

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

Informations indispensables

Laboratoires d'accueil :

Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR 5253 CNRS/UM

Institut de médecine régénérative et de biothérapie (IRMB), UMR INSERM U1183

Adresse complète du lieu du stage :

Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR 5253 CNRS/UM

Campus CNRS Occitanie Est

Pole Chimie Balard

Institut Charles Gerhardt Montpellier

1919, Route de Mende

34293 MONTPELLIER cedex 5 – France

Institut de médecine régénérative et de biothérapie (IRMB)

80 rue Augustin Fliche

34295 MONTPELLIER – Cedex 5

FRANCE

Nom de la personne responsable : MORILLE Marie / COURTIES Gabriel

Adresse e-mail : marie.morile@umontpellier.fr; gabriel.courties@inserm.fr

Dates de stage : 20 janvier – 18 juillet 2025

Titre du Sujet : Reprogrammation des macrophages à l'aide de nanomédicaments ARN pour le traitement de l'arthrite

Contexte

L'arthrite représente un défi majeur en raison de la résistance partielle des symptômes au traitement et de la complexité de sa physiopathologie. Les macrophages sont des cellules immunitaires qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie et le contrôle de la réparation des tissus après une blessure ou une infection [1]. Reprogrammation des macrophages à l'aide de nanomédicaments ARN pour le traitement de l'arthrite. Ainsi, nos collaborateurs (G. Courties, F. Apparailly, IRMB) ont identifié 3 sous-ensembles de macrophages synoviaux avec une origine, un phénotype, une durée de vie, un transcriptome et des localisations sub-anatomiques différents. Ils ont mis en évidence que, pendant le pic de l'arthrite, les macrophages dérivés des monocytes (MoMac) infiltraient massivement l'articulation enflammée, représentant une proportion très élevée des macrophages articulaires (50 vs. 10% dans des conditions saines) par rapport aux macrophages résidant dans les tissus (ResMac). Plus important encore, une proportion significative de moMac reste après la résolution de l'inflammation (données non publiées). Ils ont donc émis l'hypothèse qu'en reprogrammant les moMac en resMac, l'inflammation dans le contexte de l'arthrite pourrait être stabilisée.

Objectif du stage/Programme de travail

Dans le cadre de ce stage de Master, nous proposons d'explorer l'intérêt de nanomédecines ARN pour permettre la reprogrammation des moMac *in vivo*. Ainsi, les principaux objectifs du programme seront de formuler des nanoparticules lipidiques codant pour un ARNm « rapporteur » (GFP) avec différents types d'ingénierie de surface. En effet, au regard des effets secondaires qui peuvent être rencontrés avec les nanoparticules PEGylées, nous travaillerons également sur des alternatives aux PEG, les poly(oxazolines). Ainsi, des LNPs fonctionnalisés avec différents polymères (PEG ou POx) seront caractérisées au niveau physico-chimique (taille hydrodynamique, potentiel zêta et efficacité d'encapsulation) et au niveau biologique (efficacité de transfection, interactions avec les macrophages *in vitro* et *in vivo* après administration intraveineuse ou intra-articulaire). En parallèle, nous évaluerons l'intérêt de motifs de ciblage qui pourraient être associés par post insertion, dans les LNP sélectionnés.

L'objectif de ce Master sera de concevoir et de caractériser un nanovecteur synthétique capable de cibler (ciblage passif ou actif) les moMac. Après avoir établi cette preuve de concept, nous pourrions envisager de poursuivre avec un ARNm thérapeutique, en particulier un ARN synthétique modifié (smRNA) (collab A. David, IRCM) dans le cadre d'un projet de doctorat.

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

Laboratoires 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).

L'Institut de médecine régénérative et de biothérapie (IRMB) rassemble des scientifiques et des cliniciens spécialisés dans la médecine régénérative et les immunothérapies innovantes. L'objectif de l'IRMB est de faciliter le transfert de la recherche sur la biologie des cellules souches vers des applications cliniques en coordination avec les cliniciens spécialistes des maladies chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladies pulmonaires, maladies du foie, maladies neurodégénératives, vieillissement, maladies génétiques rares, troubles auto-inflammatoires, diabète, troubles musculo-squelettiques). L'équipe « Pathophysiologie et immunothérapie des troubles inflammatoires » a pour objectif d'étudier l'inflammation et l'immunomodulation dans les maladies chroniques dysimmunitaires et de comprendre l'hétérogénéité et la fonction des cellules immunitaires dans le contexte de l'inflammation tissulaire induite par l'auto-immunité, l'infection et le cancer.

Encadrants

Dr. Morille Marie (Ass. Prof, ICGM) - marie.morille@umontpellier.fr
Dr Gabriel Courties (CR INSERM, IRMB) – gabriel.courties@inserm.fr