

Sujet de thèse : **Thérapie génique oculaire dans le syndrome de Wolfram**

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 légale précoce. La neuropathie optique est due à la dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine, neurones assurant le transfert de l'information visuelle de la rétine vers le cerveau.

Ce syndrome est principalement causé par des mutations récessives du gène *WFS1* codant la wolframine, une protéine ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique (RE). A l'heure actuelle, il n'existe 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 de 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 pour le syndrome de Wolfram la souris *Wfs1*^{-/-} sera utilisée. Les souris *Wfs1*^{-/-} développent un diabète mais la fonction visuelle reste à étudier.

Les objectifs de la thèse sont :

1. **Evaluation de l'atteinte visuelle** chez les souris *Wfs1*^{-/-} par électrophysiologie (PEV, ERG), histologie de la rétine, du nerf optique.
2. **Construction de l'outil thérapeutique**, le vecteur *AAV2-WFS1* et optimisation des conditions d'infection.
3. **Micro-injection d'AAV2-WFS1** chez la souris *Wfs1*^{-/-}, évaluation de l'innocuité et **évaluation de l'effet protecteur** de la complémentation génique par électrophysiologie, et histologie.

Ce projet consiste à obtenir la preuve de principe de l'efficacité de la thérapie génique chez la souris *Wfs1*^{-/-} afin d'envisager une application aux patients.

Profil candidat : M2R avec maîtrise des techniques de biologie moléculaire et cellulaire. Le candidat sera amené à manipuler les animaux.

Financement prévu.

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

Contact: cecile.delettre@inserm.fr avant le 01 mars 2010