



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur REPELLIN Mathieu**

Titre de la thèse : « *Nanosystèmes de délivrance de médicaments pour le traitement des muscles squelettiques dans la dystrophie myotonique* »

## Résumé



La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est une maladie génétique de transmission autosomique, caractérisée par une myopathie progressive, une myotonie et une atteinte de plusieurs organes. Cette dystrophie est causée par une expansion anormale d'une répétition trinuécléotidique située sur le gène DMPK. La pathogenèse de la DM1 est causée par un gain de fonction de l'ARN transcrit à partir de ces répétitions, modifiant les activités de plusieurs régulateurs d'épissage.

Actuellement, aucun remède pour traiter le mécanisme pathologique de la DM1 n'existe sur le marché. Bien que certaines molécules ou acides nucléiques aient été proposées dans un contexte de repositionnement de médicaments ou de thérapie génique, des inconvénients importants demeurent liés à leur délivrance. De ce fait, la nanomédecine représente une approche non virale appropriée pour fournir des traitements à long terme biocompatible avec une biodistribution appropriée.

Par conséquent, le projet de recherche de cette thèse a porté sur la mise en place de stratégies thérapeutiques expérimentales basées sur des nanoparticules biocompatibles pour délivrer efficacement des agents thérapeutiques dans les cellules musculaires. Dans ce but, deux stratégies thérapeutiques agissant à différents niveaux du mécanisme pathologique de la DM1 ont été étudiées. Tout d'abord, l'encapsulation d'une petite molécule, la pentamidine, à l'aide de nanoparticules à base d'acide hyaluronique a démontré une internalisation efficace dans les cellules et fibres musculaires murines tout en améliorant une caractéristique pathologique clé dans un modèle cellulaire DM1. Ensuite, des recherches sur les nanoparticules lipidiques en tant que vecteur pour permettre la délivrance d'acide nucléique ont démontré la grande efficacité de ces nanosystèmes pour délivrer différents types d'acides nucléiques dans les cellules musculaires murines et humaines. Enfin, des données préliminaires ont montré l'association efficace d'un oligonucléotide antisens pour traiter le mécanisme pathologique de la DM1, qui s'avère prometteur pour de futures investigations dans des modèles cellulaires et animaux de la DM1.

En conclusion, le présent travail ouvre la voie pour répondre au besoin thérapeutique non satisfait de la DM1, en vue d'en arrêter sa progression ou même d'inverser les conséquences de ses dommages génétiques.

