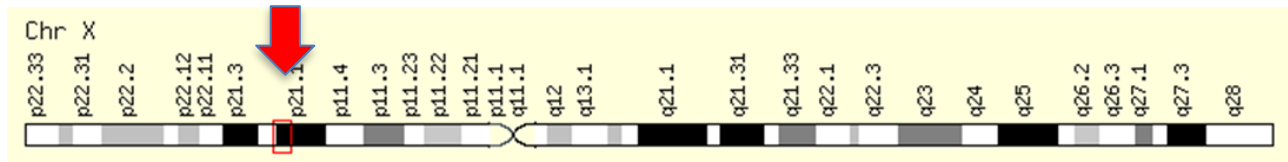


Phenotype name: Muscular dystrophy, Duchenne and Becker types

Gene Symbol and Gene name: DMD, Dystrophin

https://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:2928

Gene location: Xp21.1



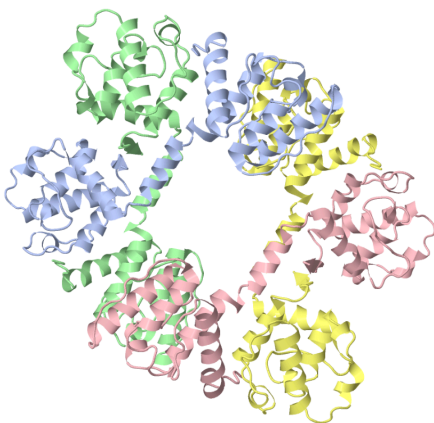
Protein name: Dystrophin

Accession uniprot: P11532 (DMD_HUMAN) <http://www.uniprot.org/uniprot/P11532>

Length: 3685 amino acids

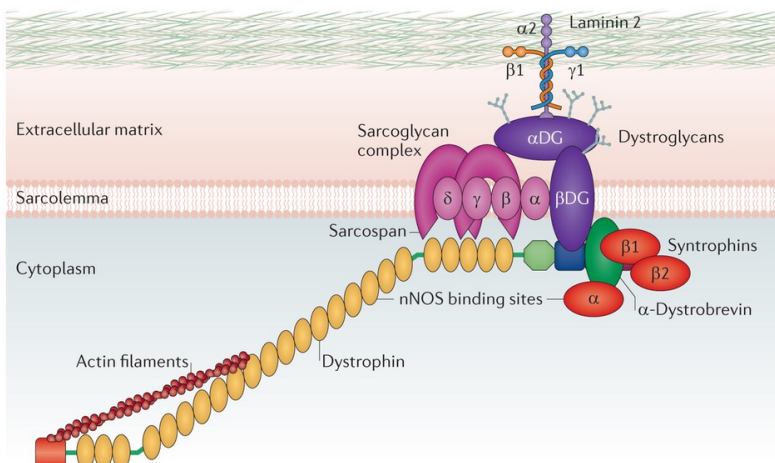
Molecular weight: 426750 Da

Structure 3D: N-terminal Actin-Binding domain of human Dystrophin



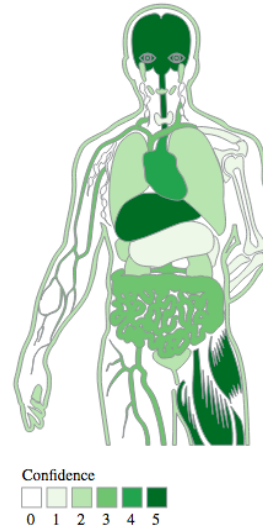
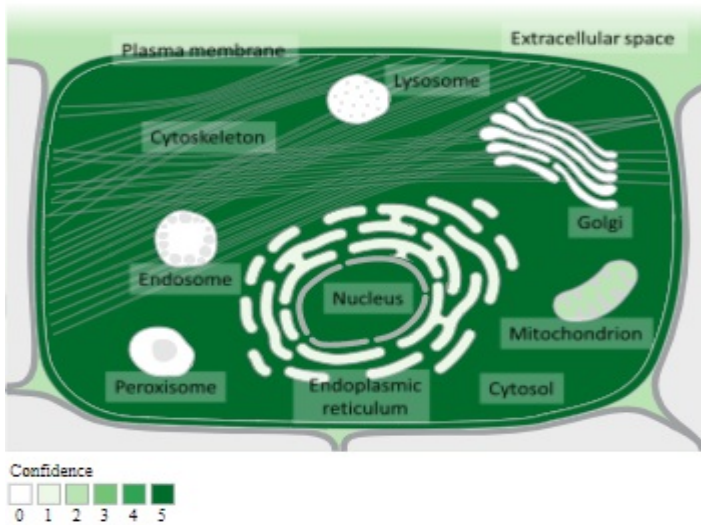
<https://oca.weizmann.ac.il/oca-docs/fgij/fg.htm?mol=1dxx>

Description and function: The DMD gene is coding for dystrophin, a muscle protein. This protein anchors the extracellular matrix to the cytoskeleton via F-actin., the protein has a structural function in stabilizing the sarcolemma. Also implicated in signaling events and synaptic transmission.



In the figure: the cytoskeleton is represented by the filaments of Actina, in red, Distrophin, in yellow, is anchored to the membrane by a glycoprotein complex in turn hooked to the extracellular matrix

Localization of protein and gene expression



The protein is a peripheral membrane protein of the cytoplasmic side, it is found in cell membranes, mainly in sarcolemma. In cytoplasm it is placed in cytoskeleton. It is also detected in cell junctions, synapses, postsynaptic cell membranes.

The *DMD gene* is 2.4 Mb long and has at least 79 exons, making it the largest known human gene. The gene is mainly expressed in muscle fibers, brain, kidney, lung and testis.

Mutations and pathologies: [MUSCULAR DYSTROPHY, DUCHENNE TYPE](#)

Mutation: recessive linked to the chromosome X

Description mutations and pathologies:

More than 2000 mutations within the DMD gene have been found in subjects with Duchenne and Becker muscular dystrophy. These diseases are characterized by progressive muscular atrophy and weakening and give a cardiac pathology called cardiomyopathy.

Muscle cells, in the absence of functional dystrophin in sufficient quantities, are damaged when the muscles contract and relax.

Over time, damaged cells die causing the characteristic muscle weakness and heart problems typical of muscular dystrophy.

The mutations tend to be clustered in certain 'hot-spot' regions of the gene. They can be divided into deletions (~60%), duplications (~10%) and point mutations (~30%). Sometimes genes become altered (mutated) in such a way that certain proteins are not produced correctly.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) [MIM:310200]: most common form of muscular dystrophy; it typically presents in boys aged 3 to 7 year as proximal muscle weakness causing waddling gait, toe-walking, lordosis, frequent falls, and difficulty in standing up and climbing up stairs. The pelvic girdle is affected first, then the shoulder girdle. Progression is steady and most patients are confined to a wheelchair by age of 10 or 12. The average life expectancy of these patients is now at ~25 years. It is characterized by non functioning dystrophin protein.

Becker muscular dystrophy (BMD) [MIM:300376]: has a more benign course than Duchenne muscular dystrophy. It is characterized by the shorter but partially functioning dystrophin protein. It appears between the age of 5 and 15 years with a proximal motor deficiency of variable progression. Heart involvement can be the initial sign.

Picture:

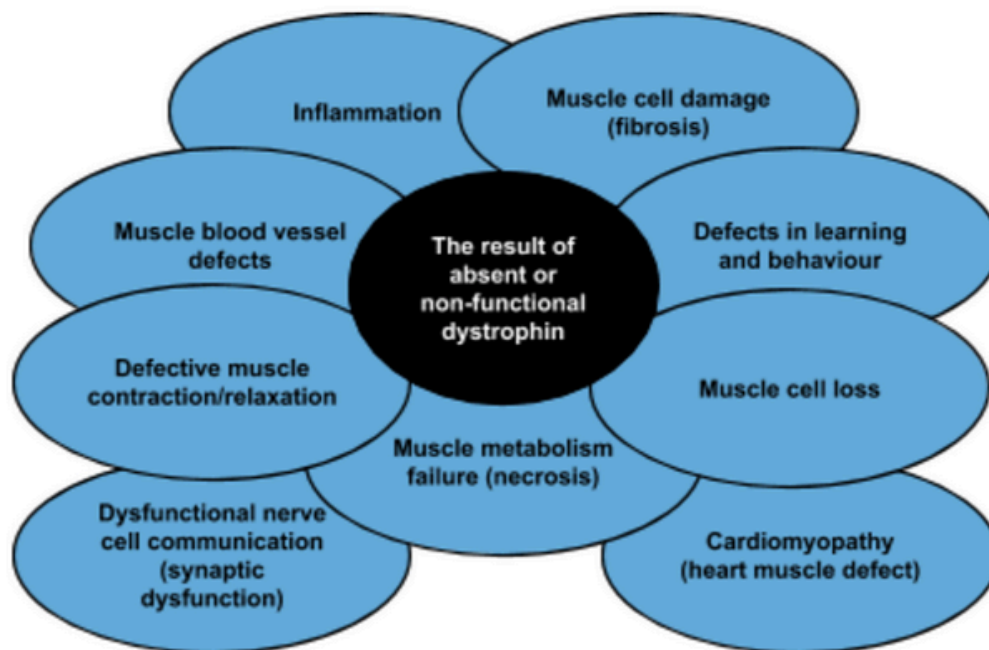
<https://woodwardswhiskey.wordpress.com/tag/muscular-dystrophy/>



Children with Duchenne often use the Gower's manouver (illustrated by the figure below) to stand from the floor as a result of muscle weakness in the legs.



Some of the results of absent or non-funcional dystrophin production in Duchenne dystrophy.



<https://www.actionduchenne.org/what-is-duchenne/duchenne-explained/what-is-duchenne/>

Accession Omim: [310200](#)

Incidences and therapies

Incidence:

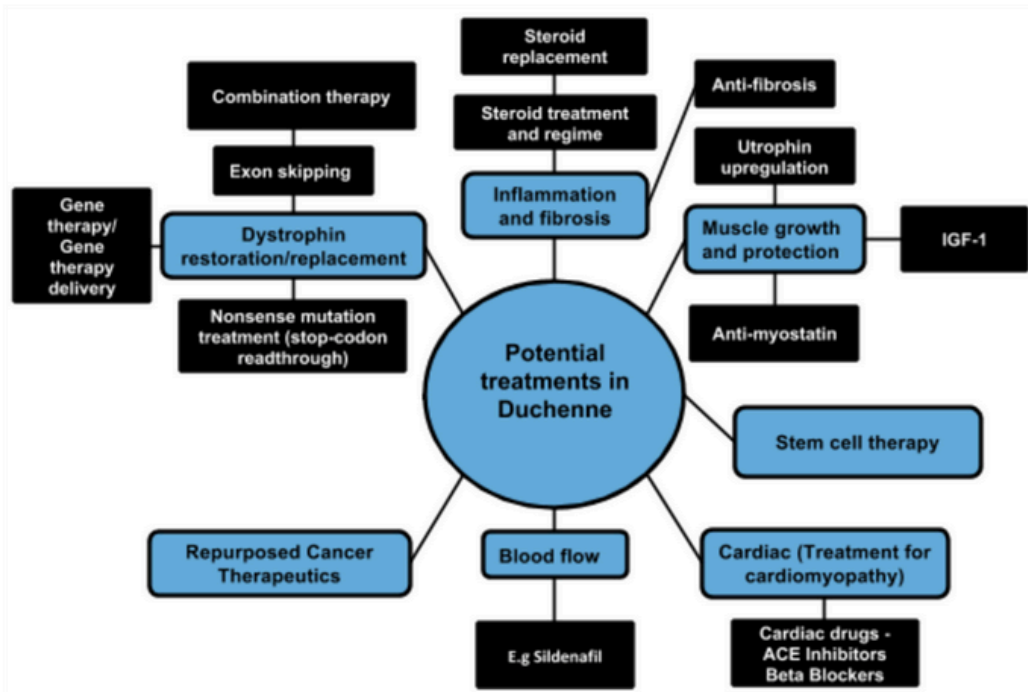
One child every 3500 is affected by Duchenne muscular dystrophy.

The disease is linked to the recessive transmission of the X chromosome, so that the males get sick while the females are healthy or slightly sick carriers. only 5% exhibit symptoms that occur between the ages of 16 and 48 and can range from a generalized modest weakness to an inability to move (unbalanced inactivation of the X chromosome)

Therapies:

There is currently no cure for Duchenne.

In the figure a summary of potential treatments in Duchenne



<https://www.actionduchenne.org/what-is-duchenne/duchenne-explained/what-is-duchenne/>

One of the most promising therapeutic strategies for the treatment of genetic diseases is gene therapy that, through the use of viral vectors (rAAV), allows the correct version of the defective gene to be introduced into the body's cells and to restore the normal expression of the missing protein. However, the DMD gene, which encodes dystrophin and is involved in Duchenne Muscular Dystrophy, has dimensions that exceed the "loading capacity" of the viral vector, rendering this therapeutic approach for Duchenne Dystrophy scarcely feasible.

Curiosity: The film "*The Fundamentals of Caring*" tells the story of a boy affected by this disease, showing the physical and psychological difficulties that these children have to face.



<https://www.youtube.com/watch?v=BSXn-IIs4Y0>

Video:

Many Faces of DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY World Duchenne Awareness Day

<https://www.youtube.com/watch?v=RcQcNPn5V9Y>

Associations:

<http://www.parentproject.it/>

<https://www.mda.org/>

Nome del fenotipo: Distrofia muscolare di Duchenne e Becker

Simbolo e Nome gene: *DMD*, *Dystrophin*

https://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:2928

Localizzazione gene: Xp21.1 cromosoma X, braccio corto p; regione: 211

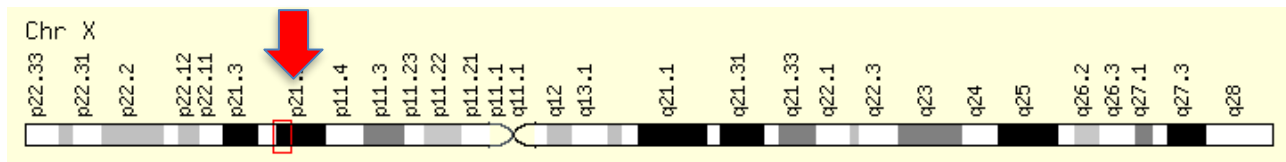


Immagine tratta da GeneCards

Nome proteina e funzione

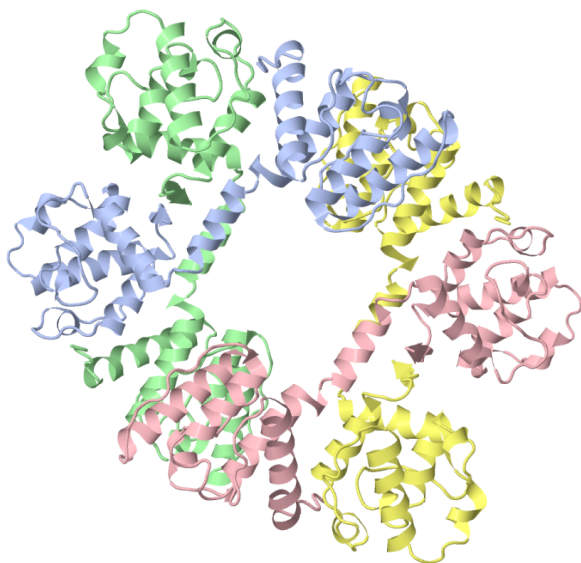
Nome proteina: Distrofina

Accession Uniprot: P11532 (DMD_HUMAN) <http://www.uniprot.org/uniprot/P11532>

Lunghezza: 3685 aminoacidi

Peso molecolare: 426750 Da

Struttura in 3D: dominio N-terminale della Distrofina umana (dove si lega all'actina)

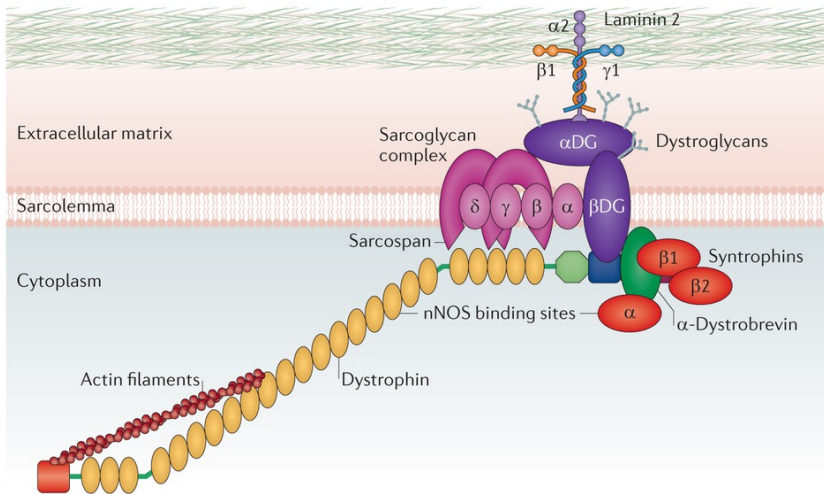


<https://oca.weizmann.ac.il/oca-docs/fqij/fg.htm?mol=1dxx>

Descrizione e funzione della proteina:

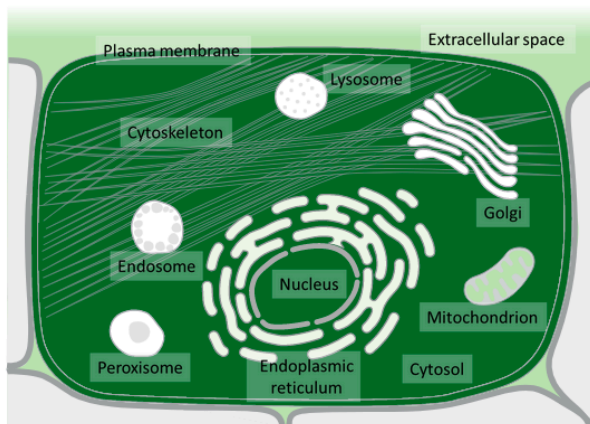
La Distrofina è una proteina citoplasmatica a forma di bastoncino che connette il citoscheletro di una fibra muscolare con la matrice extra cellulare. Questa proteina ha la funzione strutturale di stabilizzare il sarcolemma, è anche coinvolta nella trasmissione sinaptica.

Nella figura sottostante il citoscheletro è rappresentato dai filamenti di Actina, in rosso, la Distrofina, in giallo, è ancorata alla membrana (sarcolemma) mediante un complesso glicoproteico a sua volta agganciato alla matrice extracellulare.



Nature Reviews | Genetics

Localizzazione cellulare della proteina ed Espressione del gene



Confidence
0 1 2 3 4 5



Confidence
0 1 2 3 4 5

Localizzazione della proteina:

La Distrofina è una proteina periferica situata sul lato citoplasmatico della membrana cellulare, principalmente nel sarcolemma, e nel citoplasma, in particolare nel citoscheletro. Si trova anche nelle giunzioni cellulari, nelle sinapsi e nelle cellule postsinaptiche.

Espressione del gene: il gene è espresso soprattutto nei muscoli, nel sistema nervoso (nelle sinapsi), e nel fegato.

Il gene DMD è lungo 2,4 Mb (megabasi) ed ha almeno 79 esoni, è il gene umano più lungo.

Mutazioni e patologie MUSCULAR DYSTROPHY, DUCHENNE TYPE

Mutazione: recessiva legata al cromosoma X

Sono state identificate più di 2000 mutazioni a carico di questo gene. Le più gravi sono responsabili di due tipi di distrofia, la Duchenne (DMD) e la Becker (BMD).

La DMD (**distrofia muscolare di Duchenne**) (DMD) [MIM:310200]: è causata da mutazioni che sono prevalentemente (60-70% dei casi) delle **grosse delezioni** del gene DMD. Le mutazioni più frequenti causano perdita del modulo di lettura (cioè della traduzione corretta delle triplette di basi azotate in amminoacidi) e formazione di proteine incomplete, mancanti di domini indispensabili per l'attacco all'Actina.

Anche le mutazioni che causano la distrofia muscolare di Becker (BMD)) [MIM:300376] sono prevalentemente (80-85% dei casi) grandi delezioni. Le delezioni però non comportano errori nel modulo di lettura, per cui la proteina è parzialmente funzionante.

Le due malattie sono caratterizzate da atrofia e indebolimento muscolare progressivi e da una patologia cardiaca chiamata cardiomiopatia.

Le mutazioni che causano la distrofia di Becker, che solitamente si manifesta in età più avanzata rispetto alla Duchenne, comportano una sintesi anomala della Distrofina.

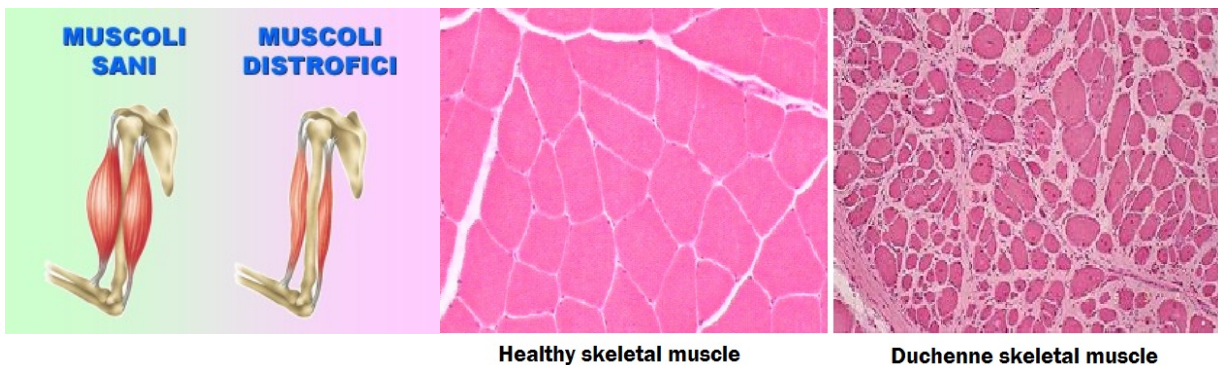
Le cellule muscolari, in assenza di Distrofina funzionale in quantità sufficienti, vengono danneggiate ogni volta che i muscoli si contraggono e rilassano.

Col tempo le cellule danneggiate muoiono causando la caratteristica debolezza muscolare e i problemi cardiaci tipici della distrofia muscolare.

Nella Duchenne, i primi segni si manifestano attorno al terzo anno di vita con difficoltà nel camminare, correre, salire le scale o alzarsi da terra. Si manifesta inoltre, attorno ai 6 anni d'età, un coinvolgimento miocardico di gravità variabile con possibile diagnosi di cardiomiopatia.

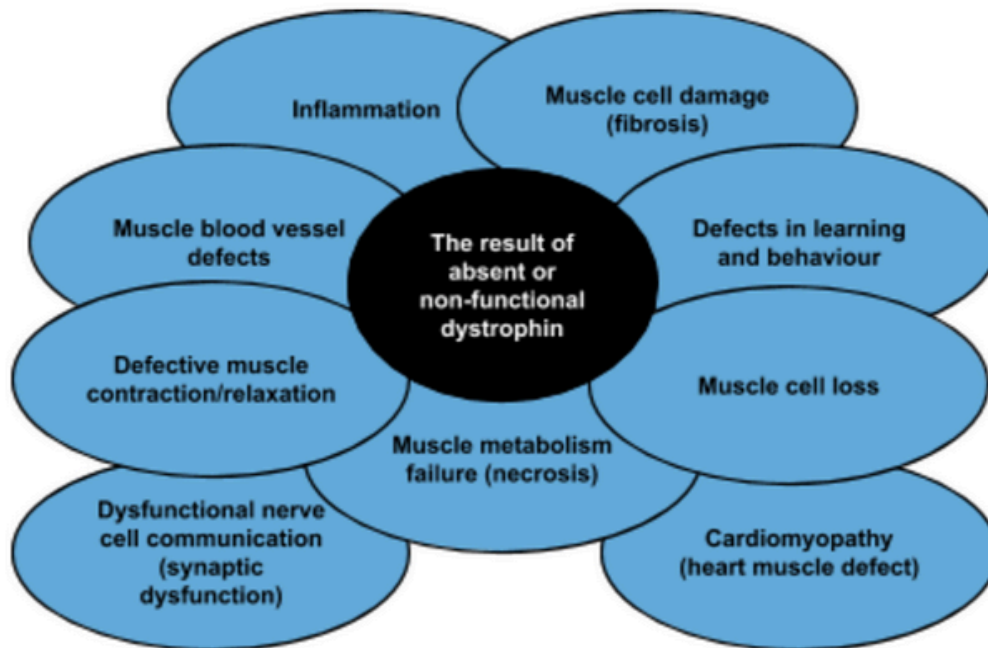
Immagini:

<https://woodwardswiskey.wordpress.com/tag/muscular-dystrophy/>



Bambini con la Duchenne spesso usano la manovra di Gower (illustrata nella figura) per alzarsi dal pavimento aiutandosi con le braccia a causa della debolezza dei muscoli delle gambe.

Nella figura sottostante sono indicati alcuni degli effetti dell'assenza o della produzione di proteina distrofina non funzionante.



<https://www.actionduchenne.org/what-is-duchenne/duchenne-explained/what-is-duchenne/>

Accession Omim: [310200](#)

Ereditarietà: La mutazione è recessiva ed è legata al cromosoma X.

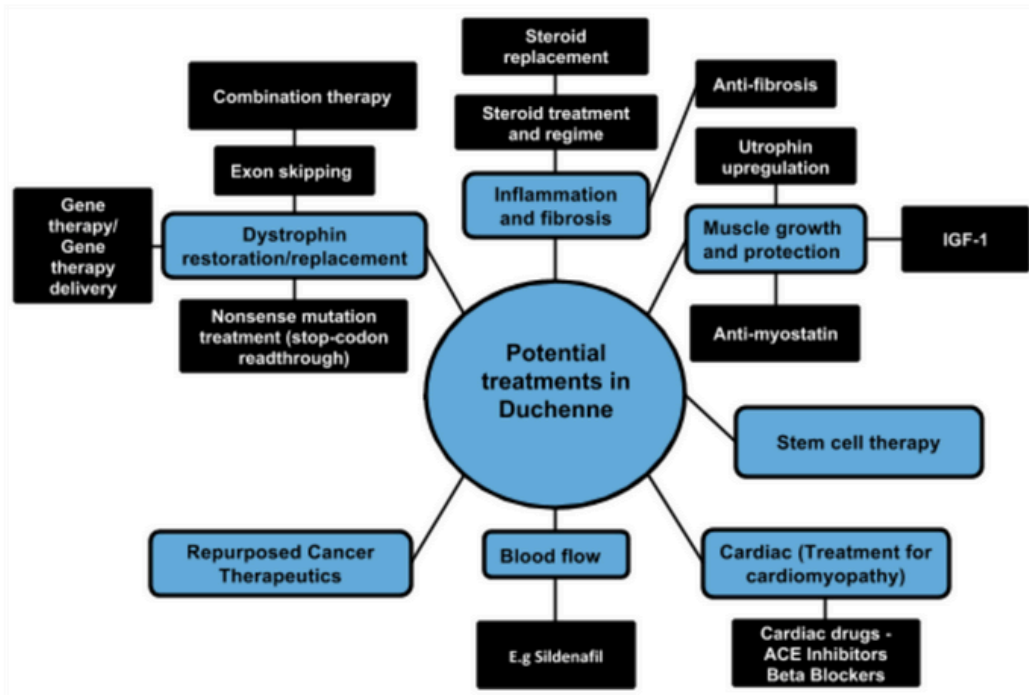
Incidenza: Un bambino ogni 3500 è affetto dalla distrofia muscolare di Duchenne.

La malattia è legata alla trasmissione recessiva del cromosoma X, per cui i maschi si ammalano mentre le femmine sono portatrici sane generalmente asintomatiche; solo il 5% presenta sintomi che insorgono fra i 16 e i 48 anni e possono variare da una modesta generalizzata debolezza all'incapacità di movimento (inattivazione sbilanciata del cromosoma X).

Terapie

Attualmente non ci sono cure per la Duchenne.

Nella figura sottostante un sommario dei possibili trattamenti



<https://www.actionduchenne.org/what-is-duchenne/duchenne-explained/what-is-duchenne/>

Una delle più promettenti strategie terapeutiche per la cura delle malattie genetiche è la terapia genica che, mediante l'utilizzo di vettori virali (rAAV), permette di introdurre nelle cellule dell'organismo la versione corretta del gene difettoso e di ripristinare la normale espressione della proteina mancante. Tuttavia, il gene DMD, che codifica la distrofina ed è coinvolto nella Distrofia Muscolare di Duchenne, presenta delle dimensioni che superano la "capacità di caricamento" del vettore virale, rendendo scarsamente perseguibile questo approccio terapeutico per la Distrofia di Duchenne.

Link associazioni di pazienti e familiari:

<http://www.parentproject.it/>

<https://www.mda.org/>

Curiosità

Il film "**Altruisti si diventa**" racconta le vicende di un ragazzo affetto da questa malattia, mostrando le difficoltà fisiche e psicologiche che questi ragazzi devono affrontare.



<https://www.youtube.com/watch?v=Uf7frqikvMs>

Il film **“Tiro libero”** narra la storia di Dario, 25 anni, bello, ammirato da tutti e leader, pieno di fan, di una squadra di basket. È un ragazzo arrogante e spocchioso che non avrebbe mai immaginato che tipo ti prova la vita gli chiederà di superare. Durante una importante partita di campionato, improvvisamente cade a terra: gli viene diagnosticata la distrofia muscolare. In lui esplode un senso di sconforto misto a rancore non riuscendo ad accettare nemmeno l'aiuto e l'affetto della sua famiglia. A questo si aggiunge la condanna, per aver insultato e umiliato una ragazza che gli aveva sfiorato il SUV, a svolgere un'attività sociale presso un centro di riabilitazione per disabili: allenerà la squadra di basket di un gruppo di ragazzi in carrozzina.



<https://www.comingsoon.it/film/tiro-libero/54194/scheda/>

Video:

DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY World Duchenne Awareness Day

<https://www.youtube.com/watch?v=RcQcNPn5V9Y>