

Avis de Soutenance

Monsieur Christophe DELEHEDDE

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Développement de formulations lipidiques polyvalentes pour la délivrance d'ARN messager : Incidence du ciblage du récepteur au mannose des cellules dendritiques et ingénierie des cellules Natural Killer

dirigés par Madame Chantal PICHON

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 06 novembre 2023** à 14h00

Lieu : CBM - CNRS UPR 4301, Rue Charles SADRON, 45071 ORLEANS CEDEX 2

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

Mme Chantal PICHON	Université d'Orléans	Directrice de thèse
M. Bernard VERRIER	UMR 5305 CNRS/UCBL	Rapporteur
Mme Jeanne LEBLOND CHAIN	INSERM U1212 - CNRS UMR 5320	Rapporteuse
Mme Dieudonnée TOGBE	Université d'Orléans	Examinatrice
M. Luc EVEN	Sanofi	Co-encadrant de thèse
Mme Nathalie RAMEIX	Sanofi	Examinatrice

Mots-clés : ARNm, Lipopolyplexes, LNP, Ciblage, Récepteur mannose, Routage intracellulaire

Résumé :

Depuis la mise sur le marché des vaccins à ARNm pour le COVID-19, les formulations d'ARNm ont suscité beaucoup d'intérêt. Même si elles ont fait la preuve de leur efficacité vaccinale, d'autres enjeux doivent être relevés, notamment leur sélectivité. Cela concerne le développement de systèmes de délivrance spécifique afin de diriger l'ARNm vers des organes et des cellules d'intérêt. Un hybride polymère/lipide complexant l'ARNm (LPR, lipopolyplexe) a été décrit par notre équipe comme étant efficace pour la délivrance de l'ARNm. Le premier objectif de ma thèse a été d'étudier l'impact de la charge nette et de la présence d'un ligand trimannosylé d'une formulation de LPR, sur la capture et l'efficacité de transfection des cellules dendritiques. Les résultats montrent que la quantité de ligand portée par la formulation peut avoir un impact négatif sur l'efficacité de transfection tout en augmentant l'internalisation. Un routage rapide vers les compartiments acides induit une forte activation des senseurs moléculaires PKR et de NF- κ B. De manière intéressante, cet effet peut être contrecarré par l'utilisation d'un ARNm portant des nucléosides modifiés et présentant une coiffe de type cap 1 induisant une activation accrue de la protéine mTOR. Aujourd'hui, les thérapies à base d'ARNm ont un potentiel considérable en immunothérapie. Le deuxième objectif de la thèse a été de développer différents types de nanoparticules lipidiques (LNP et lipoplexes) pour délivrer efficacement l'ARNm dans des cellules Natural Killer (NK) très difficiles à transfecter. Ces formulations ont permis une transfection élevée (80%) tout en préservant la viabilité cellulaire. Elles ont permis une délivrance efficace d'un ARNm codant pour la protéine interleukine 2 (IL-2) dans des lignées cellulaires humaines NK (NK-92 et Khyg-1) et primaires humaines. Une amélioration de la prolifération des cellules NK in vitro a été mesurée par rapport à l'utilisation de protéine recombinante IL-2. En outre, aucun impact négatif sur les biomarqueurs d'activation et leurs capacités cytotoxiques a été observé. Ces résultats ouvrent la voie à l'utilisation de nanoparticules lipidiques et d'ARNm pour les stratégies thérapeutiques utilisant les cellules NK. De manière intéressante, ces formulations sont également très efficaces pour transfecter différents types de cellules immunitaires (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B et T). De plus, elles sont également efficaces chez la souris après avoir été administrées par différentes voies. Pour conclure, les résultats obtenus soulignent l'importance du choix minutieux de tous les composants de la formulation pour obtenir une bonne internalisation et une traduction efficace de l'ARNm, en vue de son utilisation pour différentes thérapies.