



Florian Bernard-Patrzynski

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

SOUTENANCE DE THÈSE

Jeudi, 20 août 2020
à 13h30

Via la plateforme Zoom

**Mise au point d'un modèle in vitro de la barrière hémato-encéphalique
pour l'étude de la perméabilité de médicaments**

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : **Marie Lordkipanidzé**

Directrice : **Gaëlle Roullin**

Codirecteur : **Grégoire Leclair**

Membre : **Simon-Pierre Gravel**

Examineur externe : **Kessen Patten**

Représentant de la vice-rectrice adjointe des

ESP : **Patrick Lavoie**

Résumé

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est la structure formant les capillaires du système nerveux central (SNC). La BHE est responsable de maintenir l'homéostasie du cerveau en régulant précisément les échanges entre le sang et le tissu cérébral. Elle est composée de trois types cellulaires : les cellules endothéliales (ECs), les péricytes (PCs) et les astrocytes (ACs). Du fait de ses propriétés très sélectives, la BHE est une des causes majeures des échecs observés dans le développement des médicaments destinés au SNC. En effet, ces médicaments en développement sont souvent incapables de franchir la BHE pour atteindre leurs cibles thérapeutiques. C'est pour cette raison que la mise au point et l'utilisation de modèles de BHE sont cruciaux pour étudier la capacité de nouveaux agents thérapeutiques à traverser la BHE mais également les mécanismes sous-jacents à leurs passages. Utilisé très tôt dans le développement pharmaceutique, un modèle de BHE informatif permettrait de réduire les échecs dans des phases de R&D plus avancées. Nous reportons dans cette thèse le développement et la validation d'un modèle de BHE réalisé sur un Transwell®, composé d'ECs extraites chez la souris. Les travaux ont été réalisés avec la perspective de fournir le plus d'informations possibles quant à la réalisation, l'utilisation et l'interprétation du modèle de BHE dans l'étude de la perméabilité de petites molécules en conditions saines et pathologiques. Dans un premier temps, nous avons établi un protocole permettant l'isolation chez la souris des trois types cellulaires composant la BHE, soit les ECs chez la souris adulte, et les PCs et les ACs chez les nouveau-nés. Les méthodes décrites sont efficaces pour obtenir rapidement un grand nombre de cellules pures à moindre coût. De plus, les essais préliminaires démontrent que les cellules endothéliales isolées sont pertinentes pour la création d'un modèle de la BHE. Dans un deuxième temps, nous avons entrepris de valider un modèle sain de BHE. Pour ce faire, nous avons comparé les résultats de la perméabilité *in vivo* de 7 molécules à trois modèles de BHE composés respectivement d'ECs primaires, d'ECs immortalisées ou de lipides extraits du cerveau porcine. Le modèle de BHE composé des ECs primaires corrèle le mieux avec les résultats obtenus *in vivo* chez la souris. Dans un troisième temps, nous avons exploré la possibilité d'utiliser ce modèle de BHE validé comme modèle dans l'étude de la perméabilité lors d'une inflammation aiguë. Les résultats obtenus nous permettent de décrire les possibles voies empruntées par les molécules dont la perméabilité est augmentée lors de l'inflammation. Néanmoins, cette étude met aussi en lumière l'absence de généralisation possible quant à l'impact de l'inflammation aiguë sur le passage des petites molécules à travers la BHE. À l'issue de cette thèse, un modèle de BHE composé d'ECs primaire a été développé et validé. Ce modèle permettra l'étude systématique des nombreux paramètres impliqués dans le passage des molécules à travers la BHE très tôt dans le développement du médicament.

Publications durant le doctorat

F. Bernard-Patrzynski†, M.-A. Lécuyer†, I. Puscas, et al. Isolation of endothelial cells, pericytes and astrocytes from mouse brain. PLOS ONE, 14(12) :e0226302, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226302>.

Puscas I†, Bernard-Patrzynski F†, Jutras M, Lécuyer M-A, Bourbonnière L, Prat A, Leclair G and Roullin VG. IVIVC Assessment of Two Mouse Brain Endothelial Cell Models for Drug Screening. *Pharmaceutics*. 2019;11(11). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110587>.

S. F. Tehrani, F. Bernard-Patrzynski, I. Puscas, et al. Length of surface peg modulates nanocarrier transcytosis across brain vascular endothelial cells. *Nanomedicine*, 16 :185-194, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.11.016>.