

Contrat Post-Doctoral
pour le projet « Thérapie génique oculaire dans le syndrome de Wolfram »

Notre équipe de recherche Neuropathies Optiques Héritaires et Déficits Mitochondriaux (C. Hamel, G. Lenaers, C. Delettre) concentre ses recherches sur la physiopathologie et la thérapie des neuropathies optiques héréditaires depuis que nous avons identifié le gène majeur, *OPA1* en 2000.

Le syndrome de Wolfram est une pathologie de l'enfant associant systématiquement un Diabète insulino-dépendant à une Neuropathie Optique sévère menant à une cécité précoce. Ce syndrome est principalement causé par des mutations récessives du gène *WFS1* codant la wolframine, une protéine ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique.

Le risque de cécité en l'absence de traitement est près de 100 % avant 20 ans et il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pour prévenir la dégénérescence du nerf optique chez les patients.

Ce syndrome résultant d'une carence en protéine *WFS1* et l'œil étant un organe de choix pour la thérapie génique, la micro injection d'AAV2 exprimant *WFS1* humain, directement dans le vitré près de la couche des cellules ganglionnaires de la rétine (CGRs) représente une voie thérapeutique à explorer pour prévenir la perte visuelle chez les patients Wolfram. Afin de démontrer la validité de l'approche pré-clinique de thérapie génique, la souris *Wfs1*^{-/-}, mimant la pathologie humaine et hébergée au laboratoire sera utilisée.

Une recherche physiopathologique des causes de la dégénérescence du nerf optique sera menée en parallèle sur les CGRs en mettant l'accent sur les relations entre le réseau mitochondrial et le réticulum endoplasmique.

Les objectifs du projet sont :

1. **Evaluation de l'atteinte visuelle** chez les souris *Wfs1*^{-/-} par électrophysiologie (PEV, ERG), histologie de la rétine et du nerf optique.
2. **Etude des mécanismes physiopathologiques** responsables de l'atrophie optique.
3. **Micro-injection d'AAV2-WFS1** chez la souris *Wfs1*^{-/-}, évaluation de l'innocuité et du **bénéfice thérapeutique** de la complémentation génique par électrophysiologie et histologie.

La finalité de ce projet pré-clinique consiste à obtenir la preuve de principe de l'efficacité de la thérapie génique chez la souris *Wfs1*^{-/-} afin de réaliser un transfert clinique dans les plus brefs délais.

Profil du candidat: - Maîtrise des techniques de biologie moléculaire et cellulaire.

- Immunohistochimie et imagerie.
- Expérimentation animale.

Durée du contrat: 2 ans

Financement associatif obtenu : 2082 €/mois.

Lien de l'offre: <http://www.inmfrance.com>

Contact: Merci d'envoyer CV, lettre de motivation et références à cecile.delettre@inserm.fr
INSERM U583 - Institut des Neurosciences de Montpellier
Hôpital Saint Eloi
80 rue Augustin Fliche
BP74103
34091 MONTPELLIER Cedex 5
Tel: (33/0) 499 63 60 30
Fax: (33/0) 499 63 60 20

Postdoctoral POSITION
« Ocular gene therapy in Wolfram syndrome »

Our team Inherited Optic Neuropathies and Mitochondrial Disorders (C. Hamel, G. Lenaers, C. Delettre) concentrates its work on the pathophysiology and therapy of Inherited Optic Neuropathies since we identified the major gene OPA1 in 2000.

The Wolfram syndrome is an autosomal recessive disorder causing diabetes mellitus and severe optic atrophy leading to blindness. Optic neuropathy is due to the degeneration of retinal ganglion cells (RGCs), the neurons transmitting the visual information from the retina to the brain.

Wolfram syndrome is caused by mutations in *WFS1* gene coding wolframin, a protein embedded in the reticulum endoplasmic membrane. The risk of blindness in absence of treatment is 100 % and currently, there is no treatment to prevent the degeneration of the optic nerve in patients.

The syndrome resulting from a total deficiency in WFS1 protein and the eye being an organ of choice for gene therapy, ocular microinjection of AAV2 expressing human WFS1 represents a therapeutic strategy to be investigated to prevent visual loss. To demonstrate the validity of this pre-clinic approach, mouse *Wfs1*^{-/-} bred in the laboratory, which reproduce the human disease will be used.

In parallel, investigations on the cause of optic nerve degeneration will be performed on RGCs with emphasis on the relationships between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum.

Objectives of the project are:

1. **Evaluate the visual impairment** in *Wfs1*^{-/-} mice by electrophysiology (VEP, ERG), histochemistry of retina and optic nerve.
2. **Study the pathophysiological mechanisms** of optic atrophy in Wolfram syndrome.
3. **AAV2-WFS1 Microinjection** in *Wfs1*^{-/-} mice, measure of innocuousness and therapeutic benefit of gene complementation by electrophysiology and histology.

The aim of this preclinical project consists in obtaining the proof of concept for gene therapy on the mouse *Wfs1*^{-/-} to promote a fast clinical transfer.

Requirement:

- Molecular and cellular biology
- Immunohistochemistry and Imaging
- Animal experimentation

Duration: 2 years

Associative fellowship obtained: 2082 €/month

Link: <http://www.inmfrance.com>

Contact: Please send CV, letter of interest and references to cecile.delettre@inserm.fr
INSERM U583 - Institut des Neurosciences de Montpellier
Hôpital Saint Eloi
80 rue Augustin Fliche
BP74103
34091 MONTPELLIER Cedex 5
Tel: (33/0) 499 63 60 30
Fax: (33/0) 499 63 60 20