

## AVIS DE SOUTENANCE EN VUE DE L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Discipline : Sciences de la Vie

Perche Federico - Chargé de Recherche CNRS Classe Normale

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches

**Le 18 Septembre 2020 à 14 heures**

Lieu : Salle de conférence du Centre de Biophysique Moléculaire  
Rue Charles Sadron 45071 Orléans Cedex 02

devant le jury constitué par les personnalités suivantes :

Rapporteurs :

- Mme Catherine Passirani, Professeure des Universités, Université d'Angers
- M. Benoît Frisch, Directeur de Recherche, Faculté de Pharmacie de Strasbourg
- M. Marc Graille, Directeur de Recherche, Institut Polytechnique, Paris

Examineurs :

- Mme Nathalie Labarrière, Directrice de Recherche, CRCINA, Nantes
- M. Josef Hamacek, Professeur des Universités, Université d'Orléans

Membre invité : Mme Chantal Pichon, Professeur des Universités, Université d'Orléans

### Résumé des travaux :

Les recherches de M. Perche sont axées sur la délivrance ciblée de médicaments et d'ARN messenger (ARNm) : i) pendant sa thèse par le développement d'un vaccin ARN anti-mélanome ciblant les cellules immunitaires ii) au cours des stages postdoctoraux avec un ciblage soit des cellules cancéreuses soit du microenvironnement tumoral pour y délivrer des drogues antinéoplastiques et du siRNA.

Durant la thèse (CBM, CNRS, Orléans, responsable Dr P. Midoux) il a développé des lipopolyplexes présentant un ligand DC-spécifique (mannose) favorisant l'internalisation des ARNm par les cellules dendritiques, ce qui a permis d'augmenter l'effet vaccinal des lipopolyplexes avec une relation directe entre la transfection des DC *in vivo* et la protection tumorale.

Un premier stage postdoctoral, de 2011 à mi 2013 dans l'équipe du Pr Torchilin (Northeastern University, Boston, USA) était axé sur la solubilisation de drogues anticancéreuses dans des micelles dont l'internalisation est provoquée par des stimuli tumoraux, métalloprotéases ou hypoxie tumorales. Notamment avec une internalisation de doxorubicine et/ou siRNA dépendante des métalloprotéases de la matrice extracellulaire cancéreuse dans des modèles sphéroïdes et des tumeurs *in vivo*.

Ses connaissances en ciblage cellulaire ont été renforcées par un deuxième stage postdoctoral de 2013 à 2015 à l'Université de Tokyo (Pr Miyata/Pr Kataoka) sur l'immunothérapie ARNm contre la maladie d'Alzheimer et l'optimisation du trafic intracellulaire des siRNA. Pour ce qui est de l'immunothérapie anti-Alzheimer, les travaux visaient à diminuer la charge en formes toxiques d'amyloïde beta dans le cerveau de modèles murins transgéniques par injection intrathécale de polyplexes formés avec de l'ARNm codant un anticorps contre l'oligomère. Dans le cas du ciblage intracellulaire des siRNA, le but est d'augmenter la biodisponibilité des siRNA après leur internalisation cellulaire pour en augmenter l'activité biologique. Le couplage de la chloroquine à des nanoparticules d'or conjuguées à des siRNA a permis d'éviter leur piégeage dans les vésicules intracellulaires et une augmentation du silençage génique.

Depuis son recrutement au CNRS en 2016 dans le groupe thématique intitulé « Thérapies innovantes et nanomédecine » animé par le Pr C. Pichon du Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans (UPR4301 CNRS), il se consacre à la vectorisation d'ARNm et d'ARN auto-répliquatif pour la vaccination antigrippale et anticancéreuse et la régénération osseuse. A ces fins il a développé des formulations neutres ciblant les DC pour induire une réponse immune adaptative. Sa recherche actuelle vise à améliorer des vaccins ARN contre le cancer par optimisation de leur prise en charge intracellulaire dans les cellules présentatrices d'antigènes.