

Punto di ascolto tra malati miotonici, medici e ricercatori

San Donato Mil. - 24 novembre 2018

Novità dalla ricerca nel campo delle Distrofie Miotoniche (in particolare DM2)

Dott.ssa Rosanna Cardani



**I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO**

Le distrofie miotoniche

Le distrofie miotoniche sono malattie ereditarie multisistemiche

**Distrofia miotonica tipo 1 (DM1)
o malattia di Steinert**

1909



- forme congenite, giovanili e adulte
- coinvolta la muscolatura facciale e distale
- compromissione cognitiva grave
- forma più grave

**Distrofia miotonica tipo 2
(DM2) o PROMM**

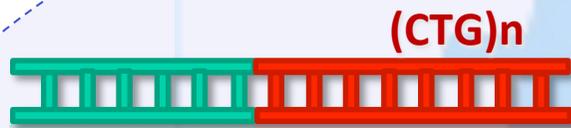
1994



- forme giovanili e adulte
- coinvolta la muscolatura prossimale
- forma più lieve

Il meccanismo patogenetico

**Distrofia miotonica tipo 1
DM1**



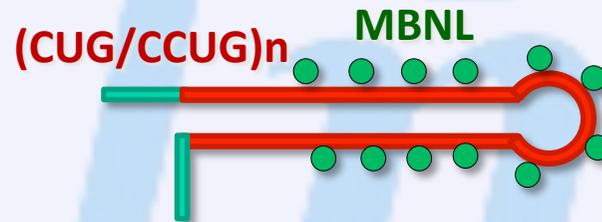
gene DMPK

**Distrofia miotonica tipo 2
DM2**

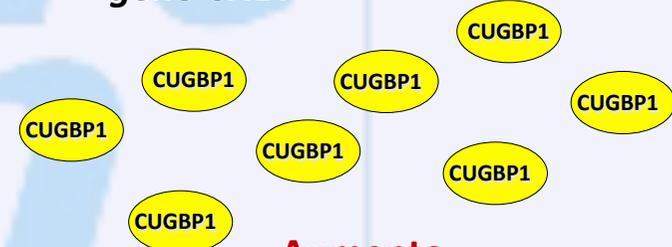


gene CNBP

**Accumulo di RNA
tossico nel nucleo
delle cellule**



**Sequestro delle proteine
Muscleblind**



**Aumento
dell'espressione della
proteina CUGBP1**

**alterazione della espressione di numerosi geni
spliceopatia-multisitemicità**



**Quali sono le novità nell'ambito della ricerca sulle
distrofie miotoniche?**

Publicazioni scientifiche

PubMed
Motore di ricerca
per pubblicazioni
scientifiche

The screenshot shows the PubMed search results page for the query "myotonic dystrophy". The search bar at the top contains the query and a search button. Below the search bar, there are options for "Format: Summary", "Sort by: Most Recent", and "Per page: 20". A "Filters: Manage Filters" link is also present.

On the left side, there are several filter categories:

- Article types:** Clinical Trial, Review, Customize ...
- Text availability:** Abstract, Free full text, Full text
- Publication dates:** 5 years, 10 years, **From 2017/01/01 to 2018/12/31** (highlighted with a red circle)
- Species:** Humans, Other Animals

The main search results area shows "Best matches for myotonic dystrophy:" with three top results:

- Myotonic dystrophy.** Thornton CA et al. *Neurol Clin.* (2014)
- Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies.** Turner C et al. *Curr Opin Neurol.* (2014)
- Myotonic dystrophy type 1.** Nguyen CE et al. *CMAJ.* (2016)

A button "Switch to our new best match sort order" is located below these results.

Below the best matches, the "Search results" section shows "Items: 1 to 20 of 430" (highlighted with a red circle). A filter summary indicates "Filters activated: Publication date from 2017/01/01 to 2018/12/31. Clear all to show 6492 items."

The main list of search results includes:

- Correction to: Affinity capillary electrophoresis for identification of active drug candidates in myotonic dystrophy type 1.** Neaga IO, Hambye S, Bodoki E, Palmieri C, Vanden Eynde JJ, Anseau E, Belayew A, Oprean R, Blankert B. *Anal Bioanal Chem.* 2018 Nov 15. doi: 10.1007/s00216-018-1460-5. [Epub ahead of print] PMID: 30443771 [Similar articles](#)
- Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review.** Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, Favalli V, Narula N, Grasso M. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 13;72(20):2485-2506. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2182. Review. PMID: 30442292 [Similar articles](#)
- Nuclear Envelope Transmembrane Proteins in Myotonic Dystrophy Type 1.** Hintze S, Knaier L, Limmer S, Schoser B, Meinke P. *Front Physiol.* 2018 Oct 30;9:1532. doi: 10.3389/fphys.2018.01532. eCollection 2018. PMID: 30425655 **Free PMC Article** [Similar articles](#)
- Letter to the Editor: Circulating Adult Stem and Progenitor Cells After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Myotonic Dystrophy.** Kröpfl JM, Wilms B, Ernst B, Schultes B, Spengler CM. *Obes Surg.* 2018 Nov 11. doi: 10.1007/s11695-018-3585-1. [Epub ahead of print] No abstract available.

On the right side, there are several sections:

- Sort by:** Best match, Most recent
- Results by year:** A bar chart showing the distribution of results over time.
- Related searches:** myotonic dystrophy type 1, congenital myotonic dystrophy
- Titles with your search terms:** Neuropsychological and Psychological Functioning Aspects in Myot [Front Neurol. 2018], Developing a one-step triplet-repeat primed PCR assay for diagnosing n [J Genet Genomics. 2018], Benefits of combining prevalent and incident cohorts: An applic. [Stat Methods Med Res. 2018]
- Find related data:** Database: Select
- Search details:** ("myotonic dystrophy"[MeSH Terms] OR ("myotonic"[All Fields] AND "dystrophy"

Publicazioni scientifiche

430 pubblicazioni che hanno come argomento la DM1 e/o la DM2

Ricerca clinica

Ricerca biologica



i dati ottenuti da queste ricerche sono essenziali per

- ✓ meglio capire i meccanismi molecolari che sono alla base di queste patologie
- ✓ trovare biomarcatori clinici o biologici per monitorare l'efficacia di nuovi farmaci durante i trial clinici

Pubblicazioni scientifiche

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-06206-0

OPEN

Analysis of extracellular mRNA in human urine reveals splice variant biomarkers of muscular dystrophies

Layal Antoury^{1,2}, Ningyan Hu^{1,2}, Leonora Balaj^{1,2}, Sudeshna Das^{1,2}, Sofia Georghiou^{2,3}, Basil Darras^{2,3}, Tim Clark^{1,2}, Xandra O. Breakefield^{1,2,4} & Thurman M. Wheeler^{1,2}

Nature Communication
2018

- ✓ **Scopo:** verificare se le urine dei pazienti DM1 possono essere fonte di biomarcatori
- ✓ **Analisi:** splicing alternativi di diversi geni
- ✓ **Risultati:** sono stati trovati 10 geni il cui splicing risulta alterato nelle urine dei pazienti DM1 rispetto ai soggetti sani

Le urine possono rappresentare una fonte non invasiva di biomarcatori per monitorare lo stato di salute dei pazienti e per verificare gli effetti di trattamenti terapeutici nei trial clinici

Pubblicazioni scientifiche

CRISPR-Mediated Expression of the Fetal *Scn5a* Isoform in Adult Mice Causes Conduction Defects and Arrhythmias

Paul D. Pang, BS, MA; Katherina M. Alsina, BS; Shuyi Cao, BS, MS; Amrita B. Koushik, PhD; Xander H.T. Wehrens, MD, PhD; Thomas A. Cooper, MD

**Am Heart Ass
2018**

- ✓ **Scopo:** verificare se l'alterazione dello splicing del gene **SCN5A (canale del sodio cardiaco)** osservato nel cuore dei pazienti DM1 è causa delle alterazioni cardiologiche tipiche di questa patologia
- ✓ **Analisi:** splicing alternativo del gene è stato indotto nel cuore di un modello di topo utilizzando **CRISPR**
- ✓ **Risultati:** I topi con alterazione dello splicing presentavano aritmie e difetti di conduzione

Nei pazienti DM1 i difetti cardiaci sono legati anche all'alterazione dello splicing del gene SCN5A

Publicazioni scientifiche

miR-23b and *miR-218* silencing increase Muscleblind-like expression and alleviate myotonic dystrophy phenotypes in mammalian models

Estefania Cerro-Herreros^{1,2,3}, Maria Sabater-Arcis^{1,2,3}, Juan M. Fernandez-Costa^{1,2,3}, Nerea Moreno^{1,2,3}, Manuel Perez-Alonso^{1,2,3}, Beatriz Llamusi^{1,2,3} & Ruben Artero^{1,2,3}

**Nature
Communications
2018**

- ✓ **Scopo:** verificare se sopprimendo l'espressione di miR-23b e miR-218 viene ripristinata la normale espressione delle proteine MBNL
- ✓ **Metodi:** antagonisti dei microRNA (**antagomiR**) sono stati iniettati in modelli di topo DM1
- ✓ **Risultati:** gli antagomiR sono in grado di ripristinare i normali livelli di MBNL e migliorare il fenotipo DM1 dei topi sia a livello di alterazione degli splicing, di miotonia che di atrofia muscolare

I microRNA possono essere bersaglio di nuove terapie per migliorare i sintomi delle DM

Pubblicazioni scientifiche

Quale è stato il contributo del nostro gruppo di ricerca?

The screenshot shows a PubMed search results page for the query "myotonic dystrophy meola g". The search results are filtered by publication date from 2017/01/01 to 2018/12/31. The search results are sorted by "Most recent" and show 20 items. The first three results are listed below.

Search results
Items: 20

Filters activated: Publication date from 2017/01/01 to 2018/12/31. [Clear all](#) to show 108 items.

- [Neuropsychological and Psychological Functioning Aspects in Myotonic Dystrophy Type 1 Patients in Italy.](#)
Callus E, Bertoldo EG, Beretta M, Boveri S, Cardani R, Fossati B, Brigonzi E, **Meola G.**
Front Neurol. 2018 Sep 19;9:751. doi: 10.3389/fneur.2018.00751. eCollection 2018.
PMID: 30298045 Free PMC Article
[Similar articles](#)
- [Editorial: Beyond Borders: Myotonic Dystrophies-A European Perception.](#)
Schoser B, **Meola G.**
Front Neurol. 2018 Sep 20;9:787. doi: 10.3389/fneur.2018.00787. eCollection 2018. No abstract available.
PMID: 30294298 Free PMC Article
[Similar articles](#)
- [Report of the third outcome measures in myotonic dystrophy type 1 \(OMMYD-3\) international workshop Paris, France, June 8, 2015.](#)
Gagnon C, Heatwole C, Hébert LJ, Hogrel JY, Laberge L, Leone M, **Meola G**, Richer L, Sansone V, Kierkegaard M.

Search details
(("myotonic dystrophy"[MeSH Terms] OR ("myotonic"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields]) OR "myotonic dystrophy"[All Fields]) AND (meola g[Author] OR meola

Publicazioni scientifiche

Questo studio ha dimostrato per la prima volta che:

- ✓ l'insulino resistenza nei pazienti DM non è legata solo al malfunzionamento del recettore che lega l'insulina
- ✓ nelle cellule muscolari dei pazienti DM lo stimolo insulinico non è in grado di modificare l'espressione delle proteine come succede nelle cellule dei soggetti sani



Lo studio dei meccanismi molecolari che portano all'insulino resistenza nei pazienti DM permette di identificare biomarcatori che potranno essere bersaglio di nuove terapie

Publicazioni scientifiche

rbFOX1/MBNL1 competition for CCUG RNA repeats binding contributes to myotonic dystrophy type 1/type 2 differences

Chantal Sellier¹, Estefanía Cerro-Herreros^{2,3}, Markus Blatter⁴, Fernande Freyermuth¹, Angeline Gaucherot¹, Frank Ruffenach¹, Partha Sarkar⁵, Jack Puymirat⁶, Bjarne Udd^{7,8,9}, John W. Day¹⁰, Giovanni Meola^{11,12}, Guillaume Bassez¹³, Harutoshi Fujimura¹⁴, Masanori P. Takahashi¹⁵, Benedikt Schoser¹⁶, Denis Furling¹³, Ruben Artero ^{2,3}, Frédéric H.T. Allain⁴, Beatriz Llamusi^{2,3} & Nicolas Charlet-Berguerand^{1,17,18,19}

**Nature
Communications
2018**

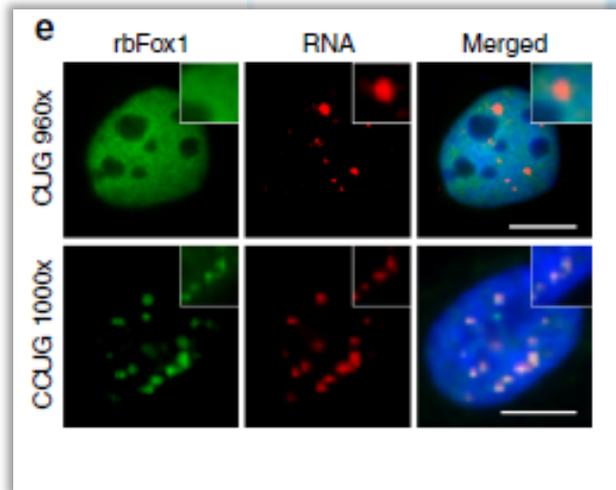
Scopo: capire quali sono i meccanismi alla base delle significative differenze tra il fenotipo DM1 e il fenotipo DM2



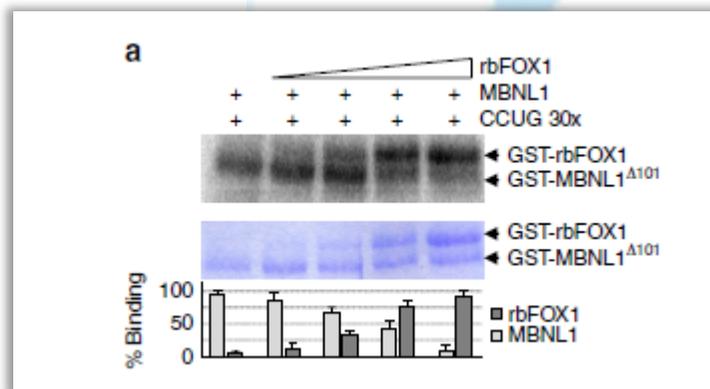
a questo scopo si sono cercate nuove proteine che interagiscono in modo specifico o con le ripetizioni della DM1 o con le ripetizioni della DM2

Pubblicazioni scientifiche

E' stata identificata la proteina **rbFOX1** che interagisce con l'RNA tossico contenente le ripetizioni CCUG (DM2) ma non con l'RNA tossico contenete le ripetizioni CUG (DM1)



rbFOX1 colocalizza con con i foci di RNA tossico nella DM2 ma non nella DM1



rbFOX1 compete con MBNL1 al legame con l'RNA tossico nella DM2: all'aumentare di rbFOX1 diminuisce il legame di MBNL1

Pubblicazioni scientifiche

L'espressione di rbFOX1 in un modello **DM2 di *Drosophila***:

- ✓ corregge lo splicing di diversi geni
- ✓ riduce la atrofia muscolare e difetti di volo



rbFOX1 competendo con MBNL1 al legame con l'RNA tossico nella DM2 fa sì che ci sia più MBNL1 libera nelle cellule DM2 rispetto alle cellule DM1

ciò può spiegare il fenotipo meno grave della DM2 rispetto alla DM1

Pubblicazioni scientifiche

SCN4A as modifier gene in patients with myotonic dystrophy type 2

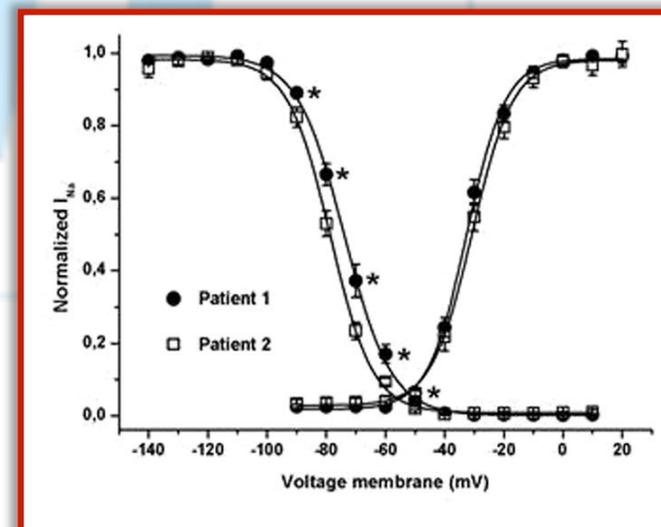
Anna Binda¹, Laura V. Renna², Francesca Bosè², Elisa Brigonzi³, Annalisa Botta⁴, Rea Valaperta⁵, Barbara Fossati³, Ilaria Rivolta¹, Giovanni Meola^{3,6} & Rosanna Cardani²

Scientific Reports
2018

✓ **Scopo:** studiare gli effetti di una mutazione sul gene **SCN4A** (canale del sodio del muscolo scheletrico) sul fenotipo miotonico di un paziente DM2

Studio elettrofisiologico su cellule muscolari del paziente DM2 che presentano:

- mutazione DM2
- mutazione del gene SCN4A



Publicazioni scientifiche

Questo studio ha dimostrato che:

- ✓ la mutazione nel gene SCN4A trovata nel paziente DM2 provoca un malfunzionamento del canale
- ✓ la mutazione nel gene SCN4A associata alla mutazione DM2 provoca un peggioramento del fenomeno miotonico nel paziente DM2



Lo studio contribuisce a chiarire gli effetti dei geni modificatori nella patologia DM2 e permette di identificare la terapia più adatta “terapia personalizzata” in pazienti con fenotipi atipici

Publicazioni scientifiche

Quali studi stiamo conducendo?



Ricerca biologica

- Insulino resistenza nelle DM
(Dott.ssa Renna)
- Troponina T cardiaca nelle DM
(Dott.ssa Bosè)
- Medicina di precisione nelle malattie miotoniche
(Prof. Rivolta-Dott.ssa Binda-Dott.ssa Bosè)

Ricerca clinica

- Aspetti cardiologici nei pazienti DM
(Dott. Micaglio)
- Studio morfologico del cuore dei pazienti DM (cardioimaging)
(Prof. Sardanelli)
- Aspetti cognitivi e neuropsicologici nei pazienti DM
(Dott. Callus-Dott. Bertoldo)

Pubblicazioni scientifiche

A che punto è il Trial clinico della IONIS Pharmaceuticals?

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. At the top, there is a navigation bar with the NIH logo and the text 'U.S. National Library of Medicine' on the left, and a menu with 'Find Studies', 'About Studies', 'Submit Studies', 'Resources', and 'About Site' on the right. Below the navigation bar, the breadcrumb trail reads 'Home > History of Changes'. The main content area is titled 'History of Changes on the ClinicalTrials.gov Archive Site'. It contains a paragraph explaining that information in a record can be modified and that the display shows the most recent version. Below this, there is a table of metadata for a specific study:

ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02312011
Study Title:	A Safety and Tolerability Study of Multiple Doses of ISIS-DMPKRx in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1
First Submitted:	December 4, 2014
Last Update Posted:	June 25, 2018

The 'Last Update Posted' row is circled in red. Below the table, there is a link to 'Continue to the history of changes for this study on the ClinicalTrials.gov Archive Site'. At the bottom of the page, there are three columns of links: 'For Patients and Families', 'For Researchers', and 'For Study Record Managers'. The footer contains a row of links: 'HOME', 'RSS FEEDS', 'SITE MAP', 'TERMS AND CONDITIONS', 'DISCLAIMER', and 'CUSTOMER SUPPORT'.

Pubblicazioni scientifiche

A che punto è il Trial clinico della IONIS Pharmaceuticals?

 U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov archive

History of Changes for Study: NCT02312011

A Safety and Tolerability Study of Multiple Doses of ISIS-DMPKRx in Adults With Myotonic Dystrophy Type 1

[Latest version \(June 20, 2018\) on ClinicalTrials.gov](#)

Study Record Versions

Version	A	B	Date	Changes
1	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	December 8, 2014	Nothing (earliest Version on record)
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	December 10, 2014	Recruitment Status, Contacts/Locations, Outcome Measures, Study Status, Eligibility, Study Description, Oversight and Study Identification
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	February 24, 2015	Study Status and Contacts/Locations
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	June 18, 2015	Study Status, Contacts/Locations, Outcome Measures, Arms and Interventions and Study Design
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	December 28, 2015	Contacts/Locations, Study Status and Study Identification
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	January 8, 2016	Arms and Interventions, Study Status and Contacts/Locations
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	September 16, 2016	Recruitment Status, Contacts/Locations and Study Status
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	November 2, 2016	Recruitment Status, Study Status and Study Design
9	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	June 20, 2018	Study Status, Contacts/Locations and Outcome Measures

- A study version is represented by a row in the table.
- Select two study versions to compare. One each from columns A and B.
- Choose either the "Merged" or "Side-by-Side" comparison format to specify how the two study versions are to be displayed. The Side-by-Side format only applies to the Protocol section of the study.
- Click "Compare" to do the comparison and show the differences.
- Select a version's date link to see a rendering of the study for that version.
- Edits or deletions will be displayed in **red**.
- Additions will be displayed in **green**.
- The yellow choices in the table indicate the study versions currently compared below. A yellow row indicates the study version being viewed.
- Hover over the "Recruitment Status" to see how the study's recruitment status changed.

RINGRAZIAMENTI



medici

Prof. Giovanni Meola
Dott.ssa Barbara Fossati
Dott. ssa Elisa Brigonzi
Dott. Michele Cavalli

biologi

Dott.ssa Rosanna Cardani
Dott.ssa Laura V Renna
Dott.ssa Francesca Bosè
Dott. Nicola Ferrari
Dott.ssa Michela Veneziano

**Tutti i pazienti che hanno
acconsentito a partecipare
ai nostri studi**