

Rôle du lysosome et impact de la couronne de protéines dans la toxicité pulmonaire des nanoparticules

Avec l'essor des nanotechnologies, de plus en plus de nanoparticules (NPs) sont développées pour des applications industrielles ou biomédicales. Notre équipe travaille à la conception de NPs permettant à la fois, la vectorisation de principes actifs thérapeutiques et le diagnostic par imagerie médicale (NPs théranostiques). Cette recherche porte sur le poumon et inclut des études toxicologiques dans le but de concevoir des NPs sûres. En effet, les NPs peuvent avoir des effets cellulaires et tissulaires indésirables. Entre autres, après leur entrée dans la cellule, les NPs s'accumulent dans les lysosomes, où elles peuvent induire une perte d'intégrité du lysosome se traduisant par le relargage dans le cytosol de protéases et de protons responsables d'un stress oxydatif et de l'activation de l'inflammasome NLRP3. Dans les fluides biologiques, les NPs sont rapidement recouvertes de protéines formant ce que l'on appelle, le « protein corona ». Les caractéristiques des NPs (composition, charge, chimie de surface) déterminent l'identité de cette couronne. A l'inverse, l'identité et le devenir de cette couronne peuvent affecter la façon dont les NPs interagissent avec les cellules et le lysosome.

Dans ce contexte, l'objectif du projet de recherche auquel la personne recrutée se joindra, est d'étudier l'interaction des NPs avec les lysosomes, le rôle de la couronne de protéines dans cette interaction, et les conséquences toxicologiques de cette interaction dans le poumon. Ce projet, financé par l'ANR, est développé dans l'UMR 7199, basée à la Faculté de Pharmacie, sur le campus d'Illkirch. Il porte sur des NPs de carbone, les carbon dots, développés par le laboratoire pour des applications de délivrance de principes actifs thérapeutiques. Il consiste à étudier : 1-la capacité de ces NPs à adsorber des protéines à leur surface et le devenir de la couronne de protéines en conditions lysosomales, 2-le trafic de ces NPs vers les lysosomes, 3-l'effet de ces NPs sur l'intégrité et la fonction lysosomales dans des modèles *in vitro* (macrophages) et *in vivo* (souris normales et modèle murin d'asthme), et 4-l'effet de ces NPs et l'implication du lysosome dans la réponse à l'allergène *in vitro* (cellules dendritiques).

Le(la) candidat(e) devra avoir une bonne formation en biologie cellulaire et moléculaire et des connaissances en physiologie/physiopathologie. Une connaissance des approches protéomiques serait un plus. Il(elle) devra montrer un intérêt marqué pour la recherche à l'interface des sciences du vivant et de la chimie. L'aspect multidisciplinaire du projet (analyse physico-chimique des particules, études *in vitro* et *in vivo*, toxicologie) et l'expertise reconnue de l'équipe d'accueil dans ces différents domaines constituent un atout important pour la formation d'un jeune chercheur et son ouverture à des problématiques de recherche à l'interface chimie-biologie dans le domaine du médicament.

Type de poste : Post-doctorat

Date d'entrée en fonction : 1^{er} décembre 2021

Durée du projet : 1 an

Compétences techniques : analyse protéomique ; culture cellulaire ; essais de cytotoxicité (viabilité, intégrité et fonction lysosomales, autophagie, inflammation) ; électrophorèse et western blot ; cytométrie en flux ; microscopie confocale.

Candidatures (CV, lettre de motivation et lettres de recommandation) à adresser par mail à :

Françoise Pons (pons@unistra.fr) et Carole Ronzani (ronzani@unistra.fr)

Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives - UMR 7199 CNRS-Unistra

Équipe "Vecteurs : Synthèse, Applications & Toxicologie"

Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, F-67401 Illkirch

<https://camb.cnrs.fr/vsat/>

Role of the lysosome and impact of the protein corona in the lung toxicity of nanoparticles

With the development of nanotechnologies, more and more nanoparticles (NPs) are being developed for industrial or biomedical applications. Our team is working on the design of NPs for drug delivery and biomedical imaging (theranostic NPs). This research focuses on the lung and includes toxicological studies in order to design safe NPs. Indeed, NPs could have undesirable cellular and tissue effects. Among other, after entering the cell, NPs accumulate in the lysosomes, where they trigger a loss of integrity of the lysosome resulting in the release into the cytosol of proteases and protons responsible for oxidative stress and activation of the NLRP3 inflammasome. In biological fluids, the NPs are rapidly covered with proteins forming what is called the "protein corona". The characteristics of the NPs (composition, charge, surface chemistry) determine the identity of this corona. Conversely, the identity and fate of this corona can affect the way the NPs interact with the cells and the lysosome.

In this context, the objective of the research project to which the recruited person will join, is to study the interaction of NPs with lysosomes, the role of the protein corona in this interaction, and the toxicological consequences of this interaction in the lung. This project, financed by the ANR, is developed in the UMR 7199, based at the Faculty of Pharmacy, on the Illkirch campus (Strasbourg University). It focuses on carbon NPs, called carbon dots, developed by the laboratory for drug delivery applications. It consists in studying: 1-the ability of these NPs to adsorb proteins on their surface and the fate of the protein corona under lysosomal conditions, 2-the trafficking of these NPs to lysosomes, 3-the effect of these NPs on lysosomal integrity and function in *in vitro* (macrophages) and *in vivo* (normal mice and mouse model of asthma) models, and 4-the effect of these NPs and the involvement of the lysosome in the allergen response *in vitro* (dendritic cells).

The candidate should have a good background in cellular and molecular biology and knowledge of physiology/physiopathology. Knowledge of proteomic approaches would be a plus. He/she should have a strong interest in research at the interface of life sciences and chemistry. The multidisciplinary aspect of the project (physicochemical analysis of particles, *in vitro* and *in vivo* studies, toxicology) and the expertise of the team in these different fields constitute an important asset for the young researcher and his/her opening to research areas at the chemistry-biology interface in the field of drugs.

Position type: Post-doctoral

Starting date: December 1, 2021

Project duration: 1 year

Technical skills: proteomic analysis; cell culture; cytotoxicity assays (viability, lysosomal integrity and function, autophagy, inflammation); electrophoresis and western blotting; flow cytometry; confocal microscopy.

[Applications \(CV, covering letter and letters of recommendation\) to be sent by e-mail to:](#)

Françoise Pons (pons@unistra.fr) & Carole Ronzani (ronzani@unistra.fr)

Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives - UMR 7199 CNRS-Unistra

Équipe "Vecteurs : Synthèse, Applications & Toxicologie"

Faculté de Pharmacie, 74 route du Rhin, F-67401 Illkirch

<https://camb.cnrs.fr/vsat/>