

## Projet de thèse

« Développement pharmaceutique et évaluation préclinique de nanovecteurs encapsulant l'OctaDécaNeuropeptide (ODN) après administration par voies intranasale et intraveineuse »

Ce projet de thèse fait appel à des compétences pluridisciplinaires allant du fondamental à la recherche appliquée dans le domaine des neurosciences. A l'interface entre les chimistes et les biologistes du laboratoire, une recherche axée sur le développement galénique de liposomes et de nanoparticules à base d'OctaDécaNeuropeptide (ODN), nanovecteurs aptes à franchir la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), vise à terme des applications potentielles dans le domaine médical.

## Contexte

Ce peptide, de la famille des endozépines, est naturellement produit par les astrocytes. Au sein de l'Unité INSERM 1239, des analogues de l'OctaDécaNeuropeptide (ODN) sont développés depuis plusieurs années. *In vitro*, l'ODN augmente la prolifération d'astrocytes et protège les neurones et les astrocytes de l'apoptose induite par un stress oxydatif [1] [2]. L'ODN présente aussi des effets biologiques importants *in vivo*. En particulier, ce peptide exerce un effet anorexigène puissant [3] et stimule la prolifération des cellules neuronales progénitrices [4]. Des travaux en cours au sein de l'U1239 montrent que l'ODN protège aussi la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans un modèle de la maladie de Parkinson et favorise la récupération fonctionnelle après ischémie cérébrale. Ces données indiquent que ce neuropeptide possède un potentiel thérapeutique, mais un frein majeur à son utilisation *in vivo* est sa faible biodisponibilité du fait d'une rapide dégradation et d'une incapacité à passer la BHE [3]. De ce fait, toutes les études actuelles concernant les effets de l'ODN sur le SNC nécessitent des injections intra-cérébroventriculaires (ICV) avec un effet limité dans le temps puisque la demi-vie du neuropeptide est très courte.

## Objectifs

Le sujet proposé consiste à développer une méthode d'encapsulation de l'ODN dans des vecteurs colloïdaux nanométriques (sous forme de liposomes et nanosphères) capables de franchir la BHE, afin de protéger le peptide transporté et de le délivrer sous forme biologiquement active au niveau cérébral. Les nanovecteurs ont démontré une capacité à traverser les cellules endothéliales de la BHE par transcytose, à échapper aux mécanismes d'efflux et à améliorer la délivrance des principes actifs [5].

L'efficacité thérapeutique de ces nanovecteurs d'ODN administrés par voie IN ou IV sera étudiée en comparaison avec les injections ICV actuellement réalisées sur différents modèles animaux. En particulier, les formulations développées seront évaluées pour leur capacité à induire un effet anorexigène, à favoriser la récupération fonctionnelle à long terme dans un modèle d'ischémie cérébrale et à bloquer la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans un modèle de maladie de Parkinson

## Prérequis

Le candidat aura de préférence une formation en sciences pharmaceutiques. Un intérêt pour le travail interdisciplinaire et pour le domaine des neurosciences sera particulièrement apprécié. Une expérience dans le domaine du développement de nanovecteurs (liposomes, nanoparticules) et une formation en expérimentation animale seront des atouts supplémentaires.

**Pièces à fournir:** Curriculum Vitae, lettre de motivation montrant l'intérêt pour le sujet, notes obtenues lors du master, rang de classement.

**Date limite de candidature : le 30 avril 2017.**

### **Conditions de travail**

La thèse se déroulera au sein de l'Ecole doctorale : Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Haute-Normandie (IRIB)

Laboratoire d'accueil : INSERM U 1239, Laboratoire de Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine (DC2N) (Directeur : Dr Youssef ANOUAR), Université de Rouen, Faculté des Sciences

Equipe de recherche : Equipe 2 (responsable Dr David Vaudry) : Neuropeptides, Mort Neuronale et Plasticité Cellulaire

Adresse : 2, Place Emile Blondel 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex

Date de recrutement : à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2017.

### **Contacts**

Dr LAHIANI-SKIBA Malika

Tél : 02.35.14.85.96

e-mail : [malika.skiba@univ-rouen.fr](mailto:malika.skiba@univ-rouen.fr)

Dr David Vaudry

e-mail : [david.vaudry@univ-rouen.fr](mailto:david.vaudry@univ-rouen.fr)

### **Références :**

- [1] *Gandolfo P, et al. Neuropharmacology. 1999 May;38(5):725-32.*
- [2] *Kaddour H. et al. Journal of Neurochemistry 125(4) January 2013*
- [3] *De Mateos-Verchère G. et al. Eur J Biochem 2001 ; 268 : 6045-57*
- [4] *Alfonso J, et al. Cell Stem Cell. 2012 Jan 6;10(1):76-87*
- [5] *Chang J. et al. Int J Pharm. (2009) 379, 285-292.*