

Il ruolo della distrofina cerebrale
nella distrofia muscolare;
**Implicazioni per l'assistenza
clinica e ricerca traslazionale**

NOVEMBER 2019

IL RUOLO DELLA DISTROFINA CEREBRALE NELLA DISTROFIA MUSCOLARE

- **Luogo** Hoofddorp, Paesi Bassi
- **Titolo** 249° workshop ENMC sul ruolo della distrofina cerebrale nella DMD: implicazioni per la pratica clinica e per la ricerca traslazionale
- **Data** 29 Novembre-1 Dicembre 2019
- **Organizzatori** Dr J. Hendriksen (Nederland), Dr. M. Thangarajh (Verenigde Staten), Dr H.E. Kan (Nederland) and Prof F. Muntoni (Verenigd Koninkrijk)
- **Traduzione di questo report effettuata dal:** A. Ferlini
- **Partecipanti** Dr Y. Aoki (Giappone); Dr P. Collin (Paesi Bassi); Dr M. Colvin (USA); Dr N. Doorenweerd (Paesi Bassi), Prof A. Ferlini (Italia), Dr A. Goyenvallé (Francia), Dr J. Hendriksen (Paesi Bassi), Dr J. Hoskin (UK), Dr H.E. Kan (Paesi Bassi), Mr F. Lamy (Francia), Dr K. Maresh (UK), Prof F. Muntoni (UK), Dr E.H. Niks (Paesi Bassi), Prof U Schara (Germania), Prof D. Skuse (UK), Prof V. Straub (UK), Prof S. Takeda (Giappone), Dr M. Thangarajh (USA), Dr N. Truba (USA), Prof S. Tyagarajan (Svizzera), Dr C. Vaillend (Francia), Dr M. Van Putten (Paesi Bassi), Prof J. Vissing (Danimarca), Dr E. Vroom (Paesi Bassi).

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.



Il 249° workshop ENMC si è svolto dal 29 di Novembre al 1° di Dicembre 2019, e ha riunito insieme 24 rappresentanti dei pazienti ed esperti di patologie neuromuscolari, neuropsicologiche e psichiatriche provenienti da Europa, Stati Uniti e Giappone. Il tema di questo workshop ha riguardato le comorbidità cerebrali nella Distrofia Muscolare di Duchenne e di Becker (rispettivamente DMD e BMD).

Si stanno sempre più conoscendo le basi molecolari del coinvolgimento cerebrale nei pazienti con distrofia di Duchenne (DMD) e di Becker (BMD). Sappiamo infatti che circa il 50% di individui affetti da DMD presenta sintomi cognitivi, comportamentali e psichiatrici, ed evidenze recenti mostrano che anche nei pazienti BMD è presente un'alta prevalenza di comorbidità a carico del sistema nervoso centrale. Si ritiene che questi fenotipi possano essere correlati alla assenza, durante lo sviluppo cerebrale, di alcune isoforme del gene distrofina (DMD) in differenti aree cerebrali. Queste comorbidità

hanno importanti implicazioni per i pazienti sia dal punto di vista clinico che per la qualità della vita relazionale; è ancora più importante sottolineare come spesso tali comorbidità non siano riconosciute adeguatamente e di conseguenza trattate nella pratica clinica. Inoltre, le terapie innovative oggi disponibili per DMD e BMD non considerano queste comorbidità a carico del sistema nervoso centrale poiché questi nuovi approcci terapeutici sono disegnati per migliorare la funzione muscoloscheletrica e cardiaca e non affrontano globalmente i disordini cognitivi dei pazienti

ASPETTI SPERIMENTALI, PRECLINICI E CLINICI, SONO STATI DISCUSSI

Per quanto riguarda gli aspetti sperimentali e preclinici, sono stati discussi:

- La regolazione genica dell'espressione delle varie isoforme della distrofina a livello cerebrale e la loro distribuzione nelle differenti regioni del cervello umano e di topo (modello mdx)
- Ponendo particolare attenzione alle somiglianze e differenze tra l'uomo ed i modelli murini ;
- Quali sono le proteine che interagiscono con le differenti isoforme di distrofina nelle diverse regioni cerebrali
- Quali sono le correlazioni comportamentali e strutturali nei diversi modelli murini (topo normale e mdx, il topo con una mutazione

nonsense nell'esone 23 del gene murino DMD), che in maniera diversa, alterano le varie isoforme cerebrali della distrofina e come questa regolazione possa cambia durante lo sviluppo; l'effetto del ripristinare, in epoca post-natale,

- Le diverse isoforme della distrofina utilizzando i diversi approcci terapeutici oggi disponibili.

Per quanto riguarda le tematiche cliniche, sono stati discussi:

- Quale sia l'incidenza e la gravità delle comorbidità cerebrali nella DMD/BMD;
- Cosa ci possono dire le metodiche di imaging cerebrale (Risonanza Magnetica) riguardo il fenotipo derivante dal deficit di distrofina (sia nei

pazienti DMD che nei pazienti BMD);

- Cosa possiamo imparare dal fenotipo umano per poter indirizzare valutazioni più approfondite nei modelli murini (topi mdx) deficitari delle varie isoforme della distrofina, e viceversa, quali sono gli aspetti che stanno emergendo dagli studi su topi che dovrebbero essere maggiormente indagati nei pazienti;
- Quali sono gli standard di cura raccomandati per la valutazione e la gestione di queste comorbidità;
- Quali sono le opzioni farmacologiche e terapeutiche per migliorare l'outcome dei pazienti DMD/BMD in cui si sono manifestate comorbidità neuropsichiatriche.

I rappresentanti dei gruppi a supporto dei pazienti hanno esposto con grande partecipazione quanto questi sintomi cognitivi siano comuni e significativi negli individui affetti e hanno sottolineato quanto essi causino, per le famiglie, un problema aggiuntivo. Spesso gli specialisti delle malattie neuromuscolari si concentrano esclusivamente sulle complicazioni muscolari e cardiache, ponendo scarsa attenzione alla diagnosi e al trattamento precoce delle comorbidità cerebrali. È incoraggiante il fatto che almeno alcuni degli aspetti comportamentali della DMD possano essere migliorati da alcuni interventi farmacologici sintomatici, ma queste terapie non sono utilizzate in maniera sistematica; e sono necessarie molte più ricerche per indagare i meccanismi

sottostanti tali comorbidità, così da poter individuare interventi più mirati. I partecipanti hanno concordato di collaborare ulteriormente per quanto riguarda i registri dei pazienti, modelli sperimentali e studi clinici relativi a questi argomenti e gruppi di lavoro specifici sono stati formati per affrontare specifiche aree. Questa collaborazione sarà inoltre facilitata dal Progetto Europeo H2020 dell'Unione Europea (assegnato al Prof Francesco Muntoni come Coordinatore) per indagare il coinvolgimento cerebrale delle distrofinopatie (Brain INvolvement in Dystrophinopathies, BIND), che inizierà a Gennaio 2020. Un rapporto completo della conferenza è attualmente in preparazione e sarà pubblicato su Neuromuscular 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.