

Intitulé du sujet de thèse proposé :

Evaluation de vecteurs mucolytiques pour des applications en thérapie génique par voie respiratoire

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 :

Les affections respiratoires, dont l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), sont des causes majeures de morbidité et mortalité à travers le monde pour lesquelles des thérapies à action locale prolongée sont activement recherchées. La thérapie génique est très prometteuse pour traiter ces pathologies, mais reste en attente de vecteurs d'acides nucléiques suffisamment efficaces et fiables. La faible efficacité du transfert de gène dans le poumon est attribuée à plusieurs causes : faible taux d'internalisation cellulaire, trafic cellulaire inadapté, toxicité et immunogénicité du vecteur... Un problème moins souvent évoqué est celui de l'adhésivité et de l'hyper-viscoélasticité du mucus qui empêche les particules de transfection d'atteindre l'épithélium respiratoire. Le projet de recherche proposé, financé par l'ANR, vise le développement de vecteurs à propriétés mucolytiques intrinsèques permettant de s'affranchir de ce problème. Les vecteurs proposés sont des "thiolipides" biolabiles qui présentent des propriétés d'auto-assemblage, mais également la capacité de libérer *in situ*, de façon contrôlée, des métabolites mucolytiques capables de dégrader le mucus qui restreint l'accès des particules de transfection à l'épithélium pulmonaire. Ces vecteurs devraient donc permettre d'améliorer l'efficacité de transfection tout en contrôlant la toxicité qui est généralement associée aux vecteurs synthétiques de transfert de gènes.

Ce projet sera développé dans l'UMR 7199, basée à la faculté de pharmacie, sur le campus d'Illkirch. Les vecteurs seront synthétisés par des chimistes de l'unité. Le travail du doctorant consistera à formuler les complexes lipides-acides nucléiques et à évaluer la capacité des lipides à condenser et protéger les acides nucléiques. Dans un deuxième temps, il s'agira d'étudier l'activité mucolytique des vecteurs dans des modèles de complexité croissante (solution de mucines, surfactant pulmonaire synthétique, lavage broncho-alvéolaire de souris ou échantillons de mucus respiratoire provenant de patients asthmatiques ou atteints de BPCO). Enfin, l'activité des lipides à délivrer de l'ADN plasmidique ou du siRNA sera évaluée dans des modèles *in vitro* (cellules épithéliales respiratoires en lignée ou primaire exposées ou non à des endotoxines) et *in vivo* (modèle d'asthme) de pathologies respiratoires. L'innocuité des vecteurs sera également étudiée par analyse de leur cytotoxicité *in vitro* et de leur activité pro-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*.

*Le candidat devra avoir une bonne formation en biologie cellulaire et moléculaire et des connaissances en physiologie/physiopathologie. Il devra montrer un intérêt marqué pour la recherche à l'interface des sciences du vivant et de la chimie. L'aspect multidisciplinaire du projet (formulation et analyse physico-chimique des assemblages acides nucléiques/vecteurs, 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 : thérapie génique, poumon, asthme, BPCO, mucus

Quelques publications de l'équipe dans le domaine

- Phospholipid-detergent conjugates and uses thereof. Lebeau, L.; Pierrat, P.; Pons, F.; Zuber, G. Brevet: WO 2013014073 A1 2013031.
- Bioresponsive decoupled-charge amphiphiles for liposomal delivery of DNA and siRNA. Pierrat, P.; Kereselidze, D.; Wehrung, P.; Zuber, G.; Pons, F.; Lebeau, L. *Pharm. Res.* **2013**, *30*, 1362-1379.
- Efficient *in vitro* and *in vivo* pulmonary delivery of nucleic acid by carbon dots-based nanocarriers. Pierrat, P.; Wang, R.; Kereselidze, D.; Lux, M.; Didier, P.; Kichler, A.; Pons, F.; Lebeau, L. *Biomaterials* **2015**, *51*, 290-302.
- Cationic DOPC-detergent conjugates for safe and efficient *in vitro* and *in vivo* nucleic acid delivery. Pierrat, P.; Casset, A.; Didier, P.; Kereselidze, D.; Lux, M.; Pons, F.; Lebeau, L. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 1771-1783.
- DOPC-detergent conjugates: Fusogenic carriers for improved *in vitro* and *in vivo* gene delivery. Pierrat, P.; Casset, A.; Kereselidze, D.; Lux, M.; Pons, F.; Lebeau, L. *Macromol. Sci.* **2016**, *16*, 984-989.
- Biolabile phosphatidylcholine-detergent conjugates for enhanced gene delivery to the lung. Pierrat, P.; Kereselidze, D.; Lux, M.; Lebeau, L.; Pons, F. *Int. J. Pharm.* **2016**, *511*, 205-218.