

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Monsieur Marcelo DUARTE AZEVEDO

Titulaire d'un Master de l'Université d'Angers, France

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

Thérapie génique neuroprotectrice inductible et ciblée du GDNF pour la maladie de Parkinson

Directeur·trice de thèse :

Madame la Docteure Liliane Tenenbaum

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 2 juin 2023 à 16h30

au Grand Auditorio du Département des neurosciences fondamentales (DNF),
Rue du Bugnon 9, 1005 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Thérapie génique neuroprotectrice inductible et ciblée du GDNF pour la maladie de Parkinson

Marcelo DUARTE AZEVEDO, Département de neurosciences cliniques, CHUV

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle affecte 1% des plus de 60 ans et jusqu'à 4% des plus de 80 ans dans les pays industrialisés et constitue donc un défi de santé publique croissant avec le vieillissement de la population. Alors que les traitements actuels ne sont que symptomatiques, la thérapie génique neuroprotectrice constitue un espoir d'enrayer la progression de la maladie.

Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson sont dus à la dégénérescence progressive des neurones à dopamine de la voie nigro-striée qui exercent un contrôle de la boucle motrice. Durant le développement du système nerveux, des facteurs neurotrophiques, tels que le GDNF (« glial cell line derived neurotrophic factor») protègent les neurones et stimulent leur croissance. Administré dans le cerveau adulte dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson, le GDNF a montré des effets thérapeutiques. Ce facteur ne pouvant pas atteindre le cerveau par voie orale ou sanguine, il doit être administré directement dans le cerveau dans la région contenant les neurones malades. Ceci peut être réalisé par injection intracérébrale de vecteurs viraux (virus désarmés) qui transportent le gène codant pour le GDNF. Des essais cliniques qui ont utilisé le GDNF, n'ont pas obtenu les résultats attendus.

Le mécanisme moléculaire d'action du GDNF a été surtout étudié in vitro, dans des cellules en culture. Cependant, le cerveau étant constitué de multiples types de neurones interconnectés, il est important de comprendre leurs rôles respectifs dans les effets neuroprotecteurs et non désirés.

Les vecteurs viraux utilisés pour introduire le gène du GDNF ne permettent pas à l'heure actuelle de cibler une population spécifique de neurones ni de contrôler les niveaux de production de GDNF.

Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur la compréhension de l'importance de la dose de GDNF et du ciblage de sa production dans les neurones qui le produisent naturellement pour l'amélioration des symptômes moteurs et la protection des neurones dopaminergiques sans provoquer d'effets indésirables.