

Rolle von Dystrophin im ZNS bei
Muskeldystrophie Duchenne;
**Auswirkungen auf die klinische Versorgung
und die translationale Forschung**

NOVEMBER 2019

ROLLE VON DYSTROPHIN IM ZNS BEI MUSKELDYSTROPHIE

- **Standort** Hoofddorp, Niederlande
- **Titel** 249. ENMC-Workshop zur Rolle von Dystrophin im ZNS bei Muskeldystrophie Duchenne: Auswirkungen auf die klinische Versorgung und die translationale Forschung
- **Datum** 29. Nov - 1. Dezember 2019
- **Organisatoren** Dr. J. Hendriksen (Niederlande), Dr. M. Thangarajh (USA), Dr. H.E. Kan (Niederlande) und Prof. F. Muntoni (UK)
- **Übersetzung Deutsch:** Prof. U. Schara
- **Teilnehmer** Dr. Y. Aoki (Japan), Dr. P. Collin (NL), Dr. M. Colvin (USA), Dr. N. Doorenweerd (NL), Prof. A. Ferlini (Italien), Dr. A. Goyenvallé (Frankreich), Dr. J. Hendriksen (NL), Dr. J. Hoskin (UK), Dr. H.E. Kan (NL), F. Lamy (Frankreich), Dr. K. Maresh (Großbritannien), Prof. F. Muntoni (Großbritannien), Dr. E.H. Niks (Niederlande), Prof. U. Schara (Deutschland), Prof. D. Skuse (Großbritannien), Prof. V. Straub (Großbritannien), Prof. S. Takeda (Japan), Dr. M. Thangarajh (USA), Dr. N. Truba (USA), Prof. S. Tyagarajan (Schweiz), Dr. C. Vaillend (Frankreich), Dr. M. van Putten (NL), Prof. J. Vissing (Dänemark), Dr. E. Vroom (Niederlande)

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](#). 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.



Der 249. ENMC-Workshop fand vom 29. November bis 1. Dezember 2019 statt und brachte 24 Vertreter von Patienten, Neuromuskulären-, Neuropsychologie- und PsychiatrieExpertinnen und Experten aus Europa, den USA und Japan zusammen. Das Thema dieses Workshops waren die Komorbiditäten des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Duchenne- und Becker-Muskeldystrophien (DMD bzw. BMD).

Die molekulare Grundlage für die Beteiligung des Gehirns bei Patienten mit DMD und BMD wird zunehmend aufgedeckt. Wir wissen jetzt, dass kognitive, verhaltensbedingte und psychiatrische Symptome bis zu 50% der Personen mit DMD betreffen können, und neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit BMD eine hohe Prävalenz von ZNS-Komorbiditäten besteht. Dieser Befund steht im Zusammenhang mit dem Mangel an mehreren Dystrophin-Varianten, auch Isoformen genannt, während der Entwicklung des Gehirns an verschiedenen Stellen. Diese Symptome des Zentralnervensystems

haben wichtige klinische Auswirkungen auf die Betroffenen, ihre Teilhabe und Lebensqualität. Noch wichtiger ist, dass diese ZNS-Symptome im klinischen Umfeld häufig nicht richtig erkannt und behandelt werden. Darüber hinaus werden sie von den in der Entwicklung befindlichen Gentherapien nicht angesprochen, da diese Behandlungsansätze hauptsächlich auf die Verbesserung der Skelett- und Herzmuskelfunktion abzielen und nicht auf das Gehirn der Patienten. Die Themen des dreitägigen Workshops umfassten experimentelle und klinische Aspekte, die für das Dystrophin im Gehirn relevant sind.

EXPERIMENTELLEN, PRÄKLINISCHEN UND KLINISCHEN ASPEKTE DISKUTIERT

Experimentellen und präklinischen Aspekte diskutierten wir:

- Die genetische Regulation der verschiedenen Formen von Dystrophin im Gehirn und ihre Verteilung in verschiedenen Gehirnregionen, wobei auf Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen dem menschlichen Modell und dem Mausmodell hingewiesen wird;
- Welche die Proteine sind, die mit den verschiedenen Formen von Dystrophin in verschiedenen Bereichen des Gehirns interagieren;
- Welche Verhaltens- und Strukturkorrelationen bestehen in verschiedenen Mausmodellen mit genetischen Veränderungen, die die verschiedenen Formen

von Dystrophin im Gehirn auf unterschiedliche Weise stören, und wie sich dies im Laufe der Zeit ändert;

Die Wirkung der Wiederherstellung verschiedener Formen von Dystrophin nach der Geburt unter Verwendung verschiedener Gentherapien.

Klinischen Themen diskutierten wir:

- Wie häufig und wie schwer sind gehirnbedingte Symptome bei DMD/BMD?
- Was kann die Bildgebung des Gehirns über die Merkmale des Dystrophin-Mangels aussagen (sowohl bei DMD- als auch bei BMD-Patienten)?

- Was können uns die menschlichen Symptome lehren, um die eingehendere Beurteilung der mdx-Mausmodelle, denen die verschiedenen Formen von Dystrophin fehlen, zu lenken, und umgekehrt, welche Merkmale aus den Studien an Mäusen hervorgehen, die bei Patienten weiter untersucht werden sollten;
- Was sind die empfohlenen Pflegestandards für die Beurteilung und Behandlung von ZNS-Symptomen?
- Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung, um das Ergebnis von DMD/BMD-Patienten zu verbessern, bei denen neuropsychiatrische Symptome auftreten?

Die Vertreter der Patientenvertreter formulierten auf elegante Weise, wie häufig und signifikant die kognitiven Symptome bei betroffenen Personen sind, und hoben die zusätzliche Belastung für die Familien hervor, die diese Symptome verursachen. Zu oft konzentrieren sich die neuromuskulären Spezialisten ausschließlich auf die Muskel- und Herzkomplikationen, ohne auf die frühzeitige Diagnose und Intervention bei Hirnproblemen zu achten. Es ist ermutigend, dass zumindest einige der Verhaltensaspekte von DMD durch Medikamente verbessert werden können, aber diese Therapien werden nicht systematisch eingesetzt. Es ist noch viel mehr Forschung erforderlich, um die zugrunde liegenden

Mechanismen für die ZNS-Symptome zu untersuchen, um spezifischere Interventionen zu finden. Die Teilnehmer waren sich einig, in Bezug auf Patientenregister, Versuchsmodelle und klinische Studien zu diesen Themen weiter zusammenzuarbeiten, und es wurden spezielle Arbeitsgruppen gebildet, um bestimmte Bereiche zu behandeln. Diese Zusammenarbeit wird auch durch die kürzlich bewilligten Forschungsgel der Europäischen Union für H2020 zur Behandlung der Hirnbeteiligung bei Dystrophinopathien (BIND) unterstützt, der im Januar 2020 beginnen wird. Ein vollständiger Bericht der Konferenz ist derzeit in Vorbereitung und wird in Neuromuscular Disorders veröffentlicht werden.

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.