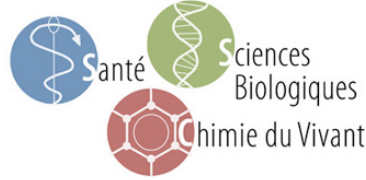




ECOLE DOCTORALE SSBCV



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale  
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

**1. Informations administratives :**

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : Jean-Michel Escoffre  
Unité : Inserm Imagerie et Cerveau UMR 930  
Equipe : Equipe Imagerie, Biomarqueurs et Thérapies  
Email de l'encadrant : jean-michel.escoffre@univ-tours.fr

Co-encadrant éventuel : Lydie Nadal-Desbarats

**2. Titre de la thèse : *Etude des conséquences physiologiques de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par sonoporation.***

**3. Résumé :**

**Contexte** - En raison du vieillissement de la population, le traitement des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer représente un enjeu majeur de santé publique. Aujourd'hui, notre pays compte plus d'un million de personnes atteintes de maladies neurodégénératives. Avec près de 250 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le pic épidémiologique est devant nous. En dépit du développement de molécules thérapeutiques ciblant les protéines caractéristiques de ces maladies, la mise sur le marché de ces molécules est limitée par l'absence de délivrance spécifique de ces dernières dans le cerveau. De plus, l'incapacité de ces molécules de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue une autre limitation majeure. Les méthodes actuelles de délivrance intracérébrale de molécules thérapeutiques induisent une perturbation de la BHE dans l'ensemble du volume du tissu perfusé et ne peuvent pas être utilisées pour la délivrance ciblée au niveau cérébral. Dans ce contexte, la notion de délivrance active prend tout son intérêt car elle implique à la fois une formulation efficace et un meilleur ciblage. L'acheminement spécifique des médicaments vers le cerveau continue à constituer un défi majeur pour le traitement des maladies neurodégénératives.

Les agents de contraste ultrasonore, constitués de microbulles de gaz, sont utilisés en diagnostic lors des échographies de contraste. Ces dernières années, de nouvelles méthodes prometteuses pour la délivrance locale de médicaments anticancéreux ou d'acides nucléiques basées sur l'utilisation de ces microbulles ont été proposées. Cette possibilité, en combinaison avec les ultrasons (*i.e.*, sonoporation), fournit des alternatives sans précédent pour obtenir une action thérapeutique efficace et non-invasive. Le terme de sonoporation dénote un processus par lequel l'activation des microbulles par ultrasons à proximité de la BHE augmente transitoirement leur perméabilité et permet ainsi l'extravasation et la pénétration de molécules thérapeutiques dans le parenchyme cérébrale. Grâce à cette extravasation, la biodisponibilité de ces molécules dans le parenchyme cérébrale se trouve augmentée, améliorant ainsi l'index thérapeutique.

**Problématique** - Si de nombreuses études décrivent l'ouverture de la BHE et une amélioration de la biodistribution de médicaments dans le cerveau par sonoporation, l'innocuité d'une telle procédure à court, moyen et long terme sont peu ou pas connus.

**Objectif** - Dans ce contexte, nous proposons donc d'étudier les conséquences physiologiques de l'ouverture de la BHE par sonoporation sur les processus de neuroinflammation et de neurotransmission:

- *Question 1 – La perméabilisation de la BHE par sonoporation induit-elle de la neuroinflammation?*
- *Question 2 – Cette procédure perturbe-t-elle la neurotransmission?*

**Méthodologie** – Pour atteindre nos objectifs, nous exploiterons un modèle *in-vitro* de BHE et un modèle murin physiologique. Des approches de neurogénomique (Coll. Equipe 2, Inserm U930) et de neurométabolomique nous permettront d'étudier les impacts de l'ouverture de la BHE par sonoporation sur l'expression des gènes et la production des métabolites impliquées dans les processus de neuroinflammation et de neurotransmission. Enfin, l'impact d'une telle procédure sur l'organisation du tissu cérébral sera entrepris par microscopie optique et électronique.

#### **4. Résumé en anglais:**

##### **Neurophysiological consequences of acoustically-mediated blood-brain barrier opening**

**Context** - Due to an aging population, the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease is a major public health issue. Nowadays, our country has more than one million people suffering from neurodegenerative diseases. With nearly 250,000 new cases diagnosed each year, the epidemiological peak is before us. Despite the development of therapeutic molecules targeting the proteins involved in these diseases, the marketing of these molecules is limited by the lack of specific delivery of these molecules in the brain. Moreover, the inability of these molecules to cross the blood-brain barrier (BBB) is another major limitation. Current methods of intracerebral delivery of therapeutic molecules induce disturbance of the BBB throughout the volume of perfused tissue and can not be used for targeted delivery. In this context, the notion of active delivery is of great interest because it implies both effective formulation and better targeting. The specific delivery of drugs to the brain continues to be a major challenge for the treatment of neurodegenerative diseases.

Ultrasound contrast agents, consisting of gas microbubbles, are used in diagnosis during contrast-enhanced ultrasound imaging. In recent years, new promising methods for the local delivery of anticancer drugs or nucleic acids based on the use of these microbubbles have been proposed. This possibility, in combination with ultrasound (*i.e.*, sonoporation), provides unprecedented alternatives for effective and non-invasive therapeutic action. The term "*sonoporation*" denotes a process by which the activation of microbubbles by ultrasound near the BBB transiently increases its permeability and thus allows the extravasation and penetration of therapeutic molecules into the cerebral parenchyma. By virtue of this extravasation, the bioavailability of these molecules in the cerebral parenchyma is increased, thus improving the therapeutic index.

**Issue** - While many studies describe the opening of the BBB and the improvement in the biodistribution of drugs in the brain using sonoporation, the safety of this procedure in the short, medium and long term is little known.

**Objective** - In this context, we propose to study the physiological consequences of the BBB opening after sonoporation on neuroinflammation and neurotransmission processes:

- *Question 1 - Does the acoustically-mediated BBB permeabilization induce neuroinflammation?*
- *Question 2 - Does this procedure disrupt the neurotransmission?*

**Methodology** - To achieve our goals, we will use an *in-vitro* BBB model and a physiological murine model. Neurogenomic (Team 2, Inserm U930) and neurometabolomics approaches will allow us to study the impacts of the acoustically-mediated BBB opening on the expression of genes and the production of metabolites involved in neuroinflammation and neurotransmission processes. Finally, the impact of this procedure on the organization of the brain tissue will be undertaken by optical and electronic microscopy.