

## MSc or PhD position offer (Spring/Summer 2018)

Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology and Biomaterials

Faculty of Pharmacy,

Université de Montréal, QC, Canada

[davide.brambilla@umontreal.ca](mailto:davide.brambilla@umontreal.ca)

(514) 343-6111, ext. 0791

### Design of targeted gene editing tools for the management of hereditary amyloidosis

Amyloidosis is a class of diseases in which misfolded proteins build up insoluble aggregates, usually referred to as fibrils, which sediment in tissue and organs and result in damaging and loss of function.<sup>1</sup> More than 25 different types of amyloidosis, with variable prognosis, are known, and are classified on the basis of the misfolded protein, the genetic or acquired nature, and the systemic or localized form.<sup>2</sup> No pharmacological treatments are currently available for most forms of amyloidosis, and liver transplantation is the sole therapeutic option to reduce the secretion of the mutated protein, although strongly limited by expense, lifelong immunosuppression, surgical risk in already cardiac compromised patients.<sup>3</sup> The recent breakthrough discovery of a new generation of precise and selective gene-editing tool (*i.e.* CRISPR/Cas9), able to directly proofread the source DNA strand, opened the doors to a paradigm-shift in the treatment of hereditary diseases, including amyloidosis.<sup>4</sup> Still, the tremendous potential of CRISPR/Cas9 is strongly limited *in vivo* by delivery problems, due to the complexity and large size of this genome-editing machinery (Cas9 mRNA or protein and sgRNA).

In this project we aim to develop a nanocarrier platform to selectively and efficiently deliver CRISPR-Cas9 system into hepatocytes, the main site of misfolded protein synthesis. Although the liver targeting might seem trivial, since most of the administered nanoparticles usually accumulate in this organ, the selective targeting of hepatocytes remains a challenge.

#### Project objectives:

- Design and transfection optimization of Cas9 mRNA nanoparticles
- Selection of sgRNA
- Design of Cas9 mRNA + sgRNA nanoparticles and *in vitro* knockdown efficacy
- *In vivo* targeting and knock-down assessment

#### Expected acquired knowledge:

- Scientific literature search and management
- Cell culture handling and experimental design
- Nanoparticles design, formulation and characterization
- Molecular Biology, Analytical chemistry

#### Profile:

- Background in chemistry, biology, pharmacy and all related fields
- Excellent oral and written communication skills (French and English)
- Excellent scholar record
- Independent and enthusiastic
- Previous experience in cell culture or recombinant DNA desirable

#### Supervisor:

Prof. Davide Brambilla

#### Co-Supervisor:

Prof. Jeanne Leblond Chain

#### Application process:

Provide updated CV, scholar records, motivation letter and up to two reference letters to [davide.brambilla@umontreal.ca](mailto:davide.brambilla@umontreal.ca)

#### References:

1. Galant et al. *Clinical Science* (2017) 131: 395–409
2. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep* (2014) 11: 50–57
3. Suhr OB et al. *Liver* 1995
4. Hao Yin, *Nat Biotechnol.* (2016) 34:328-33

## Offre de projet de Métrise ou Doctorat (Printemps/Été 2018)

Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology and Biomaterials

Faculty of Pharmacy,

Université de Montréal, QC, Canada

[davide.brambilla@umontreal.ca](mailto:davide.brambilla@umontreal.ca)

(514) 343-6111, ext. 0791

Design et vectorisation d'une stratégie d'édition du génôme pour le traitement des amyloses héréditaires

L'amyloïdose est une classe de maladies caractérisées par la présence d'agrégats de protéines insolubles, généralement appelés fibrilles, qui sédimentent dans les tissus entraînent des dommages et une perte de fonction des organes.<sup>1</sup> Plus de 25 types différents d'amylose, avec un pronostic variable, sont connus et sont classifiés en fonction de la protéine amyloïde, de la nature génétique ou acquise et de la forme systémique ou localisée.<sup>2</sup> Actuellement, aucun traitement pharmacologique n'est disponible pour la plupart des amyloïdes génétiques, et seule la transplantation hépatique permet de réduire la sécrétion de la forme mutée de la protéine. Néanmoins, cette opération est fortement limitée par son coût, par la nécessité d'immunosuppression à vie et un risque chirurgical élevé chez des patients déjà atteints de troubles cardiaques.<sup>3</sup> La découverte récente d'une nouvelle génération d'outils d'édition génétique précise et sélective (CRISPR / Cas9) capable de corriger le brin d'ADN source, a ouvert des nouvelles possibilités pour le traitement des maladies héréditaires, y compris l'amyloïdose.<sup>4</sup> Toutefois, il reste à optimiser la système de livraison de CRISPR / Cas9, qui est encore limité *in vivo* par la complexité et la dimension d'un tel système (ARNm de Cas9 ou protéine et sgRNA).

Dans ce projet, nous nous proposons de développer une plate-forme de nanovecteurs pour livrer de manière sélective et efficace le système CRISPR-Cas9 aux hépatocytes. Bien que le ciblage du foie puisse sembler trivial, étant donné que la plupart des nanoparticules s'accumulent naturellement dans cet organe, le ciblage sélectif des hépatocytes reste un défi.

### Objectif(s) du projet :

- Conception et optimisation de la transfection des nanoparticules d'ARNm de Cas9
- Sélection des sgRNA
- Conception de nanoparticules d'ARNm + sgARN Cas9 et efficacité de knockdown *in vitro*
- Ciblage et évaluation du knock-down *in vivo*

### Compétences développées au cours du doctorat:

- Revue de littérature scientifique et gestion de projet
- Manipulation de la culture cellulaire et conception expérimentale
- Formulation et caractérisation des nanoparticules
- Biologie moléculaire
- Chimie analytique

### Profil recherché :

- Background en chimie, pharmacie, Sciences pharmaceutiques ou biotechnologies, et toutes disciplines associés
- Bonne connaissance de Anglais et français (oral et écrit)
- Autonomie et dynamisme
- Excellent dossier académique
- Expérience préalable en culture cellulaire ou en ADN recombinant souhaitable

### Supervision du stage :

Prof. Davide Brambilla

### Co- Supervision:

Prof. Jeanne Leblond Chain

### Soumettre votre candidature :

Envoyer curriculum vitae, relevé de notes, lettre de motivation et 2 lettres de références à [davide.brambilla@umontreal.ca](mailto:davide.brambilla@umontreal.ca)

### Références :

1. Galant et al. Clinical Science (2017) 131: 395–409
2. Hanna M. Curr Heart Fail Rep (2014) 11: 50–57
3. Suhr OB et al. Liver 1995
4. Hao Yin, Nat Biotechnol. (2016) 34: 328-33