

Avis de Soutenance

Monsieur Ayoub MEDJMEDI

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Évaluation de l'ARN messenger synthétique délivré par des nanoparticules lipidiques : impact des lipides helper et des éléments UTR/poly(A) sur l'efficacité d'expression

dirigés par Monsieur Federico PERCHE

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 01 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Rue Charles Sadron, Centre de Biophysique Moléculaire, 45071 Orléans

Salle : Luciole

Composition du jury proposé

M. Federico PERCHE	Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Maria DUCA	UMR7272 Université Côte d'Azur - CNRS	Rapporteure
Mme Emmanuelle SCHMITT	Laboratoire de Biochimie - UMR 7654 - École Polytechnique	Rapporteure
M. Clément CHAPAT	Centre de Biologie Intégrative (CBI), Toulouse	Examineur
M. Josef HAMACEK	Université d'Orléans	Examineur
M. Marc BOUDVILLAIN	Centre de Biophysique Moléculaire CNRS UPR4301	Examineur

Mots-clés : ARN messenger, délivrance d'ARNm, Nanoparticules lipidiques, UTR, queue poly(A),

Résumé :

L'ARN messenger (ARNm) est apparu comme une plateforme prometteuse pour le développement de nouveaux médicaments. L'efficacité de la technologie ARNm dépend à la fois de la délivrance efficace et de la traduction efficace des molécules d'ARNm. Malgré le succès remarquable des vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2, des progrès restent nécessaires pour améliorer les systèmes de délivrance et la conception de la séquence d'ARNm, en vue d'optimiser l'efficacité des vaccins et thérapies à ARNm. La première partie de cette thèse a porté sur les nanoparticules lipidiques (LNPs) comme vecteurs de délivrance pour l'ARNm synthétique. Trois compositions de LNP, toutes contenant le lipide ionisable D-Lin-MC3 mais différant par la nature du lipide auxiliaire (DSPC/cholestérol, DOPE/cholestérol et DOPE/ β -Sitostérol), ont été comparées in cellulo et in vivo afin d'identifier les lipides auxiliaires les plus efficaces pour la délivrance de l'ARNm. Nos résultats montrent que le choix du lipide auxiliaire influence l'efficacité de la transfection in vivo, et que les formulations contenant du DOPE montrant des performances supérieures. La seconde partie de cette thèse a porté sur l'optimisation des éléments de séquence de l'ARNm. Dans l'objectif d'améliorer la traduction de l'ARNm synthétique, nous avons évalué différentes séquences non traduites (UTRs) et queues poly(A), en utilisant la conception de séquence du vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech comme référence. Nous avons d'abord évalué six régions 5' UTR (dépendantes ou indépendantes de la coiffe), neuf combinaisons 5' UTR-3' UTR, ainsi qu'une nouvelle queue hétérologue A/G, en modèles cellulaires et in vivo avec la luciférase comme gène rapporteur. Afin de mieux comprendre le mécanisme de traduction des UTRs sélectionnées, nous avons corrélié l'expression de l'ARNm avec la charge ribosomale, la demi-vie de l'ARNm, son immunogénicité et la structure des UTRs. Nos résultats montrent que la queue hétérologue A/G est aussi efficace que la queue utilisée dans le vaccin Pfizer-BioNTech et confirment la grande efficacité du 5' UTR de l' α -globine humaine. De plus, le potentiel des 3' UTRs VP6 et SOD a été révélé. Nous avons validé ces résultats en utilisant un ARNm codant la protéine Spike du SARS-CoV-2, formulé en LNP pour l'immunisation murine. Globalement, les 3' UTRs sélectionnées et la queue hétérologue A/G offrent un fort potentiel comme nouveaux éléments pour la conception de l'ARNm thérapeutique. En résumé, nos travaux soulignent l'importance du choix du lipide auxiliaire dans la formulation des LNP, et démontrent le rôle déterminant des éléments de séquence d'ARNm, notamment les régions 5' UTR, 3' UTR et la queue poly(A), dans l'amélioration de l'efficacité des traitements à base d'ARNm.