UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Cinzia CINESI

Titulaire d'un Master en sciences moléculaires du vivant de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Contracting CAG/CTG repeats using the CRISPR-Cas9 nickase

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Alexandre REYMOND

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 21 juin 2019 à 16h00

Auditoire B, Génopode, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

06.06.2019

Titre de thèse:
Contracter les répétitions de trinucléotides CAG/CTG avec CRISPR-Cas9 nickase

Doctorante:
Cinzia Cinesi

Département:
Faculté de biologie et de médecine

Résumé de la thèse:

Le génome humain est constitué de longues séquences de nucléotides. Dans le génome humain, on trouve des répétitions particulièrement instables, dont la taille varie d'une personne à l'autre, et chez le même individu au fil du temps. Au-dessus d'un seuil spécifique au type de répétition, la taille de la répétition est considérée comme pathogénique. Les répétitions de trinucléotides (TNR) expansé, dont la répétition CAG/CTG, sont responsables pour au moins 20 maladies neurologiques, neuromusculaires et neurodégénératives. A ce jour, aucune thérapie efficace n'a été trouvée, et aucune des nombreuses études en cours n'est pas dirigée directement sur la cause de la maladie: la répétition de triplet expansée. Puisque les expansions de répétition induisent des phénotypes pathogéniques, il a été proposé que les contractions de longues répétitions en dessous de la longueur limite pourraient soulager les symptômes. Actuellement, aucune méthode efficace visant à induire des contractions de manière spécifique existe. Nous avons testé une approche de « ciseaux moléculaires » pour créer des coupes dans l'ADN, dans le but d'induire des contractions dans les répétitions. Nous avons découvert que l'induction des nicks dans ces répétitions avec CRISPR-Cas9 nickase, permettait la contraction de ces répétitions dans des cellules de patient humain affecté par la Dystrophie Myotonique type 1, ansi que par la maladie de Huntington. Pour tester le potentiel thérapeutique de Cas9 nickase contre les maladies causées par les répétitions expansés, la méthode de thérapie génique a été employée. L'évaluation de la capacité de Cas9 nickase pour alléger les symptômes pathogéniques est un résultat d'une importance cruciale afin de développer un traitement efficace. Les résultats de ce projet serviront à approfondir nos connaissances sur les désordres de TNR, et plus spécifiquement l'efficacité de Cas9 nickase dirigée vers les TNR expansés comme traitements thérapeutiques.