

THÈSE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Neurosciences, Ethologie

Par

« Clément MORIVAL »

« Modélisation de la maladie de Stargardt *in vitro* et *in vivo* »

« Des cellules souches aux rongeurs : modèles expérimentaux pour mieux comprendre et traiter la maladie de Stargardt »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 17/12/2025

Unité de recherche : TaRGeT UMR 1089

Rapporteurs avant soutenance :

Christelle MONVILLE Professeure des universités – Université Évre Paris-Saclay, I-Stem U861
Christina ZEITZ Directrice de recherche – Sorbonne Université, Institut de la Vision U7210

Composition du Jury :

Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Sacha REICHMAN	Ingénieur de recherche – Sorbonne Université, Institut de la Vision U7210
	Maxime MAHE	Chargé de recherche – Nantes Université, TENS UMR1235
Dir. de thèse :	Oumeya ADJALI	Directrice de recherche – Nantes Université, TaRGeT UMR1089
Co-dir. de thèse :	Therese CRONIN	Chercheur – Sorbonne Université, Institut de la Vision U7210

Invité(s)

Co-dir. de thèse : Jean-Baptiste DUPONT Chercheur ATIP Avenir – Nantes Université, TaRGeT UMR1089

Titre : Modélisation de la maladie de Stargardt *in vitro* et *in vivo*

Mots clés : Maladie de Stargardt, ABCA4, hiPSC, organoïdes rétiniens, épithélium pigmentaire rétinien, modèle rat

Résumé : La maladie de Stargardt de type 1 (STGD1) est la dystrophie maculaire héréditaire la plus fréquente, touchant jusqu'à 1 personne sur 6 500. Elle résulte de variants bialléliques d'ABCA4, dont la grande diversité génétique complique l'établissement de corrélations génotype-phénotype robustes.

Dans cette thèse, nous présentons d'abord un modèle de rat orthologue (*Abca4*^{G1938E}) du variant humain fréquent ABCA4 c.5882G>A (p.G1961E) et en évaluons les conséquences *in vivo*. Chez le rat, l'homozygotie G1938E induit un phénotype modéré, marqué par une réduction limitée de l'activité ATPase et l'absence d'accumulation de bisrétinoïdes. À l'inverse, les animaux hétérozygotes composites *Abca4*^{G1938E/-} présentent une accumulation importante de bisrétinoïdes, soutenant un modèle de pathogénicité additive dans lequel G1961E accentue la maladie sur un fond haploinsuffisant.

Ces observations précisent l'effet contextuel de G1961E et renforcent sa pertinence pour des approches thérapeutiques ciblées.

Nous avons également développé des organoïdes rétiniens et de l'épithélium pigmentaire rétinien, dérivés de cellules souches pluripotentes induites provenant de donneurs sains et de patients atteints de STGD1. Ces modèles humains reproduisent des caractéristiques structurales et fonctionnelles essentielles de la rétine externe et constituent une plateforme complémentaire pour l'étude des mécanismes pathologiques.

La mise en parallèle des modèles *in vivo* et *in vitro* fournit un ensemble cohérent d'outils permettant de mieux comprendre les dysfonctionnements liés à ABCA4 et de tester des stratégies de thérapie géniques ou pharmacologiques pour le traitement de STGD1.

Title: *In vitro* and *in vivo* modelling of Stargardt disease

Keywords: Stargardt disease, ABCA4, hiPSC, retinal organoids, retinal pigment epithelium, rat model

Abstract: Stargardt disease type 1 (STGD1) is the most common inherited macular dystrophy, affecting up to 1 in 6,500 individuals and caused by biallelic variants in ABCA4, yet extensive allelic heterogeneity hampers clear genotype–phenotype correlations.

In this thesis, we first describe an orthologous rat model (*Abca4*^{G1938E}) of the frequent human ABCA4 c.5882G>A (p.G1961E) variant and assess its pathogenic effects *in vivo*. In rats, G1938E homozygosity results in a mild phenotype with modest ATPase impairment and no bisretinoid accumulation. In contrast, compound heterozygous *Abca4*^{G1938E/-} animals exhibit pronounced bisretinoid accumulation, consistent with an additive pathogenicity model in which G1961E exacerbates disease on a haploinsufficient background.

These findings clarify the context-dependent impact of G1961E and support its prioritisation for targeted therapeutic intervention.

Secondly, we establish and characterise retinal organoids and retinal pigment epithelium derived from healthy and STGD1 patient induced pluripotent stem cells. These human stem cell-derived systems recapitulate key structural and functional features of the outer retina and provide a complementary, human-specific disease platform.

Together, the *in vivo* and *in vitro* models define an integrated framework for dissecting ABCA4 disease mechanisms and evaluating gene-based and pharmacological therapies for STGD1.