

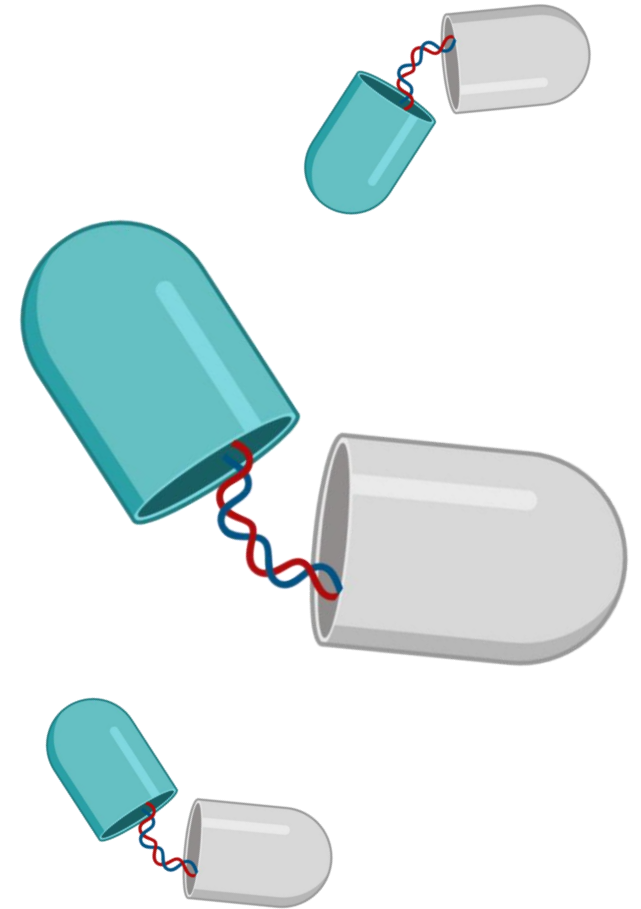


Le syndrome de Rett : la thérapie génique de remplacement comme piste thérapeutique

Dirigée par JC ROUX et JL GAIARSA

Financée par l'AFSR

La thérapie génique

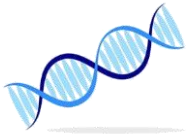


La thérapie génique

- C'est quoi ?

La thérapie génique repose sur l'utilisation d'un matériel génétique ADN ou ARN comme médicament pour modifier l'expression génétique

- Comment ça fonctionne ?



Du matériel génétique
pour **corriger**



Un vecteur pour
transporter



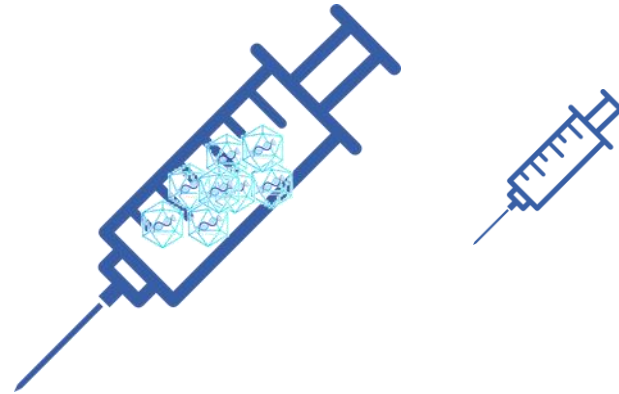
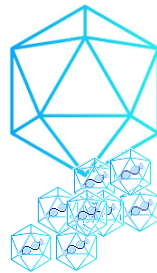
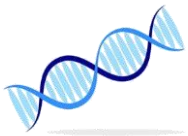
Une méthode
d'administration
pour **cibler**

La thérapie génique

- C'est quoi ?

La thérapie génique repose sur l'utilisation d'un matériel génétique
ADN ou ARN comme médicament pour modifier l'expression génétique

- Comment ça fonctionne ?

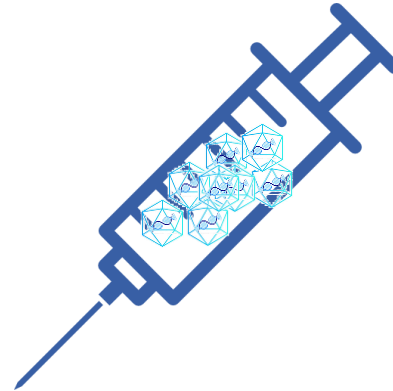
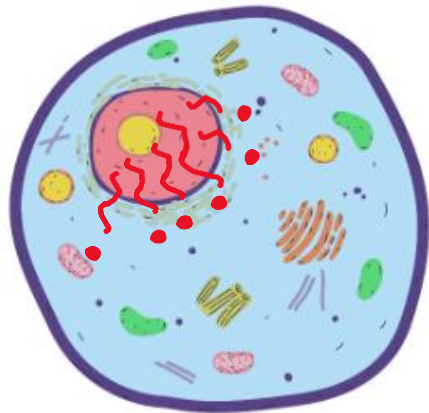


La thérapie génique

- C'est quoi ?

La thérapie génique repose sur l'utilisation d'un matériel génétique
ADN ou ARN comme médicament pour modifier l'expression génétique

- Comment ça fonctionne ?



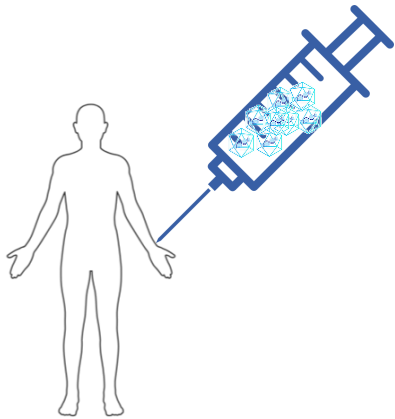
La thérapie génique

- C'est quoi ?

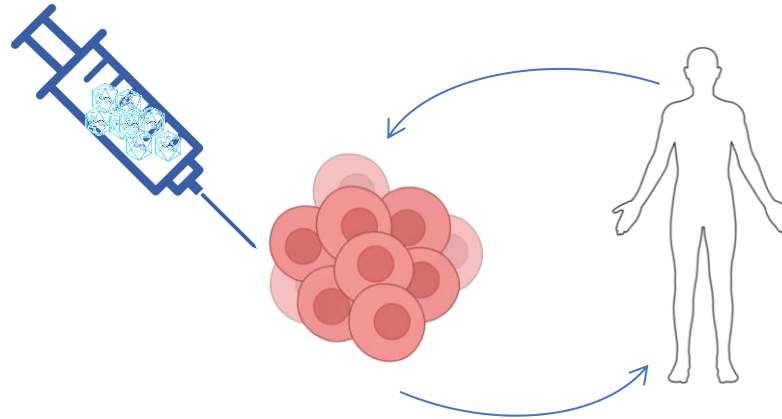
La thérapie génique repose sur l'utilisation d'un matériel génétique ADN ou ARN comme médicament pour modifier l'expression génétique

- Comment est injecté le produit de thérapie génique ?

In vivo



Ex vivo



- Apporter une fonction que la cellule n'a pas ou n'a plus
- Éliminer/neutraliser un élément toxique
- Corrigant une anomalie génétique

La thérapie génique

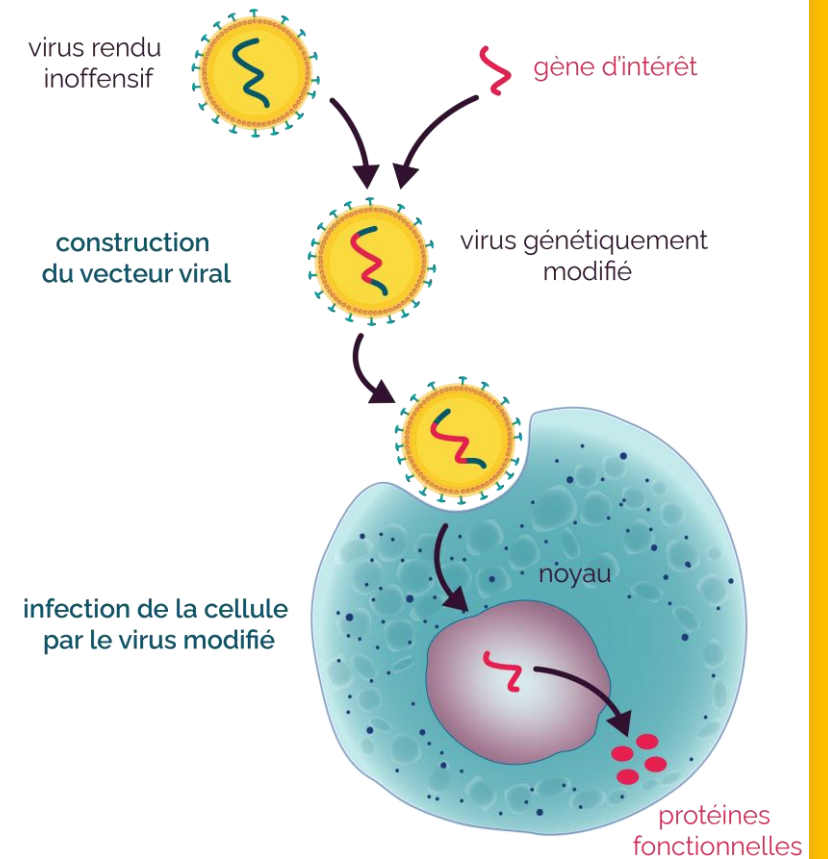
- C'est quoi ?

La thérapie génique repose sur l'utilisation d'un matériel génétique
ADN ou ARN comme médicament pour modifier l'expression génétique

- Où en est-on ?

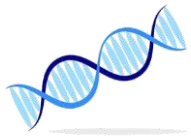
- > 3 900 essais cliniques menés dans le monde
- 13% concernent les maladies génétiques monogéniques
- Maladies fréquentes >> rares

La thérapie génique appliquée au RTT



La thérapie génique de remplacement

- Apporter une fonction que la cellule n'a pas ou n'a plus
- Éliminer/neutraliser un élément toxique
- Corrigant une anomalie génétique



Du matériel génétique
pour **corriger**

➔ *MECP2*



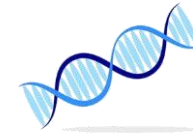
Un vecteur pour
transporter



Une méthode
d'administration
pour **cibler**

La thérapie génique de remplacement

➤ Apporter une fonction que la cellule n'a pas ou n'a plus



Du matériel génétique
pour **corriger**
→ *MECP2*



Un vecteur pour
transporter

→ AAV-CAP.B10

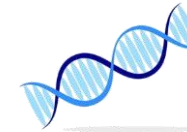


Une méthode
d'administration
pour **cibler**

La thérapie génique de remplacement

➤ Apporter une fonction que la cellule n'a pas ou n'a plus

➤ Faire rentrer le matériel génétique dans les neurones



Du matériel génétique
pour **corriger**
→ *MECP2*



Un vecteur pour
transporter
→ AAV-CAP.B10



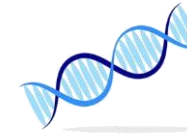
Une méthode
d'administration
pour **cibler**

→ La voie sanguine
combinée à des ultrasons

La thérapie génique de remplacement

➤ Apporter une fonction que la cellule n'a pas ou n'a plus

➤ Faire rentrer le matériel génétique dans les neurones



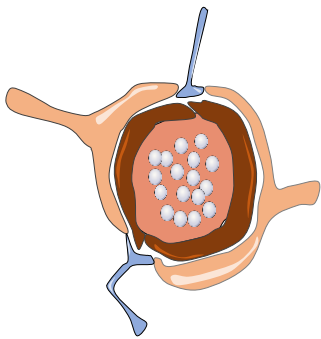
Du matériel génétique pour **corriger**
➔ *MECP2*



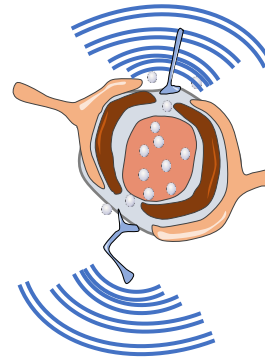
Un vecteur pour **transporter**
➔ AAV-CAP.B10



Une méthode d'administration pour **cibler**
➔ La voie sanguine combinée à des ultrasons



Barrière hématoencéphalique



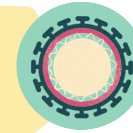
En présence d'ultrasons

Mon projet en pratique

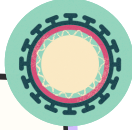




MON PROJET DE THÈSE



ETAPE 1



Vérifier les caractéristiques du vecteur de transport

DANS LE CERVEAU

Est-ce que les neurones sont bien infectés ?
Est-ce que le cerveau est infecté de manière uniforme ?

DANS LES AUTRES ORGANES

Est-ce que je retrouve le vecteur dans les autres organes ?



MÉTHODE

Injecter le vecteur avec une séquence qui code pour une protéine fluorescente



Prélever les organes



Regarder au microscope où la protéine est présente

ETAPE 2



Evaluer la toxicité du traitement

GRÂCE AUX MARQUEURS SANGUINS

Est-ce que je trouve des molécules dans le sang qui reflètent la toxicité ?



GRÂCE AUX LÉSIONS CELLULAIRES



Est-ce que je trouve des lésions cellulaires qui reflètent la toxicité ?

MÉTHODE

Injecter le vecteur avec la séquence thérapeutique



Prélever les organes et le sang



Chercher les traces de toxicité

ETAPE 3



Tester l'efficacité du traitement

À L'ÉCHELLE COMPORTEMENTALE

Est-ce que le traitement a diminué les déficits observés chez le modèle ?

À L'ÉCHELLE MOLÉCULAIRE ET CELLULAIRE

Quelles sont les mécanismes qui peuvent expliquer les résultats comportementaux ?



MÉTHODE

Injecter le vecteur avec la séquence thérapeutique



Faire différents tests de comportement (survie, respiration, motricité, transit intestinal)



Enregistrer les neurones du cerveau



Prélever le cerveau et chercher la présence d'ADN, ARN et protéine Mecp2

Remerciements

Financeur



Merci pour votre attention !



Team Muscatelli, INMED

Jean-Luc GAIARSA
Yasmine BELAUDINI



Toute l'équipe de Neurogénétique Humaine

Laurent VILLARD
Cécile RAVIX
Florence MOLINARI
Jean-Charles VIEMARI
Jordane LOUIS-DURAND

Manon SAUREY
Delphine HENNET
Manon TOUBAS

Jean-Christophe ROUX
Camille DE COMBARIEU
Marie-Solenne FELIX

Plateforme animalerie

La Team Rett