés. L'analyse RNA-seq a identifié 3 615 gènes différentiellement exprimés entre les deux groupes, associés à la contraction musculaire, à l'organisation de la matrice extracellulaire (MEC) et à l'organisation du cytosquelette. Notamment, les gènes Dmd, Actc1, Col6a1 et Mmp2 ont été significativement régulés à la baisse. Les analyses d'ontologie génétique et d'enrichissement des voies métaboliques ont révélé des changements dystrophiques dans le muscle squelettique, des perturbations de l'homéostasie calcique et des altérations de la régulation du cytosquelette d'actine. Les analyses des voies KEGG et Reactome ont révélé une régulation à la hausse des voies de signalisation MAPK et du système immunitaire, ainsi qu'une régulation à la baisse de la voie d'organisation de la MEC. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle le ciblage des voies de signalisation intracellulaires complexes dans la DMD pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse. Étant donné que le modèle de rat DMDmdx imite étroitement la pathologie humaine de la DMD par rapport à d'autres modèles animaux, il offre une plateforme plus réaliste pour étudier les mécanismes moléculaires de la maladie et améliorer le potentiel translationnel des approches thérapeutiques.

Cette étude concerne [plus particulièrement l'inhibition de la ténascine C rétablit les courants sodiques anormalement réduits dans les cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine](#). Les arythmies cardiaques contribuent de manière significative à la mortalité dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie musculaire grave causée par un déficit en dystrophine. À l'aide du modèle murin mdx pour la DMD humaine, il fut précédemment montré que l'absence de dystrophine induit une perte significative du courant sodique maximal (INa) dans les cardiomyocytes ventriculaires. Cela a fourni une explication mécanistique aux défauts de conduction ventriculaire et aux arythmies concomitantes dans le cœur dystrophique. La protéine de la matrice extracellulaire ténascine C (TN-C), un facteur de remodelage majeur dans le cœur malade, est fortement régulée à la hausse dans la DMD. Les conséquences de la régulation à la hausse de la TN-C dans le cœur dystrophique sont toutefois inconnues. Il est ainsi cherché ici à déterminer si la TN-C induisait un remodelage électrique dans le cœur dystrophique et si l'inhibition de la TN-C compensait la perte du courant de sodium maximal dans les cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine. Il fut alors constaté que les cardiomyocytes de souris knock-out (KO) pour la TN-C présentaient une augmentation du pic INa. La réduction anormale du pic INa dans les myocytes mdx a été compensée au niveau du type sauvage par un KO supplémentaire de la TN-C, qui s'est accompagné d'une expression accrue du canal Nav1.5. **De plus, le pic d'INa dans les myocytes mdx a été augmenté par le traitement des souris mdx avec de l'ARNsi TN-C.** L'incubation pendant 24 heures de myocytes de type sauvage avec du TN-C recombinant humain a réduit leur pic d'INa, un effet qui pouvait être annulé par des anticorps bloquants spécifiques de la sous-unité alpha-7 de l'intégrine. Ces résultats suggèrent que le TN-C induit une perte maximale d'INa dans le cœur dystrophique et que l'inhibition de l'expression du TN-C permet de rétablir le pic d'INa anormalement réduit dans les cardiomyocytes ventriculaires déficients en dystrophine. L'inhibition du TN-C apparaît comme une stratégie pour contrer les troubles de la conduction ventriculaire et les arythmies chez les patients atteints de DMD.

Dans ce travail il est question [des introns du gène PRKN chez les familles de l'ordre des primates présentent des cadres de lecture ouverts communs.](#) Le gène Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase, le deuxième plus grand gène du génome humain, joue un rôle crucial dans les processus physiologiques et est impliqué dans les pathologies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson. La taille moyenne de ce gène est d'environ 1 300 000 paires de bases (pb), tandis que l'un de ses ARN messagers (ARNm) ne mesure que 4 178 pb. Les grands introns suggèrent la présence d'éléments transcriptionnels et d'exons qui présentent des variations interspèces, similaires au gène de la dystrophine. L'analyse in silico des introns du gène PRKN chez 16 espèces de primates a révélé une organisation largement conservée, une conclusion corroborée par leurs schémas de phase. Au sein de ces introns, 420 cadres de lecture ouverts (ORF) ont été identifiés, englobant 1 454 exons dans le sens, allant de 1 à 12. Ces ORF communs à plusieurs espèces codent pour des domaines principalement associés à la phosphorylation et à la myristoylation, entre autres. **La phylogénie du PRKN correspond à d'autres phylogénies précédemment rapportées, en corrélation avec les analyses bioinformatiques.** Les structures, caractérisées pour la première fois pour les introns PRKN, pourraient être impliquées dans des fonctions cellulaires qui n'ont pas encore été déterminées expérimentalement. En outre, ces structures pourraient être associées à des maladies résultant de leurs schémas mutationnels. Cette approche apporte une contribution précieuse à la conception de validations expérimentales.

Cette nouvelle étude [concerne la diminution de la fonction des cellules \$\beta\$ dans un cas de dystrophie musculaire de Becker accompagnée d'un diabète post-transplantation.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker (DMD/BMD) est une maladie génétique caractérisée par une dégénérescence musculaire progressive due à des altérations de la protéine dystrophine. La dégénérescence des muscles squelettiques et leur remplacement par du tissu adipeux affectent la fonction motrice ainsi que la sensibilité à l'insuline et l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques, entraînant une altération de la tolérance systémique au glucose. **Bien que plusieurs cas d'intolérance au glucose accompagnés de DMD/BMD aient été rapportés, le développement du diabète est cliniquement rare chez les adultes atteints de DMD/BMD.** Un homme de 25 ans atteint de BMD a développé un diabète après avoir subi une transplantation cardiaque en raison d'une cardiomyopathie dilatée et avoir pris des médicaments immunosuppresseurs. Bien qu'il ne présente pas d'intolérance au glucose évidente avant la transplantation cardiaque, il présentait une diminution de la fonction des cellules β . Malgré le contexte commun de la BMD, son frère aîné, qui n'avait pas subi de transplantation cardiaque, ne présentait qu'une légère altération de la tolérance au glucose et conservait la fonction des cellules β . La différence de tolérance au glucose chez les frères atteints de BMD met en évidence le rôle essentiel du dysfonctionnement des cellules β dans le développement du diabète chez les personnes présentant une augmentation compensatoire de la demande en insuline, comme dans les cas de DMD/BMD. En outre, il convient de souligner l'importance clinique de la vigilance à l'égard du diabète post-transplantation chez les cas de BMD traités par des agents immunosuppresseurs.

Cette nouvelle analyse [concerne la greffe à long terme et expansion des cellules satellites à partir de progéniteurs myogéniques dérivés de tératomes de cellules souches pluripotentes humaines.](#) La régénération du muscle squelettique nécessite une source fiable de cellules progénitrices myogéniques capables de former de nouvelles fibres et de créer un pool de

cellules satellites auto-renouvelables. Les tératomes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) sont apparus comme une nouvelle plateforme in vivo pour générer des progéniteurs myogéniques squelettiques, bien que les études in vivo menées à ce jour n'aient fourni qu'un aperçu préliminaire à un moment donné. **Dans cette étude, il fut isolé une population spécifique de cellules CD82+ ERBB3+ NGFR+ à partir de tératomes dérivés d'iPSC humaines et avons vérifié leur capacité de régénération in vivo à long terme après transplantation chez des souris NSG-mdx4Cv.** Les cellules transplantées se sont greffées, se sont multipliées et ont généré des fibres musculaires humaines Dystrophin+ qui ont augmenté en taille au fil du temps et sont restées stables à long terme. Une population dynamique de cellules satellites humaines PAX7+ a été établie, se multipliant initialement après la transplantation, puis diminuant modérément entre 4 et 8 mois à mesure que les fibres murissaient. L'analyse des isoformes de MyHC a révélé un passage progressif des types de fibres embryonnaires aux types néonataux et lents, indiquant une maturation lente et progressive du greffon. Il est alors montré en outre que ces progéniteurs peuvent être cryoconservés et conserver leur potentiel de greffe. Ensemble, ces résultats donnent un aperçu de l'évolution des greffons de cellules souches myogéniques humaines dérivées de tératomes et soulignent le potentiel régénératif à long terme des cellules humaines dérivées de tératomes.

Il est question dans [cette analyse de la thérapie génique par remplacement de la microdystrophine AAV pour la dystrophie musculaire de Duchenne : progrès et perspectives.](#) La grande taille du cadre de lecture ouvert de la dystrophine empêche l'administration de la protéine complète à l'aide d'un seul vecteur viral adéno-associé (AAV), ce qui a conduit au développement de minigènes de dystrophine à délétion interne codant pour une dystrophine partiellement fonctionnelle. En effet, cinq thérapies de ce type à base de microdystrophine ont été évaluées dans le cadre de divers programmes cliniques. En 2023, Elevidys (Sarepta Therapeutics) a obtenu une autorisation accélérée sur la base des niveaux de dystrophine comme biomarqueur de substitution. **En 2024, il a reçu une autorisation complète malgré une efficacité incertaine (c'est-à-dire qu'il n'a pas atteint les critères d'évaluation principaux ou secondaires dans un essai de phase 3).** De plus, en 2025, deux personnes atteintes de DMD traitées par Elevidys sont décédées après une insuffisance hépatique aiguë. Un autre traitement à base de microdystrophine, le PF-06939926 (Pfizer), a été interrompu pour des raisons d'efficacité et de sécurité (notamment le décès de deux participants à l'essai clinique). Solid Biosciences, Genethon, REGENXBIO et Insméd continuent de développer des traitements à base de microdystrophine qui diffèrent par la structure du transgène, les séquences promotrices et le sérotype AAV. Il est rapporté ici les divers progrès récents dans le développement de thérapies à base d'AAV-microdystrophine et discutons des défis auxquels sont confrontées ces approches, notamment l'immunité anti-capside préexistante, l'immunité anti-transgène, la fonctionnalité inconnue des transgènes de microdystrophine, la transduction des cellules souches musculaires et la persistance à long terme des transgènes.

L'étude présente rapporte les avancées sur [la génération d'une lignée de cellules souches pluripotentes induites humaines \(LZUSHi003-A\) à partir de cellules mononucléaires périphériques d'un patient porteur de la mutation c.3682delG dans le gène de la dystrophine.](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) se caractérise par une dégénérescence musculaire progressive et est causée par des mutations dans le gène de la dystrophine. Ici, il fut utilisé le virus Sendai pour générer une lignée de cellules souches pluripotentes induites humaines, LZUSHi003-A, à partir des cellules mononucléaires périphériques d'un patient de 13 ans porteur de la mutation génétique DMD c.3682delG. La lignée cellulaire LZUSHi003-A a conservé cette mutation, tout en exprimant des marqueurs de pluripotence. De plus, elle

présentait un caryotype normal et pouvait se différencier en trois couches germinales embryonnaires.

Dans cet article on trouve de nouvelles informations [sur l'accumulation accrue d'oligonucléotides hétéroduplex dans les muscles squelettiques déficients en dystrophine par des complexes polyioniques chargés d'une seule unité d'oligonucléotide](#). L'administration efficace de médicaments oligonucléotidiques aux tissus musculaires reste un défi majeur dans le domaine de la nanomédecine et des thérapies oligonucléotidiques. L'un des principaux obstacles est la barrière hémato-musculaire, un endothélium continu au sein des tissus musculaires qui empêche l'extravasation des nanomédicaments conventionnels, dont la taille varie généralement de quelques dizaines de nanomètres à 100 nm. Pour relever ce défi, il fut alors développé un nanomédicament oligonucléotidique ultra-petit, appelé complexe polyionique unitaire (uPIC), à partir d'un oligonucléotide moléculaire unique avec des cationères en bloc en forme de Y. **Des uPIC chargés d'oligonucléotides hétéroduplex (HDO) avec des diamètres hydrodynamiques d'environ 20 nm ont été préparés.** Une analyse comparative a révélé que les uPIC chargés en HDO s'accumulaient beaucoup plus dans les quadriceps déficients en dystrophine des souris modèles de dystrophie musculaire de Duchenne (mdx) que les nanoparticules lipidiques chargées en HDO (d'une taille d'environ 90 nm). Cette accumulation accrue est attribuée à une extravasation supérieure et à une rétention sanguine prolongée des uPIC. De plus, les uPIC ont efficacement induit une inhibition génique dans les quadriceps, soulignant l'efficacité de la nanomédecine miniaturisée pour surmonter la barrière hémato-musculaire déficiente en dystrophine.

Il est question dans cette étude [de la surveillance respiratoire indépendante de l'effort dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **valeur clinique de l'oscillométrie par impulsions**. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire progressive caractérisée par une faiblesse musculaire et un déclin respiratoire dus à une production insuffisante de dystrophine. La spirométrie traditionnelle, bien que précieuse et reproductible, peut poser des difficultés chez les patients présentant une faiblesse musculaire importante. L'oscillométrie à impulsions (IOS) peut donc servir d'approche complémentaire, indépendante de l'effort, pour mesurer l'impédance du système respiratoire, y compris la résistance (R) et la réactance (X) à différentes fréquences. Cette étude visait à évaluer les paramètres IOS chez les patients atteints de DMD, à les comparer aux mesures spirométriques et à explorer leurs associations avec l'état clinique, notamment l'utilisation d'une assistance ventilatoire, la fonction ambulatoire et la gravité de la scoliose. Il s'agit d'une étude rétrospective. Les données cliniques, notamment l'état ambulatoire (échelle de Vignos), l'utilisation d'une ventilation à deux niveaux de pression positive (BiPAP), le degré de l'angle de Cobb, ainsi que les mesures spirométriques et IOS, ont été extraites des dossiers médicaux électroniques. Les analyses quantitatives comprenaient des tests t de Student, des tests U de Mann-Whitney et des coefficients de corrélation de Spearman. Au total, 42 patients atteints de DMD (âge moyen $14,3 \pm 5,2$ ans) ont été inclus. La spirométrie a montré une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) chez 52 % des patients et une réduction du rapport VEMS/CVF chez 12 % d'entre eux. L'IOS a révélé des valeurs moyennes élevées de R5 ($120,9 \pm 47,8$ %) et R20 ($121,1 \pm 33,1$ %), avec des corrélations significatives entre les paramètres IOS (Z5Hz, R5Hz, R20Hz) et les indices spirométriques (CVF, VEMS, DEP, FEF25-75) (tous $p < 0,05$). R5-R20 était positivement corrélé avec la CVF et le DEP, mais négativement corrélé avec le VEMS/CVF. Les patients non ambulatoires et ceux nécessitant une assistance BiPAP présentaient des valeurs prédites R20 % plus élevées ; cependant, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,068$ et $p = 0,123$, respectivement).

Avec cette étude on accède à [un modèle unifié pour l'implication du gène de la dystrophie musculaire de Duchenne dans le cancer](#) : **suppression tumorale et oncogénicité dépendantes du contexte**. Des preuves impliquent le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) dans la tumorigenèse, mais les tendances en matière de survie sont incohérentes. Pour résoudre ce problème, nous avons mené une analyse globale complète de l'expression du DMD et des résultats en matière de survie pour 33 types de tumeurs à l'aide des données de séquençage d'ARN en vrac provenant du Cancer Genome Atlas. Il fut alors examiné l'impact des niveaux d'expression du gène DMD total, des transcrits individuels et du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC) sur la survie globale à l'aide de l'analyse de Kaplan-Meier, du modèle de risque proportionnel de Cox et de l'analyse des voies métaboliques. L'expression du DMD était significativement associée à la survie dans neuf cancers après correction de Bonferroni ($\alpha = 0,0015$), une expression élevée étant liée à une amélioration ou à une aggravation des résultats selon le type de cancer. Le transcrit DMD le plus abondant, Dp71ab, reflétait les tendances du DMD total, distinguant deux groupes de tumeurs avec des associations de survie opposées. Le regroupement hiérarchique suggère que ces effets divergents pourraient être liés à un sous-ensemble de composants DAPC liés à la signalisation et à l'adhésion. Ces résultats indiquent que le DMD n'agit pas de manière uniforme en tant qu'oncogène ou suppresseur de tumeur. Il est ainsi proposé plutôt un modèle double dépendant du contexte, selon lequel une expression élevée du DMD est suppressive dans les cancers agressifs et oncogène dans les tumeurs moins agressives.

Cette récente analyse présente [une variante non-sens récurrente p.Trp3416* dans le gène DMD identifiée chez des individus libanais en bonne santé](#) : **implications pour la classification des variants et les corrélations génotype-phénotype**. Le séquençage de l'exome a révélé une variante prédite tronquant la protéine dans l'exon 71 du gène DMD p.(Trp3416*) chez plusieurs individus, dont trois hommes hémizygotés en bonne santé âgés de 35, 65 et 67 ans. Bien qu'elle soit classée comme pathogène, la présence de cette variante chez des hommes asymptomatiques soulève des questions quant à sa pathogénicité réelle. Des outils in silico (par exemple, Franklin, Varsome, score CADD : 52,0) ont prédit un effet délétère important. Cette variante est extrêmement rare dans les bases de données démographiques et fait l'objet d'interprétations contradictoires dans ClinVar, où elle était auparavant associée à la DMD, à la BMD et à la cardiomyopathie. Bien que d'autres variants tronqués dans l'exon 71 soient connus pour causer la DMD, l'identification de p.(Trp3416*) chez des individus sains présentant une fonction neuromusculaire et cardiaque normale suggère la possibilité d'un épissage alternatif, de gènes modificateurs ou de mécanismes compensatoires atténuant l'effet de la perte de dystrophine. Conclusion : Cette étude souligne l'importance de la validation fonctionnelle et du suivi clinique à long terme pour affiner la classification des variants et orienter un conseil génétique précis.

On va trouver avec [cette analyse une association entre le traitement par saut d'exon avec l'eteplirsén et les résultats cardiaques dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). **Objectif** Cette analyse a comparé le déclin de la FEVG entre les patients traités par l'eteplirsén et les patients témoins atteints de DMD susceptible de saut d'exon 51. **Méthodes** Les patients traités par l'eteplirsén dans le cadre d'essais cliniques ont été appariés à des patients témoins issus d'études d'histoire naturelle dans le cadre d'une analyse du score de propension. Le risque d'atteindre les seuils de FEVG (50 %, 55 % et 60 %) a été évalué à l'aide de modèles de risque proportionnel de Cox. Le taux annuel de déclin de la FEVG a été caractérisé à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes. **Résultats** Parmi les 141 patients traités par l'eteplirsén et les 103 patients témoins disponibles pour l'appariement, l'analyse a inclus 122 patients traités par l'eteplirsén appariés à 122 patients témoins (64 patients témoins uniques). Aucun patient traité

par l'eteplirsén et 27 témoins (22,1 %) n'ont atteint une FEVG < 50 % ; les patients traités par l'eteplirsén présentaient un risque plus faible d'atteindre les seuils de < 55 % et < 60 % par rapport aux témoins (rapport de risque = 0,22 ; IC à 95 % = 0,07-0,66 ; P < 0,01 et rapport de risque = 0,40 ; IC à 95 % = 0,22-0,76 ; P < 0,01, respectivement) . Le taux annuel de déclin de la FEVG pour les patients traités par l'eteplirsén et les témoins était respectivement de -0,66 % (IC à 95 % = -0,96 à -0,36, P < 0,01) et -1,38 % (IC à 95 % = -1,60 à -1,16 ; P < 0,01). Les résultats étaient cohérents avec une analyse de sensibilité associant chaque patient traité par l'eteplirsén à un patient témoin unique et avec plusieurs tests visant à détecter d'éventuels biais. **Conclusions** Dans cette étude rétrospective, les patients traités par l'eteplirsén ont présenté un risque significativement plus faible d'atteindre les seuils de FEVG indiquant un déclin de la fonction cardiaque et une atténuation du déclin de la FEVG par rapport aux témoins appariés.

Cette nouvelle étude fait le [bilan actuel sur la thérapie génique pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Les progrès récents en matière de thérapie génique ont ouvert de nouvelles voies thérapeutiques, notamment grâce à l'utilisation de l'administration de micro-dystrophine par le biais d'un virus adéno-associé (AAV). Le delandistrogène moxeparvec, première thérapie génique approuvée par la FDA pour la DMD, a démontré l'expression du transgène et une amélioration fonctionnelle potentielle lors des essais cliniques de phase précoce, bien que son efficacité, sa durabilité et sa sécurité à long terme restent à confirmer. Les toxicités à médiation immunitaire, notamment la myosite, la myocardite et les lésions hépatiques, posent des défis cliniques importants, ce qui nécessite une sélection rigoureuse des patients, une immunoprophylaxie et une surveillance post-traitement. **Outre le remplacement de la micro-dystrophine, de nouvelles approches de thérapie génique telles que la régulation à la hausse de la dystrophine endogène, le saut d'exon et les stratégies adjuvantes d'amélioration musculaire sont à l'étude.** Les études futures se concentrent sur le dépassement des limites de taille des vecteurs en utilisant des systèmes AAV doubles/triples ou des plateformes non virales, l'amélioration du tropisme musculaire grâce à l'ingénierie des capsides et des promoteurs, et l'élargissement de l'éligibilité grâce à des protocoles de désensibilisation. Cette revue fournit un aperçu intégré des progrès actuels, des défis et des perspectives d'avenir de la thérapie génique pour la DMD, dans le but de soutenir sa mise en œuvre clinique sûre et efficace.

Il est question dans cette étude de [la tachycardie sinusale et du stress mural non soulagé précédant la dysfonction systolique ventriculaire gauche lors des changements cardiomyopathiques précliniques dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'étude porte sur 40 patients CTRL et 79 patients DMD qui ont été étudiés. Malgré un %LVSF comparable, la FC et l'iWS étaient significativement plus élevés chez les patients DMD-A (n = 50) que chez les patients CTRL (p < 0,0001). L'iWS était significativement plus élevé chez les patients atteints de DMD-B (n = 29) que chez ceux atteints de DMD-A (p < 0,0001) malgré un HR comparable. **Le PS-WS était significativement plus élevé chez les patients atteints de DMD-A que chez ceux du groupe CTRL et plus élevé chez les patients atteints de DMD-B que chez ceux atteints de DMD-A, ce qui suggère qu'un HR élevé n'est pas le seul facteur déterminant de l'augmentation de l'iWS chez les patients atteints de DMD-A par rapport au groupe CTRL.** Dans une étude longitudinale menée auprès de 35 patients atteints de DMD sur une période de 4,0 ± 2,0 ans, l'iWS a montré une augmentation significative (p = 0,0062) parallèlement à une baisse significative du %LVSF (p < 0,0001). **Conclusions :** l'iWS a augmenté de manière significative dans la DMD avant que le %LVSF ne diminue. L'augmentation progressive de l'iWS dans la DMD est initialement associée à une

augmentation de la FC, puis à une augmentation du PS-WS. L'iWS peut servir de marqueur échocardiographique utile pour identifier la cardiomyopathie préclinique dans la DMD.

Cette récente étude porte [sur l'Analyse du bêta-dystroglycane dans différents modèles cellulaires de sénescence](#). La diversité fonctionnelle du bêta-dystroglycane est attribuable à sa double distribution, dans la membrane plasmique et dans le noyau. Dans la membrane plasmique, le bêta-DG est un composant du complexe protéique associé à la dystrophine. Dans le noyau, le bêta-DG s'assemble avec la lamina nucléaire et l'émerine. Des découvertes récentes indiquent que le β -DG joue un rôle dans la sénescence, car son inactivation dans les myoblastes C2C12 induit une instabilité génomique et favorise l'état sénescence. **Cette étude a analysé le comportement du β -DG dans trois modèles distincts de sénescence** : des fibroblastes vieillissants chronologiquement, des fibroblastes sénescents induits par le butyrate de sodium (NaBu) et des fibroblastes provenant d'un patient atteint du syndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS). La β -DG a été trouvée principalement dans le noyau de tous les types de cellules sénescents, avec une certaine relocalisation dans le cytoplasme dans les fibroblastes HGPS et traités au NaBu. En outre, la β -DG pleine longueur (43 kDa) et le domaine intracellulaire clivé (ICD ; ~26 kDa) ont été identifiés. Le niveau d'ICD a augmenté dans les fibroblastes vieillissants, mais son rendement était faible ou pratiquement inexistant dans les fibroblastes induits par le NaBU et les fibroblastes HGPS, respectivement. Il est remarquable que la β -DG ait été séquestrée par la progérine dans les cellules HGPS, empêchant ainsi son interaction avec la lamine A. En résumé, les altérations observées dans la β -DG pourraient être associées à l'état sénescence, et ces résultats serviront à de futures études visant à élucider son rôle dans la sénescence.

Ce travail indique plus [précisément une originale conception de systèmes de délivrance génique ciblés pour les myopathies squelettiques héréditaires primaires : stratégies actuelles et perspectives d'avenir](#). Les muscles squelettiques, qui représentent environ 40 % de la masse corporelle, jouent un rôle essentiel dans le mouvement et la régulation métabolique grâce à la sécrétion de myokines. Les myopathies héréditaires, notamment les dystrophinopathies (DMD/BMD), les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) et les troubles métaboliques tels que la maladie de Pompe, résultent de mutations pathogènes dans les gènes structurels, métaboliques ou des canaux ioniques, entraînant une faiblesse progressive et un dysfonctionnement multiviscéral. **La thérapie génique est apparue comme une stratégie transformatrice, utilisant des vecteurs viraux et non viraux pour administrer des acides nucléiques thérapeutiques**. Les vecteurs adéno-associés (AAV) dominent les applications cliniques en raison de leur transduction efficace des myofibres post-mitotiques et de l'expression transgénique soutenue. Les innovations en matière d'ingénierie des AAV, telles que la modification de la capsid (conjugation chimique, conception rationnelle, évolution dirigée), les génomes auto-complémentaires et les promoteurs spécifiques aux tissus (par exemple, MHCK7), améliorent le tropisme musculaire tout en atténuant l'immunogénicité et les effets hors cible. Les vecteurs non viraux (liposomes, polymères, exosomes) offrent des avantages en termes de capacité de charge (livraison de dystrophine pleine longueur), de biocompatibilité et de production évolutive, mais posent des défis en matière d'efficacité de transduction et d'échappement endosomal. Sur le plan clinique, les thérapies à base d'AAV (par exemple, Elevidys® pour la DMD, Zolgensma® pour la SMA) démontrent des améliorations fonctionnelles, bien que les réponses immunitaires et l'hépatotoxicité restent préoccupantes. Les orientations futures se concentrent sur la conception de vecteurs basée sur

l'IA, les systèmes hybrides (AAV-exosomes) et la fabrication standardisée afin de parvenir à des paradigmes de « cure à dose unique et à vie » pour les troubles musculaires.

Ce travail est en rapport avec [le fait que des effets remarquables de l'eau médicale ionisée Asea® furent observés chez 3 garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne : trois études de cas.](#) Le supplément redox Asea® (ARS) a des effets antioxydants indirects significatifs via NRF2 et mérite de faire l'objet d'essais approfondis chez les enfants atteints de DMD, en tant qu'adjuvant aux corticoïdes ou en tant que substitut chez les patients atteints de DMD qui refusent les corticoïdes. Les essais futurs devraient également se concentrer sur l'ARS en tant qu'adjuvant dans de nombreux types de maladies infectieuses/non infectieuses aiguës/chroniques impliquant un stress oxydatif cellulaire.

Cette nouvelle investigation démontre [que l'insertion de MYH6-Cre accélère le phénotype cardiaque chez les souris dystrophiques D2-mdx.](#) Diverses mutations du gène de la dystrophine entraînent une faiblesse musculaire notable. Les effets sur les tissus squelettiques et cardiaques se traduisent respectivement par une immobilité progressive et un dysfonctionnement cardiaque. **Plusieurs modèles murins sont utilisés pour étudier la DMD, mais il existe encore des limites dans la reproduction de la pathologie observée chez les humains atteints de DMD.** Une modification génotypique Myh6cre(Cre) via le système Cre/LoxP a été proposée afin de développer davantage la pathologie dans les modèles murins pour cibler spécifiquement le tissu cardiaque tout en permettant une altération supplémentaire en aval de la durée de vie de la souris. L'observation initiale d'obésité associée à une mort prématurée par rapport aux souris traditionnelles atteintes de dystrophine nous a incités à examiner de plus près la fibrose et le dysfonctionnement cardiaque. Ces résultats pourraient aider à définir le phénotype des souris Cre-positives knock-out pour la dystrophine et montrer le potentiel d'un modèle pathologique plus précis pour la DMD.

Cette investigation indique que [dans un usage à court terme, le déflazacort administré quotidiennement diminue la perméabilité membranaire et augmente la force maximale chez les souris mdx.](#) Le déflazacort est un corticostéroïde approuvé par la FDA pour le traitement de la DMD, et le traitement des souris dystrophiques avec du déflazacort réduit l'inflammation et améliore la régénération musculaire. On ignore si le déflazacort protège contre les lésions induites par la contraction chez les souris mdx. Pour répondre à cette question, des souris mdx adultes ont reçu 1,2 mg/kg de déflazacort par jour par gavage oral pendant 3 ou 8 à 9 semaines et ont été comparées à des souris mdx traitées par véhicule et à des témoins de type sauvage pour diverses mesures de la susceptibilité aux lésions. **Les traitements de 3 et 8-9 semaines au déflazacort ont tous deux réduit l'accumulation de colorant bleu d'Evans (EBD) in vivo par rapport aux témoins traités par véhicule, mais la réduction était nettement plus importante (58 % contre 26 %) après un traitement à court terme.** De plus, pour les muscles dorsiflexeurs évalués in situ, le traitement de 3 semaines au déflazacort a considérablement augmenté la production de force isométrique, et la diminution de la force induite par une seule contraction d'allongement a été réduite de plus de 50 % par rapport aux témoins traités par véhicule. À l'aide de préparations de muscles lombricaux ex vivo, il est alors constaté que les niveaux d'accumulation de calcium entre les contractions étaient significativement corrélés à la diminution de la force lors de contractions isométriques répétées chez toutes les souris traitées au déflazacort, et une tendance à une accumulation

anormale de calcium plus faible a été observée après 3 semaines de traitement. Étant donné que certains effets protecteurs ont été réduits ou absents dans un modèle préclinique de DMD avec un traitement stéroïdien à long terme, ces données fournissent des preuves importantes de l'utilisation bénéfique du déflazacort à court terme.

Ce travail [indique qu'il faut se battre pour chaque battement](#) : **traitements cardiaques dans la dystrophie musculaire de Duchenne**. . À mesure que la maladie progresse, l'atteinte cardiaque devient une cause majeure de morbidité et de mortalité. À l'adolescence ou au début de l'âge adulte, de nombreux patients développent une cardiomyopathie dilatée et des arythmies. **Tout comme les muscles squelettiques, le muscle cardiaque des patients atteints de DMD manque de dystrophine et subit des changements dégénératifs similaires**, conduisant finalement à une dilatation ventriculaire, un dysfonctionnement systolique et une insuffisance cardiaque. Le dépistage précoce et la prise en charge proactive de la dysfonction cardiaque sont essentiels pour optimiser les résultats. Malgré des progrès significatifs et des décennies de recherche, un remède définitif à la DMD reste difficile à trouver. À l'occasion de la Journée mondiale de sensibilisation à la maladie de Duchenne, cette revue met en lumière les stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes susceptibles de transformer les soins cardiaques dans la DMD et d'améliorer la vie des personnes touchées.

Cette analyse indique [des altérations neurophysiologiques centrales chez les souris mdx dystrophiques sont corrélées à une réduction des niveaux hippocampiques du ligand endogène du récepteur NMDA, le D-aspartate](#). Les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) peuvent présenter des troubles neurocomportementaux et cognitifs, y compris des symptômes psychiatriques, en raison de l'absence de dystrophine pleine longueur (Dp427), souvent accompagnée de déficiences en isoformes plus courtes. L'absence de dystrophine affecte les processus neurophysiologiques dès la phase utérine, ce qui a un impact sur les circuits neuronaux dans des régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe et le cervelet. Cela entraîne une réduction de la transmission GABAergique inhibitrice et une altération de la signalisation glutamatergique hippocampique. Le déséquilibre qui en résulte entre les entrées inhibitrices et excitatrices contribue aux déficits neurodéveloppementaux et cognitifs observés dans la DMD. Des études récentes ont mis en évidence des corrélations entre les taux sériques de D-aspartate et de D-sérine, ligands endogènes des récepteurs glutamatergiques, et des pathologies telles que la schizophrénie, l'amyotrophie spinale et le vieillissement. De plus, dans une étude clinique récente, nous avons signalé une dérégulation générale des acides aminés D-/L connus pour moduler la neurotransmission glutamatergique dans le sérum des patients atteints de DMD, avec des corrélations significatives entre l'atrophie musculaire, les troubles moteurs et les altérations des taux de L-glutamate et du rapport L-glutamine/L-glutamate. Pour approfondir cette question, il est alors mené une analyse neurochimique approfondie à l'aide d'une chromatographie liquide à haute pression afin de mesurer les niveaux des mêmes acides aminés D-/L dans différentes régions du cerveau, la moelle épinière et le sérum du modèle murin mdx de la DMD. Ces résultats ont révélé une réduction significative des niveaux prénataux de D-aspartate et des niveaux 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 télémedecine 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 télémedecine 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 télémedecine.** De plus, nous explorons le potentiel de la télémedecine 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 interagissant 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 structurelles 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. La travail se concentre sur les études utilisant l'immunohistochimie pour identifier les marqueurs d'IAM précoce dans les autopsies humaines et les modèles animaux, notamment dans les six heures suivant l'événement. Cette processus de sélection a permis de réduire de 418 dossiers à 37 articles clés. Nous avons examiné 49 marqueurs au total, mais seuls quelques-uns se sont distingués par un diagnostic fiable : C5b-9, troponines cardiaques, dystrophine et H-FABP, tous présentant une spécificité élevée. Des marqueurs comme S100A1 et IL-15 se sont également révélés prometteurs, tandis que JunB et la connexine-43 se sont révélés moins fiables. Il apparaît que l'immunohistochimie peut apporter une réelle valeur ajoutée à l'identification précoce de l'IAM, notamment grâce à l'utilisation de combinaisons de marqueurs choisis pour leurs forces complémentaires. Cependant, pour que cette approche soit applicable en milieu médico-légal, il fut alors mener davantage d'études sur des échantillons humains et nous mettre d'accord sur des protocoles de laboratoire standardisés.

Selon cette nouvelle étude [le VBIT-4 corrige le dysfonctionnement mitochondrial et réduit la dégénérescence du muscle squelettique](#) dans un modèle sévère de dystrophie musculaire de Duchenne. Une caractéristique pathologique clé de la DMD est le dysfonctionnement mitochondrial induit par une surcharge calcique, qui perturbe la phosphorylation oxydative et déclenche les voies de mort cellulaire. Cette étude démontre le potentiel thérapeutique de VBIT-4, un nouvel inhibiteur du canal anionique voltage-dépendant mitochondrial (VDAC), dans deux modèles murins déficients en dystrophine : la souche mdx légère et la souche D2.DMDel8-34 sévère. L'administration de VBIT-4 (20 mg/kg) a réduit la surcharge calcique mitochondriale, renforcé la résistance à l'induction des pores de transition de perméabilité et amélioré **l'ultrastructure mitochondriale chez les souris D2.DMDel8-34, avec des effets négligeables chez les souris mdx**. Le VBIT-4 a inhibé l'activité mitochondriale et totale de la calpaïne et a réduit les marqueurs de stress du réticulum endoplasmique, suggérant un rôle dans l'atténuation du stress protéotoxique. Cependant, il n'a pas restauré la phosphorylation oxydative ni réduit le stress oxydatif. Les tests fonctionnels ont révélé des améliorations limitées de la force musculaire et de la réduction de la fibrose, exclusivement dans le modèle sévère. Ces résultats soulignent le rôle du VDAC comme cible prometteuse pour la DMD sévère et soulignent le rôle crucial de l'homéostasie calcique mitochondriale dans la progression de la DMD.

Dans cette étude il est présenté comment [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 DMD \$\Delta\$ 52 est incomplètement restaurée par le recadrage systémique des transcrits \(DMD \$\Delta\$ 51-52\)](#). 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 DMD Δ 51-52. Après normalisation à la racine cubique de la masse corporelle, les valeurs étaient de 70,9 % pour le muscle DMD ($p = 0,05$) et de 65,8 % pour le muscle DMD ($p < 0,05$). Le muscle DMD a montré un taux réduit de contraction ($p < 0,01$); le taux de relaxation a été diminué dans la DMD ($p < 0,01$) et la DMO ($p < 0,05$) par rapport au

muscle WT. Après stimulation tétanique, le muscle DMD a atteint 54,7% ($p < 0,001$) et le muscle BMD 80,4% ($p = 0,08$) de la force musculaire WT. Les valeurs normalisées étaient de 62,7 % (DMD ; $p < 0,01$) et 79,3 % (DMD ; $p = 0,08$). Le taux de contraction a été réduit à la fois dans la DMD ($p < 0,001$) et dans le muscle de la DMD ($p < 0,01$), alors que le retour à l'état de repos a été prolongé ($p < 0,001$) uniquement dans la DMD vs. muscle WT. **L'histopathologie et la protéomique n'ont révélé aucune différence significative entre les muscles DMD et WT, alors que des altérations sévères ont été observées chez les porcs DMD.** Conclusions : Cette étude est pionnière dans l'évaluation quantitative de la fonction musculaire squelettique chez les porcs dystrophiques. Il démontre que le saut systémique de l'exon 51 dans la DMD causé par la perte de l'exon 52 DMD restaure partiellement la fonction musculaire mais n'atteint pas les niveaux de WT. Ces résultats mettent en évidence la valeur des mesures dynamiques de la force musculaire comme outil sensible pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques dans le modèle de DMD porcine.

On trouve avec ce travail [une Analyse spatiotemporelle de l'expression de la dystrophine pendant la réparation musculaire](#). Il est ainsi révélé un programme complexe suggérant un contrôle à plusieurs niveaux : la transcription naissante est détectable avant même la fusion manifeste des myoblastes, ce qui suggère que les cellules « paient à l'avance » pour minimiser le retard ultérieur. Pendant la différenciation et la maturation des myotubes, lorsque les besoins en sarcolemmes sont élevés, l'initiation n'augmente que modestement, tandis que la stabilité des transcrits matures augmente considérablement pour générer un nombre élevé de transcrits de dystrophine matures, un état qui persiste jusqu'à la réparation complète, où l'excès et la dégradation reprennent. Conclusion : **Ces données démontrent que l'ARNm de la dystrophine est en effet principalement contrôlé par le renouvellement, et non par l'initiation** : la dégradation représente donc une cible thérapeutique potentielle pour maximiser l'efficacité d'une restauration même modeste de la dystrophine.

Selon cette analyse on va décrire que le [modèle murin D2.B10-Dmdmdx/J de la DMD présente un déficit mitochondrial sévère non observé chez la souris C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J](#). Bien que les causes génétiques de la DMD aient été étudiées en profondeur, les conséquences énergétiques n'ont pas été bien étudiées sur les modèles animaux. Auparavant, le laboratoire a examiné la fonction mitochondriale dans des modèles murins de myopathie némonienne de gravité variable ; ici, les phénotypes mitochondriaux dans la DMD sont évalués par la comparaison des modèles murins C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (B10-mdx) et D2.B10-Dmdmdx/J (D2-mdx) plus sévères. Le D2-mdx présente une diminution significative de la respiration mitochondriale, des concentrations indétectables d'ATP, une augmentation du potentiel membranaire mitochondrial et des altérations des activités enzymatiques de la chaîne de transport des électrons. **En revanche, les B10-mdx ne montrent que des phénotypes mitochondriaux légers, y compris une diminution de la teneur en ATP.** La souris D2-mdx a des modificateurs génétiques, y compris LTBP4 et ANXA6, qui ont été montrés pour modifier la sévérité de DMD chez les humains. Cependant, ces modificateurs n'ont pas tenu compte des différences mitochondriales observées chez les souris mdx. Les deux modèles ont été traités par une thérapie génique AAV à la microdystrophine pour évaluer si la restauration de la dystrophine a sauvé les phénotypes mitochondriaux. La thérapie génique a atténué le déficit en ATP chez les souris B10-mdx, mais n'a amélioré que les potentiels membranaires mitochondriaux chez les souris D2-mdx. La cause exacte des phénotypes mitochondriaux D2-mdx reste inconnue, mais les processus secondaires de la maladie qui affectent les phénotypes mitochondriaux doivent être pris en considération lors du choix d'un modèle animal pour les études de DMD.

Cette investigation concerne [une Application des critères d'éligibilité du groupe de travail N-of-1 du consortium international de recherche sur les maladies rares \(IRDiRC\) pour les thérapies individualisées cas d'usage : dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le domaine de la thérapie par acides nucléiques progresse dans les maladies rares, avec de multiples modalités thérapeutiques réglementaires approuvées. Comme ces approches thérapeutiques sont programmables, elles offrent également la possibilité de développer des thérapies individualisées. En effet, actuellement plus de 30 individus sont traités avec de tels oligonucléotides antisens N-de-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'épileptogenèse 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'épileptogenèse, 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 rétiens induite par l'hyperoxie, ainsi que la perturbation structurelle et la dysplasie vasculaires rétiennes. 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 hDMD Δ 52/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 hDMD Δ 52/mdx par rapport aux souris hDMD/mdx témoins. Les souris hDMD Δ 52/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 tibial 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-α2](#). La dystrophie musculaire congénitale liée à la laminine-α2 (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 α7β1. 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-α2. 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 α , la contraction induite par la phényléphrine. Enfin, nous avons révélé par Western blot que l'expression de la DYS et de l' α -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-UF μ Dys1) 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 UF μ Dys1. 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^{βtagéo} 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 structurale 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'artéméter (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 Ca^{2+} 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

bi-alléliques 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 de l'ADNc Smad7 humain, qui a été optimisé en supprimant plusieurs répétitions, des épingle 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'épingle 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 moxeparvovec (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 neuropathogenèse 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 tibial 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 tibial antérieur des souris mdx. Cette plateforme rhéologique a maintenu l'intégrité in vivo du muscle tibial 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 acétyl des protéines histoniques. Par conséquent, la chromatine devient étroitement liée, empêchant l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie musculaire. **Les conséquences pathologiques de l'activité accrue de HDAC s'étendent au-delà des fibres musculaires, affectant plusieurs types de cellules, se traduisant par un système immunitaire activé de manière chronique, favorisant la formation de tissus fibreux et adipeux et entravant la régénération musculaire.** Il est alors examiné ici les preuves actuelles impliquant les HDAC comme un facteur clé dans le développement et la progression de la maladie de DMD. Il y est aussi décrit le mécanisme de suractivité de HDAC et les conséquences en aval qui contribuent à la pathogenèse de la maladie en perturbant la réparation et la régénération musculaires. Enfin, nous mettons en évidence les HDAC comme cibles d'inhibition, offrant une nouvelle stratégie thérapeutique pour contrer les multiples événements pathologiques de la DMD.

Cette nouvelle [investigation indique des données nouvelles sur L'ablation conditionnelle de Dmd dans les muscles et le cerveau provoque des effets profonds sur la fonction musculaire et le neurocomportement.](#) La dystrophine est une protéine essentielle pour réguler la transmission de la force intracellulaire à la matrice extracellulaire (MEC) dans le muscle squelettique, mais joue également des rôles clés dans le neurocomportement et la fonction cognitive. Le gène Dmd de la souris est lié à l'X et possède plusieurs isoformes avec une expression tissulaire enrichie dans le muscle squelettique, le cœur et le cerveau. **La délétion constitutive et inductible de la dystrophine musculaire a entraîné une myopathie du muscle squelettique, une histopathologie dystrophique et des déficits fonctionnels par rapport à la souris mdx.** L'analyse transcriptomique des muscles Dmd mKO a révélé un dérèglement des voies ECM et cytokines. Les souris knockout de la dystrophine de Purkinje (Dmd : Pcp2 KO) présentaient des déficits neurocomportementaux dans l'approche sociale, la mémoire sociale et la mémoire spatiale. Ces études révèlent l'exigence essentielle de l'expression de la dystrophine dans le muscle squelettique et le cerveau pour une fonction physiologique et neurocomportementale normale.

On trouve dans cet article [de nouvelles Stratégies génétiques pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) À l'heure actuelle, il n'existe aucun remède contre la DMD, et les thérapies disponibles se concentrent principalement sur l'atténuation des symptômes plutôt que sur la correction du défaut génétique sous-jacent. Cependant, la

restauration d'une version raccourcie de la dystrophine offre le potentiel de s'attaquer partiellement à la cause sous-jacente de la maladie. **Cette revue se concentre sur les promesses et les défis de diverses stratégies génétiques, telles que le saut d'exon, le remplacement de gènes et l'édition de gènes (par exemple, par CRISPR-Cas9) visant à restaurer ou à remplacer l'expression de la dystrophine ou à réguler l'utrophine, un analogue de la dystrophine qui est principalement exprimée au cours de la vie fœtale.** Enfin, de nouvelles approches pour les thérapies modulatrices sont envisagées. Bien qu'ils ne puissent pas s'attaquer à la cause de la DMD, ils offrent le potentiel d'atténuer les conséquences étendues de la carence en dystrophine. Bien que certaines de ces interventions aient démontré des résultats précliniques encourageants et un succès clinique à un stade précoce, il reste des défis à relever pour optimiser les méthodes d'administration, traiter les réponses immunitaires et assurer l'efficacité thérapeutique à long terme. La réalisation de ce dernier sera cruciale pour démontrer l'efficacité des stratégies de saut d'exon déjà enregistrées et de la thérapie génique avec la microdystrophine, ce qui est de la plus haute importance pour la validité du domaine.

Avec [cette investigation on accède à un Rapport de la table ronde multipartite sur le développement des médicaments de l'Organisation mondiale de Duchenne, axée sur les défis du développement clinique des thérapies.](#) La maladie DMD est causée par des variants pathogènes qui abolissent la production de protéine dystrophine fonctionnelle. Il existe de nombreuses approches thérapeutiques dans le développement clinique pour les patients atteints de DMD, mais jusqu'à présent, montrer des avantages cliniques dans les essais s'est avéré difficile. Le 6 mai 2025, l'Organisation mondiale de Duchenne a convoqué une table ronde multipartite sur le développement de médicaments pour discuter des aspects pertinents du développement de médicaments dans le domaine de la DMD : la conception des essais, l'impact des doses variables et du régime des glucocorticoïdes sur la trajectoire de la maladie, la thérapie génique et l'utilisation de preuves du monde réel. **Les points de discussion, les réalisations et les recommandations les plus importants sont résumés ici.** Comme les approches thérapeutiques actuelles pour les patients atteints de DMD visent à ralentir la progression de la maladie, il sera probablement difficile de mesurer les avantages. La conception de l'essai doit tenir compte du mécanisme d'action de l'approche thérapeutique, de l'effet thérapeutique attendu et de l'exposition aux glucocorticoïdes qui pourrait être considérée comme un facteur de stratification (régime et moment où les glucocorticoïdes ont été initiés). Pour la thérapie génique, il y a encore beaucoup d'incertitudes et, rétrospectivement, les essais n'ont pas tous été correctement conçus. À l'avenir, des données supplémentaires doivent être collectées pour évaluer l'effet thérapeutique et sa longévité. Enfin, les données du monde réel ne peuvent être utilisées que si elles sont en quantité et en qualité suffisantes. Cela nécessitera un alignement et une collaboration au niveau mondial.

Dans cette étude il [est question de la réparation du repliement défectueux de l'alpha-sarcoglycane est nécessaire pour promouvoir la prise de greffe de cellules myogéniques dans les modèles 3D de muscle artificiel de LGMDR3](#) La plupart des mutations de l'alpha-sarcoglycane (SGCA) sont erronées, conduisant à un alpha-sarcoglycan déficient en repliement qui est dégradé par le système ubiquitine-protéasome, déstabilisant le sarcolemme et provoquant une faiblesse musculaire progressive. Notamment, la restauration pharmacologique de la fonction de l'alpha-sarcoglycane à l'aide de correcteurs CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), tels que C17, peut sauver le complexe SG, améliorant la force musculaire dans un modèle murin LGMDR3. **Ici l'objectif initial était de générer des modèles 3D en forme de diaphragme de LGMDR3 en ensemençant des myoblastes dérivés de patients sur un échafaudage de diaphragme décellularisé, imitant ainsi l'environnement de la maladie et permettant le dépistage de médicaments au-delà des limites des cultures 2D.** Bien que les modèles ne se soient pas comportés comme prévu, le résultat inattendu

nous a amenés à découvrir un rôle précédemment sous-estimé de l'alpha-sarcoglycane. Plus précisément, il fut ainsi constaté que l'alpha-sarcoglycane exprimé par des myoblastes immatures est crucial pour l'adhésion et la migration des cellules, des processus clés pour le développement musculaire, la régénération et la prise de greffe réussie dans une matrice extracellulaire décellularisée. Ces processus, compromis dans les cellules LGMDR3, peuvent être sauvés grâce aux correcteurs CFTR, ce qui renforce leur application thérapeutique potentielle dans LGMDR3.

Cette récente revue concerne [les Essais antisens et la thérapie génique dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est sévère et la forme la plus fréquente de dystrophie musculaire dans l'enfance. **Il n'existe pas de remède pour cette maladie, mais plusieurs approches thérapeutiques approuvées visent à retarder la progression de la maladie.** Plusieurs essais cliniques en cours tentent de s'attaquer à la cause profonde de la maladie : oligonucléotides antisens sautants à l'exon (mutations spécifiques ciblant les ASO) et thérapie génique substitutive médiée par AAV.

Cette étude relate [l'alpha-Dystroglycane comme situé au carrefour ECM-Cell , indiquant des fonctions émergentes de son domaine N-terminal](#). L'alpha dystroglycane appartient au complexe dystrophine-glycoprotéine, dont la structure globale a été récemment résolue, fournissant des informations fondamentales sur l'assemblage de ses différents composants protéiques, y compris le complexe dystroglycane. Cela incite les chercheurs à se lancer dans un « voyage de recueillement » opportun de nos études sur l'organisation du domaine des dystroglycanes, en nous concentrant principalement sur l'analyse ciblée de la mutagenèse du domaine N-terminal de l'alpha dystroglycane (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 . **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

génétiq ue 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 spermatozo  ide 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 apparait selon cette analyse [l'existence de différences liées à l'âge dans les fonctions exécutive s 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 exécutive s (EF) chaudes (affectives-motivationnelles) et froides (cognitive s) 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'accouplement optimisées spécifiques au cœur. Les cellules souches pluripotentes induites par l'homme (CSPH) permettent la modélisation de la DMD, en reliant la physiopathologie et les phénotypes cliniques. Les cardiomyocytes dérivés de hiPSC (hiPSC-CMs) spécifiques aux patients atteints de DMD servent de modèles in vitro pour les mécanismes de la maladie et le traitement, avec des modèles cardiaques 3D, soit auto-organisés (sphéroïdes) ou moulés, se développant sur les hiPSC-CMs pour refléter les interactions cellulaires et l'architecture du tissu myocardique. Les méthodes avancées comme les feuilles de cellules 2D, les patches et les modèles cardiaques humains 3D conçus montrent le potentiel d'améliorer la prise de greffe cellulaire et la récupération fonctionnelle dans les cœurs blessés, mais leur application thérapeutique directe dans la DMD reste spéculative en raison de la perte de masse musculaire importante; la complexité des interactions cardiaques et musculaires squelettiques; et les défis non résolus liés à l'intégration cellulaire, la maturation et la fonction à long terme. **Compte tenu de l'état prématuré des thérapies cellulaires dans cette maladie complexe, les efforts actuels de traitement de la DMD se concentrent sur des approches génétiques.** Les progrès dépendront probablement de la combinaison de stratégies de restauration de la dystrophine avec des thérapies ciblant les mécanismes de la maladie et améliorant l'accouplement cardiaque.

Il est question ici [de la technique du Knock-out des isoformes spécifiques du gène DMD dans la lignée hESC parentale SA001 en utilisant CRISPR/Cas9](#). Le gène DMD, qui code pour la protéine dystrophine, est impliqué dans un groupe de maladies connues sous le nom de dystrophinopathies, qui comprend la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). La DMD est un trouble musculaire progressif et mortel affectant principalement les garçons qui résulte de la perte de fonction de la dystrophine isoforme DP427 plus longue dans les muscles squelettiques. **Les dystrophinopathies sont également associées à des troubles neurocognitifs et neurodéveloppementaux mal compris.** Pour étudier le rôle des isoformes de dystrophine dans le développement neuronal, il fut ainsi spécifiquement initié la perturbation perturbé de trois isoformes de dystrophine exprimées dans le cerveau, à savoir DP427, DP140 et DP71, dans la lignée de cellules souches embryonnaires humaines mâles SA001 en utilisant le système CRISPR/Cas9.

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 delandistrogene moxeparavec 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 moxeparavec versus une cohorte appariée de la CE. L'innocuité était conforme aux données d'EMBARC 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 épicaordique de vaisseau sanguin. Ici, nous avons identifié un peptide de déplacement musculaire (BV2) contre la substance épicaordique 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 glycane. Nous avons constaté qu'un niveau élevé de modification de l'O-mannosyl glycane 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 glycane O-mannosyle liant la laminine a confirmé que ce glycane contribuait partiellement à ces propriétés. Dans l'ensemble, cette étude fournit des informations précieuses sur les rôles du glycane 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 structurelles 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 transcriptionnel \(Transcriptional Enhanced Associated Domain =TEAD\) 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 capside 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 glycane, 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 sarcoglycanes. 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 sarcoglycanes 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 structurales 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 rémifentanyl. 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 structurales 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 \(CIFFREO\)](#) : **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

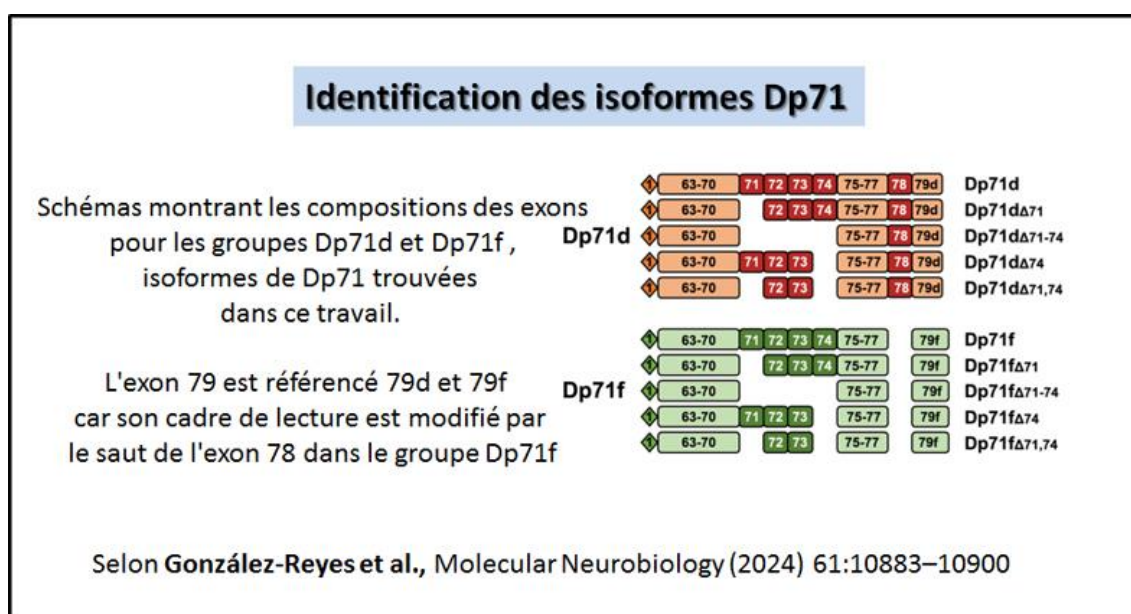
longue lecture fournissent des outils complémentaires à haute résolution pour identifier les variants structurels non identifiés précédemment et devraient être pris en compte dans les cas non résolus avant des procédures invasives telles que la biopsie musculaire.

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.



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'astrogliose 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'Etanercept exerce des actions neuroprotectrices et anti-inflammatoires dans la moelle épinière de souris dystrophiques,

Avec cet article on obtient des indication [sur la technique de la « Therapie via ARN» pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) **saut d'exon, édition de l'ARN et observations translationnelles à partir de modèles de microminipig 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 TGF β 1) 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 /sarcoglycanes), 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ 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'uroporphyrine 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 (ERβ) 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'uroporphyrine, 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 dépolarisation, est systématiquement observée dans les modèles murins AD comme un facteur d'échec glymphatique et dans le tissu post-mortem humain comme un corrélât 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 délétion 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 moxeparvovec 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 moxeparvovec (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 sapine 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 identifie 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 émis 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 16^e 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 structurales 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 complémentation 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-moderé 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.

Dans cette analyse on trouve [des informations sur la dysrégulation du système GABAergique des cellules de Schwann et les anomalies de conduction des fibres A \$\beta\$ dans le nerf sciatique du modèle murin mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Ici, il est ainsi identifié une altération de l'homéostasie des cellules de Schwann (CS) dans le nerf sciatique des souris dystrophiques mdx. Des analyses intégrées moléculaires, par immunofluorescence, ultrastructurales et électrophysiologiques démontrent que les nerfs sciatiques de souris mdx âgées de 6 à 7 semaines présentent une diminution de l'expression de protéines clés de la myéline (MBP, P0, PMP22), par rapport à des souris sauvages du même âge. Malgré la préservation des isoformes de la dystrophine des CS (Dp116 et Dp71), les principaux composants du complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine (DGC), à savoir l' α - et la β -dystroglycane ainsi que la dystrobrevine, sont significativement réduits. L'activation concomitante des métalloprotéinases matricielles (MMP)-2 et MMP-9 est compatible avec un traitement protéolytique accru et une déstabilisation du DGC. Ces altérations s'accompagnent d'une diminution de l'expression de l'ARNm et des protéines des récepteurs GABA-A et GABA-B ainsi que des enzymes de synthèse du GABA GAD65 et GAD67, indiquant une perturbation de la signalisation GABAergique autocrine/paracrine à l'interface entre les CS et l'axone, également étayée par une altération de la signalisation neureguline-1/ErbB2. En outre, les fibres sensorielles A β des souris mdx présentent une légère hypoexcitabilité, une période réfractaire altérée et une tolérance réduite à la stimulation à haute fréquence, en accord avec une altération de l'intégrité de la myéline et une diminution de l'isolation électrique, confirmées par des preuves ultrastructurales d'anomalies focales de la myéline affectant un sous-ensemble de fibres nerveuses. Fait notable, aucun des paramètres examinés chez les souris mdx âgées de 10 jours n'a montré d'altérations détectables, ce qui suggère que les anomalies du nerf sciatique deviennent évidentes après le début de la dégénérescence musculaire manifeste. Dans l'ensemble, ces résultats identifient le nerf sciatique comme un site jusqu'alors sous-estimé d'altérations associées à la maladie dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et comme une cible potentielle pour de futures investigations thérapeutiques.

Dans cette analyse on va trouver des informations nouvelles sur [la Fraction de graisse myocardique dans la dystrophie musculaire de Becker et chez les femmes porteuses de variants pathogènes du gène DMD, évaluée par IRM cardiaque Dixon.](#) **Contexte/Objectif**

Les variants pathogènes du gène de la dystrophine (DMD) provoquent des dystrophinopathies. Ces variants peuvent entraîner une atteinte des muscles squelettiques et du cœur. La progression de la maladie dans les muscles squelettiques est caractérisée par un remplacement graisseux, mais il reste incertain si des processus similaires se produisent dans le myocarde. L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire (IRM-C) Dixon permet de quantifier la fraction de graisse myocardique (FF). Cette étude a utilisé l'IRM-C Dixon pour quantifier la FF myocardique chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Becker (BMD) et chez des femmes porteuses de variants du gène DMD, ainsi que pour explorer les associations avec la fonction cardiaque, évaluée par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), l'âge et la FF des muscles squelettiques. **Méthodes** Cette étude transversale a inclus 20 patients atteints de BMD, 27 femmes porteuses de variants du gène DMD et 40 témoins sains ayant bénéficié d'une IRM-C Dixon à trois points afin de quantifier la FF myocardique. Une IRM musculaire a également été réalisée pour évaluer la FF des muscles des membres inférieurs. **Résultats** La FF myocardique ne différait pas significativement entre les trois groupes ($p = 0,11$) ; les valeurs moyennes étaient de 10,0 % chez les patients atteints de BMD, de 11,2 % chez les femmes porteuses de variants du gène DMD et de 10,4 % chez les témoins sains. Les analyses par sous-groupes n'ont montré aucune différence significative entre les patients atteints de BMD et les hommes sains, ni entre les femmes porteuses de variants du gène DMD et les femmes saines. La FF myocardique n'était associée ni à la FEVG, ni à l'âge, ni à la FF des muscles squelettiques. **Conclusions** L'IRM-C Dixon n'a révélé aucune augmentation de la FF myocardique chez les patients atteints de BMD ni chez les femmes porteuses de variants du gène DMD par rapport aux témoins sains. Contrairement aux muscles squelettiques, le remodelage myocardique dans les dystrophinopathies ne semble pas être adipogène et est probablement principalement fibrotique. L'IRM-C Dixon est utile pour l'imagerie des muscles squelettiques, mais son intérêt clinique pour l'évaluation du myocarde est limité.

Cet article concerne la [Modulation du pool de MuSC par le GDF5 comme bénéfice thérapeutique potentiel pour la DMD.](#) Afin d'améliorer la physiopathologie musculaire et la thérapie génique de la DMD, nous avons étudié le potentiel du facteur de différenciation de croissance 5 (GDF5) dans le modèle murin mdx de la DMD. **Il fut ainsi montré que la surexpression du GDF5 dans le muscle améliorait son histologie, réduisait l'inflammation, modulait la régénération et induisait l'apparition de nouvelles fibres (*de novo*).** Il est alors démontré que les cellules satellites musculaires (MuSC) sont ciblées par le GDF5, qui stimule leur prolifération, ralentit leur engagement myogénique, puis, en conséquence, leur fusion. Lorsqu'il est associé à une thérapie génique par microdystrophine médiée par un vecteur AAV, la stratégie thérapeutique de référence, le GDF5 augmente davantage la proportion de petites fibres positives à la microdystrophine par rapport à la thérapie génique seule. Ces résultats mettent en évidence le GDF5 comme un modulateur prometteur de la pathologie de la DMD et apportent la première preuve d'un effet additif de l'association d'une intervention fondée sur le GDF5 avec un traitement par AAV-microdystrophine.

Il est question dans cet article [des microdystrophines corrigent partiellement les déficits des cardiomyocytes dérivés d'iPSC atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) La cardiomyopathie dilatée est la principale cause de décès chez les patients atteints de DMD. Des variantes plus petites de la dystrophine, appelées microdystrophines, compatibles avec un conditionnement dans des virus adéno-associés (AAV), se sont révélées efficaces pour améliorer la fonction des muscles squelettiques dans des modèles animaux. Cependant, le bénéfice fonctionnel de ces microdystrophines au niveau du cœur atteint de DMD reste incertain. Afin de déterminer l'efficacité de la thérapie génique par microdystrophine, Il est ainsi comparé trois variantes de microdystrophine dans des cardiomyocytes (CM) atteints de DMD, différenciés à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC). Il est alors utilisé trois lignées de DMD présentant des contextes génétiques différents et les avons comparées à des témoins exprimant une dystrophine de pleine longueur. Il fut également testé une variante de la dystrophine, la minidystrophine, plus grande que les microdystrophines. **Ces résultats montrent que les microdystrophines corrigent partiellement les phénotypes de la maladie ; toutefois, les résultats varient selon le contexte génétique.** Un profilage transcriptionnel global a révélé que la thérapie génique modifiait les signatures moléculaires de la maladie dans les iPSC-CM atteints de DMD. La minidystrophine a significativement amélioré la viabilité cellulaire des CM atteints de DMD dans deux des trois lignées présentant des contextes génétiques différents. La minidystrophine a également réduit les événements arythmiques dans l'un des contextes génétiques. Ces résultats suggèrent que l'administration de variantes de dystrophine de plus grande taille pourrait être plus bénéfique pour retarder l'apparition des complications cardiaques.

Cet article porte sur la [Dystrophie musculaire avec déficit en dystrophine chez un Jack Russell Terrier présentant une grande délétion du gène DMD canin.](#) Un Jack Russell Terrier mâle âgé de 6 mois a été présenté pour un retard de croissance, une léthargie, une atrophie musculaire, une hypersalivation et une intolérance à l'effort. Des signes similaires ont été rapportés chez l'unique autre chiot mâle de la portée, décédé prématurément, tandis que toutes les femelles de la portée se sont développées normalement. Un examen d'électromyographie (EMG) a révélé une activité électrique anormale, notamment des décharges répétitives complexes et des potentiels de fibrillation. Des coupes congelées de muscles squelettiques ont montré une myopathie dégénérative et régénérative avec des dépôts calcifiés, compatible avec une forme de dystrophie musculaire. L'analyse immunohistochimique a mis en évidence une absence de dystrophine, associée à une surexpression de l'utrophine et à une diminution secondaire des protéines associées à la dystrophine, ce qui est compatible avec une dystrophie musculaire avec déficit en dystrophine. Le séquençage du génome entier a révélé un variant structural complexe comprenant une délétion d'environ 25,5 kb englobant les exons 8 et 9 du gène DMD, absente de plus de 1 750 génomes témoins non apparentés. **Ce variant avec perte de fonction est très probablement responsable de la présentation clinique.** Des analyses PCR ultérieures ont révélé la présence de l'allèle de type sauvage chez les deux parents ainsi que chez une femelle de la portée non atteinte. L'amplification de l'allèle mutant n'a pas pu être obtenue. L'allèle mutant a probablement été transmis par la mère au cas index ainsi qu'au chiot mâle de la portée présumé atteint. Il reste toutefois à déterminer si cet allèle mutant a été transmis au cours de plusieurs générations dans la lignée maternelle ou s'il est apparu à la suite d'une mutation de novo dans la lignée germinale de la mère. En conclusion, Il est ici décrit une délétion partielle du gène DMD chez un Jack Russell Terrier présentant un phénotype de dystrophie musculaire de type Duchenne dû à une dystrophine non fonctionnelle.

On trouve dans cet article [les Défis cliniques d'un syndrome de délétion contiguë des gènes Xp21 chez un nouveau-né et suivi de 15 mois](#) – rapport de cas. Il est ainsi rapporté le cas d'un enfant de sexe masculin présentant une délétion hémizygote de 4,5 Mb en Xp21.3-p21.2 englobant IL1RAPL1, NR0B1, GK ainsi que les exons 61 à 79 de DMD, confirmée par séquençage de l'exome et démontrée comme étant d'origine maternelle. Le patient présenté a été hospitalisé au 8e jour de vie en raison d'une suspicion de maladie musculaire primitive ou de maladie métabolique. Au cours de la deuxième semaine de vie, le patient a développé une insuffisance surrénalienne primaire avec perte de sel, accompagnée d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie. Une élévation persistante de la créatine kinase dépassant 3000 U/L ainsi qu'une augmentation marquée des biomarqueurs cardiaques ont été observées en l'absence d'anomalies cardiaques structurelles ou fonctionnelles. **L'analyse des acides organiques urinaires a mis en évidence une glycérolurie significative, et l'hypertriglycémie sévère sérique a été attribuée à une pseudo-hypertriglycémie compatible avec un déficit en glycérol kinase.** Une atteinte visuelle précoce avec nystagmus et pâleur des papilles optiques a été notée, et à l'âge de 15 mois, l'enfant présentait un retard global du développement, particulièrement marqué dans les domaines de la motricité globale et du langage. Ce cas illustre les défis diagnostiques et la complexité clinique des syndromes de délétion contiguë des gènes Xp21. Chez les patients présentant un syndrome de délétion Xp21, un diagnostic moléculaire précoce permet la mise en place rapide d'un traitement hormonal substitutif, d'une surveillance métabolique, d'un suivi cardiologique et d'une prise en charge neurodéveloppementale structurée.

Il existe selon ce rapport une [Évaluation du saut d'exon dans le système nerveux central dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) à l'aide de la transcriptomique spatiale. La dystrophine est également exprimée dans le cerveau pendant le développement et après la naissance, mais une caractérisation de l'expression des isoformes de la dystrophine selon les cellules et les régions cérébrales fait défaut, ce qui limite notre compréhension des troubles cognitifs touchant un tiers des patients et entrave le développement de médicaments visant à restaurer la dystrophine dans le système nerveux central (SNC). Ici, nous avons appliqué la transcriptomique spatiale afin de cartographier les isoformes de Dmd dans les différentes régions cérébrales et les types cellulaires chez la souris. Des souris Mdx52 ont reçu des thérapies de saut de l'exon 51 permettant de restaurer l'isoforme de taille Dp427 aux niveaux du transcrit et de la protéine. **Il est ainsi observé des profils spatiaux distincts : les isoformes de pleine longueur étaient localisées dans les couches corticales profondes et la région CA1, tandis que les isoformes plus courtes étaient enrichies dans la couche corticale 1 et le gyrus denté.** Il est alors présenté des preuves de la restauration des isoformes, de l'activation immunitaire à la suite du traitement, ainsi qu'un cadre permettant d'évaluer les thérapies de saut d'exon dans le SNC à l'aide de la transcriptomique spatiale.

Cette étude présente une [utilisation des inhibiteurs de SGLT2 dans la cardiomyopathie liée à un déficit en dystrophine](#) : une étude multicentrique utilisant le registre ACTION. La maladie cardiaque est devenue la principale cause de décès chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne. Il n'existe actuellement aucune donnée publiée sur l'utilisation des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) chez les patients atteints de cardiomyopathie liée à un déficit en dystrophine. **L'objectif de cette étude était d'analyser l'utilisation des SGLT2i chez les patients atteints de cardiomyopathie liée à un déficit en dystrophine et de décrire les indications du**

traitement, ses effets sur la fonction cardiaque ainsi que ses effets indésirables. Il est ainsi utilisé le registre des dystrophinopathies du réseau Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network (ACTION) pour examiner les patients traités par SGLT2i. Au total, 80 patients ont commencé un traitement par SGLT2i. L'âge médian au début du traitement était de 19,6 ans et le poids médian de 66,8 kg. La plupart des patients recevaient déjà trois autres classes de médicaments cardiaques. Au début du traitement, la fraction d'éjection (FE) médiane était de 37 % (IQR 30,0–42,3 %) à l'échocardiographie et de 37 % (IQR 31,5–41,0 %) à l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM cardiaque, cMRI). Des données de suivi ont été recueillies pour 55 patients avec une durée médiane de suivi de 1,4 an. Lors du suivi, la FE médiane était de 40 % (IQR 32–47,8 %) à l'échocardiographie et de 39 % (IQR 33–40,2 %) à l'IRM cardiaque. Quatorze événements indésirables ont été observés, notamment des fractures osseuses (5 %), une insuffisance rénale aiguë (5 %), une infection des voies urinaires (2,5 %), une infection génito-urinaire (1,3 %) et d'autres événements (3,8 %). Sept patients (8,8 %) ont dû arrêter définitivement le traitement. Ce médicament semble être bien toléré, avec une faible incidence d'effets indésirables. Des données de suivi à plus long terme sont toutefois nécessaires. **Néanmoins, les SGLT2i pourraient représenter une option thérapeutique supplémentaire pour ralentir la progression de la maladie cardiaque.**

Il est présenté ici [le Découplage cytosquelette-membrane dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : implications pour le dépistage néonatal et la protection précoce Ensemble, divers systèmes établissent une continuité mécanique entre l'appareil contractile, le sarcolemme et la matrice extracellulaire. Dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), la perte de dystrophine perturbe le couplage entre le cytosquelette et la membrane, entraînant une instabilité mécanique précoce, un afflux anormal de calcium et une lésion progressive des myofibres. Bien que le défaut génétique soit présent dès la naissance, le diagnostic clinique n'est généralement posé qu'après qu'un remodelage tissulaire important s'est déjà produit, mettant en évidence un décalage critique entre le début de la maladie et sa reconnaissance clinique. Le dépistage néonatal permet désormais une détection au cours d'une phase pré-symptomatique, durant laquelle l'architecture musculaire demeure relativement préservée, redéfinissant la DMD comme une maladie initiée par une instabilité mécanique précoce au sein d'un environnement tissulaire en développement dynamique. **Les stratégies thérapeutiques actuelles, notamment les corticostéroïdes, les approches de saut d'exon, les thérapies de remplacement génique et la modulation épigénétique, ciblent principalement une pathologie déjà établie plutôt que les mécanismes précoces de la maladie.** En revanche, une intervention plus précoce pourrait offrir la possibilité de préserver l'intégrité du cytosquelette et de stabiliser le sarcolemme, limitant ainsi les cascades dégénératives en aval. Ensemble, ces considérations soutiennent un cadre conceptuel révisé dans lequel le découplage cytosquelette-membrane représente un événement précoce et potentiellement exploitable sur le plan thérapeutique dans la pathogenèse de la DMD.

Cette analyse présente [le Rôle de la finérénone dans la dystrophie musculaire de Duchenne chez un homme de 45 ans](#) : évolution et brève revue. Ainsi un homme de 45 ans atteint de DMD et présentant une cardiomyopathie non ischémique progressive a commencé un traitement par finérénone en complément du traitement médical recommandé par les lignes directrices. Sur une période de 16 mois, il a montré une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche et du remodelage ventriculaire, sans effets indésirables.

Discussion : La finérénone est un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes doté de puissantes propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires. Ce cas met en évidence son rôle potentiel dans la cardiomyopathie liée à la DMD, où la

fibrose est un élément central de la progression de la maladie. **Message clé :** La finérénone pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique dans la cardiomyopathie associée à la DMD et mérite des investigations supplémentaires en vue de son utilisation dans cette population.

Ce rapport porte sur [le niclosamide reprogramme les macrophages et améliore l'intégrité musculaire dans des modèles de dystrophie musculaire de Duchenne.](#)

Bien que les corticostéroïdes demeurent le traitement de référence, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires de toute urgence. Le niclosamide, un médicament anthelminthique utilisé depuis longtemps, a récemment été réorienté vers le traitement d'affections inflammatoires et fibrotiques, notamment des maladies neuromusculaires. Nous avons étudié les effets du niclosamide in vitro en utilisant des macrophages primaires issus de souris mdx, des myoblastes humains DMD et des cultures de myoblastes murins C2C12, ainsi qu'in vivo dans une étude de preuve de concept menée chez des souris mdx. Dans les macrophages primaires mdx, le niclosamide a réduit l'inflammation et la production d'espèces réactives de l'oxygène, tout en favorisant un phénotype anti-inflammatoire/pro-régénératif. **En parallèle, le niclosamide a renforcé la différenciation des myoblastes humains DMD, et le milieu conditionné provenant de macrophages traités au niclosamide a significativement amélioré la différenciation des myoblastes C2C12.** Chez les souris mdx traitées, le niclosamide a amélioré la résistance musculaire et réduit les lésions musculaires, comme l'indiquent la diminution des taux plasmatiques de créatine kinase et une infiltration plus faible d'immunoglobulines. Ces effets s'accompagnaient d'une modulation de marqueurs clés impliqués dans la prolifération et la différenciation musculaires, soutenant un rôle bénéfique du niclosamide dans la promotion de la réparation musculaire au sein du muscle dystrophique. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le niclosamide favorise un environnement anti-inflammatoire et pro-régénératif, améliore la différenciation des myoblastes et limite la dégénérescence musculaire, ce qui appuie son rôle potentiel en tant que candidat thérapeutique prometteur pour la dystrophie musculaire de Duchenne.

Cette investigation présente [le recalibrage des priorités thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : une synthèse critique des stratégies approuvées et émergentes à travers le prisme d'une population sous-représentée. Dans l'ensemble des thérapies approuvées, une restauration biologique plus importante de la dystrophine ne correspondait pas à une préservation plus longue de la marche. **Il est ainsi décrit cela comme l'absence de l'association positive attendue plutôt que comme la preuve d'une association négative : la comparaison repose sur un petit nombre de médicaments dont les valeurs proviennent d'études hétérogènes.** Cela ne fut pas testé comme une corrélation formelle, et avec ces données, nous ne pouvions pas le faire. L'ataluren, avec une restauration d'environ 2 % de la dystrophine, était associé à un délai rapporté plus long avant la perte de la marche qu'Elevidys, qui restaure 34 à 51 % de micro-dystrophine. Dans la cohorte kazakhe, 26,5 % des patients étaient biologiquement éligibles au saut d'exon et 11,8 % à l'ataluren, mais l'accès réel à toute thérapie spécifique à la mutation était pratiquement nul en avril 2026. Nos estimations des coûts, à l'ordre de grandeur, allaient d'environ 12 000 \$ par année supplémentaire de marche pour les soins standards à environ 1,3 million de dollars pour la thérapie génique par AAV, soit un écart d'un facteur cent qui ne reflétait pas l'effet clinique. **Conclusions : Il est ainsi soutenu que l'ordre de priorité conventionnel (thérapie génique en premier, saut d'exon en second, soins standard en arrière-plan) ne résiste pas à une évaluation fondée sur les résultats pertinents pour les patients et les coûts, et qu'il peut raisonnablement être inversé dans les systèmes disposant de ressources limitées.** Il s'agit de notre interprétation d'une comparaison indirecte, et non d'une recommandation clinique

fondée sur des preuves. Selon cette interprétation, les investissements offrant la plus grande valeur pour l'Asie centrale sont un diagnostic moléculaire précoce, un accès universel aux glucocorticoïdes et à une physiothérapie spécialisée, ainsi que des dispositifs d'importation individuelle de l'atalurène, tandis que la thérapie génique par AAV constitue, à notre avis, une priorité moindre à court terme tant que les données sur sa durabilité et sa sécurité ne se seront pas améliorées.

Cette analyse présente [les exosomes modifiés comme susceptibles d'améliorer l'intégrité de la membrane des cellules myocardiques](#) et la fonction cardiaque dans la cardiomyopathie dystrophique. Les souris DmdΔ4 ont présenté un phénotype évident associé à la cardiomyopathie. Exo-CHP peut cibler le myocarde et atténuer la progression pathologique de la cardiomyopathie chez les souris DmdΔ4. Les effets thérapeutiques de l'administration intraveineuse d'Exo-CHP ont significativement réduit l'inflammation myocardique, la fibrose et amélioré la fonction cardiaque des souris. Les effets protecteurs étaient médiés par la régulation de l'expression génique au niveau transcriptomique, la prévention de la dégradation du complexe protéique de la dystrophine, ainsi que l'inhibition de l'afflux intracellulaire de calcium et de l'activité de la protéase calpaïne. **Les exosomes Exo-CHP avec inhibition de miR-21 peuvent contrecarrer les effets protecteurs d'Exo-CHP sur la teneur en calcium et l'intégrité membranaire des cardiomyocytes primaires dérivés de DmdΔ4.**

Conclusions : Cette étude a démontré la faisabilité, l'efficacité et le mécanisme possible des exosomes modifiés dérivés de cellules stromales mésenchymateuses, les positionnant comme une intervention potentielle sans cellules pour la cardiomyopathie associée à la DMD.

L'article présenté est relative à [la Dystrophie musculaire de Duchenne avant l'âge de trois ans](#). Concernant les voies d'entrée diagnostiques, le déclencheur clinique initial ayant conduit à l'investigation médicale était une hyperCKémie découverte fortuitement dans 91,4 % des cas. Indépendamment du motif de présentation, un diagnostic définitif et confirmé a été établi dans les 198 cas : 196 patients (99,0 %) ont été confirmés de manière fiable par des tests génétiques (MLPA ou séquençage), tandis que 2 patients (1,0 %) présentant des panels génétiques négatifs ont été confirmés par une biopsie musculaire démontrant une absence complète d'expression de la dystrophine. **L'analyse génétique a révélé des délétions chez 77,8 % des patients, principalement des délétions de plusieurs exons regroupées dans la région hotspot distale. La marche autonome est survenue à un âge médian de 16 mois, et 14,6 % ont acquis la marche après 18 mois.** Un retard du développement du langage a été observé chez 29,8 % des patients. Conclusions : Ces résultats indiquent que la DMD de la petite enfance se caractérise non seulement par une atteinte musculaire précoce, mais également par des caractéristiques neurodéveloppementales marquées. Ces résultats soulignent l'intérêt d'un dépistage précoce de la CK chez les jeunes garçons et soutiennent l'intégration d'une surveillance neurodéveloppementale standardisée dans la prise en charge précoce de la DMD.

Cet article porte sur l'entité [Piezo1 qui régule la relation longueur-tension du muscle squelettique par une mécanotransduction indépendante du canal](#). Les canaux ioniques mécanosensibles Piezo1 convertissent les stimuli mécaniques en signaux biochimiques dans divers tissus, mais leur rôle dans la fonction contractile du muscle squelettique adulte reste mal compris. Il est démontré ici que Piezo1 régule la mécanique du muscle squelettique par

un mécanisme indépendant du canal, qui ajuste la relation longueur-tension. Il fut ainsi examiné les effets d'une modulation pharmacologique à l'aide de l'agoniste de Piezo1 Yoda1 et de l'antagoniste Dooku1 sur des fibres musculaires individuelles provenant de souris de type sauvage et de muscles présentant une expression réduite de Piezo1 (shARN anti-Piezo1), en utilisant des tests d'entrée de calcium et des analyses électrophysiologiques. Des mesures ex vivo de la force ont été réalisées sur ces muscles et comparées au modèle dystrophique mdx. L'activation de Piezo1 n'a eu aucun effet sur la force à la longueur de repos, tandis que son inhibition a significativement réduit la force contractile aux longueurs d'étirement, indiquant un rôle sélectif dans la régulation de la force dépendante de la longueur. Cet effet était indépendant du calcium extracellulaire et diminuait après l'inhibition de l'expression de Piezo1. Cette réduction était absente dans le muscle mdx, démontrant une dépendance vis-à-vis d'un cytosquelette associé à la dystrophine intact. **Ces résultats identifient Piezo1 comme un régulateur jusqu'alors non reconnu des performances mécaniques du muscle, agissant indépendamment de la conduction ionique.** Ces résultats mettent en évidence une interface mécanobiologique entre Piezo1 et l'intégrité du cytosquelette, élargissant les concepts actuels de la mécanorégulation musculaire et soulignant Piezo1 comme une cible thérapeutique potentielle pour améliorer la fonction musculaire.

Cet article concerne [la Modulation du pool de MuSC par le GDF5 comme bénéfice thérapeutique potentiel pour la DMD](#). Afin d'améliorer la physiopathologie musculaire et la thérapie génique de la DMD, nous avons étudié le potentiel du facteur de différenciation de croissance 5 (GDF5) dans le modèle murin mdx de la DMD. **Il fut ainsi montré que la surexpression du GDF5 dans le muscle améliorait son histologie, réduisait l'inflammation, modulait la régénération et induisait l'apparition de nouvelles fibres (*de novo*).** Il est alors démontré que les cellules satellites musculaires (MuSC) sont ciblées par le GDF5, qui stimule leur prolifération, ralentit leur engagement myogénique, puis, en conséquence, leur fusion. Lorsqu'il est associé à une thérapie génique par microdystrophine médiée par un vecteur AAV, la stratégie thérapeutique de référence, le GDF5 augmente davantage la proportion de petites fibres positives à la microdystrophine par rapport à la thérapie génique seule. Ces résultats mettent en évidence le GDF5 comme un modulateur prometteur de la pathologie de la DMD et apportent la première preuve d'un effet additif de l'association d'une intervention fondée sur le GDF5 avec un traitement par AAV-microdystrophine.

Il est question dans cet article [des microdystrophines corrigent partiellement les déficits des cardiomyocytes dérivés d'iPSC atteints de dystrophie musculaire de Duchenne La cardiomyopathie dilatée](#) est la principale cause de décès chez les patients atteints de DMD. Des variantes plus petites de la dystrophine, appelées microdystrophines, compatibles avec un conditionnement dans des virus adéno-associés (AAV), se sont révélées efficaces pour améliorer la fonction des muscles squelettiques dans des modèles animaux. Cependant, le bénéfice fonctionnel de ces microdystrophines au niveau du cœur atteint de DMD reste incertain. Afin de déterminer l'efficacité de la thérapie génique par microdystrophine, Il est ainsi comparé trois variantes de microdystrophine dans des cardiomyocytes (CM) atteints de DMD, différenciés à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC). Il est alors utilisé trois lignées de DMD présentant des contextes génétiques différents et les avons comparées à des témoins exprimant une dystrophine de pleine longueur. Il fut également testé une variante de la dystrophine, la minidystrophine, plus grande que les microdystrophines. **Ces résultats montrent que les microdystrophines corrigent partiellement les phénotypes**

de la maladie ; toutefois, les résultats varient selon le contexte génétique. Un profilage transcriptionnel global a révélé que la thérapie génique modifiait les signatures moléculaires de la maladie dans les iPSC-CM atteints de DMD. La minidystrophine a significativement amélioré la viabilité cellulaire des CM atteints de DMD dans deux des trois lignées présentant des contextes génétiques différents. La minidystrophine a également réduit les événements arythmiques dans l'un des contextes génétiques. Ces résultats suggèrent que l'administration de variantes de dystrophine de plus grande taille pourrait être plus bénéfique pour retarder l'apparition des complications cardiaques.

Cet article porte sur [la Dystrophie musculaire avec déficit en dystrophine chez un Jack Russell Terrier présentant une grande délétion du gène DMD canin.](#) Un Jack Russell Terrier mâle âgé de 6 mois a été présenté pour un retard de croissance, une léthargie, une atrophie musculaire, une hypersalivation et une intolérance à l'effort. Des signes similaires ont été rapportés chez l'unique autre chiot mâle de la portée, décédé prématurément, tandis que toutes les femelles de la portée se sont développées normalement. Un examen d'électromyographie (EMG) a révélé une activité électrique anormale, notamment des décharges répétitives complexes et des potentiels de fibrillation. Des coupes congelées de muscles squelettiques ont montré une myopathie dégénérative et régénérative avec des dépôts calcifiés, compatible avec une forme de dystrophie musculaire. L'analyse immunohistochimique a mis en évidence une absence de dystrophine, associée à une surexpression de l'utrophine et à une diminution secondaire des protéines associées à la dystrophine, ce qui est compatible avec une dystrophie musculaire avec déficit en dystrophine. Le séquençage du génome entier a révélé un variant structural complexe comprenant une délétion d'environ 25,5 kb englobant les exons 8 et 9 du gène DMD, absente de plus de 1 750 génomes témoins non apparentés. **Ce variant avec perte de fonction est très probablement responsable de la présentation clinique.** Des analyses PCR ultérieures ont révélé la présence de l'allèle de type sauvage chez les deux parents ainsi que chez une femelle de la portée non atteinte. L'amplification de l'allèle mutant n'a pas pu être obtenue. L'allèle mutant a probablement été transmis par la mère au cas index ainsi qu'au chiot mâle de la portée présumé atteint. Il reste toutefois à déterminer si cet allèle mutant a été transmis au cours de plusieurs générations dans la lignée maternelle ou s'il est apparu à la suite d'une mutation de novo dans la lignée germinale de la mère. En conclusion, Il est ici décrit une délétion partielle du gène DMD chez un Jack Russell Terrier présentant un phénotype de dystrophie musculaire de type Duchenne dû à une dystrophine non fonctionnelle.

Cet article concerne [une Évaluation de la réactivité des anticorps aux produits de la dystrophine : Dp40 existe-t-elle vraiment ?](#) Le promoteur de l'intron 62 produit Dp71 et la putative isoforme plus courte Dp40, mais la spécificité des anticorps et l'existence de la protéine Dp40 restent controversées. Nous avons ici évalué systématiquement la réactivité des anticorps anti-dystrophine couramment utilisés envers les isoformes Dp71 et Dp40. Les anticorps DMD d'Abcam et DYS2 de Novocastra/Leica étaient spécifiques de Dp71d, tandis que les anticorps DMD de Proteintech, 7A10 et l'anticorps Dp71/40 N-terminal reconnaissaient à la fois les isoformes Dp71d et Dp71f. **Fait important, la Dp40 ectopique n'a été détectée qu'avec l'anticorps Dp71/40 N-terminal, et les signaux précédemment attribués à Dp40 représentent probablement des fragments protéolytiques de Dp71.** L'analyse des séquences indique en outre que le transcrit Dp40 ne semble pas contenir de signal fonctionnel de polyadénylation dans sa séquence dérivée de l'intron 70 et conserve au contraire les séquences exon-intron en aval, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un transcrit atypique. Ces résultats définissent la spécificité des anticorps et soulèvent des questions quant

à l'existence de la protéine Dp40, fournissant un cadre pour de futures études sur Dp71 et Dp40.

Cette étude rapporte [de nouvelles données sur l'importance du moment : la thérapie par saut d'exon est plus efficace lorsqu'elle est initiée précocement dans un modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Le saut d'exon est une approche thérapeutique de premier plan pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), dans laquelle la modulation de l'épissage du pré-ARNm est utilisée pour rétablir le cadre de lecture de la traduction de la dystrophine. Quatre médicaments permettant le saut d'exon ont reçu une autorisation accélérée de la FDA, malgré une efficacité clinique limitée. Afin d'étudier l'influence du moment du traitement sur les résultats du saut d'exon, des souris mdx déficientes en dystrophine ont reçu des injections de conjugués de phosphorodiamidate morpholino oligonucleotide (PPMO) couplés à des peptides, visant le saut de l'exon, à partir du stade adulte (12 semaines) ou âgé (75 semaines), suivies d'analyses biochimiques et transcriptomiques des muscles tibiaux antérieurs. Le taux moyen de saut de l'exon 23 de Dmd était de 79 % chez les souris adultes et de 44 % chez les souris mdx âgées traitées par PPMO, tandis que la restauration de la protéine dystrophine atteignait respectivement 35 % et 8 %.

Des améliorations histopathologiques n'ont été observées que chez les souris adultes traitées. Le traitement par PPMO chez les souris mdx adultes a induit une large modification transcriptomique en direction d'un profil de type sauvage, tandis que le traitement chez les souris âgées n'a entraîné que des changements négligeables de l'expression génique, indiquant qu'une intervention tardive ne parvient pas à inverser les pathologies associées à la maladie malgré une restauration de la dystrophine à faible niveau. L'augmentation de l'expression du microARN miR-31-5p, qui réprime la dystrophine et était davantage augmentée dans le muscle mdx âgé, fournit une explication mécanistique potentielle. En conclusion, le saut d'exon médié par les PPMO est nettement plus efficace lorsqu'il est initié dans un muscle dystrophique adulte plutôt que âgé, ce qui plaide en faveur d'une intervention thérapeutique précoce chez les personnes atteintes de DMD.

Cette étude concerne [la Prévalence et facteurs de risque de fragilité osseuse dans la dystrophie musculaire de Duchenne : revue systématique et méta-analyse.](#) Au total, 43 études portant sur 4 940 patients ont été examinées. La prévalence d'une faible DMO variait de 0,16 à 0,93, avec une prévalence globale de 0,62 (IC à 95 %, 0,45-0,79). La prévalence des fractures variait de 0,07 à 0,87, avec une estimation combinée de 0,38 (IC à 95 %, 0,32-0,43). L'Amérique du Nord présentait la prévalence des fractures la plus élevée, à 0,47 (IC à 95 %, 0,39-0,56), suivie de l'Océanie à 0,47 (IC à 95 %, 0,40-0,54), de l'Europe à 0,30 (IC à 95 %, 0,24-0,37), et de l'Asie, qui présentait la plus faible, à 0,17 (IC à 95 %, 0,07-0,27). La prévalence des fractures était plus élevée chez les patients traités par glucocorticoïdes (GC) (0,39 contre 0,23 chez les patients ne recevant pas de GC) et augmentait avec la durée du traitement par GC : elle était de 0,23 (IC à 95 %, 0,11-0,35) pour 3 ans, de 0,33 (IC à 95 %, 0,24-0,43) pour 3 à 6 ans, et de 0,59 (IC à 95 %, 0,42-0,75) pour ≥ 6 ans d'exposition aux GC. La fragilité osseuse dans la DMD est due à des facteurs de risque multifactoriels, dont les facteurs contributifs vont au-delà de l'utilisation des GC et de la perte de la marche et comprennent également un âge plus avancé, une carence en vitamine D, une accumulation de masse grasse et des déséquilibres hormonaux.

Conclusion : La faible DMO et les fractures sont très fréquentes à l'échelle mondiale dans la DMD, la fragilité osseuse étant liée à des mécanismes multifactoriels. Ces résultats pourraient contribuer à la conception d'essais cliniques portant sur des traitements visant à protéger les os et de stratégies destinées à améliorer la solidité osseuse dans cette population.

Cet article porte sur [une analyse de l'association entre le polymorphisme du gène de la dystrophine et la fente labiale non syndromique avec ou sans fente palatine](#). La comparaison avec les témoins a montré que les patients atteints de NSCL/P présentaient trois SNP (rs5971698, rs5928208 et rs5972815) significativement associés à la NSCL/P ou à ses sous-phénotypes. L'analyse de l'association allélique a révélé que rs5971698 était associé à la NSCL/P, à la fente labiale unilatérale avec ou sans fente palatine (UCL/P), à la fente labiale gauche avec ou sans fente palatine (LCL/P), à la fente labiale unilatérale avec fente palatine (UCLP), à la fente labiale gauche avec fente palatine (LCLP), à la fente labiale unilatérale (UCL) et à la fente labiale gauche seule (LCL) ($P < 0,05$) ; rs5928208 était associé à la fente labiale et palatine non syndromique (NSCLP), à la fente labiale bilatérale avec ou sans fente palatine (BCL/P), à la LCL/P, à la fente labiale bilatérale avec fente palatine (BCLP) et à la LCL ($P < 0,05$) ; et rs5972815 était associé à l'UCLP, à l'UCL et à la fente labiale droite seule (RCL) ($P < 0,05$), avec une asymétrie de latéralité significative. L'analyse des génotypes a confirmé ces associations. Les prédictions fonctionnelles ont suggéré que les différents allèles de rs5928208 et rs5972815 pourraient influencer l'affinité de liaison des facteurs de transcription. **Conclusions : Cette étude a identifié des associations entre des SNP du gène DMD et la NSCL/P dans une population de Chinois Han de l'ouest de la Chine, apportant de nouvelles données en faveur de l'existence de loci de susceptibilité génétique distincts parmi les sous-types de NSCL/P.**

Cette analyse présente [la détection de l'hème oxygénase-1 induite par le cannabidiol contribue à moduler le phénotype des fibroblastes cardiaques dérivés de hiPSC de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). Il a été précédemment observé que la perte de dystrophine dans les fibroblastes cardiaques dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC-cFib) dérégulait le réseau d'actine et induisait un remodelage métabolique associé à un phénotype myofibroblastique exacerbé. Le système de signalisation endocannabinoïde (ECS) joue un rôle important dans les états inflammatoires et fibrosants chroniques et est dérégulé dans le muscle squelettique des patients atteints de DMD. **Ici, il est ainsi étudié les effets du cannabidiol (CBD) sur les hiPSC-cFib de témoins sains et de patients atteints de DMD.** Le CBD n'a pas réussi à modifier les réponses métaboliques des hiPSC-cFib DMD, tandis qu'il favorisait significativement la glycolyse et la prolifération cellulaire dans les hiPSC-cFib témoins. Malgré ces réponses métaboliques distinctes, le CBD a significativement atténué l'activation myofibroblastique induite par le TGF- β dans les hiPSC-cFib DMD et témoins en diminuant les taux d' α -actine des muscles lisses et de collagène de type I, ce qui suggère un mécanisme indépendant du métabolisme. En outre, le CBD a exercé de puissants effets antioxydants sur les hiPSC-cFib DMD et témoins, réduisant fortement les taux intracellulaires d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), augmentant les taux de GSH et induisant fortement l'expression de l'hème oxygénase-1 (HO-1) de manière dépendante du temps et de la dose, ce qui ne pouvait être reproduit par les agonistes des CB1R ou CB2R et était bloqué par leurs antagonistes. L'inhibition pharmacologique de HO-1 a atténué la capacité du CBD à supprimer l'activation induite par le TGF- β des hiPSC-cFib DMD et témoins, démontrant que HO-1 est un médiateur clé de l'action antifibrosante du CBD. Dans l'ensemble, ces résultats ont montré une stimulation du métabolisme glycolytique par le CBD, une régulation qui est perdue dans les hiPSC-cFib DMD. Nous avons mis en évidence une voie dépendante de HO-1 jusqu'alors non reconnue, par laquelle le CBD atténue l'activation profibrosante dans les hiPSC-cFib humains DMD et témoins, soulignant son potentiel en tant qu'approche thérapeutique pour limiter la fibrose cardiaque dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Cette étude porte sur [la Génération et la caractérisation de trois lignées de cellules souches pluripotentes humaines induites provenant de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie récessive liée au chromosome X rare, causée par des mutations du gène DMD, entraînant l'absence de dystrophine fonctionnelle. **La perte de dystrophine perturbe le complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC), entraînant une dégénérescence progressive des muscles squelettiques et cardiaques.** Cliniquement, la DMD se caractérise par une faiblesse musculaire proximale, une insuffisance respiratoire et une cardiomyopathie dilatée. Il est ainsi rapporté ici la génération de trois lignées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) reprogrammées à partir de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) de patients atteints de DMD. Ces lignées d'iPSC dérivées de patients constituent un modèle cellulaire humain pertinent pour étudier les phénotypes associés à la maladie et évaluer des stratégies thérapeutiques potentielles.

Cet article concerne [la Lipine1 capable de restaurer la localisation sarcolemmale de la nNOS et améliore la résistance à la fatigue dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'identification des régulateurs en amont qui restaurent la localisation et la fonction de la nNOS pourrait fournir des stratégies thérapeutiques visant à améliorer les performances musculaires dans le muscle dystrophique. Dans cette étude, Il est ainsi étudié le rôle de la lipine1 dans la régulation de l'expression de la nNOS, de sa localisation sarcolemmale et de l'activité de la NOS dans le muscle squelettique. La déficience en lipine1 a significativement réduit l'expression de la nNOS et l'activité enzymatique totale de la NOS, tandis que la surexpression de la lipine1 a augmenté ces paramètres. **Les souris présentant une inactivation de la lipine1 spécifique du muscle squelettique (lipin1Myf5cKO) ont présenté une fatigue musculaire accrue, compatible avec une altération de la fonction musculaire dépendante de la nNOS.** En revanche, la restauration transgénique de la lipine1 dans le muscle dystrophique (mdx:lipin1Tg/0) a restauré l'expression et la localisation sarcolemmale de la nNOS et amélioré la résistance à la fatigue. Ces résultats suggèrent que la lipine1 favorise la localisation sarcolemmale de la nNOS, potentiellement par la stabilisation de complexes protéiques associés à la membrane, et augmente l'expression de la nNOS par l'intermédiaire d'un axe de signalisation lipine1/DAG/PKD/CREB. Dans l'ensemble, ces résultats identifient la lipine1 comme un régulateur important de l'expression et de la localisation de la nNOS dans le muscle squelettique et soutiennent la restauration de la lipine1 comme stratégie thérapeutique potentielle pour la DMD.

Cette analyse concerne la [pathologie astrocytaire à 4R-tau entraîne une mauvaise localisation de l'aquaporine-4 \(AQP4\), un dysfonctionnement du système glymphatique et une dérégulation des neurotransmetteurs chez la souris](#). La pathologie astrocytaire à 4R-tau est une caractéristique pathologique majeure de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et d'autres tauopathies, mais sa contribution au dysfonctionnement du système glymphatique reste incertaine. **Il est ainsi montré ici que la surexpression spécifique aux astrocytes de 4R-tau chez la souris entraîne une mauvaise localisation de l'aquaporine-4 (AQP4), altère le flux glymphatique et conduit à une dérégulation des neurotransmetteurs ainsi qu'à des déficits comportementaux de type parkinsonien.** Ces résultats établissent un lien direct entre la pathologie astrocytaire à tau, l'altération du système glymphatique et le déclin neurologique fonctionnel, soulignant le système glymphatique comme une cible thérapeutique

potentielle pour les tauopathies caractérisées par une pathologie astrocytaire à 4R-tau, notamment la PSP.

Avec cette étude on obtient [de nouvelles informations sur la délétion de la \$\beta/\gamma\$ -actine cytoplasmique dans le cœur de souris protège contre la maladie en renforçant la stabilité du sarcolemme.](#) Les filaments fins sarcomériques, constitués principalement d' α -actine cardiaque (α CA), génèrent la force contractile, tandis qu'un réseau cytoplasmique subsarcolemmal distinct, constitué de β -actine (gène Actb) et de γ -actine (gène Actg1), se trouve sous le sarcolemme et reste relativement peu étudié dans le cœur mature. Il est ainsi émis l'hypothèse que ce réseau d'actine cytoplasmique est nécessaire à l'intégrité de la membrane sarcolemmale, à la transduction des signaux et à la mécanodétection dans le cardiomyocyte adulte, et Il fut alors généré des souris présentant une double délétion spécifique des gènes Actb et Actg1 dans les cardiomyocytes, en utilisant des allèles Actb fl/fl et Actg1 fl/fl ciblés par loxP (fl) combinés à un transgène de Cre-recombinase dirigé par le promoteur α MHC (Myh6), afin de tester directement cette hypothèse. La délétion de la β -actine et de la γ -actine cytoplasmiques dans les cardiomyocytes (souris Actb/g1 fl/fl-Myh6-Cre) a induit une augmentation compensatoire d'une réponse au stress de type interféron- γ , avec une augmentation compensatoire des protéines d' α -actine squelettique (α SKA) et d' α -actine du muscle lisse (α SMA) dans les cardiomyocytes adultes, sans modifier la structure ou la fonction cardiaque basales. Pour déterminer si la perte de β -actine et de γ -actine dans le cœur de souris affecte la stabilité du sarcolemme, Il est croisé les souris Actb/g1 fl/fl-Myh6-Cre avec le fond génétique mdx déficient en dystrophine, caractérisé par un sarcolemme fragile. De manière inattendue, les cœurs des souris Actb/g1 fl/fl-Myh6- Cre ; mdx présentaient une plus grande stabilité membranaire que les cœurs mdx seuls avec Actb / Actg1 intacts. **Il fut également observé que les souris Actb/g1 fl/fl-Myh6-Cre soumises à une surcharge de pression chronique par constriction de l'aorte transverse (TAC) étaient protégées et développaient moins d'hypertrophie cardiaque, présentaient une meilleure préservation de la fonction systolique et une survie améliorée.** Dans l'ensemble, ces données indiquent que l'induction du réseau de β -actine/ γ -actine cytoplasmiques dans le cœur lors d'une stimulation pathologique est délétère et affaiblit le sarcolemme, et 2 mécanismes en aval sont envisagés comme pouvant médier cet effet.

Cet article relate [la transduction par AAV et par lentivirus dans les cardiomyocytes atteints de dystrophie musculaire de Duchenne active les réponses au stress cellulaire.](#) Les symptômes comprennent la perte de la capacité à marcher, des problèmes respiratoires et des complications cardiaques, l'insuffisance cardiaque étant la principale cause de décès. La dystrophine transmet la force du cytosquelette d'actine à la matrice extracellulaire afin de protéger les cellules lors de la contraction musculaire. La restauration de l'expression de la dystrophine par transfert de gènes est prometteuse pour s'attaquer à la cause fondamentale de la maladie. Il est ainsi comparé les modifications des profils transcriptionnels après un transfert de gènes par virus adéno-associé ou par lentivirus afin de déterminer si le traitement viral à lui seul affecte l'homéostasie cellulaire. **Il est alors introduit GFP dans des cardiomyocytes différenciés à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) porteuses de mutations de DMD.** Le profilage transcriptionnel global a révélé une diminution de l'expression des gènes métaboliques après transduction lentivirale par rapport aux témoins non traités. Dans les cardiomyocytes dérivés d'iPSC DMD traités par AAV et par

lentivirus, Il fut observé une activation de la réponse aux dommages de l'ADN médiée par p53 ainsi qu'une diminution de l'expression des gènes du cycle cellulaire, suggérant un arrêt du point de contrôle G2/M induit par le stress après l'administration virale. Ces résultats démontrent que la thérapie génique médiée par des vecteurs viraux active les voies de réponse au stress cellulaire. Des interventions visant à atténuer ces réponses au stress pourraient être nécessaires pour assurer un transfert de gènes sûr et efficace dans les cellules malades.

Cette publication donne [une nouvelle Présentation clinique, diagnostic, traitement et évolution de l'atteinte cardiaque dans la dystrophie musculaire de Becker \(DMB\)](#). Cette revue vise à résumer et à discuter les avancées récentes et les perspectives futures concernant la présentation clinique, le diagnostic, le traitement et l'évolution de l'atteinte cardiaque dans la DMB. Les données ont été recueillies en recherchant les articles pertinents dans les bases de données PubMed et Google Scholar. L'atteinte cardiaque dans la DMB se caractérise par une fibrose myocardique, peut être infraclinique ou clinique, et se manifeste par une dysfonction systolique ventriculaire gauche ou droite avec/sans insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique, une dysfonction diastolique avec fonction systolique préservée/diminuée, des troubles de la conduction et des arythmies supraventriculaires/ventriculaires, la formation de thrombus, une hypertension artérielle, une hypertension pulmonaire, une hypertrabéculation ventriculaire gauche, une maladie coronarienne et des anomalies valvulaires. L'atteinte cardiaque dans la DMB doit être détectée et traitée à un stade précoce, car elle progresse au fil du temps et a un impact significatif sur l'évolution de la maladie. Les méthodes de traitement établies comprennent les traitements non invasifs par petites molécules et les traitements invasifs par cathéter (implantation de stents, ablation endocardique et épicardique), les traitements par dispositifs (stimulateur cardiaque, défibrillateur automatique implantable, thérapie de resynchronisation cardiaque, assistance ventriculaire gauche) et la chirurgie cardiaque. L'atteinte cardiaque dans la DMB survient chez environ deux tiers des patients, est infraclinique aux premiers stades mais devient symptomatique à mesure que la maladie cardiaque progresse, nécessite un diagnostic précoce et peut être traitée par des thérapies non invasives et invasives, le pronostic s'améliorant grâce à une détection précoce et à un traitement adéquat.

Selon cette étude il semble exister [des nanoparticules de chitosane chargées en sauchinone qui sont susceptible de supprimer simultanément l'inflammation induite par NF- \$\kappa\$ B, et activer l'axe Nrf2/HO-1 et de plus restaurer l'utrophine sarcolemmale dans un modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est due à la perte de dystrophine, à une inflammation chronique dépendante de NF- κ B, à une altération de la signalisation antioxydante de Nrf2 et à une instabilité du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC). **La sauchinone possède une double activité inhibitrice de NF- κ B et activatrice de Nrf2, mais sa biodisponibilité orale est faible (<8%).** Il est ainsi préparé des nanoparticules de chitosane encapsulant la sauchinone (SCE-NPs) par gélification ionique et évalué leurs propriétés colloïdales, leur libération sensible au pH, leur activité à l'interface biologique et leur efficacité chez des souris mdx. Les SCE-NPs mesuraient 159 ± 12 nm avec un PDI de 0.178 ± 0.02 , un potentiel zêta de $+28.4 \pm 1.8$ mV, une efficacité d'encapsulation de $84.7 \pm 2.1\%$ et une charge médicamenteuse de $10.1 \pm 0.4\%$. La formulation a libéré > 80% de sauchinone à pH 5.5 en 24 h, mais $\approx 45\%$ à pH 7.4 sur 72 h. Des souris mdx mâles âgées de six semaines (n = 10/groupe) ont reçu un traitement oral un jour sur deux pendant 12 semaines. Les SCE-NPs à forte dose (30 mg/kg) ont amélioré la force de préhension (+34%; p < 0.001) et l'endurance sur tapis roulant (2.4 fois), réduit la fibrose du quadriceps (-52%; Cohen's d = 2.41), supprimé NF- κ B p65 nucléaire (-68%) et augmenté Nrf2 nucléaire (+3.1

fois), HO-1 (+2.8 fois) et NQO1 (+3.2 fois). L'utrophine sarcolemmale a augmenté de 3.2 fois avec une restauration partielle du DAPC, les macrophages sont passés d'un profil à dominante M1 (67.3%) à un profil enrichi en M2 (46.8%), et le séquençage de l'ARN a identifié 1847 gènes exprimés différemment. Les paramètres préliminaires de sécurité (ALT sérique, AST, BUN, créatinine) sont restés dans les plages de référence, bien que le bilan de sécurité ait été limité. Les SCE-NPs constituent un candidat de nanoformulation indépendant de la mutation pour une modulation multi-axes de la DMD, bien que des études pharmacocinétiques, de biodistribution et mécanistiques soient nécessaires pour la transposition clinique.

Cette étude révèle [les Profils neuropsychologiques et émotionnels-comportementaux dans la dystrophie musculaire de Duchenne pédiatrique : une étude clinique monocentrique.](#) Dans la cohorte, les résultats liés au trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) étaient principalement de type inattentif, avec 3/20 enfants (15,0%) obtenant un score situé dans la plage clinique sur au moins une sous-échelle d'inattention. Pour les mesures évaluant les caractéristiques liées aux troubles du spectre de l'autisme (TSA), des scores supérieurs au seuil normatif ont été observés chez 7/20 enfants (35,0%), tandis que seulement 2/20 (10,0%) obtenaient un score situé dans la plage clinique. Les problèmes d'intériorisation représentaient les principales difficultés émotionnelles-comportementales (EB), et la dysrégulation émotionnelle (DE) est apparue comme un domaine de vulnérabilité plausible dans la cohorte. Parmi les 11 des 21 enfants disposant de données sur le quotient intellectuel total (QIT), cinq (45,5%) avaient un QIT inférieur à 85. Parmi eux, quatre sur cinq (80,0%) présentaient le profil d'expression prédit des isoformes de dystrophine cérébrale Dp140-/Dp71+, tandis qu'un sur cinq (20,0%) présentait le profil Dp140+/Dp71+. **Conclusions : Les enfants atteints de DMD présentaient des caractéristiques neuropsychiatriques et cognitives hétérogènes dans la batterie de dépistage utilisée.** Ces résultats préliminaires, s'ils sont confirmés dans des cohortes plus importantes, soutiennent l'intérêt potentiel d'une évaluation de dépistage neuropsychiatrique plus large afin d'optimiser les parcours de soins.

Avec cette étude [il est question du givinostat qui améliore l'efficacité des oligonucléotides antisens dans le modèle mdx52 de la dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Malgré les progrès réalisés dans le saut d'exon médié par les oligonucléotides antisens (ASO), l'efficacité thérapeutique reste limitée par une disponibilité sous-optimale des transcrits et des obstacles à la délivrance. Il est ainsi étudié si les inhibiteurs des histones désacétylases (HDACi), en particulier le givinostat, pouvaient améliorer l'efficacité d'un ASO ciblant l'exon 51 dans le modèle murin mdx52, cliniquement pertinent. Pour la première fois, nous avons identifié un déséquilibre prononcé du transcrit DMD de 5'-3' associé à la délétion de l'exon 52, contrastant avec le modèle mdx classique et susceptible de compromettre l'efficacité des ASO. **Dans des myoblastes humains DMD porteurs d'une délétion de l'exon 52, le givinostat a significativement amélioré le saut d'exon et la restauration de la dystrophine.** In vivo, le co-traitement par givinostat et ASO a entraîné une augmentation modeste mais significative des niveaux de dystrophine par rapport à l'ASO seul (1,3 fois), ainsi qu'une réduction de la fibrose musculaire, une amélioration de la morphologie des fibres et une meilleure organisation de la matrice extracellulaire. Fait notable, les souris traitées ont présenté une amélioration de la fonction musculaire, comme en témoigne une réduction significative de la perte de force après des contractions excentriques, un résultat cliniquement pertinent. Bien que les mécanismes moléculaires précis sous-jacents à ces effets restent à élucider, ces résultats soutiennent le potentiel thérapeutique de l'association du givinostat avec des ASO pour améliorer la restauration de la dystrophine et la préservation musculaire dans la DMD.

