

Intitulé du sujet de thèse proposé

Rôle de la dysfonction lysosomale dans la toxicité respiratoire des nanoparticules

Laboratoire d'accueil

- Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives – UMR7199 CNRS-Unistra
- Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, Illkirch.
- Directeur de thèse : Françoise PONS, Professeur (pons@unistra.fr)

Projet de recherche

Des nanoparticules (NPs) de composition, charge et chimie de surface différentes sont actuellement développées pour des applications industrielles et médicales variées. Mais, en raison de leurs propriétés particulières, les NPs peuvent avoir des effets cellulaires et tissulaires indésirables, notamment dans le poumon. Les lysosomes sont des organites impliqués dans la dégradation de matériels intracellulaires endommagés, mais également de matériels extracellulaires entrant dans la cellule par endocytose. Ainsi, après leur entrée dans la cellule, les NPs s'accumulent dans les lysosomes, où elles peuvent être dissoutes et libérer des composants toxiques. L'accumulation de NPs dans les lysosomes peut aussi conduire au blocage de l'autophagie, à une dysfonction mitochondriale et à la mort cellulaire par apoptose. Elle peut également induire une perte d'intégrité du lysosome se traduisant par le relargage dans le cytosol de protéases et de protons responsables d'un stress oxydatif et l'activation de l'inflammasome NLRP3. Dans les fluides biologiques, les NPs sont rapidement recouvertes de protéines ou d'autres biomolécules formant ce que l'on appelle, un « corona ». Les caractéristiques des NPs (composition, charge, chimie de surface) déterminent l'identité et la quantité de ce corona. A l'inverse, l'identité et le devenir de ce corona peuvent affecter la façon dont les NPs interagissent avec les cellules. En effet, le corona persiste à la surface des NPs lors de leur internalisation cellulaire, et rejoint le lysosome avec elles. Dans le lysosome, le corona est dégradé ce qui régénère les propriétés intrinsèques des NPs et donc leur toxicité. Mais, la nature de la surface des NPs (cationique ou anionique) semble affecter cette dégradation du corona, ce qui pourrait moduler la toxicité des NPs. Ainsi, un lien entre corona, lysosome et toxicité des NPs commence à se dessiner dans la littérature, mais ce lien reste mal compris. Dans ce contexte, l'objectif du projet de thèse est d'étudier l'interaction des NPs avec les lysosomes, le rôle de la chimie de surface des NPs dans cette interaction en relation avec la formation du corona et les conséquences toxicologiques de cette interaction dans le poumon, en conditions normales et pathologiques.

Ce projet, financé par l'ANR, sera développé dans l'UMR 7199, basée à la faculté de pharmacie, sur le campus d'Illkirch. Il portera sur des NP de carbone, les carbon dots, développés par les chimistes du laboratoire pour des applications de délivrance de principes actifs. Dans un premier temps, une bibliothèque de NPs de chimie de surface ciblée sera sélectionnée et caractérisée, et la capacité de ces NP à adsorber des protéines ou d'autres biomolécules à leur surface sera étudiée. Dans un deuxième temps, le trafic des NPs vers les lysosomes ainsi que l'intégrité et la fonction lysosomiales seront évalués dans un modèle de co-culture associant des cellules épithéliales et des macrophages, ainsi que chez des souris normales et dans un modèle murin d'asthme. Enfin, l'interaction des NPs avec les lysosomes sera analysée en fonction de leur toxicité et de leur corona.

Le(la) candidat(e) devra avoir une bonne formation en biologie cellulaire et moléculaire et des connaissances en physiologie/physiopathologie. Il(elle) devra montrer un intérêt pour la recherche à l'interface des sciences du vivant et de la chimie. L'aspect multidisciplinaire du projet (analyse physico-chimique des particules, études in vitro et in vivo, toxicologie) et l'expertise reconnue de l'équipe d'accueil dans ces différents domaines constituent un atout important pour la formation d'un jeune chercheur et son ouverture à des problématiques de recherche à l'interface chimie-biologie dans le domaine du médicament.

Mots-clés : nanoparticules, poumon, toxicité, lysosome, protein corona

Quelques publications de l'équipe dans le domaine

- Lung deposition and toxicological responses evoked by multi-walled carbon nanotubes dispersed in a synthetic lung surfactant in the mouse. Ronzani C, Spiegelhalter C, Vonesch JL, Lebeau L, Pons F. *Arch Toxicol*. **2012**; 86:137-49.
- Exposure to multi-walled carbon nanotubes results in aggravation of airway inflammation and remodeling and in increased production of epithelium-derived innate cytokines in a mouse model of asthma. Ronzani C, Casset A, Pons F. *Arch Toxicol*. **2014**; 88:489-99.
- Efficient in vitro and in vivo pulmonary delivery of nucleic acid by carbon dot-based nanocarriers. Pierrat P, Wang R, Kereselidze D, Lux M, Didier P, Kichler A, Pons F, Lebeau L. *Biomaterials*. **2015**; 51:290-302.