

De rol van dystrofine
in het DMD brein;
**implicaties voor klinische
zorg en translationeel onderzoek**

NOVEMBER 2019

DE ROL VAN DYSTROFINE IN HET DMD BREIN

- **Locatie** Hoofddorp, Nederland
- **Titel** 249e ENMC workshop over de rol van dystrofine in het DMD brein: implicaties voor klinische zorg en translationeel onderzoek
- **Datum** 29 November-1 December 2019
- **Organisatoren** Dr J. Hendriksen (Nederland), Dr. M. Thangarajh (Verenigde Staten), Dr H.E. Kan (Nederland) and Prof F. Muntoni (Verenigd Koninkrijk)
- **Vertaling Nederlands door** Dr M. van Putten/ Dr. N. Doorenweerd
- **Participanten** Dr Y. Aoki (Japan); Dr P. Collin (Nederland); Dr M. Colvin (VS); Dr N Doorenweerd (Nederland), Prof A. Ferlini (Italië), Dr A. Goyenvalle (Frankrijk), Dr J. Hendriksen (Nederland), Dr J. Hoskin (VK), Dr H.E. Kan (Nederland), Mr F. Lamy (Frankrijk), Dr K. Maresh (VK), Prof F. Muntoni (VK), Dr E.H. Niks (Nederland), Prof U Schara (Duitsland), Prof D. Skuse (VK), Prof V. Straub (VK), Prof S. Takeda (Japan), Dr M. Thangarajh (VS), Dr N. Truba (VS), Prof S. Tyagarajan (Zwitserland), Dr C. Vaillend (Frankrijk), Dr M. Van Putten (Nederland), Prof J. Vissing (Denemarken), Dr E. Vroom (Nederland).

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.



De 249e ENMC workshop werd gehouden van 29 november tot en met 1 december 2019. Voor deze werkgroep werden 24 vertegenwoordigers van patiënten, en neuromusculaire, neuropsychologische en psychiatrische deskundigen uit Europa, de Verenigde Staten en Japan samen gebracht. Het onderwerp van de werkgroep was de betrokkenheid van de hersenen bij Duchenne en Becker spierdystrofie (DMD en BMD).

De moleculaire basis van de betrokkenheid van de hersenen bij patiënten met DMD en BMD wordt in toenemende mate ontrafeld. Cognitieve, gedrags-, en psychiatrische symptomen komen in ongeveer 50% van de individuen met DMD voor, en volgens recent onderzoek treft dit ook een groot deel van de BMD patiënten. Deze bevinding hangt samen met de afwezigheid van een of meerdere hersen specifieke dystrofine eiwitten, ookwel isoformen genoemd, tijdens de

hersenenontwikkeling in verschillende hersengebieden. De centrale zenuwstelsel (SZC) symptomen hebben belangrijke klinische implicaties voor de aangedane individuen en hun volledige deelname aan het leven. Echter, worden deze SZC symptomen vaak slecht herkend door de zorgverleners en niet goed behandeld. Huidige genetische therapieën in ontwikkeling richten zich op de spieren en kunnen op dit moment de hersenen niet behandelen.

ONDERWERPEN DIE AAN BOD ZIJN GEKOMEN

Met betrekking tot het preklinisch onderzoek in diermodellen hebben we:

- De genetische regulatie van de hersen dystrofine isoformen en hun expressie in verschillende hersengebieden besproken, met extra aandacht voor de overeenkomsten en verschillen tussen de muis en de mens.
- Welke andere eiwitten samenwerken met dystrofine in de verschillende hersengebieden
- Welke gedrags-, en breinafwijkingen er correleren aan het gebrek van een of meerdere dystrofine

isoformen in verschillende muismodellen en hoe dit verandert met de tijd.

- Wat het effect is van het herstellen van verschillende dystrofine isoformen in muizen middels verschillende genetische therapieën.

Wat betreft de klinische onderwerpen zijn de volgende zaken aan bod gekomen:

- Wat is de incidentie en ernst van de hersen betrokkenheid bij DMD en BMD
- Wat kunnen we van beeldvormingstechnieken zoals MRI en PET leren over de fenotypes van de afwezigheid van een

of meerdere dystrofine isoformen

- Wat kan het fenotype in mensen ons leren over nader onderzoek in muismodellen en visa-versa, wat komt naar voren uit onderzoek in de muismodellen wat we nader moeten bestuderen bij patiënten.
- Wat zijn de aanbevelingen voor de zorg voor het diagnosticeren en behandelen van de CZS symptomen
- Welke medicatie opties zijn er die voor verbetering kunnen zorgen voor DMD en BMD patiënten met neuropsychiatrische comorbiditeiten.

De vertegenwoordigers van patiënten organisaties wisten elegant te verwoorden hoe veelvoorkomend en belangrijk de cognitieve symptomen zijn, bij patiënten die hieraan lijden. Ze benadrukten de extra last die deze symptomen veroorzaken voor families. Het komt te vaak voor dat de neuromusculaire specialisten zich enkel richten op de spier en hart complicaties, met weinig aandacht voor de vroege diagnose en behandelopties voor de hersenbetrokkenheid. Het is veelbelovend dat in elk geval een deel van de gedragsproblemen in DMD aangepakt kan worden met reguliere medicatie, maar deze medicatie wordt nog niet systematisch gebruikt. Er is meer onderzoek nodig naar de

onderliggende werkingsmechanismen van de CZS symptomen, om meer specifieke behandelingen mogelijk te maken. De participanten hebben ingestemd om de samenwerking voort te zetten met betrekking tot patiëntenregistraties, experimentele diermodellen, en klinische studies op dit onderwerp. Specifieke werkgroepen zijn opgericht om subonderdelen uit te diepen. De samenwerking wordt verder gefaciliteerd door de recent toegekende subsidie van de European Union H2020 genaamd **Brain Involvement in Dystrophinopathies (BIND)** die januari 2020 van start gaat. Een volledig rapport van de werkgroep wordt momenteel opgesteld voor publicatie in 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.