

## PROPOSITION SUJET DE THESE

Concours d'attribution des Contrats Doctoraux 2019 – 2022

A renvoyer impérativement **avant le 2 mars 2019** par courriel au format **PDF** à  
[edsvs-direction@univ-amu.fr](mailto:edsvs-direction@univ-amu.fr)

1. Choix du sous-jury (vous ne pouvez cocher qu'une seule case) :

JURY 1 – Biologie Cellulaire (Développement – Immunologie – Biologie Végétale – Physiologie).

JURY 2 – Microbiologie – Génomique (Bioinformatique – Biochimie Structurale – Biochimie).

JURY 3 – Neurosciences (Neurobiologie cellulaire – Neurosciences Cognitives et Comportementales – Neuroimagerie – Neurosciences Computationnelles).

JURY 4 – Biologie Santé (Oncologie – Cardiovasculaire – Santé Publique – Maladies Infectieuses – Génétique).

<b>Laboratoire</b>	
Nom et N° :	MMG U1251
Adresse :	Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin 13385 Marseille cedex 05
Directeur :	Pr Nicolas LEVY
Website :	<a href="http://www.marseille-medical-genetics.org">www.marseille-medical-genetics.org</a>
<b>Nom de l'équipe</b>	
Responsable équipe :	Marc BARTOLI
Nombre d'HDR dans l'équipe	4
<b>Directeur de Thèse</b>	
Nom :	Attarian
Prénom :	Shahram
Grade :	PU-PH ; MD, PhD
Courriel :	<a href="mailto:Shahram.attarian@ap-hm.fr">Shahram.attarian@ap-hm.fr</a>
Téléphone :	0491386579
HDR obtenue le :	2010
Nom du Codirecteur éventuel :	
Nom(s) du(es) doctorant(s) en cours d'encadrement :	
Nom et date de soutenance du précédent doctorant encadré :	
Publication du Doctorant :	

Résumé du projet de thèse (**420 mots max**) comprenant:

- Positionnement du projet :

La myopathie des ceintures de type R1 (LGMDR1) est une maladie primaire de la fibre musculaire causée par l'absence d'activité protéolytique de la calpaine3. La LGMDR1 est l'une des dystrophies musculaires progressive la plus fréquente en France et dans d'autres régions du monde. L'efficacité d'une thérapie génique a été démontré chez la souris en 2005, mais l'expression de la séquence codante la calpaine3 à partir d'un virus AAV (*adeno associated Virus*) est toxique pour le

muscle cardiaque. L'objectif de cette thèse est de mettre au point une stratégie permettant de surmonter cette difficulté. Nous avons montré que nous pouvions restaurer l'activité catalytique de la calpaine 3 en exprimant les deux fragments autolytiques et N- et C-terminaux. Cette propriété de la calpaine 3 est nommée la complémentation intermoléculaire (iMOC).

- Objectifs

Notre objectif est de démontrer la pertinence de cette approche de transfert de gènes. Nous débuterons par des transferts sur des cellules de patients et nous avancerons vers un transfert sur des modèles murins de cette maladie.

- Méthodes

Sur les lignées de cellules de patients (à notre disposition) qui n'expriment qu'un seul des deux fragments catalytiques, nous viendrons apporter le deuxième fragment par thérapie génique (AAV). Les mêmes types d'expériences seront réalisées sur les souris modèles dont nous disposons. Ces souris que nous avons déjà caractérisé à plusieurs niveaux (biochimique, histologique, fonctionnels) seront comparés aux souris injectées avec les vecteurs viraux produit dans la première partie de la thèse.

- Résultats attendus

Nous espérons obtenir une efficacité de restauration de l'activité catalytique que nous démontrerons par les coupures des substrats de la calpaine 3 (Taline, filamine, titine...). Chez la souris, en plus de cette restauration de l'activité, nous démontrerons l'innocuité de ce transfert de gène dans la fonction cardiaque (pas de complémentation possible dans le tissu cardiaque). L'utilité de cette approche iMOC, si elle est efficace permettra de proposer une nouvelle approche de thérapie de cette maladie qui touche 600 personnes en France.

- Profil du candidat demandé

Le (la) candidat (e) doit avoir une solide connaissance sur la biologie et en particulier le fonctionnement du muscle squelettique. Il (elle) doit avoir les notions essentielles des techniques de transfert de gènes et avoir la possibilité sur des modèles animaux (souris). Le (la) candidate (e) devra