

Titre Thèse Title	Innovative neuroprotection and neurorestoration strategies by intranasal brain delivery of engineered nanostructures and functionalized platelet extracellular-vesicles Stratégies innovantes de neuroprotection du cerveau par administration intranasale de nanoparticules et de vésicules extracellulaires plaquettaires fonctionnalisées	
(Co)-Directeur	Szunerits, Sabine	E-mail : sabine.szunerits@univ-lille.fr
(Co)-Directeur	Devos, David	E-mail : David.DEVOS@CHRU-LILLE.FR
Laboratoire(s)	IEMN	Web : https://www.iemn.fr/
Groupe(s)	NanoBioInterfaces (NBI)	Web https://www.iemn.fr/la-recherche/les-groupes/groupe-nbi
Financement acquis ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
Financement demandé	Contrat Doctoral <input type="checkbox"/>	Etablissement porteur : Univ. Lille <input checked="" type="checkbox"/> Centrale Lille <input type="checkbox"/> JUNIA <input type="checkbox"/>
	Région <input checked="" type="checkbox"/>	Co-financement acquis : Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Préciser son origine (qu'il soit acquis ou non) :
	Autre :	

Résumé :

Les maladies neurodégénératives primaires (maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, etc.) ou les maladies neurodégénératives secondaires (traumatisme crânien post-traumatique, post-AVC, etc...) représentent un « tsunami » médical et sociétal à venir qui touche déjà des millions de personnes. Après 40 ans d'échec, il est urgent de changer de paradigme avec des technologies thérapeutiques efficaces et innovantes susceptible de fortement ralentir la progression clinique soit en contrôlant la mort cellulaire (neuroprotection) et / ou en stimulant les mécanismes de plasticité et de régénération cellulaire (neurorestoration). La ferroptose a été récemment mise en évidence pour sa forte implication dans les maladies neurodégénératives. Il a notamment été démontré que le sécrétome des plaquettes sanguines atténue la voie ferroptotique et induit une neuroprotection puissante et une action neurorestorative. Les vésicules extracellulaires isolées dérivées des plaquettes (p-EV), composants du sécrétome plaquettaire, peuvent représenter une biothérapie naturelle idéale permettant une neuroprotection puissante grâce à une administration intranasale moins invasive. Dans ce thèse on propose d'évaluer le potentiel de vésicules extracellulaires dérivées du sang (p-EV) pour une thérapie cérébrale. Le potentiel des p-EV sera comparé à des nanostructures synthétiques constituées de: i) nanocapsules lipidiques (LNC) post-modifiées avec des cations lipophiles triphénylphosphonium (TPP). Ces particules sont considérées comme d'excellents représentants des p-EV en termes de taille et de composition, ii) des nanoparticules dérivées de chitosan chargées positivement pour leurs excellentes propriétés mucoadhésives, iii) des nanostructures dérivées de fucoïdane en raison de leurs propriétés sécurisantes anti-inflammatoires intrinsèques. Pour valider l'action cérébrale par rapport à l'administration intra-cérébroventriculaire, les nanostructures seront chargées avec le RSL3, un principe actif qui induit la ferroptose. Un modèle de souris MP sera utilisé pour démontrer l'action de neuroprotection, tandis qu'un modèle de souris TBI sera investigué pour évaluer la neurorestoration en utilisant les p-EV optimisées et le régime d'administration intranasal le plus efficace. Les résultats de ce projet interdisciplinaire permettront d'envisager un développement clinique de cette stratégie thérapeutique innovante.

Abstract:

Primary neurodegenerative diseases (NDD) such as Parkinson's disease (PD); Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's disease etc. as well as secondary NDD including post traumatic brain injury, post stroke, etc. are an upcoming medical and societal "tsunami" already affecting millions of people. After 40 years of failure, it is vital to implement efficient and innovative technologically driven therapies, which slow-down or reverse the clinical progression by either counteracting regulated cell death (neuroprotection) for primary NDD and/or boosting compensatory plasticity and regenerative mechanisms (neurorestoration) for secondary NDD. Ferroptosis, a regulated cell death pathway, has recently shown to have strong implications in NDD. Native blood platelet secretome (i.e. lysate), the natural healing system, have shown to interfere positively with the ferroptotic pathway by introducing powerful neuroprotective and neurorestorative actions. Isolated platelet-derived extracellular vesicles (p-EVs), components of the platelet secretome, are believed to represent the ideal natural biotherapy allowing powerful neuroprotection through the less invasive intranasal administration. In this thesis, the potential p-EV for brain targeted therapy will be investigated. The behaviour and brain delivery potential of components of p-EVs will be compared to different synthetic nanostructures consisting of i) lipid nanocapsules (LNC) post-modified with lipophilic triphenylphosphonium (TPP) cations as these particles can mimic p-EVs in size and composition, ii) positively charged chitosan-derived nanocarriers with excellent mucoadhesive properties, iii) fucoidan derived nanostructures exhibiting safe intrinsic anti-inflammatory properties. Administration via the intranasal route will be compared to systemic administration. To validate brain action, drugs that induces ferroptosis (i.e. RSL3) will be loaded into and onto the different structures. A PD mice model will be used to demonstrate the neuroprotective action, while a mice model of TBI will assess neurorestoration using the most efficient and safe modified p-EV with the most efficient IN

administration regimen. The findings of this interdisciplinary project will allow the clinical development of this innovative therapeutic strategy.