

Locatie: Hoofddorp, Nederland

Titel: 249^e 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)

Vertalingen van dit verslag door:

Duits door Prof U Schara (TBC)

Frans door Dr Goyenvalle (TBC)

Italiaans door Prof. F. Muntoni/ Prof A. Ferlini

Deens door Prof J. Vissing (TBC)

Nederlands door: Dr M. van Putten/ Dr. N. Doorenweerd

Japans door: TBC

Participanten: Dr Y. Aoki (Japan); Dr P. Collin (Nederland); Dr M. Colvin (Verenigde Staten); Dr N Doorenweerd (Nederland), Prof A. Ferlini (Italië), Dr A. Goyenvalle (Frankrijk), Dr J. Hendriksen (Nederland), Dr J. Hoskin (Verenigd Koninkrijk), Dr H.E. Kan (Nederland), Mr F. Lamy (Frankrijk), Dr K. Maresh (Verenigd Koninkrijk), Prof F. Muntoni (Verenigd Koninkrijk), Dr E.H. Niks (Nederland), Prof U Schara (Duitsland), Prof D. Skuse (Verenigd Koninkrijk), Prof V. Straub (Verenigd Koninkrijk), Prof S. Takeda (Japan), Dr M. Thangarajh (Verenigde Staten), Dr N. Truba (Verenigde Staten), Prof S. Tyagarajan (Zwitserland), Dr C. Vaillend (Frankrijk), Dr M. Van Putten (Nederland), Prof J. Vissing (Denemarken), Dr E. Vroom (Nederland).

De 249^e 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 spier dystrofie (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 hersenontwikkeling 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.

De onderwerpen die aan bod zijn gekomen tijdens de driedaagse werkgroep liepen uiteen van fundamenteel en preklinisch onderzoek, tot de klinische aspecten die relevant zijn voor dystrofine in de hersenen. Met betrekking tot het preklinisch onderzoek in diermodellen hebben we 1) 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. 2) welke andere eiwitten samenwerken met dystrofine in de verschillende hersengebieden. 3) 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. 4) 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: 1) wat is de incidentie en ernst van de hersen betrokkenheid bij DMD en BMD. 2) wat kunnen we van beeldvormingstechnieken zoals MRI en PET leren over de fenotypes van de afwezigheid van een of meerdere dystrofine isoformen. 3) 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. 4) wat zijn de aanbevelingen voor de zorg voor het diagnosticeren

en behandelen van de CZS symptomen. 5) 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.