

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Madame Laura ZARIKIAN

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 23/10/2026 à 14h30**UFR Santé****Département Médecine****Amphithéâtre Ambroise Paré****28 rue Roger Amsler****49045 ANGERS CEDEX 1**

sur le sujet suivant :

**Nanocapsules lipidiques chargées en ARNm :
une approche innovante pour le traitement du Pseudoxanthome élastique (PXE)**Directrice de thèse : **Madame Elise LEPELTIER**

Composition du jury :

Monsieur Yohann CORVIS, Professeur des Universités Université Paris Cité, Examineur

Madame Elise LEPELTIER, Maîtresse de Conférences HDR Université d'Angers, Directrice de thèse

Monsieur Ludovic MARTIN, PU-PH CHU d'Angers, Co-directeur de thèse

Madame Catherine PASSIRANI-MALLERET, Professeure des Universités Université d'Angers, Examinatrice

Madame Chantal PICHON, Professeure des Universités Université d'Orléans, Examinatrice

Madame Isabelle RUBERA, Chargée de recherche HDR Université Côte d'Azur, Rapporteur

Monsieur Nicolas TSAPIS, Directeur de Recherche Université Paris Saclay, Rapporteur

Monsieur Olivier LE SAUX, Professor and Chair Honolulu County, Hawaii, United States, Membre Invité

**Résumé de la thèse**

Le PXE est une maladie génétique rare et caractérisée par une minéralisation progressive des fibres élastiques, affectant principalement la peau, les yeux et le système vasculaire. Elle est majoritairement causée par des variants bialléliques du gène *ABCC6*, entraînant une perte de fonction de la protéine correspondante. À ce jour, aucun traitement ne permet de restaurer l'expression d'*ABCC6* ni de corriger l'origine génétique de la maladie. *ABCC6* étant principalement exprimée dans les hépatocytes, l'administration d'un ARNm codant cette protéine représente une stratégie thérapeutique prometteuse. Toutefois, la fragilité de l'ARNm nécessite l'utilisation d'un système de délivrance capable de le protéger et de favoriser son internalisation cellulaire. Des nanocapsules lipidiques développées pour l'encapsulation et la délivrance d'acides nucléiques sont ici utilisées afin de transporter de l'ARNm exprimant *ABCC6*. Après optimisation de l'ARNm, les formulations sont caractérisées sur le plan physicochimique, puis leur cytotoxicité, leur internalisation et leur efficacité fonctionnelle sont évaluées *in vitro* dans deux lignées hépatiques présentant des niveaux d'expression distincts d'*ABCC6* : HepG2 et SNU-387. Enfin, leur efficacité est étudiée *in vivo* sur un modèle murin *Abcc6*^{-/-} afin d'établir une preuve de concept : analyse de leur biodistribution, quantification du pyrophosphate inorganique et de la calcification cardiaque après cryolésion ont été réalisées. Au-delà du PXE, cette stratégie pourrait également ouvrir la voie au développement de traitements fondés sur l'ARNm pour d'autres maladies génétiques.