



Warren Viricel

« Nanoparticules lipidiques pH-sensibles basées sur une bascule moléculaire pour la délivrance intracytoplasmique de siRNA »

Vendredi, 4 novembre 2016

À 10h00 – Salle S1-131

Pavillon Jean-Coutu

Jury de thèse

Président-rapporteur : Maxime Ranger

Directrice : Jeanne Leblond Chain

Membre du jury : Bastien Castagner

Examineur externe : Nathalie Mignet

Représentant du doyen de la FESP : À déterminer

Résumé

La délivrance intracytoplasmique de petites molécules hydrophiles et de gènes (ADN, ARN) est un défi majeur pour l'industrie pharmaceutique, puisque ces composés sont incapables de franchir les membranes biologiques par eux-mêmes. L'utilisation de nanovecteurs lipidiques permet de surmonter les étapes d'instabilité sanguine du gène thérapeutique, de pénétration cellulaire et d'échappement endosomal. Nous reportons dans cette thèse l'élaboration de nouveaux vecteurs lipidiques pH-sensibles, basés sur une bascule moléculaire capable de changer de conformation et déstabiliser le nanovecteur après protonation à pH acide, favorisant ainsi l'échappement endosomal du fragile contenu thérapeutique. Ce mécanisme de pH-sensibilité est non reporté dans la littérature jusqu'alors.

Dans un premier temps, l'élaboration de lipides bascules pH-sensibles non-cationiques destinés à la délivrance liposomale de principes actifs hydrophiles est reportée. Ce premier travail introduit les lipides bascules, valide l'implication de la bascule moléculaire pH-sensible et apporte une première preuve de concept *in vitro* de faisabilité. Dans un second temps est introduit l'utilisation de nouveaux lipides bascules cationiques pH-sensibles pour la thérapie génique (délivrance *in vitro* et *in vivo* de siRNA), validant encore une fois l'implication de la bascule moléculaire dans l'efficacité de délivrance intracytoplasmique des siRNA.

A l'issue de cette thèse sont identifiés deux lipides bascules (2 et CSL3) capables d'être introduits dans des nanoparticules lipidiques pour la délivrance de drogues et de gènes respectivement. De telles formulations permettraient la délivrance intracytoplasmique de composés hydrophiles thérapeutiques (drogues, gènes) pour le traitement du cancer ou pour des applications d'édition génomique.

Publications

W. Viricel, A. Mbarek, J. Leblond, Switchable Lipids: Conformational Change for Fast pH-Triggered Cytoplasmic Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 12743–12747 (2015)

W. Viricel, S. Poirier, A. Mbarek, G. Mayer, J. Leblond, Cationic Switchable Lipids: pH-Triggered Molecular Switch for siRNA Delivery, *Nanoscale*, 2016

L. Giraud, W. Viricel, J. Leblond, S. Giasson, Single Stranded siRNA Complexation through Non-Electrostatic Interactions, *Biomaterials*, 2016