

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :
ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet
Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Vectorized RNA-based nanomedicines as novel therapy for Alzheimer's Disease

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	FERHAT	Prénom	Lotfi
Téléphone portable	0613622681	Courriel	Lotfi.ferhat@univ-amu.fr
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :		UMR 7051	
Nom de l'UR :	INP		
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom	DEVRED	Prénom	François

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM		Prénom	
Téléphone portable		Courriel	
Unité de recherche (UR) de rattachement			
Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :			
Nom de l'UR :			
Directrice ou directeur de l'UR			
Nom		Prénom	

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

Neurosciences

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 3 : NEURSOCIENCES

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Description de la problématique de recherche

La maladie d'Alzheimer (MA) reste la cause la plus fréquente de démence, affectant plus de 32 millions de personnes dans le monde [1]. Les technologies basées sur les oligonucléotides (ON) apparaissent comme une nouvelle stratégie thérapeutique pour les troubles neurologiques, y compris la MA [2, 3]. À ce jour, deux ON, à savoir le BIIB080 de IONIS Pharmaceuticals et l'ALN-APP d'Alnylam, font l'objet d'essais cliniques (Trials ID : NCT03186989, NCT05399888) en tant que nouvelles thérapies pour la MA. Néanmoins, les deux médicaments sont administrés aux patients par injection intrathécale, une méthode d'administration invasive couramment utilisée pour contourner la barrière hémato-encéphalique (BHE) [4, 5].

L'équipe Vect2Brain possède une longue expérience dans le domaine des stratégies d'administration de traitements thérapeutiques dans le cerveau. Plus précisément, nous avons mis au point des anticorps à domaine variable unique (VHH) qui ciblent le récepteur 1 de la transferrine (TfR1) et qui permettent la distribution de différents cargos dans le cerveau (numéro de brevet : WO2020144233A1).

Dans le cadre de deux projets de recherche en cours, financés respectivement par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la Fondation Vaincre Alzheimer, nous avons conjugué l'un de nos VHH qui passent la BHE à un petit ARN interférent (siRNA) ciblant des facteurs de risque spécifiques impliqués dans la MA (c.à.d. BACE1, APP). Nous avons montré que le conjugué VHH-siRNA est efficace pour moduler l'expression du gène ciblé chez les souris de type sauvage après administration systémique.

Par conséquent, l'objectif général de la thèse de doctorat proposée est d'évaluer l'effet thérapeutique de notre technologie sur des modèles murins de la MA. Plus précisément, le projet vise à i) évaluer le potentiel de notre technologie à réduire l'accumulation des protéines toxiques caractéristiques associées à la maladie (c.à.d. les plaques β -amyloïdes) ; ii) à réduire la neurodégénérescence, la neuroinflammation, et des altérations synaptiques iii) à déterminer si cette réduction entraîne une amélioration des fonctions cognitives.

À cette fin, des méthodologies à haut rendement éprouvées seront utilisées pour la production des conjugués d'ARNsi vectorisés [6, 7]. La validation *in vivo* sera effectuée après injection systémique chez des souris de type sauvage ainsi que chez différents modèles de souris atteintes de la MA (à savoir 5xFAD). L'efficacité des conjugués à inhiber les ARNm cibles sera validé par RT-qPCR et RNA-seq. Des technologies de pointe basées sur l'hybridation *in situ* (ISH) RNAscope et miRNAscope seront utilisées pour évaluer respectivement le niveau d'expression de l'ARNm cible et le siRNA du conjugué. Une analyse immunohistopathologique sera utilisée pour évaluer le niveau de dépôt de plaques amyloïdes ainsi que l'étendue de la neurodégénérescence, de la neuroinflammation, et des altérations synaptiques chez les animaux traités par rapport aux témoins. Des évaluations comportementales, telle que la capacité d'apprentissage, la perte de mémoire, et la capacité locomotrice, seront réalisées afin d'évaluer l'amélioration des fonctions cognitives.

La réussite du projet favorisera le développement de traitements à base d'ON présentant des propriétés améliorées de franchissement de la BHE, administrables par voie systémique pour le traitement de la MA.

Le projet sera mené par un(e) doctorant(e) très motivé(e), formé(e) en neurosciences, biotechnologie, biologie moléculaire ou domaines connexes, et maîtrisant les techniques susmentionnées. Il/elle bénéficiera du soutien d'une équipe expérimentée à l'INP et d'une collaboration établie avec un partenaire biotechnologique (Vect-Horus), lui offrant une expérience intersectorielle enrichissante. L'INP dispose de plateformes de pointe pour le clonage moléculaire, les cultures cellulaires, l'imagerie en fluorescence et à super-résolution, l'étude des interactions moléculaires ainsi que d'une animalerie.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Project description

Alzheimer's disease (AD) remains the most common cause of dementia affecting more than 32 million people worldwide [1]. Therefore, the development of efficient therapeutics for the treatment of AD remains a challenge of primary importance. Oligonucleotide (ON)-based technologies are emerging as novel therapeutic strategies for neurological disorders, including AD [2, 3]. To date, two ON-based technologies, namely BIIB080 from IONIS Pharmaceuticals and ALN-APP from Alnylam, are under clinical trial investigation (Trials ID: NCT03186989, NCT05399888) as therapeutics for AD. Nevertheless, both medicines are administered to patients via intrathecal injection, which is an invasive administration method commonly used to by-pass the blood-brain barrier (BBB) [4, 5].

The Vect2Brain team (Team 3 of the INP) has a long-standing experience on strategies to deliver therapeutics into the brain. Specifically, we have implemented single variable domain of heavy chain only antibodies (VHHs) that target the transferrin receptor 1 (TfR1), and that are able to deliver different biologics into the brain (Patent ID: WO2020144233A1). In two ongoing research projects, funded respectively by the Agence Nationale de la Recherche (ANR) and the Fondation Vaincre Alzheimer, we conjugated our BBB-penetrating VHH to chemically stabilized small interfering RNA (siRNA) targeting specific risk factors involved in AD (e.g., BACE1, APP). Our proof-of-concept studies showed that VHH-siRNA conjugates are effective in modulating the expression of the targeted gene in wild type mice upon systemic administration.

Therefore, the overall objective of the proposed PhD thesis is to evaluate the therapeutic effect of our innovative technology in AD mouse models. Namely, the project aims to i) assess the potential of the technology in reducing the accumulation of hallmark toxic proteins associated with the disease (i.e., β -amyloid plaques); ii) to determine if such reduction leads to reduced neurodegeneration, neuroinflammation and synaptic alterations; and iii) to evaluate any potential amelioration in cognitive functions.

To this end, established high-yield methodologies will be used for the production of the vectorized-siRNA conjugates [6, 7]. *In vivo* validation will be performed upon systemic injection in wild type mice as well as in an AD mice model (i.e., 5xFAD). Targeted gene inhibition levels will be validated via RT-qPCR and single-cell RNA sequencing. Cutting-edge RNAscope and miRNAscope *in situ* hybridization (ISH) technologies will be used, for spatial assessment of the levels of the endogenous mRNA and exogenous siRNA, respectively. Immunohistopathological analysis will be used to assess the level of amyloid plaque deposition as well as the extend of the neurodegeneration, neuroinflammation and synaptic alterations in treated animals when compared to controls. Behavioral assessments, e.g., learning ability, memory loss, and locomotor ability, will be performed to assess amelioration in cognitive functions.

The successful achievement of the project will foster the development of ON-based therapeutics with enhanced BBB-crossing features that can be administered systemically for the treatment of AD.

The project will be carried by a highly motivated PhD student with background in Neuroscience, Biotechnology, Molecular biology or related fields, and familiarity with the above-mentioned techniques. The candidate will work in a multicultural and multidisciplinary environment, benefit of a supportive and experienced team, as well as of an establish collaboration with a biotech partner (Vect-Horus), thereby gaining valuable intersectoral experience. The INP, is equipped with state-of-art technological platforms for molecular cloning, cell culture, fluorescence imaging, super-resolution fluorescence imaging, assessment of molecular interactions and animal facility. Moreover, our team has all the financial resources to cover the costs of this project.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Mots clés

Maladie d'Alzheimer, oligonucléotides, barrière hémato-encéphalique, nanocorps (VHH), thérapeutiques

Keywords

Alzheimer's disease, oligonucleotides, blood-brain barrier, nanobodies (VHH), therapeutics

Thématique

Validation de thérapies à base d'oligonucléotides dotées de propriétés améliorées de pénétration cérébrale pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Domaine

Biotechnologie/Neurosciences

Contexte

La thérapie génique basée sur les ON (par exemple, les siRNA, les ARNi, les ASO) peut réguler les facteurs de risque impliqués dans la pathobiologie de plusieurs troubles neurologiques, dont la MA [2, 3]. Notamment, le BIIB080 et l'ALN-APP, respectivement développés par Ionis Pharmaceuticals et Alnylam, représentent deux stratégies basées sur les ON qui font actuellement l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de MA (numéros d'essais : NCT03186989, NCT05399888). Néanmoins, ces deux médicaments sont administrés aux patients par injection intrathécale (IT), une voie d'administration invasive couramment utilisée pour contourner la BHE. Une autre solution consiste à exploiter les voies de transcytose médiée par les récepteurs (RMT), par exemple en engageant le récepteur 1 de la transferrine (TfR1), pour acheminer les produits biologiques à travers la BHE [4, 5]. Nous avons développé une famille de VHH ciblant le TfR1 (« vecteurs cérébraux »), avec une caractérisation approfondie de la liaison, de la pharmacocinétique (PK), de l'immunogénicité et de la toxicité (numéros de brevet : WO2020144233A1 ; EP23306000.3 ; EP23306002.9). L'administration intracérébroventriculaire (ICV) chez des souris WT du vecteur cérébral conjugué à un siRNA ciblant l'ARNm de la BACE1 montre une efficacité significative et durable (jusqu'à 60 %) dans l'ensemble du cerveau, indiquant une absorption productive par les cellules neuronales dans le tissu cérébral. Dans une autre étude, notre vecteur cérébral a été conjugué à un siRNA ciblant l'ARNm SOD1 (siSOD1). L'administration ICV du vecteur cérébral conjugué à siSOD1 a induit un effet de réduction pouvant atteindre 80 %. En vue d'une administration systémique (c'est-à-dire par voie intraveineuse ou sous-cutanée) du nanomédicament final, et afin d'améliorer ses propriétés pharmacocinétiques globales, le vecteur cérébral a été combiné à un domaine cristallisable du fragment humain (hFc), en tant que modificateur pharmacocinétique, qui a été conçu pour supprimer ses fonctions effectrices (c'est-à-dire les mutations LALA). Des études in vivo montrent que l'administration intraveineuse de la construction TfR1/VHH-hFc-siSOD1 induit un effet significatif dans le cerveau total (jusqu'à 64

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

%) tel qu'évalué par RT-qPCR. L'administration sous-cutanée in vivo du TfR1/VHH-hFc-siBACE1 est terminée et les données RT-qPCR seront acquises dans les prochains mois [6, 7].

Par conséquent, la caractérisation approfondie de notre technologie dans un modèle murin de type sauvage justifie sa validation supplémentaire en tant que stratégie modificatrice de la maladie. À cette fin, nous prévoyons l'administration systémique de notre construction TfR1/VHH-hFc-siBACE1 dans un modèle murin de MA à un stade précoce de la maladie (c'est-à-dire avant l'accumulation de plaques), ainsi qu'à un stade avancé de la maladie (c'est-à-dire une fois que les plaques amyloïdes sont largement diffusées). Ces études permettront de déterminer l'efficacité de notre technologie dans la réduction de la charge en plaques amyloïdes ainsi que son effet potentiel sur l'amélioration des fonctions cognitives.

Theme

Validation of oligonucleotides-based therapeutics with enhanced brain-penetrating features for Alzheimer's disease application

Field

Biotechnology/ Neuroscience

Context

Gene therapy based on ONs (e.g., siRNAs, RNAi, ASOs) can regulate risk factors involved in the pathobiology of several neurological disorders, including AD [2, 3]. Notably, BIIB080 and ALN-APP, respectively from Ionis Pharmaceuticals and Alnylam, represent two ON-based strategies that are currently under clinical investigation in AD patients (Trials ID: NCT03186989, NCT05399888). Nevertheless, both medicines are administered to patients via intrathecal injection (IT), which is an invasive administration route commonly used to by-pass the BBB. Alternatively, receptor mediated transcytosis (RMT) pathways are exploited, for instance by engaging the Transferrin Receptor 1 (TfR1), to shuttle biologics across the BBB [4, 5]. We have developed a family of TfR1 targeting VHHs ("brain vectors"), with extensive binding, pharmacokinetic (PK), immunogenicity, and toxicity characterization (Patents ID: WO2020144233A1; EP23306000.3; and EP23306002.9). Intracerebroventricular (ICV) administration in WT mice of the brain vector conjugated to an siRNA targeting BACE1 mRNA shows significant and sustained knock down efficacy (up to 60%) in total brain, indicating productive neural cell uptake in brain tissue. In a different study our brain vector was conjugated to a siRNA targeting SOD1 mRNA (siSOD1). ICV administration of the brain vector conjugated to siSOD1 induced a knock down effect up 80%. In view of a systemic administration (i.e., intravenously or subcutaneously) of the final nanomedicine, and to improve its overall PK properties, the brain vector was combined to a human fragment crystallizable (hFc) domain, as a PK modifier, that was engineered to suppress its effector functions (i.e., LALA mutations). *In vivo* studies show that IV administration of the TfR1/VHH-hFc-siSOD1 construct induces a significant effect in total brain (up to 64%) as assessed by RT-qPCR. *In vivo* subcutaneous administration of the TfR1/VHH-hFc-siBACE1 is completed and RT-qPCR data will be acquired in the coming months [6, 7].

Therefore, the extensive characterization of our technology in wild type mouse model warrants its further validation as a disease modifying strategy. To this end, we foresee systemic administration of our TfR1/VHH-hFc-siBACE1 construct in an AD mice model at early stages of the disease (i.e., before plaque accumulation occurs), as well as at late stage of the disease (i.e., once plaques are widely diffused). These studies will indicate the efficacy of our technology in reducing plaque burden as well as the potential effect on the amelioration of cognitive function.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Objectifs

- 1) Production à haut rendement d'ARNsi vectorisés ciblant les facteurs de risque génétiques impliqués dans la cascade neurodégénérative de la MA (par exemple, BACE1, APP) et leur validation *in vitro*. Validation *in vivo* chez des souris de type sauvage après administration systémique (par exemple, injection sous-cutanée).
- 2) Administrations systémiques chez des modèles murins de MA (par exemple, 5xFAD) réalisées à un stade précoce et à un stade avancé de la maladie. Évaluation de l'effet du traitement sur le dépôt de plaques amyloïdes, la neurodégénérescence et la neuroinflammation par rapport à des animaux traités avec une solution placebo (c'est-à-dire du PBS).
- 3) Évaluation du potentiel thérapeutique de notre technologie par rapport à l'état actuel de la technique (c'est-à-dire l'immunothérapie). Évaluations comportementales, par exemple, capacité d'apprentissage et perte de mémoire, sur des animaux atteints de MA traités par siRNA vectorisé par rapport à la solution témoin (c'est-à-dire PBS).

Objectives

- 1) High-yield production of vectorized-siRNAs targeting relevant gene risk factors involved in the neurodegenerative cascade of AD (e.g., BACE1, APP), and their validation *in vitro*. *In vivo* validation in wild type mice upon systemic administration (e.g., subcutaneous injection)
- 2) Systemic administrations in AD mice models (e.g., 5xFAD) performed at an early stage and at an advanced stage of the disease. Assessment of the effect of the treatment on amyloid plaque deposition, neurodegeneration, neuroinflammation when compared to animals treated with placebo solution (i.e., PBS).
- 3) Evaluation of the therapeutic potential of our technology when compared to the current state of the art (i.e., immunotherapy). Behavioral assessments, e.g., learning ability and memory loss, on AD animals treated with vectorized-siRNA when compared to the control solution (i.e., PBS).

Méthodes

Les méthodes qui seront utilisées dans ce projet sont basées sur des protocoles établis et le savoir-faire disponible au sein de l'équipe Vect2brain [6-11]. Plus précisément, pour l'objectif 1 (1ère et 2ème année), le/a doctorant/e utilisera des méthodes d'expression protéique dans un système mammifère afin de produire différents conjugués vectoriels cérébraux (c'est-à-dire VHH seul et VHH-hFc). La purification analytique du surnageant cellulaire sera réalisée par chromatographie liquide rapide des protéines (FPLC) et chromatographie d'exclusion stérique (SEC). La synthèse du siRNA sera réalisée à l'aide d'un synthétiseur d'ADN/ARN (K&A H8 Standard, K&A Labs GmbH) disponible dans le laboratoire. Un schéma de stabilisation validé en interne sera appliqué et comprendra des groupes fonctionnels visant à améliorer la stabilité métabolique du siRNA (c'est-à-dire le 5' vinylphosphonate, 5'VP), ainsi que des groupes fonctionnels pour une conjugaison supplémentaire au vecteur cérébral. La conjugaison chimique spécifique du site du siRNA aux vecteurs cérébraux sera réalisée par une réaction chimique « click » sans cuivre validée en interne. La validation *in vitro* de l'efficacité de neutralisation du conjugué TfR1/VHH-hFc sera effectuée *in vitro* par des études d'absorption libre, c'est-à-dire par l'absorption cellulaire physiologique médiée par le TfR1.

Pour l'objectif 2 (1ère et 2ème année), le/a doctorant/e se concentrera sur l'administration du conjugué TfR1/VHH-hFc-siBACE1 dans un modèle murin de MA (par exemple, 5xFAD, disponible dans notre animalerie). Plusieurs injections

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

sous-cutanées (c'est-à-dire toutes les deux semaines) sont prévues sur deux cohortes d'animaux. Plus précisément, une cohorte d'animaux sera composée de jeunes individus (c'est-à-dire âgés de 8 semaines), et une deuxième cohorte d'animaux sera composée d'animaux âgés (c'est-à-dire âgés de 6 mois). Les animaux seront scarifiés 3 mois après le traitement pour une analyse immunohistopathologique. Plus précisément, des coupes cérébrales utilisées pour une analyse quantitative basée sur des anticorps monoclonaux standard, tels que le mAb 3D6 (CreativeBiolabs), afin d'évaluer les dépôts d'A β ₁₋₄₂ dans l'hippocampe et le cortex des animaux traités par rapport aux animaux témoins. Les niveaux de distribution tissulaire de l'ARNm et du siRNA seront évalués à l'aide de technologies de pointe basées respectivement sur l'hybridation in situ (ISH) RNAscope et miRNAscope. Un cadre d'analyse d'images semi-automatisé mis en œuvre dans ImageJ sera utilisé pour l'évaluation quantitative.

Pour l'objectif 3 (2^{ème} et 3^{ème} année), une étude immunohistopathologique comparative entre l'immunothérapie (par exemple, l'immunisation passive avec l'anticorps monoclonal Anti-A β ₁₋₄₂) et la technologie TfR1/VHH-hFc-siBACE1 sera réalisée sur des souris 5xFAD. De plus, les animaux traités seront soumis à des tests comportementaux selon le test standard en champ libre, des expériences de nidification, la reconnaissance d'objets nouveaux et le labyrinthe aquatique de Morris afin d'évaluer respectivement le niveau d'anxiété et la capacité locomotrice, l'état de santé, la mémoire et la capacité d'apprentissage spatial. Enfin, des prélèvements sanguins seront effectués toutes les deux semaines afin d'évaluer l'état inflammatoire et la pharmacocinétique du conjugué injecté.

Methods

The methods that will be used in this project are based on established protocols and knowhow available in the Vect2brain team [6-11]. Specifically, for objective 1 (1st and 2nd year), the PhD student will employ methods for protein expression in mammalian system to produce different brain vector conjugates (i.e., VHH alone and VHH-hFc). Analytical purification of the cell supernatant will be performed via fast protein liquid chromatography (FPLC) and size exclusion chromatography (SEC). Synthesis of the siRNA will be performed through a DNA/RNA synthesizer (K&A H8 Standard, K&A Labs GmbH) available in the lab. An internally validated stabilization scheme will be applied and will include functional groups to improve the metabolic stability of the siRNA (i.e., 5' vinylphosphonate, 5'VP), as well as functional groups for further conjugation to the brain vector. Site-specific chemical conjugation of the siRNA to the brain vectors will be performed through an internally validated copper-free click chemistry reaction. *In vitro* validation of the knock down efficacy of the TfR1/VHH-hFc conjugate will be validated *in vitro* via free-uptake studies, i.e., through physiological cellular uptake mediated by TfR1.

For objective 2 (1st and 2nd year), the PhD candidate will focus on the administration of the TfR1/VHH-hFc-siBACE1 construct in an AD mice model (e.g., 5xFAD, available in our animal facility). Multiple subcutaneous injections (i.e., every two weeks) are foreseen on two cohort of animals. Specifically, one cohort of animals will consist of young individuals (i.e., 8 weeks old), and a second cohort of animal will consist of old animals (i.e., 6 months old). Animals will be scarified 3 months after the treatment for immunohistopathological analysis. Specifically, brain sections will be collected and used for quantitative analysis based on standard monoclonal antibodies, such as mAb 3D6 (CreativeBiolabs), to assess A β ₁₋₄₂ deposition in the hippocampus and the cortex of treated vs control animals. Levels of mRNA and siRNA tissue distribution will be assessed through cutting-edge technologies based on RNAscope and miRNAscope in situ hybridization (ISH), respectively. A semi-automated image analysis framework implemented in ImageJ will be used for quantitative assessment.

For objective 3 (2nd and 3rd year) a comparative immunohistopathological study between immunotherapy (e.g., passive immunization with Anti-A β ₁₋₄₂ monoclonal antibody) and the TfR1/VHH-hFc-siBACE1 technology will be performed on 5xFAD mice. Moreover, treated animals will undergo to behavioral tests according to standard open field test, nesting experiments, novel object recognition, and Morris water maze to assess the level of anxiety and locomotor ability, health status, memory, and spatial learning ability, respectively. Finally, blood sampling will be collected every two weeks to assess inflammation state and pharmacokinetic of the injected conjugate.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Références bibliographiques

1. Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Dement.* 2023; 19: 658–670.
2. Hu B, Zhong L, Weng Y, Peng L, Huang Y, Zhao Y, Liang XJ. Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduct and Target Ther* 2020, 5 (1), 101.
3. Goto A, Yamamoto S, Iwasaki S. Biodistribution and delivery of oligonucleotide therapeutics to the central nervous system: Advances, challenges, and future perspectives. *Biopharm Drug Dispos.* 2023 Feb;44(1):26-47.
4. Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 May;20(5):362-383.
5. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):21-78.
6. David M, Cohen R, Beuzelin D, Ferracci G, Cresci M, Faucon A, Abouzid K, Godefroy G, Masse M, Mechioukhi Y, Girard SD, Julien-Gau I, Boursery C, Fraissier C, Varini K, Thomas M, Jacquot G, Lécorché P, Serrano B, Romette A, Péliissier GD, Godard M, Saillant V, Pruvost T, Sierocki R, Chames P, Kerfelec B, Tamsamani J, **Khrestchatisky M**. Novel single-domain antibodies targeting a unique transferrin receptor 1 epitope for cross-species delivery of drugs in the central nervous system. *J Control Release.* 2025 Dec 10;388(Pt 2):114344.
7. Broc B, Varini K, Sonnette R, Pecqueux B, Benoist F, Masse M, Mechioukhi Y, Ferracci G, Tamsamani J, **Khrestchatisky M**, Jacquot G, Lécorché P. LDLR-Mediated Targeting and Productive Uptake of siRNA-Peptide Ligand Conjugates In Vitro and In Vivo. *Pharmaceutics.* 2024 Apr 17;16(4):548. doi: 10.3390/pharmaceutics16040548. PMID: 38675209; PMCID: PMC11054735.
8. **Ferhat L**, Soussi R, Masse M, Kyriatzis G, Girard S.D., Gassiot F, Gaudin N, Laurencin M, Bernard A, Bôle A, Ferracci G, Smirnova M, Roman F, Dive V, Cisternino S, Tamsamani J, David M, Lécorché P, Jacquot G, Khrestchatisky M. A peptide-neurotensin conjugate that crosses the blood-brain barrier induces pharmacological hypothermia associated with anticonvulsant, neuroprotective and anti-inflammatory properties following status epilepticus in mice. *eLife* 2024: RP100527
9. Kyriatzis G, Bernard A, Bôle A, Khrestchatisky M, **Ferhat L**. In the Rat Hippocampus, Pilocarpine-Induced Status Epilepticus Is Associated with Reactive Glia and Concomitant Increased Expression of CD31, PDGFR β , and Collagen IV in Endothelial Cells and Pericytes of the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 30;25(3):1693.
10. Kyriatzis G, Khrestchatisky M, **Ferhat L***, Chatzaki EA*. Neurotensin and Neurotensin Receptors in Stress-related Disorders: Pathophysiology & Novel Drug Targets. *Curr Neuropharmacol.* 2024; 22(5):916-934.
11. Benssouina FZ, Parat F, Villard C, Leloup L, Garrouste F, Sabatier JM, **Ferhat L***, Kovacic H*. Overexpression of a Novel Noxo1 Mutant Increases Ros Production and Noxo1 Relocalisation. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 28;24(5):4663.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Toutes les méthodes et tous les équipements nécessaires au projet sont disponibles à l'INP et/ou dans les locaux de notre partenaire biotechnologique Vect-Horus. Plus précisément, l'INP est dirigé par le professeur François Devred et se compose de 11 équipes (environ 130 personnes au total), avec un large éventail d'expertises allant de la biologie moléculaire et cellulaire à la pathologie chez les modèles animaux et au comportement animal. Les équipes de l'INP travaillent sur les pathologies cérébrales, en particulier dans le domaine de la neuro-oncologie et de la maladie d'Alzheimer. L'équipe Vect2brain est dirigée par le Dr Khrestchatisky et possède une solide expertise dans le domaine des modèles *in vitro* de la BHE, de l'analyse transcriptomique des récepteurs de la BHE, de l'évaluation de la perturbation et de l'inflammation de la BHE, et des stratégies pour traverser la BHE. L'équipe a accès aux plateformes technologiques de pointe de l'INP, qui comprennent la neuro-imagerie (Centre d'excellence Nikon), une plateforme d'interactome pour étudier les interactions moléculaires (résonance plasmonique de surface, microcalorimétrie, ultracentrifugation analytique, protéomique, spectrométrie de masse), la transcriptomique, le FACS, les cellules souches et la plateforme iPS humaine. Les membres de l'INP ont un accès complet à une animalerie de pointe. L'équipe Vect2brain bénéficie de financements actifs de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), de la Fondation Vaincre Alzheimer et du CNRS (projet CPJ).

Scientific, material, and financial conditions of the research project

All the methods and equipment required for the project are available at the INP and/or in the facility of our Biotech partner Vect-Horus. Specifically, the INP is directed by Prof. Francois Devred and consists of 11 teams (total ~ 130 people), with a large spectrum of expertise ranging from molecular and cellular biology to pathology in animal models and animal behavior. The INP teams work on brain pathologies, in particular in neuro-oncology and AD. The Vect2brain team is directed by Dr. Khrestchatisky, and has solid expertise in the field of *in vitro* BBB models, transcriptomic analysis of BBB receptors, evaluation of BBB disruption and inflammation, and strategies to cross the BBB. The team has access to the INP state of the art technological platforms that include neuro-imaging (Nikon Centre of Excellence) an interactome platform to study molecular interactions (surface plasmon resonance, microcalorimetry, analytical ultracentrifugation, proteomics, mass spectrometry), transcriptomics, FACS, stem cell and human iPS platform. The INP members have full access to a state-of-the-art animal facility.

The Vect2brain team has active funds from the Agence Nationale de la Recherche (ANR), the Fondation Vaincre Alzheimer and CNRS (CPJ project).

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Profil et compétences recherchées

- Master en neurosciences, biotechnologie, biologie cellulaire et moléculaire ou dans des domaines connexes.
- Très motivé (e) et prêt(e) à s'engager dans un projet d'une durée de 3 ans
- Expérience scientifique en neurosciences et en neuropathologie, en particulier dans le domaine de la maladie d'Alzheimer
- Bonnes connaissances et compétences techniques en biologie moléculaire et cellulaire, hybridation in situ (HIS), méthodes histologiques, imagerie confocale, post-traitement de l'imagerie et études comportementales.
- Volonté de travailler avec des animaux. Une qualification pour travailler avec des animaux serait un plus.
- Bon niveau d'anglais, tant à l'écrit qu'à l'oral.

Profile and skills required

- Master in Neurosciences, Biotechnology, Cellular and Molecular biology or related fields
- Highly motivated and willing to commit to a 3-years long project
- Scientific background in neuroscience and neuropathology, specifically in Alzheimer's disease
- Good knowledge and technical skills in molecular and cellular biology, biochemistry, in situ hybridization (HIS), histological methods, confocal imaging, imaging postprocessing, and behavioral studies.
- Willing to work with animals. Qualification to work with animal would be a plus.
- Good level of English, both writing and speaking.