Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau - Université de Tours

Délivrance intracérébrale de molécules thérapeutiques par l'approche Sonococktail : Application à la sclérose latérale amyotrophique

Contexte **-** Les neuropathologies (*e.g.,* tumeurs, maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques, *etc.*) touchent aujourd'hui une personne sur trois dans le monde, ce qui représente un enjeu majeur de santé publique. Bien que l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) soit compromise au cours de l'évolution de la plupart de ces pathologies, le franchissement de cette barrière par des molécules thérapeutiques reste un défi majeur à surmonter pour le traitement pharmacologique de ces pathologies. Dans ce contexte, la notion de délivrance active prend tout son intérêt car elle implique à la fois une formulation efficace et un meilleur ciblage.

Problématique **-** Ces dernières années, de nouvelles méthodes prometteuses pour la délivrance locale de médicaments anticancéreux ou d'acides nucléiques basées sur l'utilisation de microbulles de gaz (MBs) ont été proposées. Cette possibilité, en combinaison avec les ultrasons (i.e., sonoporation), fournit des alternatives sans précédent pour obtenir une action thérapeutique efficace et non-invasive. Le terme de sonoporation dénote un processus par lequel l'activation des MBs par ultrasons (US) à proximité de la BHE augmente transitoirement leur perméabilité et permet ainsi l'extravasation et la pénétration de molécules thérapeutiques dans le tissu cérébral. Grâce à cette extravasation augmentée, la biodisponibilité de ces molécules dans le parenchyme cérébrale se trouve, à son tour, augmentée, améliorant ainsi l'index thérapeutique.

L'utilisation des MBs présente 2 limites majeures : 1) leur rapide clairance et 2) leur polydispersité en taille. De plus, après la perméabilisation de la BHE par US, seule une petite quantité de la molécule thérapeutique administrée par voie intraveineuse sous sa forme libre traversera efficacement la BHE perméabilisée, réduisant l'efficacité thérapeutique du médicament et augmentant ses effets secondaires systémiques.

Objectifs **–** Dans ce contexte, nous proposons de remplacer les MBs par des nanogouttelettes monodisperses et sonosensibles qui peuvent circuler pendant plus de 2 heures après leur injection intraveineuse. Elles peuvent être exploitées pour perméabiliser la BHE et véhiculer des molécules thérapeutiques. Pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de notre stratégie, nous exploiterons un modèle murin d'une maladie neurodégénérative, de la sclérose latérale amyotrophique (SLA ; Maladie de Charcot) dans lequel nous délivrerons deux molécules thérapeutiques, le riluzole et l'acide anacardique (Coll. Prof. Vourc'h, iBrain, Inserm/Université de Tours).

Méthodologie **–** Pour atteindre ces objectifs, nous optimiserons le protocole de délivrance de molécules thérapeutiques par notre approche Sonococktail (*i.e.,* paramètres ultrasonores, doses de NG1 et NG2, *etc.*) sur un modèle murin de la SLA. L'efficacité de la délivrance intracérébrale des molécules thérapeutiques sera déterminée par spectrométrie de masse (Coll. Prof. Emond, iBrain, Inserm/Université de Tours - PST ASB). Enfin, l'efficacité thérapeutique de cette dernière sera déterminée par une analyse comportementale des animaux traités.

Références bibliographiques

- Huang, S.-L. *et al.,* Acta Neuropathol. Commun. 8, 3 (2020) ;
- Lu, H. *et al.,* Curr. Neuropharmacol. 14(4), 314–321 (2016) ;
- Presset A. *et al.,* Front. Mol. Neurosci. 15 :888318 (2022).

Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau | Université de Tours
10 boulevard Tonnellé | Bâtiment T. Planiol | BP 3223 | F-37032 Tours Cedex 1 | France
Tél: +33(0)2 47 36 61 62 22 | Courriel: u930@univ-tours.fr | www.u930.tours.inserm.fr

Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau - Université de Tours

Profil du candidat recherché :

- Compétences obligatoires:
  - Compétences scientifiques et techniques en Neurobiologie ou Physiologie animale ;
  - Capacité à travailler sur les animaux ;
  - Maîtrise des outils de statistiques (R, Prism) ;
  - Capacité de synthèse et de rédaction ;
  - Maîtrise de l'anglais (parlé et écrit) ;
  - Participation à des conférences/congrès loco-régionales (Journées Biomédicales Tours-Angers, Journées scientifiques de la SFR Neuroimagerie Fonctionnelle), nationales (RITS) et internationales (ENCALS, IEEE IUS, ISTU) ;
  - Participation à la vie collective des équipes et du laboratoire (Séminaires, Méridiennes), et aux manifestations grand public (Fête de la Science, Semaine du Cerveau).
- Compétences facultatives :
  - Connaissances en acoustique ;
  - Formation : Expérimentation animale – Niveau Concepteur.

Lieu - La thèse se déroulera au sein des équipes *Imageries, Biomarqueurs, Thérapie* et *Neurogénomique et Pathophysiologie Neuronale* du laboratoire iBrain (UMR1253, Université de Tours, Inserm, Tours, France).

Financement – Une bourse de thèse de la Région Centre-Val de Loire financera cette thèse du 1er octobre 2023 au 1er octobre 2026. Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet ANR Sonococktail.

Encadrement – Cette thèse sera dirigée par Jean-Michel Escoffre (Chargé de Recherche Inserm, Tél : 02 47 36 61 91, jean-michel.escoffre@univ-tours.fr) et co-encadrée par Patrick Vourc'h (PU-PH, 02 34 37 89 10, patrick.vourch@univ-tours.fr).

Dossier de candidature (date limite : 15/03/2023)

- Curriculum Vitae ;
- Relevé de notes de L3, M1 et de M2 ;
- Lettre de motivation.

A envoyer à jean-michel.escoffre@univ-tours.fr et patrick.vourch@univ-tours.fr

Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau | Université de Tours
10 boulevard Tonnellé | Bâtiment T. Planiol | BP 3223 | F-37032 Tours Cedex 1 | France
Tél: +33(0)2 47 36 61 62 22 | Courriel: u930@univ-tours.fr | www.u930.tours.inserm.fr

République Française