



- Онлайн семинар проведённый 15 апреля 2021 года
- Докладчик Angela Lek из «Yale School of Medicine»



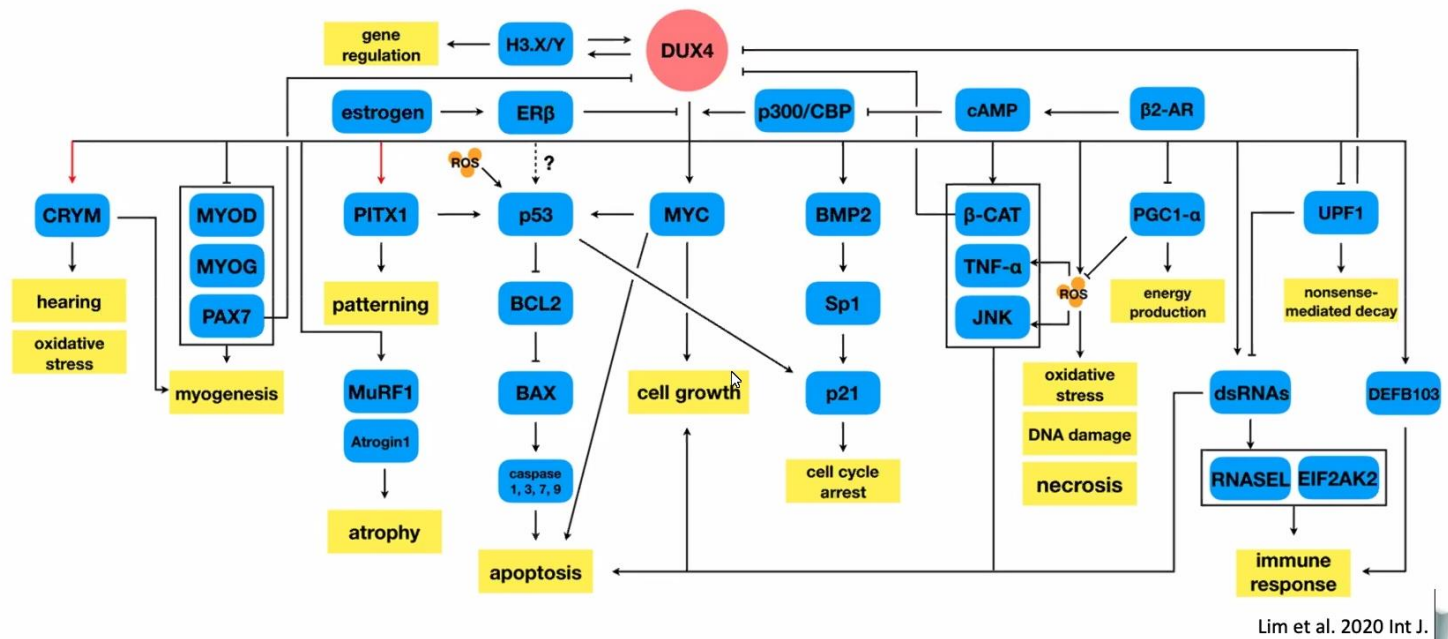
Summary of DUX4's role in FSHD

- FSHD is a unique form of muscular dystrophy involving deletions of the chromosome
- These deletions can be passed from parent to offspring or occur sporadically in patients
- Deletions cause chromosomal DNA to unwind and activate a dormant gene called DUX4
- DUX4's normal function is in regulating an early stage of embryo development
- DUX4 activation in adult muscle cells causes them to die prematurely



- Немного общих известных вещей о FSHD и о том, что главную роль в заболевании играет ген DUX4, который начинает экспрессироваться при уменьшении числа D4Z4 повторов.
- Было показано, что если заставить экспрессироваться ген DUX4 в клетках мышцы взрослого человека, то клетки будут погибать.

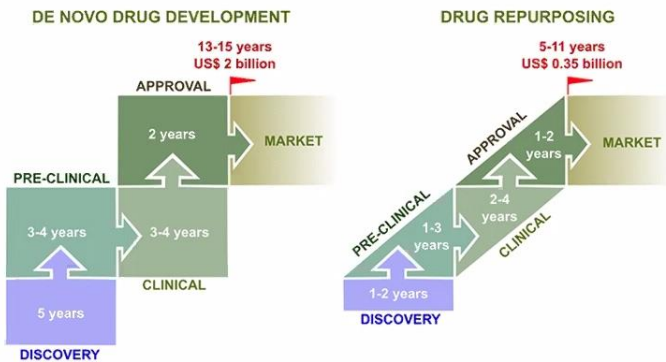
АПИСЬ DUX4 activation disrupts many biological networks



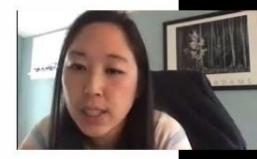
Lim et al. 2020 Int J.

- Экспрессия гена DUX4 активировывает много разных клеточных путей, и они приводят к клеточной гибели, окислительному стрессу, атрофии, и т.д.

Existing drugs that can target DUX4 downstream pathways?

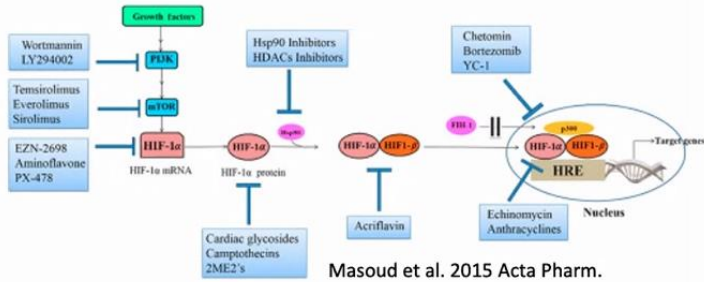


ан Angela Lek

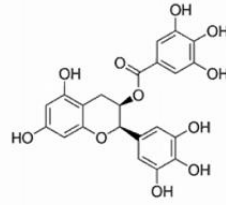


- Основная идея работы Анжелы - найти среди существующих зарегистрированных лекарств (от других заболеваний) такое, которое сможет блокировать клеточные пути активированные геном DUX4

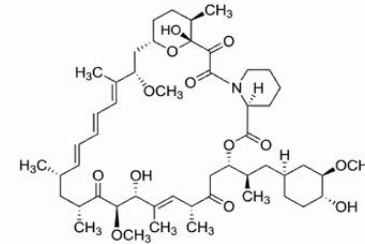
Repurposing FDA-approved drugs and nutraceuticals targeting hypoxia signaling pathway



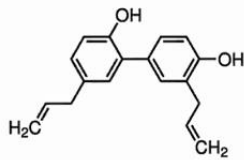
EGCG:



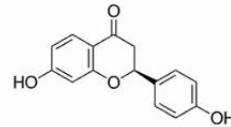
Rapamycin:



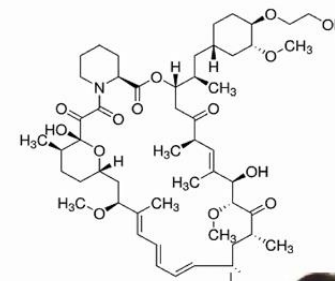
Honokiol:



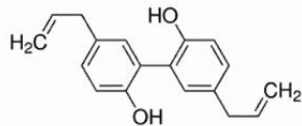
Liquiritigenin:



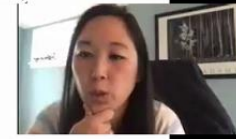
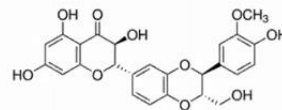
Everolimus:



Magnolol:



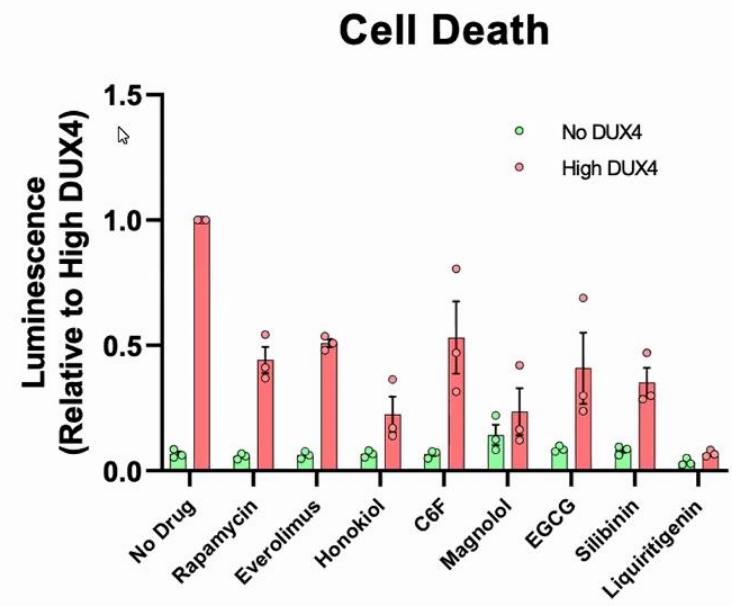
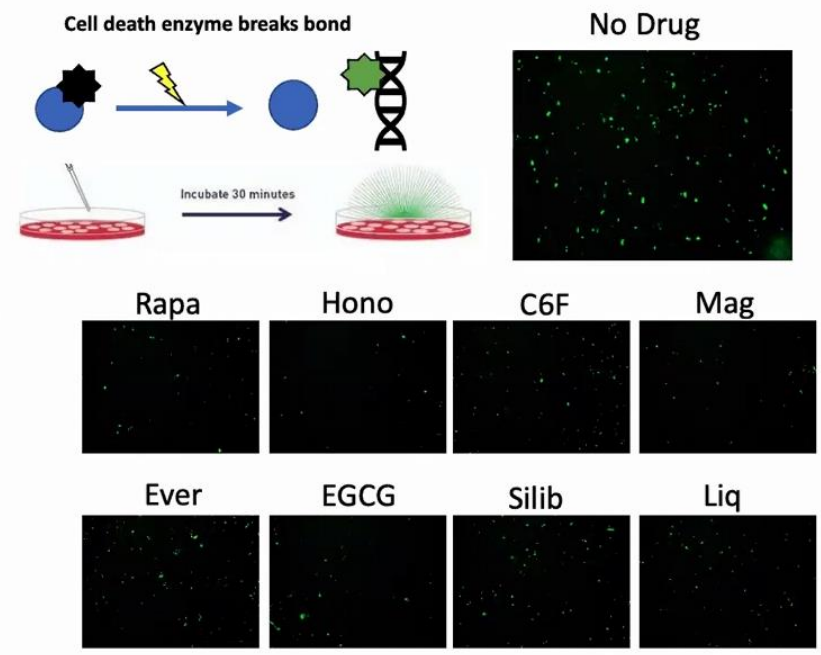
Silibinin:



- В разных научных работах уже были такие попытки, и некоторые вещества были найдены
- Анжела решила для начала проверить их

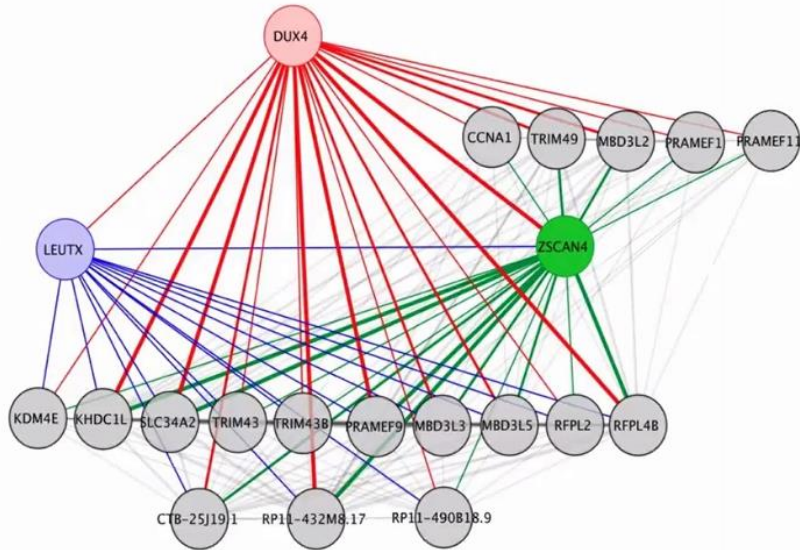
АПИСЬ

Compounds inhibit DUX4-induced cell death

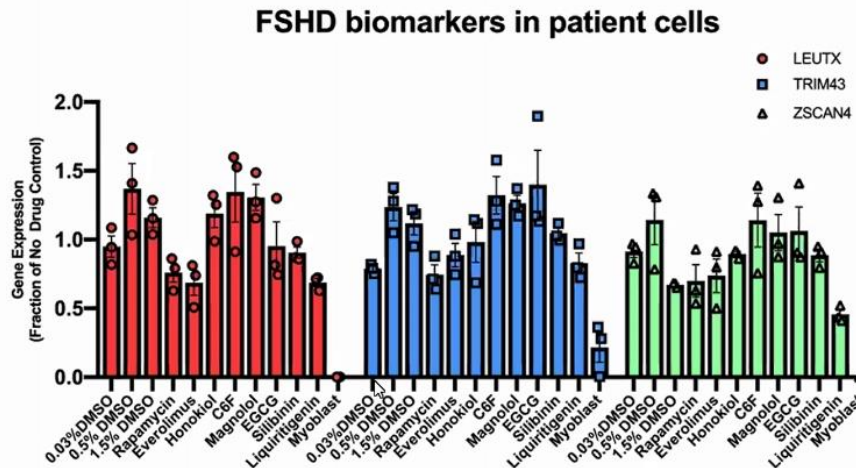


- В её лаборатории была создана клеточная система, на которой можно тестировать эффект лекарственных соединений. Без добавления лекарств - клетки постепенно умирают (жёлтые точки в черных квадратах), при добавлении некоторых лекарств умирающих клеток становилось меньше.

Some compounds reduce FSHD biomarker genes



Jiang et al. 2020 PLoS Genetics



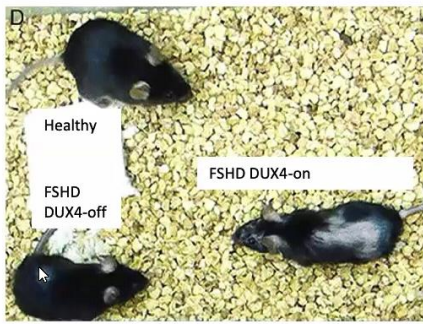
DeSimone, Lek



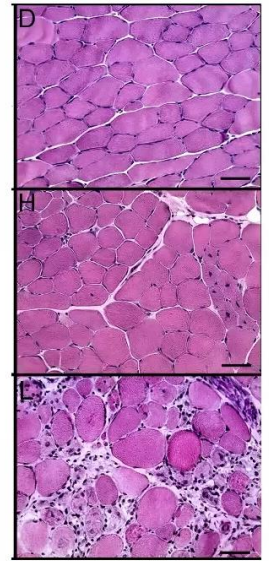
- Также в этих клетках измеряли уровень экспрессии известных биомаркеров, которые показывали насколько в клетках происходят разные процессы индуцированные геном DUX4
- Разные соединения приводили к различному уровню экспрессии биомаркёров.

АПИСЬ

FSHD mouse model: DUX4-inducible (by Jones Lab)



Jones et al. 2020 Skel. Mus.



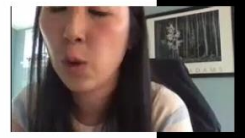
Healthy

FSHD (DUX4-off)

FSHD (DUX4-on)



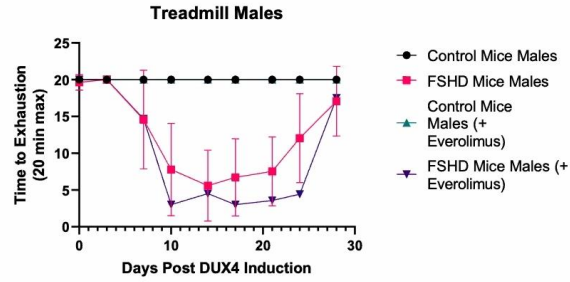
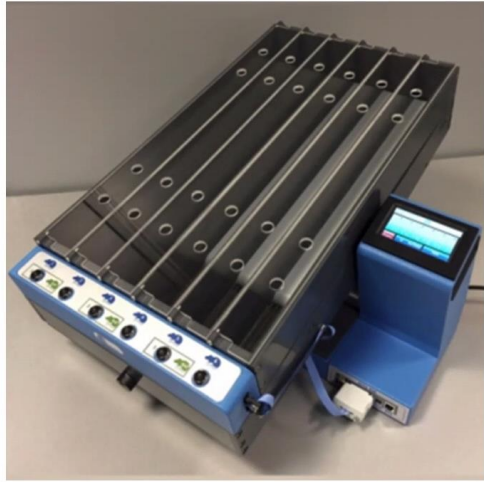
Oral gavage, 4mg/kg, every 2 days for 1 month



н Angela Lek

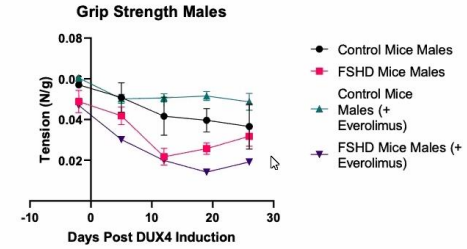
- На основании проведённых экспериментов отобрали одно лекарство, эверолимус, и решили протестировать его на специально созданных мышах, в которых экспрессируется ген DUX4

Treadmill endurance in FSHD mouse model

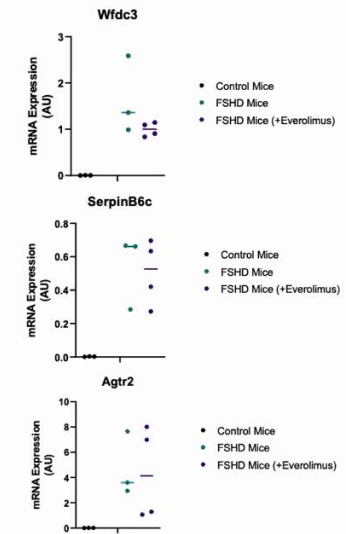
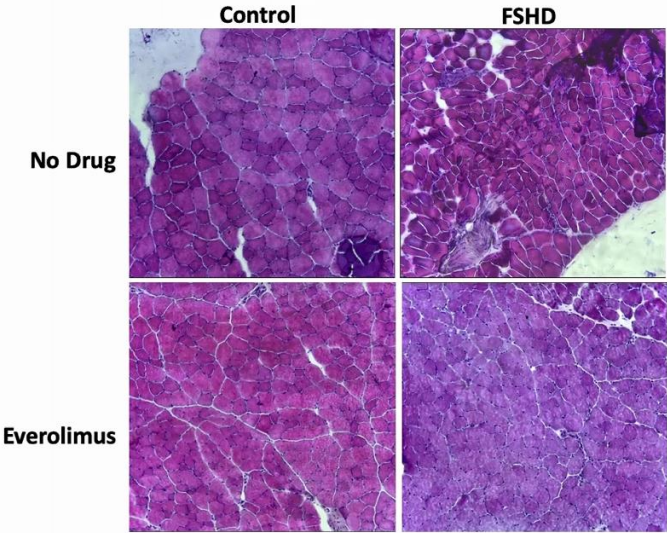


Justin Cohen, Vince

ГПИСЬ Grip strength in FSHD mouse model



ГПИСЬ Assessing efficacy of drug candidates



- Мышам давали лекарство и измеряли различные параметры в разных экспериментах
- К сожалению значимой разницы по поведению мышей не удалось добиться, но на молекулярном уровне при анализе мышц у мышей было видно, что разница есть - процессы не так идут активно, как у FSHD-мышей.

Conclusions and future work

- Our genetic screens identified a novel druggable pathway that can potentially reduce DUX4's toxic effect
- There are promising compounds in existence that can target this pathway and prevent DUX4-induced cell death
- Repurposing existing drugs can accelerate the path to clinic
- DUX4-inducible mouse provides a model for drug efficacy testing – functional and molecular assays
- DUX4 levels and drug treatment regimes require optimization in mouse model
- Many avenues to treat FSHD currently being explored in the field!



- Работа идёт не так давно, так что тут много чего можно и нужно изучать, об этом много говорили после доклада
- Анжела собирается дальше тестировать эти и другие лекарственные соединения, чтобы найти такие, которые будут обладать сильным эффектом по снижению токсического эффекта от экспрессии DUX4