

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Monsieur Gabriel VACHEY

Biologiste diplômé de l'Université de Lausanne, Suisse

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Docteur ès Neurosciences (PhD)
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

Inactivation du gène responsable de la maladie de Huntington

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Nicole DEGLON

Cette soutenance aura lieu le

Mardi 3 mars 2020 à 18h00

Au Petit Auditoire de l'École de médecine, Rue du Bugnon 9, 1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Version grand publique

Inactivation du gène responsable de la maladie de Huntington

Gabriel Vachey

Département des Neurosciences Cliniques

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative héréditaire, dominante, causée par une mutation (répétitions CAG) dans le gène de la huntingtine. Une seule des deux versions (allèles) du gène de la huntingtine suffit à induire la maladie. Cette mutation cause la production d'une version toxique de la protéine huntingtine qui est associée au dysfonctionnement et à la mort des neurones du striatum, région principalement impliquée dans la coordination des mouvements.

Actuellement, aucun traitement curatif n'est disponible pour la maladie de Huntington dont l'issue est fatale environ quinze années après l'apparition des premiers symptômes. La prise en charge clinique de la maladie se concentre sur la réduction des symptômes moteurs, cognitifs et psychiatriques. La nature génétique et dominante de la maladie de Huntington suggère que l'inactivation du gène de la huntingtine à l'aide d'outils moléculaires constitue une thérapie prometteuse.

Dans ce projet, nous avons inactivé de manière permanente le gène huntingtine en utilisant des ciseaux moléculaires tels que le système CRISPR-Cas9 récemment décrit. CRISPR-Cas9 permet de reconnaître de manière spécifique un gène d'intérêt et de l'inactiver.

Dans une première étude et comme preuve de principe, nous avons montré que l'inactivation du gène de la huntingtine dans un modèle animal de la maladie de Huntington permettait de réduire considérablement certaines caractéristiques de la maladie. Toutefois, Cas9 étant une protéine issue de bactéries, elle pourrait être toxique sur le long terme et il est préférable de limiter son expression dans le temps. Nous avons donc développé un système CRISPR-Cas9, appelé KamiCas9, qui s'auto-inactive. Ce système permet une expression transitoire de Cas9, tout en maintenant les performances d'inactivation du gène de la huntingtine et contribue à améliorer la biosécurité du système.

Dans la deuxième partie de ce projet, nous avons développé une stratégie thérapeutique permettant d'inactiver sélectivement la version mutée du gène de la huntingtin afin de préserver l'expression et la fonction du gène sauvage. Afin de discriminer les allèles mutants et sauvages de la huntingtine, nous avons ciblé des séquences contenant des polymorphismes de nucléotide (SNPs) qui sont différents entre les deux versions du gène. En ciblant des SNPs dans les régions de part et d'autre de la répétition CAG, nous avons pu induire l'excision de la mutation et l'inactivation de l'allèle mutante. Enfin, afin de maximiser le bénéfice thérapeutique et dans la perspective d'un potentiel développement clinique, nous avons combiné en un seul vecteur tous les éléments du système KamiCas9.