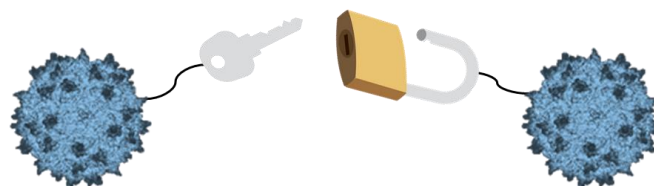


FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Dimère AAV : un nouvel outil pour la vectorisation de gènes de grandes tailles		3 mots-clés : Chimie, bioconjugaison, AAV
Unité/équipe encadrante : INSERM UMR 1089 – Translational Research in Gene Therapies – TaRGeT (Groupe thématique: ChemICALS)		
Directeur de thèse : MEVEL Mathieu		N° de tél : 02 28 08 04 17 Mail : mathieu.mével@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> <p>La maladie de Stargardt, qui est causée par des mutations du gène ABCA4, est la maladie rétinienne héréditaire monogénique la plus répandue et entraîne une perte de la vision. A l'heure actuelle, il n'existe malheureusement aucun traitement et c'est pourquoi l'utilisation de virus adéno-associés (AAV) pour transporter ce gène sain dans les cellules rétiniennes pourrait y remédier. Cependant, l'une des principales limitations est la taille du gène ABCA4 qui ne peut être encapsidé dans un seul AAV. Il a été envisagé de « couper » le gène ABCA4 en deux fragments et de les intégrer dans deux AAV. Après injection dans la rétine, la recombinaison au niveau ADN ou protéique permet de générer la protéine dans sa globalité. Néanmoins, la principale limite de cette stratégie nommée « dual-vector » réside dans son processus aléatoire de rencontre.</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> <p>L'assemblage moléculaire de deux vecteurs AAV, soit par couplage covalent soit par interaction supramoléculaire, portant chacun une partie du gène d'intérêt pourrait permettre de les acheminer simultanément jusqu'au noyau de la cellule rétinienne. Cela permettrait une recombinaison optimale, et non plus aléatoire, des deux fragments d'ADN pour former le gène sain ABCA4. L'objectif de cette thèse, à l'interface entre la vectorologie (UMR INSERM 1089) et la chimie organique (UMR CNRS 6230) sera d'associer de façon chimique deux AAV porteurs chacun d'un fragment du gène ABCA4. Pour cela, nous utiliserons un connecteur organique en se basant sur les différentes techniques de bioconjugaison d'AAV développées dans les deux laboratoires.</p>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> <p>Lors de cette thèse, l'étudiant recruté aura en charge la synthèse des assemblages moléculaires qui seront capables de connecter deux AAV différents. Pour créer des dimères-AAV de manière covalente, nous utiliserons une réaction de cycloaddition alcyne-azoture (SPAAC) liant un premier AAV fonctionnalisé avec un azoture (AAV-N₃) à un second AAV fonctionnalisé avec un groupe dibenzocyclooctyne (AAV-DBCO). Pour l'assemblage supramoléculaire, nous utiliserons le couple adamantane / β-cyclodextrine, un système supramoléculaire bien établi connu pour former des complexes d'inclusion hautement stables ($K_a \approx 10^4 \text{ M}^{-1}$). Les AAV seront pré-fonctionnalisés avec les différents partenaires grâce à des réactions de bioconjugaison. Lors de cette thèse l'étudiant s'intéressera à synthétiser les molécules d'intérêts, à modifier les AAV par bioconjugaison (lysine, tyrosine, cystéine), à valider le couplage covalent des AAV par des techniques de biologie moléculaire et enfin à évaluer l'efficacité de ces vecteurs <i>in vitro</i>.</p>		



Principe du projet Dimère AAV

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

L'étudiant(e) devra faire preuve de rigueur et d'une capacité de travail en équipe. Il/elle devra maîtriser la synthèse organique. Des connaissances des techniques de base de biologie moléculaire seront appréciées.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

Click-electrochemistry for the rapid labeling of virus, bacteria and cell surfaces. Depienne S., Bouzelha M., Courtois E., Pavageau K., Lalys P-A., Marchand M., Alvarez-Dorta D., Nedellec S., Marín-Fernández L., Grandjean C., Boujtita M., Deniaud D., Mével M, Gouin S. G., Nature communication. 2023, 14, 5122

Novel chemical tyrosine functionalization of adeno-associated virus improves gene transfer efficiency in liver and retina. Leray A., Lalys P-A., Varin J., Pavageau K., Bouzelha M., Bourdon A., Alvarez-Dorta D., Depienne S., Marchand M., Mellet A., Demilly J., Ducloyer J-B., Girard T., Fraysse B., Ledevin M., Guilbaud M., Gouin S.G., Ayuso E., Adjali O., Larcher T., Cronin T., Le Guiner C., Deniaud D., Mével M., Biomed Pharmacother, 2024, 116148,

Mannose-coupled AAV2: a second generation AAV vector for increased retinal gene therapy efficiency. Mével M., Pichard V., Bouzelha M., Alvarez-Dorta D., Lalys P-A., Provost N., Allais M., Mendes A., Landagaray E., Ducloyer J-B., Galy A., Brument N., Lefevre G. M., Gouin S. G., Isiegas C., Le Meur G., Cronin T., Le Guiner C., Weber M., Moullier P., Ayuso E., Deniaud D., Adjali O. Mol Ther Methods Clin Dev, 2024, 101187,

Collaborations nationales et internationales :

Laboratoire CEISAM CNRS UMR 6230

Laboratoire RMES INSERM UMR1229

Laboratoire CIRI INSERM UMR 1111

A Nantes le 26/03/2024