

Bourse post-doctorale Appel à projets 2020-2021

Titre du projet : Développer une technologie/un agent d'amplification viral qui permet d'optimiser les infections *in vivo*.

Société présentant le projet

Sigle	OZB
Nom complet	OZ Biosciences
Adresse	OZ Biosciences SAS 163 Av. de Luminy, zone entreprise, case 922, 13288 Marseille cedex 09
Directeur	Olivier Zelphati
Directeur du projet	Olivier Zelphati / Christophe Pellegrino
Effectif en région Sud -PACA	12
Courriel	ozelphati@ozbiosciences.com
Téléphone	04 86 94 85 16

Responsable de l'équipe/service/unité : Cedric Sapet (OZ Biosciences)
Christophe Pellegrino (INMED UMR 1249)

Responsable du post-doctorant (N+1) : Cédric Sapet / Christophe Pellegrino

Présentation du projet de recherche

Titre du projet	Développer une technologie/un agent d'amplification viral qui permet d'optimiser les infections <i>in vivo</i> .		
Domaine principal	Sciences de la vie et de la santé	Domaine secondaire	Virologie/Chimie/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 infections virales sont devenues un enjeu majeur des neurosciences modernes, l'utilisation de virus à ADN et/ou ARN, le plus souvent a permis l'utilisation de souris génétiquement modifiées avec des inductions de type conditionnelles permettant de s'affranchir des effets développementaux des mutations. Cependant, plusieurs facteurs limitants empêchent l'utilisation pleine et entière des virus. Un des facteurs principaux est le faible taux d'infection sous tendu par les titres requis aux infections *in vivo*. A cela s'ajoute aussi un besoin de tropisme efficace et spécifique de cellules cibles. Pour lutter contre ce phénomène, les procédés de concentration et d'enrichissement, particulièrement pour des applications *in vitro*, ont permis des avancées importantes, cependant reste limitant la durée de vie des virus une fois injectée dans le cerveau. Afin de protéger ces derniers et ainsi d'optimiser leur efficacité, nous souhaitons développer une approche par protection des particules virales, ce « bouclier » sera ainsi efficace pour limiter la dégradation et inactivations des particules et constituera un système à libération contrôlée (SLC). Cet effet de cinétique, libération contrôlée (sur une durée de quelques heures à quelques jours) selon la constitution et propriétés du SLC. Ainsi le projet que nous proposons vise à valider *in vivo* les différentes formulations que nous définirons. Le candidat devra utiliser et maîtriser les injections virales et vérifier leur efficacité.

La pertinence de notre approche et ses conséquences fonctionnelles seront étudiées en collaboration avec l'INMED et plus particulièrement avec le Dr. C. Pellegrino, spécialisé dans les aspects moléculaires et experte de modèles *in vivo*. Le projet aura comme ambition de tester la faisabilité de cette approche et de valider la méthodologie.

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

La première conséquence sera scientifique, en effet l'augmentation de l'efficacité d'infection permettra d'étendre le champ d'application de l'utilisation des virus. En effet lorsqu'il s'agit de traçage de voie ou de caractérisation morphologique, les taux réduits permettent une meilleure visualisation des cellules infectées, cependant lorsque l'on parle de modification des propriétés de réseaux ou d'effets sur le comportement les taux d'infection requis sont de toute autre nature. Notre objectif est de proposer cette approche à des équipes de recherche visant ces objectifs comme par exemple l'utilisation de transgène visant à sur-exprimer des protéines d'intérêts, l'utilisation d'opsine afin de modifier l'activité électrique des réseaux neuronaux ou l'utilisation de CRISPR/cas9 ou shRNA. D'un point de vue économique, ce nouvel agent viendrait étoffer notre gamme de produits pour les applications virales (<https://www.ozbiosciences.com/7-viral-applications-transduction-transfectionreagents>) visant à l'optimisation et amplifier l'efficacité de transduction des virus *in vivo*, ce domaine est en plein essor (thérapie génique) et autant certains produits sont déjà utilisés sur des expérimentations *in vitro*, autant très peu ce sont avérés efficaces lors d'utilisation *in vivo*. Ce projet permettrait une avancée technologique importante dans de nombreux domaines comme la thérapie cellulaire ou génique.

En quoi le projet est-il innovant ?

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

Ce projet s'inscrit dans le cadre de la collaboration de notre société avec l'institut de neurobiologie de la Méditerranée (INMED) et plus particulièrement avec l'équipe du Dr Pellegrino, en effet nous avons depuis de nombreuses années tissé des liens très forts avec cet institut à la fois dans le développement de nouvelles technologies de transfection cellulaire (Magnetofection, Buerli et al., 2007), à la fois dans le développement de produits de transfection *in vivo* (BrainFectin, Di Scala et al., 2018) mais aussi dans le design et la validation de composés d'optimisation de l'infection aux adénovirus par Magnetofection (Sapet et al., 2011). L'aspect innovant est sous-tendu par la mise en place de ce nouvel agent (SLC) qui permettra d'atteindre nous l'espérons des taux d'infection bien meilleurs avec une meilleure disponibilité et une meilleure diffusion des virus. Là encore, le partenariat avec l'INMED sera le garant des conditions d'expérimentation adéquates et aussi la possibilité de valider notre approche sur plusieurs modèles d'études et en utilisant plusieurs types viraux, notamment les lentivirus, les adénovirus et les virus de la rage modifiés. Le projet représente ainsi à la fois un saut technologique et un renforcement de partenariat.

Liste des contrats obtenus au cours des 5 dernières années.

Une bourse post-doctorale AMU/AMIDEX/ICN 2017-2018 (Dr. Coralie Di Scala)
Une bourse post-doctorale AMU/AMIDEX/ICN 2018-2019 (Dr. Laura Caccialuppi)

Profil de candidat recherché (lister au moins 4 compétences et techniques maîtrisées attendues)

Le candidat devra avoir de solides connaissances dans le domaine des injections intra-cérébrales, les analyses post hoc comme les analyses immunohistochimiques et l'imagerie confocale. Un niveau d'habilitation à la chirurgie serait un plus indéniable, enfin le candidat devra avoir des connaissances dans le domaine des virus et des infections virales.

Intérêt du projet pour la société de biotechnologie et pour le candidat

Le projet est basé sur le développement d'une nouvelle technologie et de nouveaux composés destinés à amplifier l'efficacité des virus in vivo. Ce système à libération contrôlée des virus permettra la genèse d'animaux génétiquement modifiés dans le système nerveux central via la modification de cellules impliquées dans le fonctionnement des réseaux neuronaux.

Le développement de nouvelles technologies et de nouveaux composés 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 et nanoparticules destinés à la communauté scientifique mondiale. Notre vocation est de concevoir des technologies innovantes et efficaces, spécialisées dans le transport de molécules biologiquement actives et dans les applications virales. 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 ainsi que pour de multiples applications virales (notamment des amplificateurs de transduction pour les applications in vitro). Le développement de nouveaux matériaux pour une application dans le domaine du neurologique est 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 toujours en collaboration avec l'INMED.

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) 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 reconnu *Nature Protocols* (2007), *Pharmaceutical Research* (2012) ou *J Neuro Methods* (2018). Dans ce contexte, le projet proposé permettrait de développer une gamme 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, nanoparticules, SLC) ainsi que leur validation dans des modèles animaux ayant pour but de cibler de potentielles retombées scientifiques et cliniques. Le niveau de brevetabilité du procédé ou

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

Ce projet a pour but de Développer une technologie/un agent d'amplification viral qui permet d'optimiser les infections *in vivo* dans le SNC. L'objectif technique à un an est de démontrer l'efficacité du système à libération contrôlé et de mettre en évidence les bénéfices biologiques. A plus long terme, cette stratégie sera applicable à de nombreuses virus et applications en neurosciences.

Un produit (réactif de laboratoire) pourrait être développé à partir de ce projet, ce qui pourrait avoir des conséquences positives sur la croissance d'OZB notamment en création d'emplois à moyen terme, de propriétés industrielles et ouvrirait de nouvelle perspective 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) peut aussi projeter le recrutement d'un post doc à la suite des études préliminaires menées dans le cadre de cet appel.

Engagement de la société

Je, soussigné(e), Olivier Zelphati

* demande à NeuroSchool d'examiner le présent projet 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 ladite bourse,

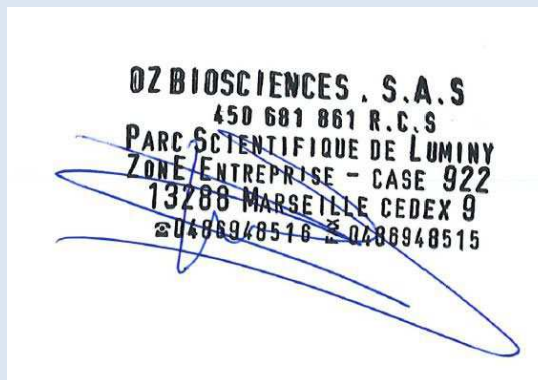
* m'engage à fournir les conditions indispensables au bon déroulement du contrat,

* m'engage à informer au plus tôt NeuroSchool de toute modification apportée au projet.

Fait à Marseille, le 12 novembre 2020.

Signature du directeur :

Cachet de la société :



Modalités

*Documents transmis par voie électronique avant le **15 Novembre 2020** minuit à l'adresse suivante : neuroschool-candidature@univ-amu.fr*

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

Bourse post-doctorale Appel à projets 2020-2021

Annexe au projet OZB/INMED.

Notre objectif est de proposer une approche technologique nouvelle à des équipes de recherche visant des objectifs d'infection à haut rendement. En effet, l'utilisation de transgène visant à sur-exprimer des protéines d'intérêts, l'utilisation d'opsine afin de modifier l'activité électrique des réseaux neuronaux ou l'utilisation de CRISPR/cas9 ou de shRNA nécessitent une optimisation du taux d'infection lors de l'utilisation de rétro- ou d'adénovirus. Nous visons donc à optimiser et à amplifier l'efficacité de transduction des virus *in vivo*. Ce domaine est en plein essor (thérapie génique) et autant certains produits sont déjà utilisés sur des expérimentations *in vitro*, autant très peu ce sont avérés efficaces lors d'utilisation *in vivo*. Ce projet permettrait une avancée technologique importante dans de nombreux domaines comme la thérapie cellulaire ou génique. De façon méthodologique, le projet tend à interfacer entre le design et la synthèse de ces nouveaux produits et leur validation *in vivo*. Le candidat apportera sa vision et son expertise en neurosciences aux équipes de chimistes de la société OZ Biosciences et les expériences d'injections virales se feront dans les locaux de l'INMED.

Les manipulations seront donc faites de façon conjointe entre la société OZ Biosciences sur le parc biotech grand Luminy et le laboratoire INMED situé lui aussi sur le campus de Luminy.

Les procédures et les composés mis en place seront par la suite testés en conditions expérimentales sur les projets des équipes de l'INMED afin de mesurer les effets améliorant sur plusieurs constructions virales de nature différentes.

