

OFFRE DE POST-DOCTORAT

Potentialisation de la thrombolyse post-AVC par des nanovecteurs d'oxyde de cérium

Contexte et Projet de recherche

Le projet STRIC-ON (ANR-20-CE18-0022) vise à déterminer le potentiel thérapeutique de nanoparticules d'oxyde de cérium innovantes dans l'AVC ischémique.

En dépit d'efforts de recherche importants, un seul médicament est indiqué dans l'AVC ischémique : le rt-PA (activateur tissulaire du plasminogène recombinant), un thrombolytique qui, en recanalissant l'artère occluse, limite le déficit neurologique. Cependant, seuls 15% des patients bénéficient de ce traitement en raison de nombreuses contre-indications et d'une fenêtre thérapeutique étroite. De plus, le rt-PA accroît le risque de transformations hémorragiques et n'est efficace que chez un tiers des patients. Ces données montrent l'urgence de développer des stratégies visant à améliorer l'efficacité et la sécurité du rt-PA.

La résistance à la thrombolyse par le r-tPA pourrait être liée à la présence de fibres d'ADN ou NETs (pièges extracellulaires à neutrophiles) enchevêtrées dans le maillage de fibrine du caillot. Dans notre projet, nous visons à évaluer le bénéfice de la DNase I, une enzyme nucléolytique spécifique, sur la lyse des thrombus comme adjuvant du traitement au rt-PA. L'originalité du projet repose sur l'utilisation de systèmes à base de nanoparticules pour le transport de la DNase I active au sein du caillot. Nous proposons l'utilisation de nanoparticules d'oxyde de cérium (CNP) sur lesquelles la DNase I sera greffée. Ces CNP possèdent en outre des propriétés antioxydantes. Or, au cours d'un AVC, un stress oxydant survient et contribue aux lésions neuronales et vasculaires ; de plus, lors de la thrombolyse et de la recanalisation, l'apport sanguin en oxygène peut aggraver ce phénomène. Les CNP avec leurs propriétés anti-oxydantes pourront donc protéger les vaisseaux lors de la recanalisation et réduire l'apparition des hémorragies cérébrales.

Le post-doctorant travaillera dans l'unité INSERM_S1140 Innovations thérapeutiques en hémostasie (IThEM) sous la direction du Pr I Margail, coordinatrice du projet. Il participera aux études in vitro sur cultures de cellules endothéliales ainsi qu'aux études in vivo afin de déterminer la biodisponibilité et les activités protectrices et thrombolytiques des CNP modifiées à la suite d'une ischémie cérébrale, grâce notamment à des techniques d'IRM. Les travaux seront réalisés en collaboration avec l'Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé (UTCBS) CNRS UMR8258 - Inserm U1267, également partenaire du projet.

Structure d'accueil : Université Paris Cité – Faculté de Pharmacie de Paris
INSERM_S1140 Innovations thérapeutiques en hémostasie (IThEM)

Date de début du contrat : Mars-Mai 2023 (CDD : 16-18 mois)

Diplômes : Doctorat dans le domaine neurovasculaire obtenu depuis moins de 3 ans

Candidature : Fournir un seul fichier PDF intitulé NOM_PRENOM avec CV, lettre de motivation, résumé du doctorat, liste de publications + noms et adresses e-mail de 2 référents.

Contacts : isabelle.margail@u-paris.fr

caroline.roques@u-paris.fr