

Sciences de la Vie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Nanofitine, module de transport actif pour l'administration orale de biomédicaments

dirigés par Monsieur Maxime CULOT et Monsieur Leonardo Scapozza
Co-tutelle avec l' "Université de Genève" (SUISSE)

Soutenance prévue le **jeudi 09 juin 2022** à 9h00
Lieu : Bâtiment B, Rue Jean Souvraz, 62300 Lens, France
Salle : des thèses

Composition du jury proposé

M. Maxime CULOT	Université d'Artois	Directeur de thèse
M. Leonardo SCAPOZZA	Université de Genève	Directeur de thèse
Mme Magali ZEISSER-LABOUEBE	Université de Genève	Examinatrice
M. Carl WEBSTER	AstraZeneca	Examineur
Mme Patrizia SANTI	University of Parma	Rapporteure
M. Yogeshvar KALIA	Université de Genève	Examineur
Mme Anne CHEVREL	Affilogic	Examinatrice
M. Arto URTTI	University of Helsinki	Rapporteur

Résumé :

Depuis leur introduction dans les années 1980, les protéines recombinantes représentent l'une des classes de composés thérapeutiques ayant la croissance la plus rapide. Cependant, même si la délivrance orale demeure le premier choix pour l'administration de médicaments, car elle est à la fois pratique et économique, l'utilisation de cette voie est limitée pour les produits biologiques. En effet, le tractus gastro-intestinal présente de multiples barrières empêchant l'absorption systémique des macromolécules qui sont non seulement sensibles à son environnement hostile, mais aussi trop grosses pour un transport passif à travers l'épithélium (>500 Da). L'apparition de nombreuses protéines d'intérêt thérapeutique au cours des dernières décennies a donc suscité un intérêt grandissant pour le développement de méthodes visant à améliorer leur administration orale, et différentes stratégies ont été explorées. Ce doctorat a été réalisé dans le cadre d'un programme européen Eurostars qui vise à développer un module de transport actif pour la délivrance orale de thérapies ciblées basé sur des protéines d'affinité de 7 kDa : les Nanofitines, dérivant de la protéine Sac7d. En effet, ces protéines à la structure moléculaire simple présentent des caractéristiques avantageuses qui les rendent adaptées à cette voie d'administration. Par exemple, les Nanofitines conservent les propriétés de la protéine Sac7D originale, ce qui leur confère une stabilité à des températures élevées (>80°C), dans une large gamme de pH (1-13), et dans l'environnement intestinal hostile. De plus, leurs extrémités N- et C-terminales se trouvent sur la face opposée de leur domaine variable. Elles peuvent donc être utilisées pour réaliser une conjugaison à une autre entité, tout en préservant l'activité et la stabilité des protéines. Cependant, bien que les Nanofitines aient une taille réduite par rapport aux anticorps, leur poids moléculaire ne permet pas leur transport passif à travers la muqueuse intestinale. Par conséquent, la stratégie mise en place dans le cadre de notre projet a été de générer et d'évaluer la capacité de Nanofitines ciblant le récepteur de la leptine (impliqué naturellement dans la transcytose de son ligand naturel) à traverser activement l'épithélium intestinal pour jouer le rôle d'un module de transport. La première partie de cette thèse s'attache à décrire les propriétés du tractus gastro-intestinal limitant l'administration orale de produits biothérapeutiques. Ensuite, certains des modèles *in vitro* et *ex vivo* utilisés pour étudier la perméabilité intestinale des macromolécules sont présentés, ainsi que leurs avantages et inconvénients respectifs. Enfin, une revue de certaines stratégies développées pour permettre ou améliorer la délivrance orale de produits biologiques est réalisée. Dans la deuxième partie de cette thèse, la technologie des Nanofitines et le récepteur de la leptine sont introduits. Le travail effectué pour générer, caractériser, et évaluer la capacité des Nanofitines à traverser la barrière en utilisant des modèles intestinaux *in vitro* est ensuite présenté. Enfin, la troisième partie détaille les résultats prometteurs obtenus dans un modèle *ex vivo* de tissus intestinaux porcins mettant en évidence un transport des Nanofitines médié par le récepteur de la leptine. En conclusion, les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de démontrer un transport spécifique médié par le récepteur de la leptine des Nanofitines. Ils ont également soutenu l'intérêt d'utiliser ces protéines d'affinité comme modules de transport actif pour améliorer le passage de molécules biologiques à travers l'épithélium intestinal. Un brevet lié à cette application a été déposé, et d'autres investigations seront réalisées dans le cadre du programme Eurostars, y compris l'évaluation *in vivo* de cette technologie.