

Avis de Soutenance

Madame Marion DAVID

RECHERCHES BIOMEDICALES Neurologie, imagerie et santé mentale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Développement de molécules vecteurs qui passent la barrière hémato-encéphalique pour la délivrance cérébrale d'agents thérapeutiques

dirigés par Monsieur Michel KHRESTCHATISKY

Soutenance prévue le **lundi 08 décembre 2025** à 14h30

Lieu : Faculté de Médecine de la Timone, bâtiment principal, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille
Salle : de thèse N°2

Composition du jury proposé

M. Michel KHRESTCHATISKY	CNRS - INP	Directeur de thèse
Mme Julie KNIAZEFF	CNRS - IBMM (Institut des Biomolécules Max Mousseron) Université de Montpellier	Rapporteuse
M. Jean-François GHERSI-EGEA	INSERM -Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon	Rapporteur
Mme Elisa ROSSI	UFR- Pharmacie/ université Paris Cité	Examinatrice
M. Valéry MATARAZZO	Aix-Marseille Université	Président
Mme Isabelle LANDRIEU	CNRS- Institut Pasteur de Lille	Examinatrice
M. Pierre LAFAYE	CNRS, Institut Pasteur, Paris	Examineur

Mots-clés : Vecteur,transcytose,récepteur,cellule endothéliale,Barrière hémato-encéphalique,

Résumé :

Les maladies du système nerveux central (SNC) constituent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays occidentaux. Développer des molécules efficaces sur le plan thérapeutique et permettre leur distribution dans le SNC constituent les défis majeurs dans leur traitement. En effet, le SNC est doté d'un système vasculaire très particulier connu sous le nom de barrière hémato-encéphalique (BHE). Il s'agit d'une interface hautement sélective qui limite drastiquement le passage des agents thérapeutiques du compartiment sanguin vers le tissu cérébral. Cette barrière est constituée notamment de cellules endothéliales cérébrales, caractérisées par des jonctions serrées, des systèmes d'efflux actifs, mais aussi par l'expression de transporteurs et de récepteurs spécifiques permettant l'apport de nutriments essentiels au cerveau. Le projet de thèse visait à exploiter ces systèmes de transport endogènes, en particulier ceux impliqués dans la transcytose médiée par récepteur (receptor-mediated transcytosis, RMT), afin d'acheminer de manière non invasive des agents thérapeutiques ou d'imagerie vers le cerveau ou d'autres tissus enrichis en récepteur cible. La démarche expérimentale s'est articulée en quatre étapes : 1. La sélection de récepteurs RMT : le récepteur de la transferrine (TfR1) et le récepteur des lipoprotéines

de basse densité (LDLR) apparaissent pertinents pour franchir la BHE ; des outils moléculaires et des modèles cellulaires ont été générés et validés. 2. L'identification de ligands spécifiques par crible haut débit (phage display), ont permis d'isoler des VHH (fragments variables de chaînes lourdes d'anticorps issus des camélidés) ciblant TfR1, ainsi que des peptides cycliques ciblant LDLR. 3. La caractérisation fonctionnelle des vecteurs candidats a démontré leur capacité à se lier spécifiquement à leur récepteur cible, à être internalisés par les cellules exprimant les cibles, en particulier les cellules d'origine endothéliale cérébrale. 4. L'évaluation in vivo de la bio-distribution a confirmé que certains conjugués vecteur-molécule rapporteur (fluorophore, peptide, oligonucléotide antisens ou protéine modèle) atteignent efficacement le cerveau (pour les VHH ciblant TfR1) ou certains tissus périphériques pathologiques (tumeurs) enrichis en récepteurs ciblés (pour les peptides ciblant LDLR). Une attention particulière a été portée à l'optimisation des VHH anti-TfR1, notamment par l'analyse fine de leurs paramètres de liaison (affinité, valence, cinétique d'interaction) et leur impact sur la transcytose. Cette approche a permis d'établir des relations structure-fonction essentielles pour prédire et améliorer leur capacité à franchir efficacement la BHE. Nos résultats démontrent la faisabilité d'une stratégie de type « cheval de Troie » pour la délivrance ciblée au SNC ou à la périphérie. Ils ouvrent la voie à l'utilisation de vecteurs moléculaires peptidiques ou VHH pour améliorer l'accès au SNC et/ou à la périphérie de biomolécules thérapeutiques, en particulier dans le contexte des maladies neurodégénératives, génétiques, oncologiques affectant le cerveau.

LE DOYEN
Georges LEONETTI