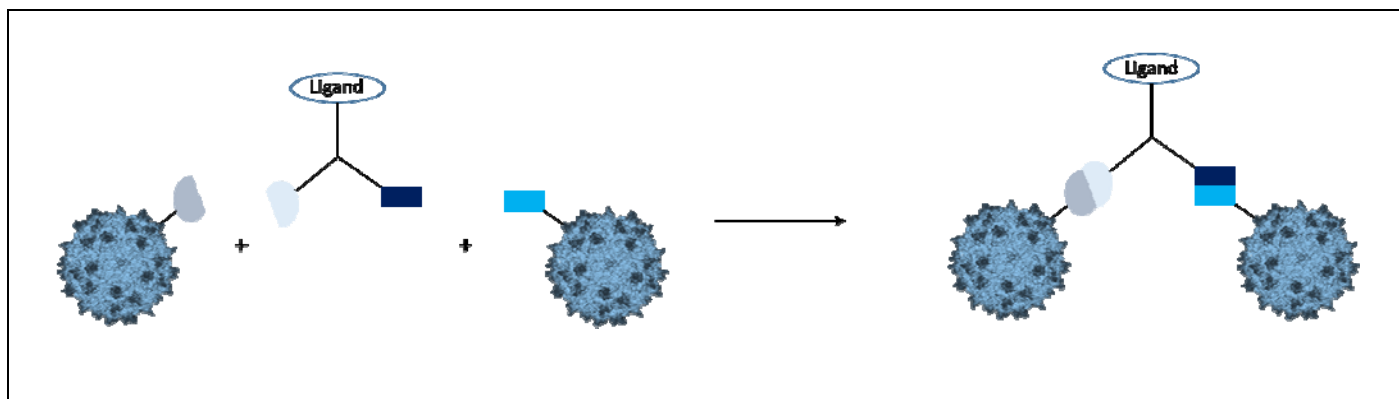


FICHE SUJET DE THESE

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: Chemical and Molecular Vector Engineering)		
Directeur de thèse : MEVEL Mathieu		N° de tél : 02 28 08 04 17 Mail : mathieu.mével@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>La maladie de Stargardt, qui est causée par des mutations du gène ABCA4, est la maladie rétinienne héréditaire monogénique la plus courante et entraîne une perte de la vision. Malheureusement, à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement pour cette maladie et c'est pourquoi l'utilisation de vecteurs AAV pour transporter ce gène sain pourrait permettre d'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 différents. Après injection dans la rétine, leur recombinaison permet de régénérer le gène. Néanmoins, la principale limite de cette stratégie nommée « dual-vector » réside dans son processus aléatoire de rencontre.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Le couplage covalent de deux vecteurs AAV 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 de coupler 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>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Lors de cette thèse, l'étudiant recruté aura en charge la synthèse d'une plateforme organique dissymétrique qui sera capable de connecter deux AAV différents. De plus, ce connecteur portera une fonction chimique qui jouera le rôle de ligand afin de cibler les cellules rétiniennes. Le couplage sera possible par l'utilisation d'une molécule avec deux fonctions de bioconjugaison différentes et pouvant réagir de façon sélective avec chacun des deux AAV. Le ligand, très souvent un sucre, améliorera l'entrée dans la cellule et permettra d'accroître le trafficking intracellulaire jusqu'au noyau. 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>		



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 et des connaissances des techniques de base de biologie moléculaire seront appréciées.

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

Luminol anchors improve the electrochemical-tyrosine-click labelling of proteins
Depienne S. *et al*, Chem. Sci., 2021,12, 15374.

Chimie et virus adéno-associés, un couple prometteur pour la thérapie génique.
Mével M. *et al*, L'actualité chimique, 2021.

Chemical modification of Adeno-associated virus capsid to improve gene delivery.
Mével M. *et al*, Chem. Sci., 2020,11, 1122.

Collaborations nationales pour le projet :

CNRS UMR 6230, Nantes Université
Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, Nantes Université

A Nantes le 08/03/2022