

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CDE UBO/ARED Bretagne (50%, demande en cours)
Titre de la thèse : Optimisations de la thérapie photodynamique antimicrobienne contre les infections respiratoires causées par des pathogènes multi-résistants		3 mots-clés : antibiotique ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; thérapie photodynamique antibactérienne
Unité/équipe encadrante : UMR 1078 / Equipe GTCA		
Directeur de thèse : Tony LE GALL		N° de tél : 02 98 01 81 03 Mail : tony.legall@univ-brest.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les infections des voies respiratoires inférieures sont parmi les maladies transmissibles les plus mortelles, à l'origine de 3 millions de décès en 2016 dans le monde. La résistance aux antibiotiques continue de se propager et de nouvelles pandémies respiratoires sont redoutées. Le traitement des infections à germe résistant est plus difficile et conduit à une augmentation des durées de séjour à l'hôpital. En 2016, le coût de l'antibiorésistance a été estimé en France à environ 290 millions d'euros, représentant l'hospitalisation de près de 140.000 personnes. D'ici à 2050, les infections par des pathogènes réfractaires à tout traitement pourrait entraîner une mortalité plus élevée que celle due à tous les cancers combinés. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est de développer une stratégie thérapeutique innovante contre les infections broncho-pulmonaires multirésistantes aux antibiotiques. La mucoviscidose est une maladie modèle pertinente, ses complications infectieuses au niveau respiratoire étant très difficiles à traiter du fait de la présence de biofilms (dans lesquels des bactéries telles que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> peuvent échapper aux antibiotiques) et l'accumulation de sécrétions visqueuses (constituant une barrière supplémentaire). Ce projet répond à l'appel de l'OMS pour le développement de nouveaux antibiotiques contre une liste de pathogènes prioritaires, dont <i>P. aeruginosa</i>.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>La thérapie photodynamique antimicrobienne pourrait pallier la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés actuellement pour traiter les infections respiratoires. Cette technique repose sur l'utilisation de photosensibilisateurs (PS) induisant, suite à une exposition lumineuse, des dommages oxydatifs capable d'inactiver des pathogènes. Compte tenu de leur mode d'action multi-cibles, ces "photo-antibiotiques" sont peu exposés au risque de perte d'activité par développement de résistance. La thérapie photodynamique pourrait donc permettre de traiter de nombreux pathogènes, y compris ceux résistants aux traitements actuels. Pour faire de cette approche une réalité en pratique clinique, diverses optimisations doivent être faites. Les PS doivent être adaptés au niveau de leur conception chimique et leur formulation afin de pouvoir être délivrés dans les voies respiratoires pour y photo-inactiver les pathogènes cibles. Ceci implique de prendre en compte la complexité de l'anatomie des poumons et la présence de barrières naturelles telles que le biofilm, le mucus, et la clairance mucociliaire. L'administration par aérosol permet de cibler les voies aériennes mais elle peut se heurter à des problèmes de stabilité des composés au cours de cette délivrance. Un autre défi technique concerne l'application de la lumière nécessaire à l'activation des PS dans les voies respiratoires.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Les travaux s'effectueront dans le cadre d'un projet ANR (Target-Therapy, 2021-2025), avec un projet central et deux projets connexes : Projet 1 : Avec nos collègues chimistes de l'Université de Reims (UMR CNRS 7312, ICMR, Prof. G. Lemerrier) et ceux de l'Université de Siegen en Allemagne (Physical Chemistry I, Prof. Dr. H. Schönherr et Macromolecular Chemistry, Prof. Dr. U. Jonas), nous concevons actuellement des systèmes photo-actifs ajustés pour l'application détaillée plus haut (brevet en cours de dépôt). Ces systèmes seront évalués en prenant en compte le micro-environnement des voies respiratoires, dans des conditions expérimentales progressivement complexifiées (études de diffusion au travers de mucus et biofilms ; mesures des effets antibactériens et antibiofilms ; mesures de cytotoxicité et biocompatibilité ; étude sous forme d'aérosol, <i>in vitro</i> puis finalement <i>in vivo</i>) ; Projet 2 : D'autres familles de composés également antibactériens et /ou antibiofilms (mais par des mécanismes d'action indépendant de la lumière) seront également étudiés : (i) des composés synthétiques (collaboration avec l'UMR CNRS 6521, UBO Brest) et (ii) des produits naturels d'origine marine (collaboration avec l'UMR CNRS LEMAR, UBO Brest). Leur compatibilité avec les systèmes photo-actifs du projet 1 sera évaluée, afin de concevoir des systèmes multimodulaires ; Projet 3 : Dans le cadre du projet LightIT, des systèmes de fibres optiques utilisables chez la souris seront mis au point avec l'entreprise EVOSENS. Au cours de sa thèse, la personne recrutée pourra présenter ses résultats lors de congrès (PDT Symposium) et visiter le laboratoire de partenaires (en France ou en Allemagne).</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p><u>Technique</u> : solide expérience en microbiologie, base de culture cellulaire ; <u>Bureautique</u> : maîtrise du pack Office (Word, Excel, Powerpoint), connaissance de langages de programmation (R) et logiciels de traitement d'images (ImageJ/Fiji) ; <u>Linguistique</u> : anglais (CLES B2 minimum)</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Impact of Mucus and Biofilm on Antimicrobial Photodynamic Therapy: Evaluation Using Ruthenium(II) Complexes. Youf R, Ghanem R, Nasir A, Lemerrier G, Montier T, Le Gall T. <i>Biofilm</i>. 2023. Just accepted for publication - Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes for Antimicrobial Photodynamic Therapy: Prospects for Application in Cystic Fibrosis Lung Airways. Youf R, Nasir A, Müller M, Thétiot F, Haute T, Ghanem R, Jonas U, Schönherr H, Lemerrier G, Montier T, Le Gall T. <i>Pharmaceutics</i>. 2022 Aug 10;14(8):1664. doi: 10.3390/pharmaceutics14081664 - Antimicrobial Photodynamic Therapy: Latest Developments with a Focus on Combinatory Strategies. Youf R, Müller M, Balasini A, Thétiot F, Müller M, Hascoët A, Jonas U, Schönherr H, Lemerrier G, Montier T, Le Gall T. <i>Pharmaceutics</i>. 2021 Nov 24;13(12):1995. doi: 10.3390/pharmaceutics13121995. 		

Collaborations nationales et internationales :

Liste des collaborations et partenariat en lien avec le projet de thèse proposé :

Collaborations scientifiques en cours au niveau national :

- [UMR CNRS 6521](#) – Université des Sciences de Brest (FR) ; Prof Paul Alain Jaffrès & Dr Mathieu Berchel ; Thématiques de la collaboration : Développement de lipides cationiques originaux et de formulations à base de ces lipides pour la thérapie génique appliquée à la mucoviscidose ; Développement de composés originaux incorporant de l'argent à des fins de thérapie antibactérienne
- [UMR CNRS 6521](#) – Université des Sciences de Brest (FR) ; Dr Franck Thétiot ; Thématique de la collaboration : Développement et évaluation de nanoparticules d'oxyde de zinc pour des applications antibactérienne, notamment par photothérapie
- [UMR CNRS LEMAR](#) – Laboratoire des sciences de l'environnement marin (FR) ; Prof Claire Hellio ; Thématique de la collaboration : Potentiel de produits naturels non cytotoxiques d'origine marine contre les infections broncho-pulmonaires chez l'Homme ; Projet financé en cours : SEA-EU-search, 2022-2023; Titre : "Marine natural compounds: an untapped source of biomass for biotechnological applications in the Human health sector (MarHealth)."; Project category: Sustainable development; PI: Prof Claire Hellio – Co-project leader: Prof Dr. Tristan Montier ; Rôle du porteur du présent projet de thèse : Partenaire
- [UMR CNRS 7312](#) – Institut de Chimie Moléculaire – Université de Reims Champagne-Ardenne (FR) ; Prof Gilles Lemercier ; Thématique de la collaboration : Développement et évaluation de photosensibilisateurs de type métallo-antibiotiques (en particulier des complexes du ruthénium) pour des applications en photothérapie antibactérienne

Collaborations scientifiques en cours au niveau international :

- [Physical Chemistry I](#), Prof Holger Schönherr et [Macromolecular Chemistry](#), Prof Ulrich Jonas – University of Siegen (DE) ; Thématique de la collaboration : Développement et évaluations d'outils théranostiques à base de polymères originaux pour la détection et le traitement d'infections bactériennes ; Projet financé en cours : ANR bilatéral France/Allemagne "Target-Therapy", 2021-2025 (<https://nouveau.univ-brest.fr/target-therapy-project/en>); Titre "Spatially targeted eradication of antimicrobial-resistant bacteria: Novel polymer-based photodynamic therapy following aerosol lung delivery". Project category: "One Health: AMR in environmental reservoirs and colonizing antibiotic resistant bacteria"; PIs: Dr Tony Le Gall and Prof Dr Holger Schönherr; Rôle du porteur du présent projet de thèse : Coordinateur

Partenariat avec une entreprise :

- Partenariat avec l'entreprise [EVOSENS](#) implantée à Plouzané ; Thématique: mise au point de systèmes d'illumination permettant de démontrer – en condition *ex vivo* puis dans un modèle animal murin – l'efficacité des systèmes photodynamiques mis au point dans le cadre du projet ANR « Target-Therapy » ([lien vers l'annonce](#))