

Avis de Soutenance

Monsieur Thomas ADOR

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Délivrance de gènes par sonoporation pour la thérapie du syndrome de l'X fragile

dirigés par Monsieur Arnaud MENUET et Monsieur Anthony DELALANDE

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : LI2RSO - Laboratoire Interdisciplinaire pour l'Innovation et la Recherche en Santé d'Orléans

Soutenance prévue le **mardi 06 mai 2025** à 14h00

Lieu : CHU Orléans, 14 avenue de l'hôpital 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre niveau -1

Composition du jury proposé

M. Arnaud MENUET	UMR7355 – Immuno-NEuro Modulation	Directeur de thèse
Mme Binnaz YALCIN	Center for Translational and Molecular medicine Mouse NeuroGenetics	Rapporteuse
M. Nicolas TSAPIS	Institut Galien	Rapporteur
M. Emmanuel BARBIER	Grenoble Institut des Neurosciences	Examineur
M. Anthony NOVELL	BioMaps	Examineur
M. Stéphane PALLU	Université d'Orléans	Examineur
M. Anthony DELALANDE	ART-ARNm Inserm US-55	Co-encadrant de thèse

Mots-clés : Sonoporation, Transfert de gène, syndrome de l'X fragile, Microbulles cationiques, déficience intellectuelle, comportement

Résumé :

Comme de nombreuses maladies monogéniques du système nerveux central, le syndrome de l'X fragile manque de traitement efficace. Si la thérapie génique offre un grand potentiel thérapeutique, la barrière hémato-encéphalique (BHE) reste une limite majeure à son efficacité. L'utilisation de microbulles de gaz associée à des ultrasons focalisés est une méthode prometteuse pour ouvrir cette barrière, de façon non invasive et transitoire, afin de délivrer des molécules thérapeutiques. L'objectif de cette thèse a été de développer une méthode de thérapie génique basée sur ce principe utilisant le modèle murin du syndrome de l'X fragile, les souris Fmr1-KO. Dans une première partie, des microbulles innovantes ont été développées avec succès, possédant des propriétés magnétiques, de ciblage, ou cationiques. Nous avons démontré l'efficacité de nos microbulles cationiques pour complexer et délivrer de l'ADN plasmidique, tout en gardant les propriétés acoustiques permettant l'ouverture de la BHE. Dans une seconde partie, un protocole d'ouverture focalisé de la BHE a été mis en place avec succès. Un suivi in vivo de l'ouverture de cette barrière a été développé par imagerie photoacoustique ainsi que par imagerie de fluorescence, utilisant l'Indocyanine Green comme agent de contraste bimodal. Une comparaison avec l'IRM a été réalisée, démontrant l'efficacité de l'imagerie de fluorescence, en particulier ex vivo, pour le suivi de l'ouverture. Dans une troisième partie, un protocole de transfert de gène focalisé dans le cerveau a été optimisé, utilisant les microbulles cationiques complexées avec de l'ADN. Cette méthode a été utilisée pour la première fois sur le modèle Fmr1-KO, démontrant la capacité de cette méthode à réexprimer le gène Fmr1. Enfin, nous avons comparé notre précédente méthode de transfert de gène non virale, avec une méthode virale utilisant un AAV2/9, co-injecté avec des microbulles non fonctionnalisées, pour l'ouverture de la BHE dans le cerveau entier des souris Fmr1-KO. Nos résultats montrent que la méthode virale permet une expression plus forte et stable sur plusieurs semaines en comparaison à la méthode non virale. Par la suite, une étude comportementale a été réalisée révélant, pour la première fois, un effet thérapeutique de l'ouverture seule de la BHE dans le cerveau entier, effet renforcé par l'expression du transgène Fmr1. Cette thèse contribue à de nouvelles perspectives pour la thérapie génique du système nerveux central en utilisant des microbulles associées à des ultrasons focalisés. Elle apporte également une nouvelle approche thérapeutique associant l'ouverture de la BHE avec une thérapie génique réexprimant Fmr1.