

MENTION « SCIENCES DU MÉDICAMENT »
Parcours M2 : PHARMACOTECHNIE ET BIOPHARMACIE

Informations indispensables

Laboratoire d'accueil : Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR 5253 CNRS/UM

Adresse complète du lieu du stage :

Campus CNRS Occitanie Est

Pole Chimie Balard

Institut Charles Gerhardt Montpellier

1919, Route de Mende

34293 MONTPELLIER cedex 5 – France

Nom de la personne responsable : MORILLE Marie / LAPINTE Vincent

Adresse e-mail : marie.morile@umontpellier.fr; vincent.lapinte@umontpellier.fr

Dates de stage : 20 janvier – 18 juillet 2025

Titre du Sujet : Développement d'une formulation de poudre sèche de LNPs siRNA poxylés pour l'administration pulmonaire

Contexte

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique, principalement due à l'exposition à des particules telles que la fumée de cigarette, qui entraîne une inflammation chronique, un remodelage des tissus et une limitation persistante du débit d'air. L'administration de médicaments inhalables dans les poumons est une méthode non invasive qui offre un accès direct aux cellules épithéliales des voies aériennes supérieures et inférieures, ainsi qu'aux alvéoles et au parenchyme pulmonaire. Dans ce contexte, le projet LUNETTA (PRC ANR 2023, coord. J. Leblond) propose d'évaluer de nouvelles nanoformulations de nanoparticules lipidiques pour surmonter les barrières biologiques identifiées et délivrer l'ARN dans les poumons des BPCO.

Objectif du stage/Programme de travail

Pour obtenir une administration pulmonaire efficace, il est nécessaire de travailler à l'optimisation à la fois de la formulation et du dispositif d'inhalation. Parmi les options d'administration pulmonaire, les inhalateurs de poudre sèche (DPI) constituent une alternative intéressante à la nébulisation, car ils sont moins coûteux, portables, peuvent délivrer des doses plus élevées sur une période plus courte, peuvent être stimulés par la respiration et sont donc plus compliant pour les patients [1]. Mais l'utilisation du DPI nécessite des étapes de séchage délicates pour les LNP qui sont produites sous forme de suspensions. A l'ICGM, nous avons été parmi les premiers au monde à démontrer la possibilité de lyophiliser des vésicules extracellulaires (EV) [2] et d'EV modifiés par des polymères [3]. L'objectif principal de ce stage de Master sera d'étudier l'impact de la lyophilisation sur différentes nanoformulations de nanoparticules lipidiques POx/siRNA développées dans le cadre du projet LUNETTA. Les nanoparticules lipidiques seront préparées par microfluidique, dialysées, puis placées dans différents tampons cryo/lyo-protecteurs avant lyophilisation. Différents paramètres de lyophilisation des LNP (concentration, tampon, durée et température des étapes de lyophilisation) seront évalués. Après différents temps de stockage (1 à 3 mois à 4°C ou RT), les nanoparticules seront rehydratées et les propriétés physico-chimiques (taille hydrodynamique, potentiel zêta et efficacité d'encapsulation) et l'efficacité de transfection des nanoformulations seront déterminées et comparées aux LNP non lyophilisés.

Nous recherchons donc un candidat qui démontre un intérêt et des connaissances dans les domaines de la nanomédecine, de leur caractérisation physico-chimique, et de leur évaluation cellulaire pour investir ce projet interdisciplinaire.

Laboratoire d'accueil

L'Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM ; UMR 5253 CNRS-UM), est un laboratoire de chimie des matériaux développant des recherches pluridisciplinaires pour créer des matériaux complexes appliqués aux domaines de l'énergie, de l'environnement et de la santé. Au sein du Département Chimie Macro Moléculaire & Matériaux (C3M) de l'ICGM, chimistes, physico-chimistes, pharmaciens et biologistes travaillent ensemble pour développer des matériaux pour l'ingénierie tissulaire ou l'administration de molécules peu solubles ou fragiles (nanomédecine, drug delivery). Marie Morille (MCU, Université de Montpellier) mène des recherches multidisciplinaires axées sur l'ingénierie des nanoparticules naturelles (vésicules extracellulaires) et synthétiques (modification de surface, chargement de petites molécules/biomolécules). Vincent Lapinte (MCU, Université de Montpellier) est un chimiste possédant une double expertise dans les poly(oxazoline)s et l'oléochimie.

Encadrants

Dr. Morille Marie (Ass. Prof, ICGM); marie.morille@umontpellier.fr

Dr Vincent Lapinte (Ass. Prof, ICGM); vincent.lapinte@umontpellier.fr

Collaboration

Jeanne LEBLOND-CHAIN (ARNA, U1212), Isabelle DUPIN (CRCTB U1045), Bordeaux.

References

1. de Boer, A., et al., *Dry powder inhalation: past, present and future*. EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, 2017. **14**: p. 499-512.
2. Le Saux, S., et al., *Post-production modifications of murine mesenchymal stem cell (mMSC) derived extracellular vesicles (EVs) and impact on their cellular interaction*. Biomaterials, 2020. **231**: p. 16.
3. Simon, L., et al., *Surface modification of extracellular vesicles with polyoxazolines to enhance their plasma stability and tumor accumulation*. Biomaterials, 2024. **313**: p. 122748-122748.