

# «DÉVELOPPEMENT DE THÉRAPIES GÉNÉTIQUES EXPÉRIMENTALES POUR LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE» PAR ALEXIS-PIERRE BEMELMANS

**Discipline : neurosciences**

### Résumé

La thérapie génique est une des voies de recherche les plus prometteuses dans la mise au point de nouveaux médicaments pour des pathologies aussi différentes que les maladies génétiques monogéniques, les maladies métaboliques ou les maladies neurodégénératives. Pour progresser vers l'application clinique de la thérapie génique, nous avons travaillé sur plusieurs modèles expérimentaux de maladies neurodégénératives. Nous avons montré l'effet thérapeutique du transfert de gène sur la survie et la fonction des photorécepteurs à cônes dans un modèle murin d'amaurose congénitale de Leber, une dégénérescence rétinienne sévère d'origine génétique. Nous travaillons également sur de nouvelles stratégies de réparation par trans-épissage qui permettent de supprimer les mutations au niveau de l'ARN messenger. Dans le cas de mutations dominantes, ce système présente l'avantage de supprimer l'expression de la protéine toxique codée par l'allèle mutant, tout en restaurant un niveau physiologique de

protéine normal. Nous avons appliqué avec succès cette stratégie dans un modèle murin de mutation de la rhodopsine, un gène responsable de rétinites pigmentaire, et travaillons actuellement sur le gène de la huntingtine, dont la mutation entraîne une maladie neurodégénérative particulièrement invalidante, mortelle, et actuellement incurable.

## **Abstract**

Gene therapy is one of the most promising avenues of research in the development of new drugs for various diseases such as monogenic genetic diseases, metabolic disorders or neurodegenerative diseases. To advance the clinical application of gene therapy, we worked on several experimental models of neurodegenerative diseases. We showed the therapeutic effect of gene transfer on the survival and function of the cone photoreceptors in a mouse model of Leber congenital amaurosis a severe form of genetic retinal degeneration. We are also working on new repair strategies using trans-splicing that can suppress mutations in messenger RNA. In the case of dominant mutations, this system has the advantage of suppressing the expression of the toxic protein encoded by the mutant allele, while restoring a normal physiological level of the normal protein. We have successfully applied this strategy in a mouse model of rhodopsin mutation, a gene responsible for retinitis pigmentosa, and are working on the huntingtin gene, whose mutation causes a particularly debilitating, fatal and currently incurable neurodegenerative disease.

## **INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

**Madame Salima HACEIN-BEY**, Professeur des Universités, CHU Bicêtre - Rapporteur

**Monsieur Christophe BAUDOIN**, Professeur, Centre National d'Ophtalmologie des Quinze-vingts - Rapporteur

**Madame Marie-Anne COLLE**, Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes – Examineur

**Monsieur Luis GARCIA**, Directeur de Recherches CNRS, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur

**Monsieur Serge PICAUD**, Directeur de Recherches INSERM, Institut de la Vision à Paris – Examineur