

Ecole doctorale de Neurosciences  
des Universités de Lausanne et Genève

## Soutenance de thèse

### **Madame Margareta RYBARIKOVA**

Titulaire d'un "Master Of Science In Genes, Drugs And Stem Cells-Novel Therapies",  
de l'Université "Imperial College London", UK

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

**Développement d'un système CRISPR-Cas9  
pour l'édition du gène ATXN3 dans l'ataxie  
spino-cérébelleuse de type 3 (SCA3)**  
*présentation en anglais*

**Directeur·trice de thèse :**  
Madame la Professeure Nicole Déglon

Cette soutenance aura lieu le

**Jeudi 29 février 2024 à 17h00**

à l'Auditoire Auguste Tissot, CHUV (BH08), rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt  
Ecole doctorale de Neurosciences

## Résumé Laique (Lay Summary)

**Margareta Rybarikova**

**Title:** Développement d'un système CRISPR-Cas9 pour l'édition du gène ATXN3 dans l'ataxie spino-cérébelleuse de type 3 (SCA3)

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 3 (SCA3) est une maladie cérébrale rare qui touche 1 à 5 personnes sur 100 000 dans le monde. Elle est causée par une altération d'une partie particulière du code génétique (un gène), qui entraîne la production d'une protéine toxique, causant des dommages au cerveau. En conséquence, les patients atteints du SCA3 souffrent de troubles mentaux et moteurs qui s'aggravent au fur et à mesure que la maladie progresse. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif pour le SCA3 et les traitements disponibles ne s'attaquent qu'aux symptômes, et non à la cause profonde du problème. Pour s'attaquer à la cause de la maladie, les chercheurs explorent une approche qui permettrait de modifier le gène défectueux. Dans ce projet, nous avons utilisé un outil d'édition moléculaire, qui agit comme des ciseaux génétiques, pour développer une stratégie de traitement pour les patients atteints de SCA3. Nous avons conçu trois stratégies différentes pour y parvenir : Premièrement, nous avons tenté de supprimer une partie spécifique du gène à l'origine du problème ; deuxièmement, nous avons essayé de raccourcir le gène de manière à supprimer la partie défectueuse. Ces deux stratégies permettraient de produire une protéine qui n'a pas sa taille complète mais qui possède toutes les parties nécessaires à son fonctionnement normal. Dans la troisième stratégie, nous avons cherché à arrêter complètement la production de cette protéine et à la remplacer par une version saine. Nous avons testé ces approches sur des souris atteintes de SCA3 en injectant les outils d'édition directement dans le cerveau. Les résultats ont montré que la première approche ne fonctionnait pas bien, que la deuxième présentait des difficultés techniques inattendues, mais que la troisième, qui consistait à désactiver le gène et à le remplacer, était encourageante. Nous avons également expérimenté un système d'édition modifié pour contrôler le moment du processus d'édition des gènes. Ce système visait à obtenir une édition temporaire des gènes, afin d'éviter d'éventuels effets indésirables à long terme. Ensemble, nous avons développé une méthode de traitement potentielle pour le SCA3 dans le modèle murin de la maladie, qui pourrait être prometteuse pour le traitement futur des patients atteints du SCA3.