



## Une approche dans l'amyotrophie spinale Après le saut d'exon, l'inclusion d'exon

**Une équipe de chercheurs suisses vient de valider l'intérêt d'une nouvelle approche de thérapie génique de l'amyotrophie spinale : Daniel Schümperli et ses collaborateurs ont en effet démontré, dans le modèle de la souris, qu'il est possible de compenser la mutation génétique responsable de la maladie en modifiant les modalités d'expression d'un autre gène.**

LES AMYOTROPHIES spinales sont des maladies d'origine génétique qui conduisent à la dégénérescence des motoneurones. L'affection est le plus souvent associée à une perte de fonction du gène *SMN1*, un gène codant pour le facteur de survie du motoneurone (SMN). Plutôt que de tenter de « réparer » ce gène, l'équipe suisse a eu l'idée de tirer profit de l'existence d'un gène jumeau, le gène *SMN2*. Les gènes *SMN1* et *SMN2* sont pratiquement identiques. La minuscule différence de séquence qui les distingue l'un de l'autre à toutefois un lourd impact : les protéines produites à partir de *SMN2* sont presque systématiquement non fonctionnelles. Ce phénomène est dû au profil d'épissage de l'ARN produit à partir du gène *SMN2*. La séquence du message conduit en effet le plus souvent à l'excision de l'exon 7, un exon codant pour un domaine absolument nécessaire à l'activité de la protéine SMN.

Schümperli et son équipe ont décidé de contourner ce problème en mettant au point un outil qui permet de modifier la manière dont se produit l'épissage du message *SMN2*, en favorisant l'inclusion de l'exon 7.

**De petites molécules d'acide nucléique.** Concrètement, les chercheurs utilisent de petites molécules d'acide ribonucléique qui vont se fixer au message. Baptisées U7, ces molécules agissent en masquant les signaux qui indiquent à la machinerie d'épissage qu'il faut retirer l'exon 7.

Pour valider la méthode, les chercheurs ont voulu choisir d'introduire U7 dans l'organisme des animaux par transgénèse. Les scientifiques ont donc produit une première série d'animaux, sains et porteurs du gène codant pour U7. Ces animaux ont été croisés avec des souris modélisant l'amyotrophie spinale, dépourvues de toutes copies fonctionnelles du gène *SMN1*. Ces animaux meurent généralement dans la semaine suivant leur naissance.

L'expérience s'est révélée payante : chez les souris *smn1<sup>-/-</sup>*, l'introduction de U7 a entraîné une prolongation très significative de l'espérance de vie médiane (x 20). Dans certains cas, la présence de ce gène thérapeutique a même conduit à la naissance de souriceaux ne présentant aucun symptôme neuromusculaire. Comme cela était attendu, ces effets sont associés à une modification du profil d'épissage de l'ARN produit à partir du gène *SMN2*, entraînant la production de protéines SMN fonctionnelles dans l'organisme des animaux.

Si l'ensemble des résultats obtenus par l'équipe suisse sont très prometteurs, reste encore à mettre au point un système, efficace et compatible avec une utilisation clinique, qui permettra d'introduire U7 dans l'ensemble des motoneurones d'un malade.

> ÉLODIE BIET

*K. Meyer et coll., « Human Molecular Genetics », édition en ligne avancée.*