

AVIS DE SOUTENANCE

M. BAPTISTE BROCC présente ses travaux en soutenance le :

06 mars 2023 à 14h00

à l'adresse suivante :

**Salle de thèse n°2
1^{er} étage – aile bleue
Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
Campus Santé - Timone**

27 Boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 05

en vue de l'obtention du diplôme :

Doctorat en Biologie-Santé – Spécialité Neurosciences

La soutenance est publique.

Titre des travaux : CONCEPTION, SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DE PEPTIDES VECTEURS QUI FACILITENT LA DELIVRANCE DE siARN THERAPEUTIQUES DANS LES ORGANES, EN PARTICULIER LE CERVEAU ET LES TUMEURS.

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Section CNU : 4901 - Neurologie

Unité de recherche : Institut de Neurophysiopathologie

Directeur : M. MICHEL KHRESTCHATISKY, DIRECTEUR DE RECHERCHE

Codirecteur : Mme PASCALINE LECORCHE, DIRECTEUR D'ETUDES

Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
Mme LING PENG	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Présidente du jury
Mme PRISCA BOISGUERIN	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE DE MONTPELLIER	Rapporteuse du jury
M. ERIC DEFRANCO	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE GRENOBLE ALPES	Rapporteur du jury
M. MICHEL KHRESTCHATISKY	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur



Le Doyen


Georges LEONETTI

Résumé

L'adressage de principes actifs vers des organes cibles est un enjeu majeur de l'industrie pharmaceutique moderne. En effet le nombre de médicaments de type « biomolécules » (protéines, anticorps, oligonucléotides, peptides, etc.) représente chaque année une part de plus en plus importante de l'ensemble des candidats-médicaments évalués par rapport aux molécules thérapeutiques classiques issues de la synthèse organique des médicaments. Ces biomolécules sont, de par leur nature même, incapables de franchir les barrières biologiques, qu'il s'agisse de la membrane plasmique pour atteindre une cible intracellulaire ou de la barrière hémato-encéphalique, porte d'accès au système nerveux central. Ainsi ces nouvelles formes de principes actifs nécessitent le développement de stratégies de délivrance qui leur permettent d'atteindre leur cible et ainsi d'obtenir l'effet thérapeutique escompté, en limitant les effets secondaires.

VECT-HORUS et le laboratoire INP ont créé une plateforme technologique VECTrans® unique en Europe, spécialisée dans le développement de molécules "vecteurs" ciblant des récepteurs spécifiques. L'objectif de cette thèse sera de conjuguer les peptides-vecteurs de VECT-HORUS à des oligonucléotides, afin de favoriser leur adressage vers le cerveau et autres organes ou tissus pathologiques comme les tumeurs. Cette thèse, à l'interface chimie-biologie, fera appel à la synthèse organique, la synthèse peptidique, la chimie de bio-conjugaison mais également à des techniques de biochimie, de tests *in vitro* sur modèles cellulaires et *in vivo* sur modèles animaux afin d'évaluer les molécules préparées. Elle bénéficiera de l'appui solide des équipes de biologistes de VECT-HORUS et du INP pour l'évaluation des conjugués développés dans le cadre de la thèse.

Abstract

Delivery of active principles to target organs is a major challenge for modern pharmaceutical industry. Indeed, every year the proportion of biologics (such as proteins, antibodies, oligonucleotides, peptides) among all drug candidates is continuously growing when compared to classic organic drugs. Biomolecules have intrinsic limitations since they are unable by nature to cross biological membranes: neither the plasmic membrane to reach an intracellular target nor the Blood-Brain-Barrier to give access to the central nervous system. As such, delivery strategies are warranted for this new type of active principle in order to increase brain delivery, display their therapeutic affect while limiting the off-target effects.

VECT-HORUS and the INP partner laboratory have created a technological platform VECTrans[®], unique in Europe, specialized in the development of “vector molecules” with affinity for specific receptors involved in receptor-mediated transport. The objective of the thesis will be to conjugate different vectors to therapeutic oligonucleotides, to facilitate their delivery to organs, especially the brain, and to tumors. At the frontier between chemistry and biology, the thesis will need synthesis skills (organic synthesis, peptide synthesis, bioconjugation chemistry) but will also build on biochemistry, *in vitro* assays on cell models, and *in vivo* assays on animal models. The applicant will benefit from the strong expertise of chemists and neurobiologists from VECT-HORUS and the INP laboratory for the evaluation of the conjugates developed in the context of the thesis.