

Synthèse de polymères cationiques en étoile pour le transfert de gène

[Laetitia PLET](#), [Véronique BENNEVAULT](#), [Patrick MIDOUX](#), [Philippe GUÉGAN](#)

Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM), Sorbonne Université, Paris

La thérapie génique consiste à moduler l'activité cellulaire à des fins thérapeutiques par l'utilisation de polynucléotides médicaments. De par sa nature, le polynucléotide nécessite un vecteur pour atteindre efficacement le noyau des cellules visées. A ce jour, les vecteurs viraux tel le virus adéno-associé (AAV) présentent la meilleure efficacité de transfection¹. Cependant, des inconvénients importants rendent intéressante l'étude de vecteurs synthétiques². Nous nous intéressons à un vecteur polymère cationique, capable de former une nanoparticule (NP) de taille inférieure à 100 nm par interaction électrostatique avec un polynucléotide pour un ciblage hépatique. Ce résultat sera obtenu par l'utilisation de polymères cationiques originaux.

Des travaux antérieurs ont montré qu'une structure plus compacte du polymère cationique permettait une meilleure transfection par les nanoparticules issues de la condensation de l'ADN³. C'est pourquoi dans le but d'étudier l'apport d'une structure en étoile sur la capacité de transfection, des polymères cationiques de structure contrôlée en étoile ont été synthétisés. Pour cela, quatre amorceurs multifonctionnels, ont été synthétisés et caractérisés par RMN et spectrométrie de masse. Des poly(2-alkyl-2-oxazoline)s (POx) de masses molaires variables ont ensuite été obtenues à partir de ces amorceurs tri-, tétra-, et hexafonctionnels et caractérisées par chromatographie d'exclusion stérique et RMN. De nouvelles conditions d'hydrolyses des POx ont été explorées pour obtenir les étoiles de poly(éthylèneimine) visées.

¹ Jiang, H.; Pierce, G. F.; Ozelo, M. C.; de Paula, E. V.; Vargas, J. A.; Smith, P.; Sommer, J.; Luk, A.; Manno, C. S.; High, K. A.; et al. Evidence of Multiyear Factor IX Expression by AAV-Mediated Gene Transfer to Skeletal Muscle in an Individual with Severe Hemophilia B. *Mol. Ther.* **2006**, 14 (3), 452–455.

² High, K.; Manno, C.; Sabatino, D.; Hutchison, S.; Dake, M.; Razavi, M.; Kaye, R.; Aruda, V.; Herzog, R.; Rustagi, P.; et al. 1002. Immune Responses to AAV and to Factor IX in a Phase I Study of AAV-Mediated, LiverDirected Gene Transfer for Hemophilia B. *Mol. Ther.* **2004**, 9, S383.

³ Cortez, M. A.; Godbey, W. T.; Fang, Y.; Payne, M. E.; Cafferty, B. J.; Kosakowska, K. A.; Grayson, S. M. The Synthesis of Cyclic Poly(Ethylene Imine) and Exact Linear Analogues: An Evaluation of Gene Delivery Comparing Polymer Architectures. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (20), 6541–6549.