THÈSE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : Technologies Biomédicales, Vectorisation, Nanomédecine, Thérapie Cellulaire et Génique, Médecine Régénératrice et Biomatériaux

Par
Héloïse DELÉPÉE

Bioconjugaison de la capside de vecteurs adéno-associés pour le traitement de l'arthrose par thérapie génique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 9 Décembre 2026
Unités de recherche : TaRGeT – INSERM UMR 1089
CEISAM – CNRS UMR 6230

Rapporteurs avant soutenance :

Alexis BEMELMANS	Directeur de recherche, LMN – CEA UMR 9199
Farida DJOUAD	Directrice de recherche, IRMB – INSERM UMR 1183

Composition du Jury :

Président : (à préciser après la soutenance)

Examinateurs :	Frédéric FRISCOURT	Maître de conférence, Université de Bordeaux, IECB – CNRS UMR 9199
	Capucine TROLLET	Directrice de recherche, Institut de myologie – INSERM UMR 974
Dir. de thèse :	Mathieu MÉVEL	Chercheur, TaRGeT – INSERM UMR 1089
Co-dir. de thèse :	David DENIAUD	Professeur des Universités, Nantes Université, CEISAM – CNRS UMR 6230
Invitée :	Claire VINATIER	Maître de conférence, Nantes Université, RMeS – INSERM UMR 1229

Titre : Bioconjugaison de la capside de vecteurs adéno-associés pour le traitement de l'arthrose par thérapie génique

Mots clés : Thérapie génique, AAV, Bioconjugaison, Cartilage, Arthrose

Le cartilage est un tissu avasculaire dans lequel les chondrocytes sont enchâssés dans une matrice extracellulaire (MEC) dense et fortement chargée négativement. L'arthrose, caractérisée par une forte inflammation et une dégradation progressive du cartilage, présente une forte prévalence mondiale mais reste incurable. Cela est principalement du aux difficultés à atteindre les chondrocytes au sein de la MEC. La thérapie génique au moyen de vecteurs adéno-associés (AAV) constituent alors une approche prometteuse, mais leur tropisme et leur capacité limitée à atteindre les cellules d'intérêt peuvent réduire leur efficacité.

Pour répondre à ces limitations, ce projet propose de modifier chimiquement la capside de l'AAV2 par bioconjugaison des lysines et des tyrosines afin de renforcer sa spécificité vis-à-vis du cartilage et des chondrocytes.

Des AAV2 ont ainsi été modifiés avec des guanidines ou des complexes biotine-avidine afin présenter une charge positive à pH physiologique et de favoriser leurs interactions électrostatiques avec la MEC, dans le but d'améliorer leur diffusion au sein du tissu. D'autres AAV2 ont été fonctionnalisés avec des structures peptidiques présentant une affinité reconnue pour les chondrocytes ou le collagène de type II.

Les vecteurs ainsi générés ont été évalués *in vitro* sur des modèles de complexité croissante, allant de la lignée cellulaire aux explants de cartilage. Les vecteurs les plus performants ont ensuite été évalués *in vivo* chez la souris

Title: Bioconjugation of the capsid of adeno-associated vectors for osteoarthritis treatment by gene therapy

Keywords: Gene therapy, AAV, Bioconjugation, Cartilage, Osteoarthritis

Cartilage is an avascular tissue in which chondrocytes are embedded within a dense and highly negatively charged extracellular matrix (ECM). Osteoarthritis, characterized by extensive inflammation and progressive cartilage degradation, has a high prevalence worldwide but remains incurable. This is mainly due to the difficulties in reaching chondrocytes within the ECM. Adeno-associated vector (AAV) mediated gene therapy therefore represents a promising approach, but their tropism and limited ability to reach target cells may reduce their efficacy.

To address these limitations, this project aims to chemically modify the AAV2 capsid through bioconjugation of lysine and tyrosine residues to enhance its specificity toward cartilage and chondrocytes.

AAV2 were therefore modified with guanidines or biotin–avidin complexes to introduce a positive charge at physiological pH and promote electrostatic interactions with the ECM, with the aim of improving their diffusion within the tissue. Other AAV2 were functionalized with peptide structures displaying a known affinity for chondrocytes or type II collagen.

The resulting vectors were evaluated *in vitro* using models of increasing complexity, ranging from a cell line to cartilage explants. The most promising vectors were subsequently evaluated *in vivo* in mice.