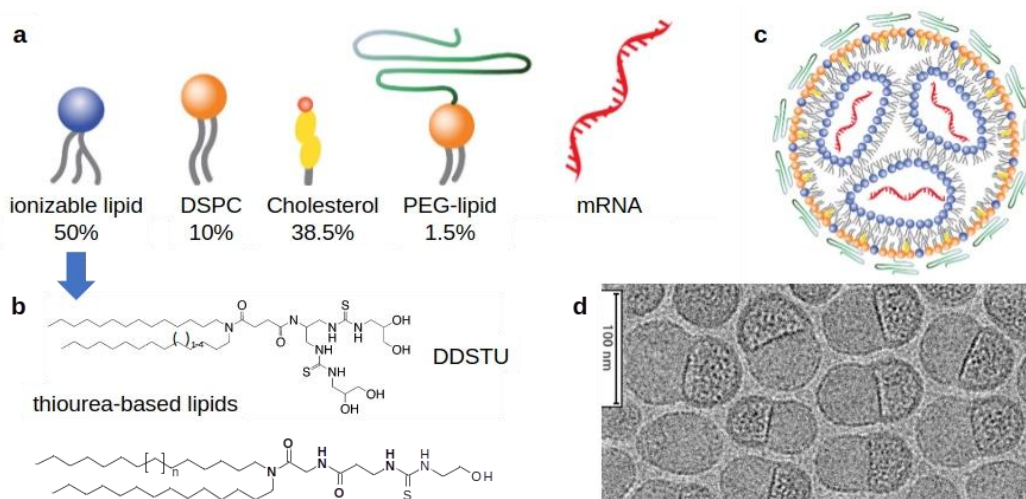


Offre de thèse : Rationaliser l'encapsulation de l'ARN par des lipides innovants

Laboratoire de Biochimie Théorique, IBPC, Paris

Directeur de thèse : Jérôme Hénin. Co-encadrants : Elise Duboué-Dijon, Fabio Sterpone

Ce projet de thèse s'inscrit à l'interface entre **physico-chimie**, **biophysique** et **nanomédecine**, et offre au doctorant ou à la doctorante l'opportunité de s'investir dans un défi scientifique ambitieux. Il s'agira de **combiner des simulations moléculaires multi-échelle avec une collaboration expérimentale** pour concevoir de nouvelles générations de lipides capables d'encapsuler et de livrer efficacement l'ARN. L'enjeu est de taille : les nanoparticules lipidiques (LNPs) ont déjà révolutionné la vaccination à ARN messenger, mais leur utilisation reste limitée par le coût et les limitations des lipides actuellement disponibles.



En effet, **seuls deux lipides** (SM102 et ALC-0315) sont aujourd'hui approuvés pour encapsuler l'ARN messenger. Leur brevetabilité, leur coût élevé, leur stabilité limitée (nécessitant un stockage à très basse température et à bas pH), ainsi que leur potentiel inflammatoire pour d'autres applications thérapeutiques (cancer, maladies inflammatoires) **restreignent considérablement leur utilisation**. Les lipides à base de thiourée (LPTu), développés par l'équipe expérimentale de l'UTCBS, constituent une alternative prometteuse : moins coûteux, potentiellement moins inflammatoires, et capables de former des interactions hydrogène avec l'ARN, ce qui favorise son encapsulation et sa libération cellulaire. Cependant, leur succès dépendra de la capacité à comprendre, à l'échelle moléculaire, comment ces lipides s'organisent avec l'ARN au sein des LNPs, et comment optimiser leur structure pour une livraison efficace.

Le projet s'appuiera sur une **collaboration étroite** entre deux laboratoires d'excellence :

- Le **Laboratoire de Biochimie Théorique (LBT, IBPC, CNRS)** à Paris, où le/la doctorant.e sera accueilli.e. Ce laboratoire est reconnu pour son expertise en **simulations moléculaires**, en **modélisation multi-échelle** (du niveau atomique au niveau mésoscopique), et en **membranes lipidiques**. Le/la doctorant.e y sera encadré.e par des chercheurs spécialisés dans la modélisation des assemblages lipidiques et des interactions biomoléculaires.
- L'**Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé (UTCBS, Université Paris Cité)**, leader en synthèse de lipides innovants et en caractérisation expérimentale des

LNPs (cryo-TEM, microfluidique, tests de livraison cellulaire). Ce laboratoire est à l'origine de la découverte des LPTu et dispose d'un savoir-faire unique en préparation de nanoparticules lipidiques.

Objectifs scientifiques

D'abord, **développer des modèles réalistes** pour décrire les interactions entre les LPTu et l'ARN. Ces modèles, validés par comparaison avec des données expérimentales (aire par lipide, élasticité, compressibilité), permettront de comprendre comment les LPTu s'organisent avec l'ARN au sein des LNPs. Ensuite, **explorer la formation et la dynamique** de ces nanoparticules chargées en ARN, en testant l'impact de différentes structures lipidiques (ionisables vs thiourée) sur leur stabilité et leur efficacité de livraison. Enfin, **identifier des pistes pour optimiser les lipides**, en proposant des modifications chimiques ciblées pour améliorer leur performance — par exemple, en favorisant leur fusion avec les membranes cellulaires ou en facilitant l'extraction de l'ARN.

L'environnement de travail sera stimulant et collaboratif

Le/la doctorant·e disposera d'un **accès à des ressources computationnelles performantes** (clusters de calcul pour des simulations à grande échelle). Il.elle participera à des **réunions régulières** avec l'équipe expérimentale de l'UTCBS pour croiser les résultats des simulations avec les données obtenues en laboratoire (par exemple, cryo-TEM des LNPs). Il.elle assistera également à des séminaires pour se familiariser avec les techniques de caractérisation des LNPs et élargir ses connaissances en biophysique. **Son travail sera validé par des données expérimentales**, ce qui renforcera la pertinence de ses résultats.

Un projet à fort impact scientifique et médical

Les simulations et propositions issues de ce travail pourraient déboucher sur le développement de lipides plus efficaces pour encapsuler et livrer l'ARN, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles thérapies contre des maladies aujourd'hui incurables. Le/la doctorant·e bénéficiera d'un **encadrement pluridisciplinaire** (modélisation, expérimentation), avec un accès à des techniques de pointe. Il.elle intégrera un **écosystème de recherche collaboratif**, avec des opportunités de publier dans des journaux scientifiques de haut niveau et de présenter ses résultats lors de congrès internationaux. Ce projet offre également une **formation complète** en simulation moléculaire et en biophysique, tout en développant un réseau professionnel solide.

Contact :

Jérôme Hénin

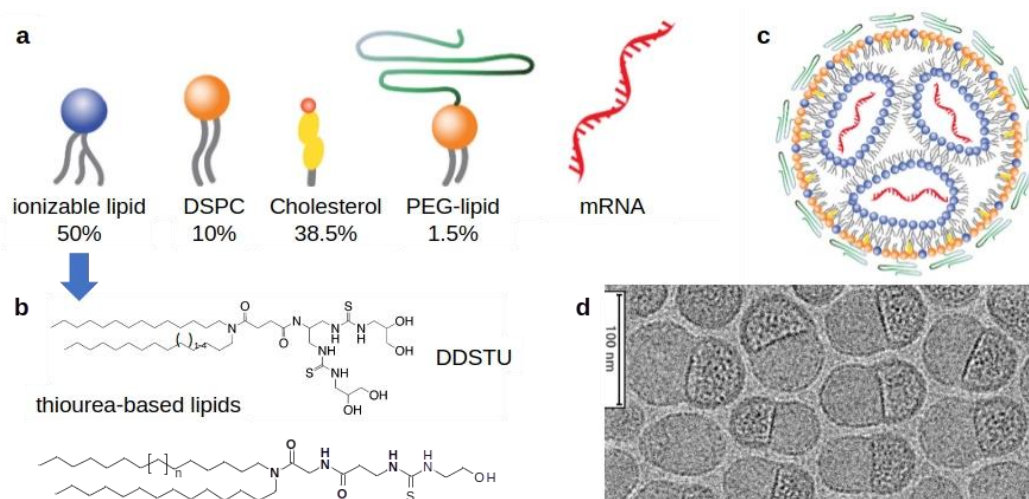
Laboratoire de Biochimie Théorique, Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC)
jerome.henin@cnrs.fr

PhD Position: Rationalizing RNA Encapsulation by Innovative Lipids

Theoretical Biochemistry Laboratory, IBPC, Paris

PhD Supervisor: Jérôme Hénin. Co-supervisors: Elise Duboué-Dijon, Fabio Sterpone

This PhD project lies at the intersection of **physical chemistry**, **biophysics**, and **nanomedicine**, offering the doctoral candidate the opportunity to engage in an ambitious scientific challenge. The work will involve **combining multiscale molecular simulations with experimental collaboration** to design new generations of lipids capable of efficiently encapsulating and delivering RNA. The stakes are high: lipid nanoparticles (LNPs) have already revolutionized mRNA vaccination, but their broader use remains limited by cost and the constraints of currently available lipids.



Indeed, **only two lipids** (SM102 and ALC-0315) are currently approved for encapsulating messenger RNA. Their patent constraints, high cost, limited stability (requiring storage at very low temperatures and low pH), as well as their inflammatory potential in other therapeutic applications (cancer, inflammatory diseases), **significantly restrict their use**. Thiourea-based lipids (LPTu), developed by the experimental team at UTCBS, represent a promising alternative: they are less expensive, potentially less inflammatory, and capable of forming hydrogen bonds with RNA, thereby promoting its encapsulation and cellular release. However, their success will depend on the ability to understand, at the molecular scale, how these lipids organize with RNA within LNPs, and how to optimize their structure for efficient delivery.

The project will rely on **close collaboration** between two leading laboratories:

- The **Theoretical Biochemistry Laboratory (LBT, IBPC, CNRS)** in Paris, where the PhD candidate will be based. This laboratory is renowned for its expertise in **molecular simulations**, **multiscale modeling** (from the atomic to the mesoscopic level), and **lipid membranes**. The candidate will be supervised by researchers specializing in the modeling of lipid assemblies and biomolecular interactions.
- The **Chemical and Biological Technologies for Health Unit (UTCBS, Université Paris Cité)**, a leader in the synthesis of innovative lipids and the experimental characterization of LNPs (cryo-

TEM, microfluidics, cellular delivery assays). This laboratory pioneered the discovery of LPTu and has unique expertise in the preparation of lipid nanoparticles.

Scientific Objectives

First, to **develop realistic models** describing interactions between LPTu and RNA. These models, validated through comparison with experimental data (area per lipid, elasticity, compressibility), will help elucidate how LPTu organize with RNA within LNPs. Next, to **explore the formation and dynamics** of these RNA-loaded nanoparticles by testing the impact of different lipid structures (ionizable vs thiourea-based) on their stability and delivery efficiency. Finally, to **identify strategies for lipid optimization** by proposing targeted chemical modifications to improve performance—for example, by enhancing fusion with cellular membranes or facilitating RNA release.

A stimulating and collaborative working environment

The PhD candidate will have **access to high-performance computational resources** (clusters for large-scale simulations). They will participate in **regular meetings** with the UTCBS experimental team to integrate simulation results with laboratory data (e.g., cryo-TEM analysis of LNPs). They will also attend seminars to become familiar with LNP characterization techniques and broaden their knowledge in biophysics. **Their work will be validated against experimental data**, strengthening the relevance of their findings.

A project with strong scientific and medical impact

The simulations and proposals arising from this work could lead to the development of more efficient lipids for RNA encapsulation and delivery, paving the way for new therapies targeting currently incurable diseases. The PhD candidate will benefit from **multidisciplinary supervision** (modeling and experimentation), with access to state-of-the-art techniques. They will be part of **a collaborative research ecosystem**, with opportunities to publish in high-impact scientific journals and present their results at international conferences. This project also provides **comprehensive training** in molecular simulation and biophysics, while fostering the development of a strong professional network.

Contact :

Jérôme Hénin

Theoretical Biochemistry Laboratory, Institute of Physico-Chemical Biology (IBPC)
jerome.henin@cnrs.fr