

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Développement de nouvelles nanoparticules multimodales ciblant le cancer Development of new multimodal nanoparticles targeting cancer		3 mots-clés : Nanoparticules Cancer Peptide
Unité/équipe encadrante : Laboratoire MINT, INSERM 1066, CNRS 6021		
Directeur de thèse : EYER Joël, Directeur de Recherche INSERM		N° de tél : 02.44.68.84.88 Mail : joel.eyer@univ-angers.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> «En 2020, alors que nous luttons contre la pandémie COVID-19, beaucoup d'entre nous livraient une lutte silencieuse: celle contre le cancer» disait Ursula Von der Leyen, Présidente de la Commission européenne le 3 Février 2021. Ainsi, pour l'adénocarcinome du pancréas (PDAC) la chimiothérapie et la radiothérapie ont un effet limité sur la survie à long terme, et pour son traitement peu de cibles thérapeutiques sont identifiées. Pour le glioblastome (GBM), qui est le cancer du système nerveux le plus répandu et le plus foudroyant, la survie n'excède pas 6 mois s'il est diffus. S'il est localisé, la tumeur est enlevée par neurochirurgie, et malgré la chimiothérapie et la radiothérapie, la survie est limitée à 12-16 mois. Il est donc urgent de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces cancers incurables. Au-delà de leur utilisation comme supports pour la chimiothérapie, les nanoparticules ont un fort potentiel pour la délivrance de nouveaux agents anticancéreux, notamment des agents moléculaires ciblés. Le projet s'inscrit dans ce contexte, et associe l'expertise de chimistes, physiciens, biologistes et cliniciens, avec l'objectif de concevoir et de développer un vecteur capable de transporter des agents moléculaires ciblant de façon spécifique la tumeur.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> En collaboration avec une unité de recherche Parisienne dirigée par le Dr. J. Spadavecchia (DR CNRS, CNRS U7244), nous avons récemment conçu un nouveau nanovecteur capable de transporter plusieurs agents moléculaires de façon ciblée vers la tumeur. La formulation et la conception est protégée par un brevet déposé en 2021, et les essais in-vitro sur des cellules cancéreuses, et in-vivo sur des animaux ayant une tumeur maligne a montré la sélectivité et la puissance de ce type de nanovecteur. Grâce à ses propriétés paramagnétiques le nanovecteur peut être guidé, ou alors il peut provoquer une hyperthermie pour détruire les cellules cancéreuses l'ayant internalisé. D'autres molécules, notamment anti-cancéreuses peuvent être fixées à ces nanovecteurs, et sont capables de détruire soit les cellules cancéreuses soit les cellules souches cancéreuses. Le programme de la thèse sera d'optimiser ces nanovecteurs multimodaux et de produire de nouveaux encore plus puissants. Puis ces nanomédicaments seront testés in-vitro sur des cultures de cellules cancéreuses, puis in-vivo sur des animaux atteints de cancer.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> 3 étapes majeures sont prévues au cours de la thèse: 1- Production et optimisation des nano-vecteurs multimodaux (mois 1 à 10): déterminer les meilleures conditions pour fixer les différents constituants des nanovecteurs, et caractérisation physico-chimique et stabilité de ces nouveaux nanovecteurs. 2- Analyse du ciblage des cellules cancéreuse ex-vivo (mois 8-24): Nous testerons les capacité de ciblage des cellules cancéreuses en culture cellulaire classique et aussi à l'aide de systèmes "transwells" ayant un compartiment contenant les nanovecteurs et l'autre compartiment les cellules cancéreuses, et séparés par une couche uni ou multi-cellulaire mimant la barrière héмато-cancéreuse. 3- Ciblage des cellules cancéreuses in-vivo (mois 22-36): Nous injecterons en intra-veineux les meilleurs nanovecteurs dans des animaux contenant une tumeur cancéreuse et testerons les propriétés de ciblage. Nous testerons les propriétés des nanovecteurs à traverser la barrière hémato-cancéreuse, et/ou à bloquer le développement des vaisseaux sanguins entourant la tumeur. L'étudiant.e passera également les formations nécessaires pour les travaux sur animaux (Formation Niveau 1) et fera un ou plusieurs séjours chez nos collègues Parisiens ou à l'étranger pour apprendre de nouvelles techniques, en particulier concernant les essais précliniques réglementaires.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Parmi les compétences requises, figurent essentiellement la culture cellulaire, la microscopie, et l'expérimentation animale. Mais par dessus tout, il faut du travail extrêmement précis, méthodique et acharné, avec une grande dose de bonne humeur, de joie et de savoir-vivre.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1- Griveau A., Lépinoux-Chambaud C. and Eyer J. (2021) Effect of the NFL-TBS.40-63 peptide on canine glioblastoma cells. Int. J. Pharm. 605, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120811 . 2- Gazaille C., Sicot M., Akiki M., Lautram N., Dupont A., Saulnier P., Eyer J., Bastiat G. (2021) Characterization of Biological Material Adsorption to the Surface of Nanoparticles Without a Prior Separation Step: a Case Study of Glioblastoma-Targeting Peptide and Lipid Nanocapsules. Pharmaceutical Research 38: 681-691 https://doi.org/10.1007/s11095-021-03034-8 . 3- Gazaille C., Sicot M., Saulnier P., Eyer J., Bastiat G. (2021) Local delivery and glioblastoma: why not combining sustained release and targeting? Frontiers in Medical Technology, Front. Med. Technol., https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.791596 .		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Dr. Jolanda Spadavecchia (DR CNRS), Nanomedicine, Biomarker and Detection (NBD), Laboratoire CSPBAT de Chimie, Structures, Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques), UMR CNRS 7244, Université Sorbonne Paris Nord - 1 rue de Chablis 93000 Bobigny.		