

**Vous trouverez ci-dessous des transcriptions pour accompagner les vidéos
« Comment fonctionne SPINRAZA » et « Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale ? »**

<i>Comment fonctionne SPINRAZA</i>

Chez un patient atteint d'amyotrophie spinale, le transcrit du gène <i>SMN2</i> subit de l'épissage alternatif, où l'exon 7 est soit retenu soit exclu.

Le remplacement d'un nucléotide C par un nucléotide T dans l'exon 7 amène le promoteur d'épissage exonique à s'attacher à un facteur d'épissage négatif...
--

... ce qui entraîne l'exclusion de l'exon 7 dans l'ARN messager définitif.
--

L'omission de l'exon 7 donne lieu à la synthèse d'une protéine SMN Δ 7 tronquée et défectueuse; la protéine SMN Δ 7 non fonctionnelle ainsi produite se détériore rapidement.

Le nusinersen est un oligonucléotide antisens monocaténaire (ou à simple brin) qui a été spécialement conçu pour accroître le taux d'inclusion de l'exon 7 dans les transcrits d'ARN messager du gène <i>SMN2</i> ; cet effet exercé par le nusinersen a été démontré <i>in vitro</i> et lors d'études <i>in vivo</i> chez la souris.

Les oligonucléotides antisens sont captés par les cellules et pénètrent dans le noyau, où ils s'attachent à l'ARN pré-messager du gène <i>SMN2</i> . Cela a pour effet de déloger une protéine hnRNP-A1 qui inhibe normalement l'épissage de l'exon 7, puis de permettre la synthèse d'un ARN messager mature comprenant l'exon 7.
--

**Vous trouverez ci-dessous des transcriptions pour accompagner les vidéos
« *Comment fonctionne SPINRAZA* » et « *Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale ?* »**

Le nusinersen accroîtrait l'expression de la protéine SMN pleine longueur et fonctionnelle; cette action freine la dégénérescence des motoneurones dans la moelle épinière, selon des modèles murins.

Il en résulterait une augmentation du nombre de motoneurones dans la moelle épinière ainsi qu'une amélioration de la physiologie musculaire, de la fonction motrice et de la survie, comme l'ont démontré les résultats d'études précliniques dans des modèles murins d'amyotrophie spinale légère ou grave.

**Vous trouverez ci-dessous des transcriptions pour accompagner les vidéos
« Comment fonctionne SPINRAZA » et « Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale ? »**

<i>Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale ?</i>

L'amyotrophie spinale est une maladie neurodégénérative autosomique récessive dont l'incidence est de 5,1 à 16,6 cas pour 100 000 naissances vivantes.
--

Cette maladie génétique est caractérisée par la dégénérescence des neurones moteurs, ou motoneurones, dans la moelle épinière, qui entraîne l'atrophie et l'affaiblissement progressif des muscles.

La plupart des formes d'amyotrophie spinale sont attribuables à des mutations au niveau du chromosome 5q, sur lequel se trouvent les gènes de survie des motoneurones, ou gènes <i>SMN</i> .
--

La structure de cette région est complexe, comportant une duplication inversée qui contient le gène <i>SMN1</i> télomérique et le gène <i>SMN2</i> centromérique.

L'amyotrophie spinale est causée par un déficit en protéine SMN résultant d'une mutation homozygote du gène <i>SMN1</i> .

Cependant, les patients atteints d'amyotrophie spinale possèdent au moins une copie du gène <i>SMN2</i> .

Le gène <i>SMN2</i> diffère du gène <i>SMN1</i> par la substitution de 5 nucléotides seulement; cette différence n'a pas d'effet sur la séquence d'acides aminés.

Le remplacement d'un nucléotide C par un nucléotide T en position 6 conduit à l'exclusion de l'exon 7 dans la majorité
--

**Vous trouverez ci-dessous des transcriptions pour accompagner les vidéos
« *Comment fonctionne SPINRAZA* » et « *Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale ?* »**

des transcrits d'ARN messager du gène *SMN2* et à la synthèse d'une protéine *SMN Δ 7* tronquée, non fonctionnelle.

Seulement environ 10 % des transcrits du gène *SMN2* conduisent à la synthèse d'une protéine *SMN* pleine longueur et fonctionnelle.

Généralement, il y a corrélation entre le nombre de copies du gène *SMN2* que possède le patient et la gravité de sa maladie.

La découverte des mécanismes génétiques et moléculaires qui sous-tendent l'amyotrophie spinale a permis de mettre au point plusieurs approches thérapeutiques expérimentales.