

Hjernedystrofins rolle
i muskeldystrofi;
**Implikationer for klinisk behandling
og translationel forskning**

NOVEMBER 2019

HJERNEDYSTROFINS ROLLE I MUSKELDYSTROFI

- **Sted** Hoofddorp, The Netherlands
- **Titel** 249th ENMC workshop on The role of brain dystrophin in muscular dystrophy: implications for clinical care and translational research
- **Dato** 29 November - 1 December 2019
- **Arrangører** Dr. J. Hendriksen (Holland), Dr. M. Thangarajh (USA), Dr. H.E. Kan (Holland) og Prof F. Muntoni (UK)
- **Oversættelser af denne rapport af** Prof J. Vissing
- **Deltagere** Dr. Y. Aoki (Japan); Dr. P. Collin (Holland); Dr. M. Colvin (USA); Dr N Doorenweerd (Holland), Prof A. Ferlini (Italien), Dr A. Goyenvallé (Frankrig), Dr J. Hendriksen (Holland), Dr J. Hoskin (UK), Dr H.E. Kan (Holland), F. Lamy (Frankrig), Dr. K. Maresh (UK), prof. F. Muntoni (UK), Dr. E.H. Niks (Holland), prof U Schara (Tyskland), prof D. Skuse (UK), prof V. Straub (UK), prof. S. Takeda (Japan), dr. M. Thangarajh (USA), Dr. N. Truba (USA), prof. S. Tyagarajan (Schweiz), dr. C. Vaillend (Frankrig), Dr. M. Van Putten (Holland), prof. J. Vissing (Danmark), Dr. E. Vroom (Holland).

Thanks to the European NeuroMuscular Centre, last November a workshop on the role of brain dystrophin in muscular dystrophy; Implications for clinical care and translational research took place. The ENMC kindly gave us permission to publish the lay report of this meeting on the WDAD website. The workshop report of the 249th ENMC workshop on brain dystrophin is now online as [journal pre-proof](https://www.enmc.org/download/the-role-of-brain-dystrophin-in-muscular-dystrophy-implications-for-clinical-care-and-translational-research/). The DOI of the article is: 10.1016/j.nmd.2020.08.357.

This lay report is currently translated into several languages including German, French, Italian, Danish and Dutch. We generously thank the ENMC for hosting this workshop and the translators of the report: Prof U Schara, Dr C. Vaillend, Prof. A. Ferlini, Prof J. Vissing, Dr M. van Putten and Dr N. Doorenweerd for their general contribution to making information more accessible to the global muscular dystrophy community.



Den 249. ENMC-workshop blev afholdt den 29. november til den 1. december 2019 og samlede 24 repræsentanter for patienter og eksperter i neuromuskulære, neuropsykologiske og psykiatriske sygdomme kommende fra Europa, USA og Japan. Emnet for denne workshop var hjerneinvolvering i Duchenne og Becker muskeldystrofier (henholdsvis DMD og BMD).

Det molekylære grundlag for inddragelse af hjernen i patienter med DMD og BMD, bliver i stigende grad udforsket. Det er nu anerkendt, at kognitive, adfærdsmæssige og psykiatriske symptomer kan påvirke op til ca. 50% af individer med DMD, og nyere beviser tyder også på en høj forekomst af hjerneinvolvering hos patienter med BMD. Denne konstatering relateres til manglen på flere isoformer

af dystrofin under hjernens udvikling. Hjernens påvirkning ved DMD og BMD har vigtig klinisk betydning for de berørte individers almindelige hverdag. Hjernens involvering erkendes ofte ikke hos patienter med DMD og BMD. Desuden adresseres hjernens påvirkning ikke af de genetiske terapier, der er under udvikling for DMD og BMD, da disse behandlingsmetoder stiler mod at forbedre muskelfunktionen alene.

EKSPERIMENTELLE, PRÆKLINISKE OG KLINISKE ASPEKTER DISKUTERET

Med hensyn til de eksperimentelle og prækliniske aspekter blev følgende diskuteret:

- Den genetiske regulering af de forskellige dystrofin-isoformers udtryk i hjernen og deres distribution i forskellige hjerneområder under henvisning til ligheder og forskelle mellem menneske- og musemodeller;
- Hvilke proteiner der interagerer med de forskellige dystrofin-isoformer i forskellige områder af hjernen
- Hvordan korrelerer forskellige adfærdsmæssige og strukturelle forhold i flere musemodeller

med mutationer, der på forskellig måde forstyrrer de varierende dystrofin-isoformer, og hvordan ændres dette over tid

- Hvordan forskellige genetiske terapier kan genskabe forskellige dystrofin-isoformer efter fødslen.

Med hensyn til de kliniske emner diskuterede vi:

- Hvad er forekomsten og sværhedsgraden af hjernesymptomer i DMD / BMD;
- HVad kan hjernescanning fortælle os om hjernesygdom ved dystrofin-mangel (både hos DMD og BMD-patienter));

- Hvordan kan den menneskelige fænotype lære os til bedre at kunne udforske mdx-musemodeller, der er mangler forskellige dystrofin-isoformer, og omvendt hvordan kan forskning i musemodellerne øge vores forståelse af sygdommene hos mennesket;
- Hvad er de anbefalede standarder for pleje og vurdering af hjernesymptomer hos patienter med DMD og BMD;
- Hvilke medicinske behandlingsmuligheder er der for at behandle neuropsykiatriske sygdomme hos DMD/ BMD-patienter?

Repræsentanterne fra patientorganisationerne udtrykte hvor almindelige og betydningsfulde de kognitive symptomer er hos patienter med DMD/BMD, og fremhævede den ekstra byrde for familierne, som disse symptomer medfører. For ofte koncentrerer neuromuskulære specialister sig om muskel- og hjertekomplikationer, med lidt opmærksomhed på den tidlige diagnose og intervention for hjernesymptomer. Det er opmuntrende, at i det mindste nogle af de adfærdsmæssige aspekter ved DMD kan forbedres ved farmakologisk indgriben, men disse terapier anvendes ikke systematisk; og meget mere forskning for at undersø-

ge de underliggende mekanismer for disse sygdomstræk er påkrævet for at finde mere specifikke indgreb. Deltagerne blev enige om at samarbejde yderligere vedrørende patientregistre, eksperimentelle modeller og kliniske studier om disse emner og specifikke arbejdsgrupper blev dannet for at adressere specifikke områder. Dette samarbejde vil også blive faciliteret af det nyligt tildelte EU-H2020-tilskud til adressering af hjerneinddragelse i Dystrophinopathies (BIND), som begynder i januar 2020. En fuld rapport fra konferencen er i øjeblikket under forberedelse og vil blive offentliggjort i Neuro-muscular Disorders.

CONTACT

MANAGING DIRECTOR

Dr. A. Breukel
ENMC

+31 35 54 80 482 / +31 631901121
breukel@enmc.org

OPERATIONAL MANAGER

A. Zittersteijn
ENMC

+31 35 54 80 481 / +31 651838224
enmc@enmc.org

The European Neuromuscular Centre (ENMC) was founded in 1992 by a group of European patient associations that dedicated itself to bring leading researchers and clinicians from all over the world together. To achieve this goal, ENMC applies a concept unique in the scientific world, which consists of organising and financing workshops on application basis. Topics of the workshops vary from outcome measures, clinical trial readiness and preclinical studies, to diagnosis and care for all neuromuscular diseases.