

Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/fsh-utilisation-leurres-pour-pieger-dux4-fonctionne-vitro-vivo-140754>

FSH : l'utilisation de « leurres » pour piéger DUX4 fonctionne *in vitro* et *in vivo* !

L'équipe de J. Dumonceaux étudie différentes approches pour cibler DUX4 dans la FSH : si l'une d'entre elle ne s'avère pour le moment pas concluante, une autre est en revanche prometteuse !

Dans la [myopathie facio-scapulo-humérale \(FSH\)](#), le gène *DUX4* est anormalement exprimé dans le muscle des personnes qui en sont atteintes. La protéine DUX4, produite alors de façon aberrante, est toxique : en activant anormalement d'autres gènes, elle entraîne la destruction des cellules musculaires.

Depuis plusieurs années, l'équipe de J. Dumonceaux, à Londres, s'attache notamment à trouver des stratégies thérapeutiques pour inhiber ou piéger DUX4 à toutes les étapes de sa production, au niveau de l'ADN ou de l'[ARN messager](#) comme au niveau de la [protéine](#).

Dans un premier article publié en octobre 2020, cette équipe rapporte la mise au point pour la première fois de « leurres » qui vont piéger la protéine DUX4 dans les cellules musculaires. Elle a ainsi montré aussi bien *in vitro* (dans des myotubes atteints de FSH) qu'*in vivo* (dans des souris modèles de FSH) que ces leurres sont capables non seulement de « piéger » DUX4 mais aussi de diminuer l'expression anormale des gènes activés par DUX4. En limitant ainsi le rôle toxique de DUX4, cette nouvelle piste, très prometteuse, pourrait limiter la destruction des cellules musculaires.

[Interview de Julie Dumonceaux expliquant ses travaux consistant à piéger la protéine DUX4.](#)

Cette même équipe a aussi cherché à inhiber l'expression du gène *DUX4* en utilisant une approche d'édition du génome. Elle a utilisé des nucléases ou encore le [système CRISPR/Cas9](#) ciblant un élément clé du gène *DUX4* (son signal de polyadénylation) dans des cultures de cellules atteintes de FSH. Les résultats publiés en décembre 2020 ne se sont pas avérés concluants : aucune des deux techniques n'est parvenue à empêcher la production de l'ARN messager de *DUX4*.

Source

[A Deoxyribonucleic Acid Decoy Trapping DUX4 for the Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy](#)

V Mariot, R Joubert, ACMarsollier et al.

Mol Ther Nucleic Acids. 2020 (Oct).22:1191-1199.

[Gene Editing Targeting the DUX4 Polyadenylation Signal: A Therapy for FSHD?](#)

R Joubert, V Mariot, M Charpentier et al.

J Pers Med. 2020 (Dec).11(1):E7.

Brève AIM

<https://www.institut-myologie.org/2021/02/24/de-nouvelles-approches-therapeutiques-dans-la-fsh-plus-ou-moins-prometteuses/>

De nouvelles approches thérapeutiques dans la FSH plus ou moins prometteuses

La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) se traduit par une atteinte progressive des muscles du visage, des fixateurs de l'omoplate, des muscles du tronc et des muscles releveurs de pieds. On en distingue deux types, la FSH1 (95% des cas) et la FSH2 (5% des cas). Dans les deux types, le gène *DUX4* est anormalement exprimé. Il code le facteur de transcription DUX4 qui participe, en activant en cascade d'autres gènes, à la destruction des fibres musculaires.

Dans deux articles publiés en octobre et en décembre 2020, l'équipe de J. Dumonceaux (*University College London* à Londres) a publié les résultats d'approches cherchant à inhiber le gène *DUX4* ou à piéger la protéine DUX4.

Dans le premier cas, elle a utilisé une approche de « *gene editing* » avec des TALENs ou avec le système CRISPR/Cas 9 ciblant le signal de polyadénylation du gène *DUX4*. Si cette approche a bien permis d'éliminer le signal de polyadénylation du gène, elle n'a en revanche pas permis d'empêcher la production de l'ARN messager de *DUX4*.

Dans l'autre article, l'équipe de J. Dumonceaux rapporte la preuve de principe de la faisabilité d'une stratégie visant à leurrer le facteur de transcription DUX4, des travaux présentés lors du Congrès Myology organisé par l'AFM-Téléthon en 2019. La transfection de « leurres » dans des myotubes atteints de FSH ou des souris modèles de FSH a permis de piéger la protéine DUX4 et de réduire l'expression des gènes activés par DUX4.

Source

[*A Deoxyribonucleic Acid Decoy Trapping DUX4 for the Treatment of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*](#)

V Mariot, R Joubert, ACMarsollier et al.

Mol Ther Nucleic Acids. 2020 (Oct).22:1191-1199.

[*Gene Editing Targeting the DUX4 Polyadenylation Signal: A Therapy for FSHD?*](#)

R Joubert, V Mariot, M Charpentier et al.

J Pers Med. 2020 (Dec).11(1):E7.