

Le saut d'exon thérapeutique pour le traitement des dysferlinopathies

Mots clés : dysferlinopathies, LGMD2B, dysferline, saut d'exon, modulation d'épissage, vecteurs AAV

Jakub Malcher

Résumé

Les dysferlinopathies sont des dystrophies musculaires qui se manifestent par la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B (LGMD2B) ou la myopathie de Miyoshi (MM). Elles sont causées par des mutations dans le gène dysferline. La dysferline est une protéine membranaire exprimée dans le muscle squelettique, responsable de la réparation des microlésions du sarcolemme. L'absence d'une telle réparation de la membrane entraîne une atrophie musculaire progressive.

Ce travail de thèse explore le potentiel thérapeutique d'une stratégie de modulation d'épissage pour le traitement de la LGMD2B causée par la mutation faux-sens c4022T>C dans l'exon 38 du gène dysferline. Des oligonucléotides antisens et des petits ARN U7 délivrés par un vecteur viral de type adéno-associé ont été utilisés comme outils pour induire un saut d'exon in vitro et in vivo. Ce projet de thèse étudie également la capacité de la dysferline tronquée à se localiser de façon appropriée à la membrane et ainsi la réparer.