

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

Informations indispensables

Laboratoire d'accueil : Institut Galien Paris-Saclay (UMR 8612)

Adresse complète du lieu du stage : Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, 17 Avenue des Sciences, 91400 Orsay

Nom de la personne responsable : Sameh Obeid

Adresse e-mail : sameh.obeid@universite-paris-saclay.fr

Dates de stage : 20 janvier – 18 juillet 2025

Titre du Sujet : Impact des propriétés de surface des Vésicules Extracellulaires sur leur potentiel en tant que nanovecteurs thérapeutiques

Les Vésicules Extracellulaires (VEs) sont des nanoparticules (30-500 nm) entourées par une membrane lipoprotéique, sécrétées par toutes les cellules (eucaryotes et procaryotes), et présentes dans tous les fluides biologiques (sang, urine...) d'un organisme vivant. Les VEs sont des acteurs clés de la communication intercellulaire ; elles transportent des biomolécules actives (protéines, ARN...) de leurs cellules sécrétrices, et sont naturellement équipées pour être spécifiquement reconnues et internalisées par des cellules réceptrices afin d'y transférer leur cargo [1]. Ainsi, et de par leur nature indigène, leur capacité à franchir les barrières biologiques et à encapsuler différents types d'agents exogènes (petites molécules hydrophiles ou hydrophobes, ARN, protéines...), les VEs suscitent un intérêt grandissant en thérapie, particulièrement en tant que nanovecteurs d'agents thérapeutiques [2]. Cependant, leur transfert vers la clinique pose un défi lié principalement à leur grande hétérogénéité de composition biomoléculaire qui résulte essentiellement de leurs diverses origines cellulaires et de leurs mécanismes de biogenèse complexes.

Ce projet vise à explorer l'impact des caractéristiques physico-chimique de la surface membranaire des VEs (composition, charge...) sur leurs propriétés thérapeutiques, notamment en termes d'interaction avec les cellules cibles et leur stabilité dans les fluides biologiques. Ceci contribuera non seulement à une meilleure compréhension de l'impact de l'hétérogénéité des VEs sur leurs propriétés fonctionnelles mais aussi à l'exploitation de la modulation/ingénierie de surface de VEs en tant qu'outil pour améliorer leur potentiel thérapeutique en termes de caractéristiques pharmacocinétiques et de ciblage cellulaire/tissulaire.

Le/la stagiaire devra ainsi appliquer différents types de traitement (chimique et/ou physique) sur des échantillons de VEs isolées, déjà disponibles au laboratoire, pour préparer des sous-populations de VEs avec des propriétés de surfaces différentes. Le marquage de VEs avec différentes sondes fluorescentes et

l'encapsulation de différents types de molécules (ARN ou principe actif) seront envisagés et développés. Il/elle participera à la caractérisation physico-chimique de ces sous-populations de VEs, avec des techniques conventionnelles telles que la Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) et la diffusion de lumière (DLS), et à leur caractérisation fonctionnelle, en étudiant sur culture cellulaires leur internalisation par des cellules cibles. Le candidat devra faire preuve de qualités d'organisation, de curiosité et d'autonomie. Des connaissances en culture et analyse cellulaire ou d'une des techniques analytiques mentionnées ci-dessus sera un plus.

L'équipe PNAS de l'Institut Galien Paris-Saclay s'intéresse à l'exploration des VEs à des fins diagnostiques mais aussi thérapeutiques. Elle a l'expertise de la caractérisation physico-chimique des VEs. Ce projet sera réalisé en collaboration avec une société privée (Excilone) produisant des VEs issues du lait de mammifères.

Techniques ou méthodes utilisées :

- Techniques de diffusion de lumières (NTA et DLS)
- Culture et analyse cellulaire (cytotoxicité, cytométrie en flux, imagerie cellulaire...)
- Traitement et marquage fluorescent de VEs

Contact :

Envoyer CV, lettre de motivation et une lettre de recommandation d'un précédent maitre de stage le cas échéant à sameh.obeid@universite-paris-saclay.fr; myriam.taverna@universite-paris-saclay.fr

Références :

[1] G. van Niel et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2022). doi: 10.1038/nrm. 2017.125.

[2] W. Meng et al., Drug Delivery (2020). doi: 10.1080/10717544.2020.1748758