



## Avis de Soutenance

Madame Caroline GIRARDIN

### Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Transfert de gènes par vecteurs synthétiques : optimisation du transport intracellulaire et délivrance dans le noyau d'un plasmide ADN*

dirigés par Monsieur Patrick MIDOUX

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **jeudi 06 mai 2021** à 14h00

Lieu : Visioconférence

Salle : <https://us02web.zoom.us/j/84056686819?pwd=NWJtd2p2UlpGc0I5Q2xBQ0ZKMnVIUT09>

#### Composition du jury proposé

M. Patrick MIDOUX	Université d'Orléans	Directeur de thèse
Mme Marie-Pierre ROLS	IPBS - Toulouse	Rapporteuse
M. Guy ZUBER	CNRS Strasbourg	Rapporteur
M. Tristan MONTIER	Université de Brest	Examineur
M. Philippe GUEGAN	Sorbonne Université	Examineur
Mme Chantal PICHON	CNRS Orléans	Examinatrice

**Mots-clés :** transport intracellulaire, transfert de gènes, délivrance nucléaire, vecteurs synthétiques,

#### Résumé :

Le transfert de gène est l'une des stratégies majeures de la thérapie génique visant à guérir des pathologies le plus souvent d'origine génétique. Contrairement aux vecteurs viraux, les vecteurs non viraux tels que les polymères cationiques et lipides cationiques sont prometteurs pour le transfert de gènes dans les cellules puisqu'ils sont moins immunogènes, moins coûteux et illimités dans la taille du transgène qu'ils transportent. Cependant, leur efficacité de transfection reste faible principalement à cause d'un transport intracellulaire et d'une délivrance dans le noyau limités. Les travaux réalisés dans cette thèse visent à maximiser l'efficacité de transfection en assemblant des signaux moléculaires à un ADN plasmidique (ADNp). Ces signaux moléculaires sont impliqués dans la migration de l'ADN à travers le cytosol en utilisant un peptide P4 se liant indirectement à la dynéine et dans le transport nucléaire de l'ADN en utilisant des séquences 3NF reconnues par le facteur NFkB. Ces travaux sont focalisés sur l'optimisation de plasmides contenant le gène codant la protéine dystrophine ou CFTR, dans le contexte de la dystrophie musculaire de Duchenne et de la mucoviscidose, respectivement. Pour cela, une stratégie de greffage entre un peptide et différents plasmides ADN a été mise au point en s'appuyant sur la formation de triples hélices entre un oligonucléotide conjugué au peptide P4 et des séquences oligopurines•oligopyrimidines insérées dans les ADNp. L'efficacité de cette stratégie a été évaluée in cellulo et in vivo. Après l'injection hydrodynamique dans la veine saphène des pattes postérieures de souris d'un plasmide codant le gène de la luciférase, les mesures de l'activité de la luciférase dans les muscles squelettiques par bioluminescence sont en faveur d'une amélioration du transfert de gène dans des tissus musculaires lorsque le peptide P4 est associé au plasmide ADN par une triple hélice. Mots clés : thérapie génique, triple hélice, plasmide ADN, trafic intracellulaire, microtubules