

Amyotrophie spinale proximale liée à SMN1

Brève AFM

<https://www.afm-telethon.fr/actualites/nouvelle-piste-therapeutique-dans-sma-141110>

Une nouvelle piste thérapeutique dans la SMA

Des oligonucléotides anti-sens ciblant des régions méthylées du gène SMN2 permettraient la fabrication d'une protéine SMN fonctionnelle chez la souris et in vitro.

L'objectif des traitements actuels de [l'amyotrophie spinale proximale liée au gène SMN1 \(SMA\)](#) est d'augmenter la production de protéine SMN. Des approches comme la correction de [l'épissage](#) du gène SMN2 ou la stimulation de sa transcription (première étape de son expression) vont dans ce sens.

Les régions méthylées du gène SMN2 dans le viseur

L'expression du gène SMN2 est régulée notamment par des modifications épigénétiques comme la méthylation. Lorsque celle-ci touche la région de début de transcription du gène (région promotrice), la production de protéine SMN est diminuée ou réprimée. Plus le taux de méthylation est élevé, plus la production de SMN est réprimée et la forme de SMA, sévère. Agir sur ces régions méthylées pour accroître la production de protéine SMN représenterait une nouvelle approche thérapeutique.

Les facteurs dits « **épigénétiques** » régulent l'information génétique en jouant sur l'organisation de la molécule d'ADN (plus ou moins condensée, méthylée ou non...) et non sur son contenu (sa séquence nucléotidique est conservée). Une modification épigénétique de l'expression d'un gène peut se produire de façon spontanée, en réponse à l'environnement, et être réversible. Elle peut aussi être transmise au cours des divisions cellulaires.

Des oligonucléotides anti-sens ciblant le promoteur de SMN2

Une étude chinoise a analysé, dans des cellules dérivées de personnes atteintes de SMA et chez des souris modèles de la maladie, les effets de l'administration de deux [oligonucléotides anti-sens](#) ciblant les sites clefs de méthylation de SMN2. Une augmentation significative de la production de protéine SMN a été observée dans les lignées cellulaires suite à l'ajout des oligonucléotides. Les auteurs ont obtenu des résultats similaires dans les cellules SMA traitées avec du nusinersen (Spinraza®), un autre oligonucléotide anti-sens qui agit cette fois sur l'épissage de SMN2.

L'administration intrathécale de l'un des deux oligonucléotides anti-sens (ASO-P1) chez les souris a augmenté le taux de protéine SMN dans différents organes (muscles, cerveau, moelle épinière, foie) et leur durée de vie.

Dans cette étude, un traitement combiné par nusinersen et ASO-P1 augmente davantage le niveau de SMN fonctionnelle dans les cellules que l'ASO-P1 seul ou le nusinersen seul.

Source

[Antisense oligonucleotides targeting the SMN2 promoter region enhance SMN2 expression in spinal muscular atrophy cell lines and mouse model](#)

Wang J, Bai J, OuYang Set al.

Hum Mol Genet. 2021 Dec 9;ddab350.

Brève AIM

Des oligonucléotides anti-sens ciblant la région promotrice du gène SMN2 en développement préclinique dans la SMA

Une équipe chinoise a étudié les effets de deux oligonucléotides anti-sens ciblant une région clef de la méthylation du promoteur du gène SMN2, dans des cultures de cellules dérivées de patients atteints de SMA et chez des souris au phénotype de SMA sévère.

Les résultats montrent que :

- la transcription et l'expression globale de la protéine SMN sont améliorées suite à l'ajout des oligonucléotides aux cultures cellulaires des patients, des bénéfices similaires à ceux observés après traitement de ces mêmes cellules par le nusinersen ;
- l'administration intrathécale de l'un des deux oligonucléotides (ASO-P1) est capable, chez les souris SMA sévère, de corriger le phénotype de la maladie et d'augmenter la survie ;
- ASO-P1 restaure le niveau de transcription du gène mais ne corrige pas le saut de l'exon 7 ;
- la combinaison de l'ASO-P1 et du nusinersen dans les lignées cellulaires SMA augmente davantage les niveaux de protéine SMN fonctionnelle que le nusinersen seul ou l'ASO-P1 seul.

Voir aussi « [Une nouvelle piste thérapeutique dans la SMA](#) »

Source

[Antisense oligonucleotides targeting the SMN2 promoter region enhance SMN2 expression in spinal muscular atrophy cell lines and mouse model](#)

Wang J, Bai J, OuYang Set al.

Hum Mol Genet. 2021 Dec 9:ddab350.