

Titre du projet

Transfection in vivo et épilepsie, l'édition de gène comme alternative, une étude prospective chez le rongeur

Etablissement présentant le projet :

SIGLE :	OZB
Nom Complet :	OZ Biosciences SAS
Adresse :	Parc Scientifique de Luminy, Zone Luminy Entreprise - Case 922, 163 Avenue de Luminy, 13288 Marseille Cedex 9
Directeur :	Olivier Zelphati
Directeur du projet :	Olivier Zelphati
Effectif en PACA	10
Courriel :	ozelphati@ozbiosciences.com
Téléphone :	04 86 94 85 16

Responsable de l'équipe/service/unité
Cedric Sapet (OZ Biosciences)
Claudio Rivera (INMED UMR 901)

Responsable du post-doctorant
Pellegrino Christophe (INMED) & Cédric Sapet (OZ Biosciences)

Présentation du projet de recherche

Titre du projet	Transfection in vivo et épilepsie, l'édition de gène comme alternative, une étude prospective chez le rongeur		
Domaine principal	Sciences de la vie et de la santé	Domaine secondaire	Bio-engineering (Nanosciences)

Description résumée du projet (250 mots)

(joindre une présentation détaillée du projet (2 pages) en annexe n°1). Faire ressortir le lien avec les neurosciences

Les techniques dites d'édition de gènes sont d'une importance capitale dans les neurosciences modernes. Notre société est spécialisée dans la création et la mise au point de nouvelles technologies de transfection (transport d'acides nucléiques) permettant de modifier génétiquement les cellules. Récemment nous avons mis au point chez le rongeur une approche de transfection du système nerveux central (BrainFectin), permettant de s'affranchir de l'utilisation de particules virales. Le projet que nous proposons, permettra d'appliquer cette nouvelle nanotechnologie à une problématique pathologique. Le candidat sélectionné aura comme mission de tester cette méthodologie et sa faisabilité d'édition de gène dans un modèle d'épilepsie du lobe temporal chez le rat. Des études récentes ont montré que dans ce modèle, les cellules granulaires du gyrus denté de l'hippocampe expriment anormalement des récepteurs glutamatergiques d'un type particulier, à savoir les récepteurs kainate et aussi que le bourgeonnement de ces cellules est fortement dépendant de la transmission GABAergique. Notre objectif est de combiner nos nanovecteurs avec des ARN interférents ou un système CRISPR/cas9 visant des molécules clés régulant la transmission GABAergique.

La pertinence de notre approche et ses conséquences fonctionnelles seront étudiées en collaboration avec l'INMED et plus particulièrement avec l'équipe du Professeur Rivera, une équipe spécialisée dans ces aspects moléculaires et experte du modèle d'étude mis en place. Le projet aura comme ambition de tester la potentialité thérapeutique de cette approche et de valider notre méthodologie. L'efficacité de notre approche sera testée au niveau moléculaire mais aussi au niveau comportemental par l'enregistrement électro-encéphalographique des crises.

Conséquences attendues sur les plans scientifique, commercial et/ou clinique:

Ce projet aura indéniablement des retombées multiples, la démonstration et la validation in vivo de nos systèmes de transport d'acides nucléiques (nanovecteurs) permettra d'implémenter très fortement son potentiel commercial aussi bien pour la recherche scientifique fondamentale (réactifs de laboratoire) que pour la thérapie. Actuellement les moyens simples et efficaces de modifier génétiquement les cellules du système nerveux central in vivo sont très limitées et demande des équipements spécifiques fastidieux (manipulations de virus, électroporation...). Le développement de nanovecteurs pour permettre une pondération des crises d'épilepsie par une approche dites d'édition de gènes et d'un intérêt indéniable dans le domaine des neurosciences. Ce projet permettrait une avancée technologique importante dans de nombreux domaines comme la thérapie cellulaire ou génique. L'aspect clinique et particulièrement l'étude électro-encéphalographique sera abordée en collaboration avec le laboratoire partenaire.

En quoi le projet est-il innovant ?

(saut technologique, acquisition de nouvelles compétences, mise en place de partenariats technologiques)

Ce projet va cristalliser la collaboration active de la société avec le laboratoire de l'INMED et plus particulièrement l'équipe du Pr. Rivera ; grâce à leur connaissance dans le domaine de l'épilepsie nous espérons valider nos nano-vecteurs synthétiques comme pertinents dans une approche de thérapie génique. Les méthodes actuellement disponibles pour modifier efficacement les cellules du SNC chez l'adulte reposent essentiellement sur l'utilisation de particules virales, notre alternative permettra une manipulation plus rapide et moins contraignante car réalisable dans des conditions de biosécurité de niveau 1. Le projet représente ainsi à la fois un saut technologique et un renforcement de partenariat.

Quelles sont les retombées attendues ? Quelles sont les perspectives d'emploi à l'issue du contrat post-doctoral ?

Ce projet a pour but de démontrer la faisabilité d'une stratégie de délivrance d'acides nucléiques à base de nanoparticules dans le SNC. L'objectif technique à un an est de démontrer l'efficacité du système de transport et de mettre en évidence les bénéfices pour lutter contre l'épilepsie. A plus long terme, cette stratégie sera applicable à de nombreuses autres maladies neurologiques.

Au niveau économique, à ce stade de faisabilité, il est difficile d'évaluer intelligemment les retombées attendues. Néanmoins, celles-ci peuvent être considérables en termes de création d'emploi, de dynamique d'innovation et d'accélération économique. En cas de succès, deux types de marché pourront être atteints: 1- le marché des réactifs de laboratoire et 2- le marché pharmaceutique.

Les retombées en termes de produits pour la recherche (réactifs) peuvent être nombreuses car plusieurs réactifs spécifiques d'applications *in vivo* pourraient être développés à partir de ce projet. Ainsi, ces nouveaux produits auraient des conséquences positives sur la croissance d'OZB notamment en création d'emplois à moyen terme, de propriétés industrielles et ouvrirait de nouvelles perspectives de partenariat industrielle. Une perspective de création d'emploi est par conséquent envisageable à l'issue du contrat post-doctoral.

Les effets d'un développement réussi d'une thérapie (produits pharmaceutiques) seront beaucoup plus conséquents à plus long terme pour OZB en termes de création d'emplois et de valeurs économiques. Enfin, la technologie de délivrance d'OZB pourrait également répondre à un plus large éventail d'applications et de maladies, procurerait un avantage considérable vis-à-vis de la concurrence mondiale, et installerait OZB comme un des leaders dans ce domaine ce qui favoriserait une forte croissance et une dynamique d'innovation générant de nombreux emplois et des retombées économiques significatives.

L'équipe partenaire (INMED) est déjà lauréate d'un grant EraNet III pour ses études innovantes sur les épilepsies post-traumatiques, et peut aussi projeter le recrutement d'un post doc à la suite des études préliminaires menées dans le cadre de cet appel

Liste des contrats obtenus au cours des 5 dernières années.

Aucun contrat avec AMU, AMIDEX

Intérêt du projet pour la société et le candidat

Ce projet est basé sur le développement de nouveaux nano-vecteurs destinés à la thérapie génique dans le système nerveux central pour la modification de cellules impliquées dans l'épilepsie via une stratégie dite d'édition de gènes.

Le développement de nano-vecteurs pour étudier les événements liés à l'épilepsie représente un intérêt majeur dans le domaine des neurosciences et permettrait une avancée technologique importante dans de nombreux domaines comme la thérapie cellulaire ou génique.

OZ Biosciences est spécialisée dans la création, fabrication et commercialisation de réactifs de laboratoire à base de nano-vecteurs destinés à la communauté scientifique mondiale. Notre vocation est de concevoir des technologies innovantes et efficaces, spécialisées dans le transport de molécules biologiquement actives. Nous commercialisons depuis plusieurs années des technologies à base de lipides, polymères et nanoparticules magnétiques pour le transport d'acides nucléiques et protéines dans les cellules. Le développement de nouveaux nano-vecteurs pour une application dans le domaine du neurologique en accord complet avec notre stratégie. D'ailleurs nous venons récemment de développer une approche non-virale de transfection du système nerveux central (BrainFectin), qui permet de s'affranchir de l'utilisation de particules virales

Afin de développer constamment de nouvelles technologies, et pour affirmer le leadership de la société dans le domaine des nano-vecteurs, nous nous devons d'établir des collaborations externes avec des laboratoires de recherche public renommés et experts. A ce titre, OZ Biosciences collabore depuis plusieurs années avec l'INMED (INSERM U901) et notamment le Dr. Christophe PELLEGRINO qui a d'ailleurs développé des approches originales pour la transfection/transduction de neurones avec une des technologies de notre société et dont les résultats ont été publiés dans des journaux internationaux reconnus *Nature Protocols* (2007) or *Pharmaceutical Research* (2012). Dans ce contexte, le projet proposé permettrait de développer une gamme de nano-vecteurs unique et originale pour des applications en neurosciences et aussi pour d'autres champs d'applications biologiques comme la thérapie génique et cellulaire.

Ce projet permettra au candidat d'intégrer une société de biotechnologie ayant des contacts étroits avec des laboratoires locaux et internationaux. Le candidat pourra ainsi se familiariser avec les biotechnologies et le développement de produits tout en profitant de l'expertise du partenaire académique. Le candidat pourra ainsi bénéficier d'une expérience professionnelle à l'interface publique – privée.

Ce projet s'inscrit dans le contexte du développement de nouvelles technologies (nano-vecteurs) ainsi que leur validation dans un modèle d'épilepsie du lobe temporal ayant pour but de cibler de potentielles retombées scientifiques et cliniques. Le niveau de brevetabilité du procédé ou de la méthode sera un élément de réflexion

Engagement de la société ou du service

Je soussigné

- * demande au programme doctoral ICN d'examiner le présent dossier de candidature en vue de l'obtention d'une bourse post-doctorale pour le projet
- * déclare avoir pris connaissance des modalités d'attribution et de financement de la dite bourse
- * m'engage à fournir les conditions indispensables au bon déroulement du contrat
- * m'engage à informer au plus tôt le programme doctoral ICN de toute modification apportée au projet

Fait à Marseille, le 19 janvier 2017.

Signature du directeur:
Olivier Zelphati



Cachet de la société ou du service :

02 BT05 SCIENCES S.A.S
450 001 001 R.C.S
PARC SCIENTIFIQUE DE LUMINY
BAT CCIMP - CASE 922
13288 MARSEILLE CEDEX 9
☎0491828172 FAX 0491828170

Modalités

Documents transmis par voie électronique avant le 15 janvier 2017 minuit à l'adresse suivante :

nadejda.pittet@univ-amu.fr

Joindre en annexe du dossier une présentation détaillée du projet (2 pages max).