

Nanovecteurs hybrides pour la délivrance *in vivo* d'ARN interférents

DIRECTEUR DE THESE : FLORENT MEYER

INSERM U977, BIOMATERIAUX ET INGENIERIE TISSULAIRE, 11 RUE HUMANN, 67000 STRASBOURG

TEL : 03 68 85 33 82; E-MAIL : FMEYER@UNISTRA.FR

Notre groupe s'intéresse à la conception de nanovecteurs hybrides théranostiques *i.e* permettant le diagnostic et le traitement des cancers. Pour cela nos approches tendent à formuler des nanoparticules combinant un agent thérapeutique (siRNA), un agent d'imagerie (agent de contraste IRM, sonde fluorescente) et un agent de ciblage (peptide, sucre etc...). Nous proposons de développer ces approches par la conception de nanovecteurs protéiques (molécule d'étude : l'albumine humaine) en utilisant une nouvelle méthode de stabilisation non covalente par l'emploi de groupements isobutyramide. L'emploi de groupements isobutyramide a été utilisé avec succès pour la formation de microparticules (fig.1) et a montré son innocuité biologique et la conservation de l'activité biologique des molécules encapsulées [1]. L'enrobage de différents templates inorganiques (nanoparticules de silice, de phosphate de calcium etc...) avec de l'albumine, par cette technique, sera étudié afin de développer des nanovecteurs d'une taille inférieure à 100 nm, pour favoriser la biodistribution *in vivo*. La fonctionnalisation de ces nanovecteurs sera assurée par l'incorporation de petits ARN interférents (siRNA) permettant le contrôle de l'expression génétique au niveau cellulaire. Des peptides seront greffés en surface afin de cibler des récepteurs surexprimés dans les cellules cancéreuses pour faciliter la détection *in vivo* des cellules cibles. L'incorporation des différents agents thérapeutiques et diagnostiques dans ces nanovecteurs permettront de combiner plusieurs caractéristiques essentielles à une efficacité optimum *in vivo* : une délivrance contrôlée des ARNs interférents, un ciblage cellulaire efficace et le suivi par imagerie. Le sujet s'articule donc en plusieurs phases : la conception des nanovecteurs et leur caractérisation physico-chimique, la mesure des effets biologiques *in vitro* (efficacité, toxicité) ainsi que l'évaluation *in vivo* sur des modèles murin de cancer hepato cellulaire (biodistribution, efficacité, imagerie).

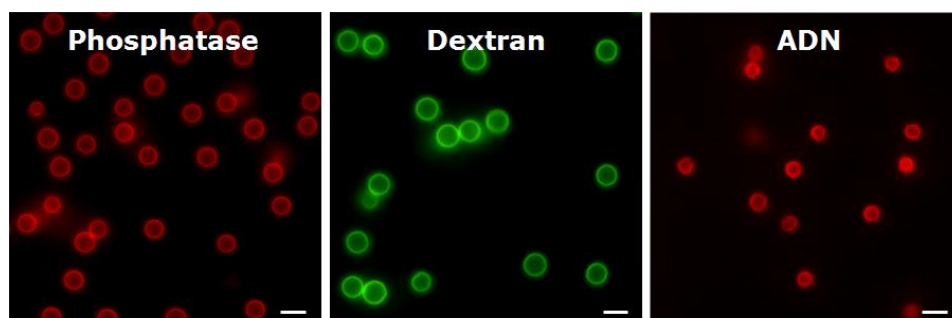


FIGURE 1 : Images de microscopie de fluorescence de capsules creuses de phosphatase alcaline, de dextran et d'ADN préparées par réticulation non-covalente avec des groupements bromo-isobutyramides. Les biopolymères ont été marqués avec des fluorophores.

Le sujet prendra place dans une équipe pluridisciplinaire regroupant des physico-chimistes, des biologistes, des médecins et des spécialistes de l'imagerie médicale (IRM, SPECT). Le sujet implique également une formation pratique et théorique en biologie cellulaire qui permettra au future candidat de maîtriser tous les aspects de sa thématique. La thématique est ouverte à un étudiant grandement motivé souhaitant travailler dans le domaine des biomatériaux à l'interface de la physico-chimie et de la biologie.

[1] Mertz D, Tan P, Wang Y, Goh TK, Blencowe A, Caruso F. Adv Mater. 15, 5668 (2011)