

# Evaluation des variations structurales hydrophile et hydrophobe d'oligonucléolipides sur les paramètres chromatographiques

Laboratoire d'accueil : ChemBioPharm, ARNA INSERM U1212 / UMR CNRS 5320

Nom du responsable de stage : Ludivine Ferey

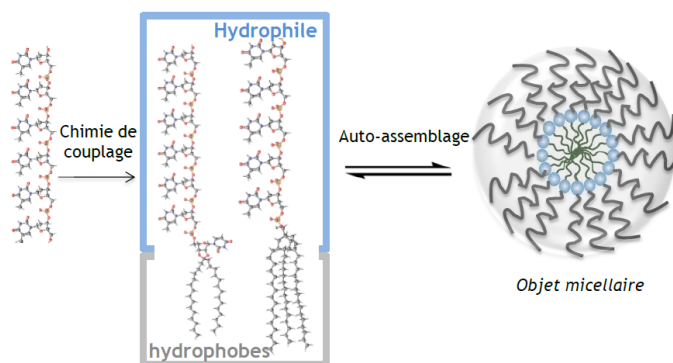
Coordonnées du responsable de stage :

05 57 57 46 86 - [ludivine.ferey@u-bordeaux.fr](mailto:ludivine.ferey@u-bordeaux.fr) - Adresse : Campus Carreire, Bâtiment Pharmacie 3<sup>ème</sup> tranche, 2<sup>ème</sup> étage, 146 rue Léo Saignat, Bordeaux

## Descriptif du sujet proposé :

Les protéines sont essentielles au bon fonctionnement du corps humain. Cependant lorsque certaines protéines sont surexprimées, les cellules développent un phénotype anormal voir cancéreux. Afin de réguler l'expression de ces protéines, il est possible d'utiliser certaines molécules dont le mécanisme d'action est de bloquer la surexpression des protéines responsables. Parmi ces outils, les oligonucléotides antisens (ASO) permettent de s'hybrider spécifiquement à une séquence d'ARN afin d'inhiber sa traduction et donc la production de protéine.<sup>1,2</sup>

Les ASO sont de courtes séquences d'ADN qui peuvent être modifiées chimiquement afin d'augmenter le potentiel d'action ou d'éviter leur dégradation par des nucléases extracellulaires. Cependant, l'inhibition étant intracellulaire, des agents de transfection sont indispensables pour la vectorisation cellulaire. Ces agents de transfection sont toxiques *in vivo*, ce qui ne permet pas l'utilisation de ces outils en thérapeutique. L'équipe du Pr P.Barthélémy en collaboration avec l'équipe du Dr P.Rocchi au CRCM à Marseille ont démontré que l'ajout d'une partie apolaire à l'ASO engendrait une organisation supramoléculaire (objet micellaire)<sup>3,4</sup> permettant une autovectorisation intracellulaire.



La purification après synthèse se fait majoritairement par HPLC, mais les caractéristiques physico-chimiques sont modifiées lors de l'ajout de la partie hydrophobe sur l'ASO et sont de nature très différente. L'objectif est une approche systématique de l'étude de la diversité structurale des parties hydrophile et hydrophobe par deux modes chromatographiques RP et HILIC associée à une approche par plan d'expériences<sup>5</sup>, afin d'établir quels sont les paramètres chromatographiques pertinents et corrélés avec hétérogénéité structurale.

## Références :

- (1) Zamecnik, P. C.; Stephenson, M. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, 75 (1), 280
- (2) Stephenson, M. L.; Zamecnik, P. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, 75 (1), 285
- (3) Gissot, A.; Primo, C. D.; Bestel, I.; Giannone, G.; Chapuis, H.; Barthélémy, P. *Chem. Commun.* **2008**, 43, 5550
- (4) Patwa, A.; Gissot, A.; Bestel, I.; Barthélémy, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (12), 5844
- (5) C. Boussès, L. Ferey, E. Vedrines, K. Gaudin, *JPBA*, **2015**, 115, 114-122

Période du stage : Janvier 2017 à juin 2017