

**Sted:** Hoofddorp, The Netherlands

**Titel:** 249th ENMC workshop on The Role of brain dystrophin in DMD: implication for clinical care and translational research

**Dato:** 29<sup>th</sup> November-1<sup>st</sup> 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:**

Tysk af Prof U Schara (TBC)

Fransk af Dr Goyenville / Dr Vaillend (TBC)

Italiensk af Prof A. Ferlini

Dansk 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. Goyenville (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).

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.

De emner, der blev drøftet i løbet af den tre dage lange workshop, omfattede eksperimentelle og kliniske aspekter, der er relevante for dystrofin i hjernen. Med hensyn til de eksperimentelle og prækliniske aspekter blev følgende diskuteret: i.) 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; ii) hvilke proteiner der interagerer med de forskellige dystrofin-isoformer i forskellige områder af hjernen; iii) 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; iv) hvordan forskellige genetiske terapier kan genskabe forskellige dystrofin-isoformer efter fødslen. Med hensyn til de kliniske emner diskuterede vi: i) hvad er forekomsten og sværhedsgraden af hjernesymptomer i DMD / BMD; ii). hvad kan hjernescanning fortælle os om hjernesygdom ved dystrofin-mangel (både hos DMD og BMD-patienter)); iii) 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; iv). Hvad er de anbefalede standarder for pleje og vurdering af hjernesymptomer hos patienter med DMD og BMD; v) 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 undersøge 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 Neuromuscular Disorders.