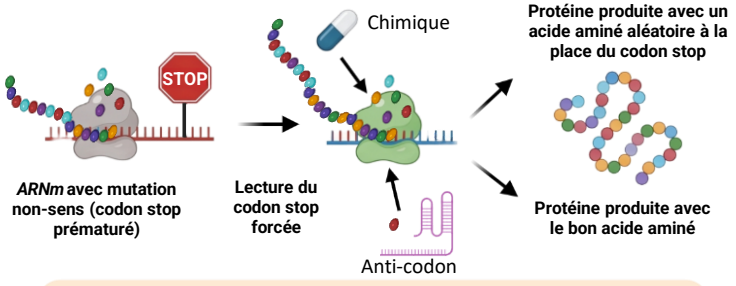
Les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le syndrome de Rett

1 Forcer le passage du codon stop

Pour les patients avec une mutation non-sens (= codon stop)
Concerne ≈ 35% des patients



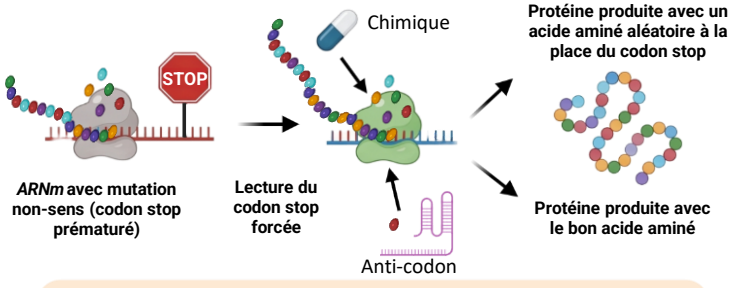
Risques : Production d'une protéine non fonctionnelle
Perte de la sensibilité des vrais codons stop

Ces approches sont encore en développement et leur mise en place reste un défi (efficacité, sécurité, tolérance)

Les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le syndrome de Rett

1 Forcer le passage du codon stop

Pour les patients avec une mutation non-sens (= codon stop)
Concerne ≈ 35% des patients

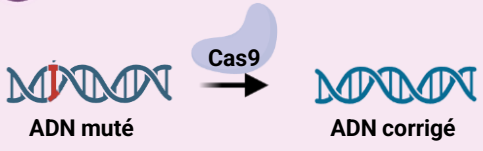


Risques : Production d'une protéine non fonctionnelle
Perte de la sensibilité des vrais codons stop

2 Corriger la mutation sur l'ADN ou sur l'ARN

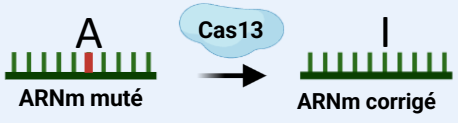
Deux approches pour corriger les mutations de manière ciblée

2a CRISPR sur l'ADN (permanent)



- Correction de la mutation directement sur l'ADN
- **Avantage :** traitement unique
- **Limite :** pas de retour en arrière possible

2b ADAR sur l'ARNm (transitoire)



- Édition de l'ARNm pour corriger la mutation
- **Avantage :** non permanent
- **Limite** : nécessite des doses répétées

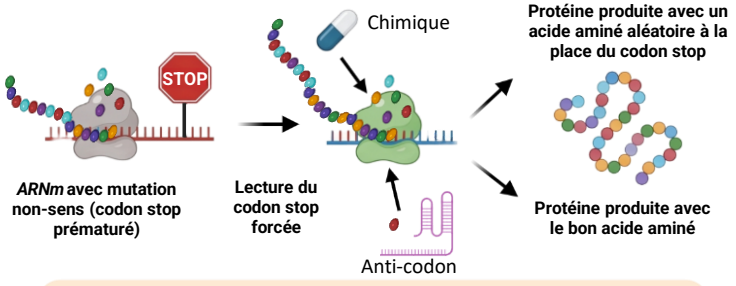
Risques : modifications de gènes non souhaitées

Ces approches sont encore en développement et leur mise en place reste un défi
(efficacité, sécurité, tolérance)

Les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le syndrome de Rett

1 Forcer le passage du codon stop

Pour les patients avec une mutation non-sens (= codon stop)
Concerne ≈ 35% des patients

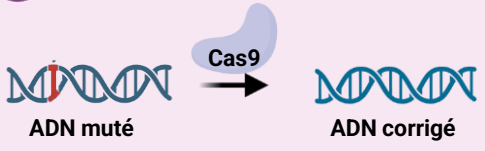


Risques : Production d'une protéine non fonctionnelle
Perte de la sensibilité des vrais codons stop

2 Corriger la mutation sur l'ADN ou sur l'ARN

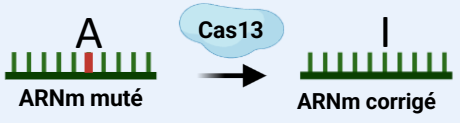
Deux approches pour corriger les mutations de manière ciblée

2a CRISPR sur l'ADN (permanent)



- Correction de la mutation directement sur l'ADN
- **Avantage :** traitement unique
- **Limite :** pas de retour en arrière possible

2b ADAR sur l'ARNm (transitoire)

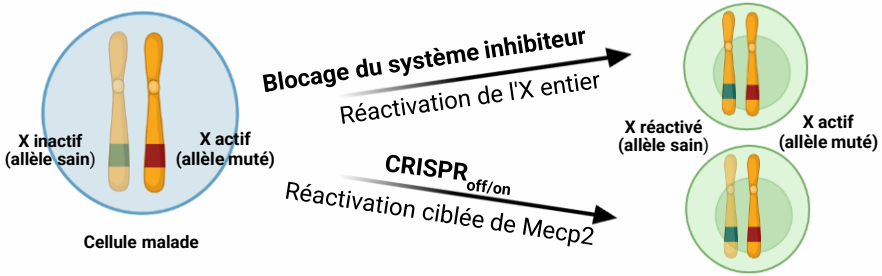


- Édition de l'ARNm pour corriger la mutation
- **Avantage :** non permanent
- **Limite** : nécessite des doses répétées

Risques : modifications de gènes non souhaitées

3 Réactivation de l'allèle sain sur le X inactif

Réactiver le chromosome X porteur de la copie saine de Mecp2



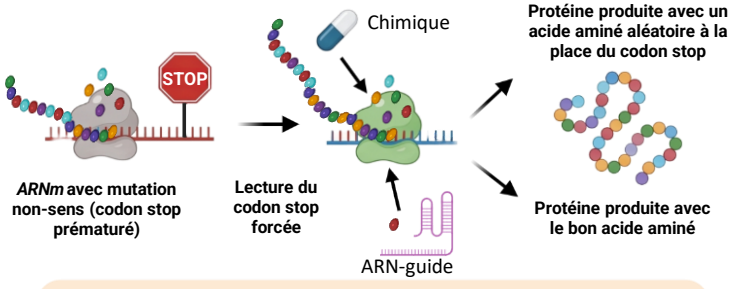
Difficulté : limiter l'expression des autres gènes du chromosome X

Ces approches sont encore en développement et leur mise en place reste un défi (efficacité, sécurité, tolérance)

Les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le syndrome de Rett

1 Forcer le passage du codon stop

Pour les patients avec une mutation non-sens (= codon stop)
Concerne ≈ 35% des patients

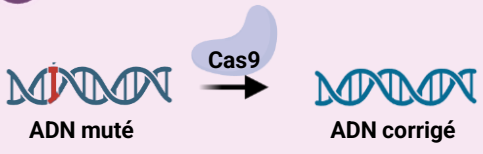


⚠ **Risques :** Production d'une protéine non fonctionnelle
Perte de la sensibilité des vrais codons stop

2 Corriger la mutation sur l'ADN ou sur l'ARN

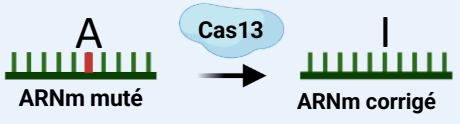
Deux approches pour corriger les mutations de manière ciblée

2a CRISPR sur l'ADN (permanent)



- Correction de la mutation directement sur l'ADN
- **Avantage :** traitement unique
- **Limite :** pas de retour en arrière possible

2b ADAR sur l'ARNm (transitoire)

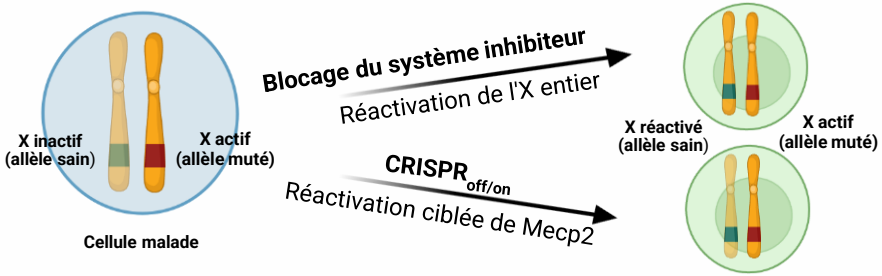


- Édition de l'ARNm pour corriger la mutation
- **Avantage :** non permanent
- **Limite** : nécessite des doses répétées

⚠ **Risques :** modifications de gènes non souhaitées

3 Réactivation de l'allèle sain sur le X inactif

Réactiver le chromosome X porteur de la copie saine de Mecp2



⚠ **Difficulté :** limiter l'expression des autres gènes du chromosome X

4 Délivrer le traitement au cerveau

Nouvelle génération d'AAV
pour améliorer la capacité naturelle des virus à rentrer dans les cellules

Enveloppe lipidique
capable de fusionner avec la membrane des cellules

Ultrasons focalisés
augmente l'accessibilité au cerveau

Ces approches sont encore en développement et leur mise en place reste un défi (efficacité, sécurité, tolérance)