

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement : EDBS</b>
Titre de la thèse : Drug Delivery System (DDS) pour le ciblage thérapeutique de cellules souches de glioblastomes (CSG)		3 mots-clés : - Cellules souches cancéreuses - Ciblage thérapeutique - Glioblastome
Unité/équipe encadrante : <b>MINT (U1066 – CNRS 6021)</b>		
Directeur de thèse : <b>Dr Franck Letournel (MD, PhD)</b>  Co-encadrant : <b>Dr Julien Gouju (PhamD, PhD) et Dr Emilie Roger (PharmD, PhD)</b>		N° de tél : 0241354735 Mail : <a href="mailto:franck.letournel@univ-angers.fr">franck.letournel@univ-angers.fr</a> – <a href="mailto:julien.gouju@chu-angers.fr">julien.gouju@chu-angers.fr</a> – <a href="mailto:emilie.roger@univ-angers.fr">emilie.roger@univ-angers.fr</a>
<p><b>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</b>          Le glioblastome, est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente. Malgré des traitements lourds et invasifs, les rechutes quasi constantes sont en partie responsables du pronostic sombre de ces tumeurs dont la médiane de survie est d'environ 15 mois. Les cellules souches de glioblastomes (CSG) sont un petit contingent cellulaire au sein de la tumeur aux capacités d'auto-renouveaulement et de différenciation en sous populations cellulaires majoritaires constitutives du glioblastome. Les données récentes les associent à un rôle majeur à la fois dans le développement de ces tumeurs mais également, et surtout, dans la résistance aux traitements (chimiothérapies et radiothérapies). Elles sont donc impliquées dans les récidiées et le mauvais pronostic du glioblastome. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'acquisition et le maintien du phénotype souche, d'échappement thérapeutique, mais aussi le développement de stratégie thérapeutique les ciblant sont donc essentiels pour améliorer la prise en charge de ce cancer. Pour cela, nous avons développé et caractérisé des modèles de CSG formant des gliosphères induits à partir de lignées cellulaires (Doualle <i>et al.</i>, 2023) et qui sont résistants aux chimiothérapies. De plus, des cibles thérapeutiques potentielles et prometteuses ont été démasquées et sont actuellement à l'étude.</p>		
<p><b>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</b>          Lors de la caractérisation de nos modèles <i>in vitro</i> de CSG induits (Doualle <i>et al.</i>, 2022), le rôle majeur de voies de signalisation dans l'acquisition et le maintien du phénotype « souches » ont été mise en évidence leur permettant d'acquérir un large spectre de résistance aux traitements génotoxiques conventionnels. Les effets d'inhibiteurs pharmacologiques ciblant ces voies sont actuellement à l'étude et permettent de surpasser les résistances induites par l'acquisition de ce caractère CSG. S'appuyant sur l'expertise reconnue de notre laboratoire concernant la vectorisation de molécules aux travers différents systèmes galéniques (nanocapsules lipidiques, gels), l'objectif est de développer et d'étudier l'efficacité des inhibiteurs vectorisés pour faciliter la distribution et le ciblage thérapeutique. L'enjeu du projet proposé est de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques associant des molécules pharmacologiquement actives à de nouvelles voies de vectorisation ciblant les CSG.</p>		
<p><b>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</b>          A partir de ces résultats de modèles de cellules souches issues de glioblastomes (CSG) qui forment des gliosphères, les objectifs sont de poursuivre leur caractérisation, de comprendre leur(s) mécanisme(s) de résistance et les effets cellulaires et moléculaires d'association de principes actifs. Le programme de recherche sera mené selon 2 axes convergents :  <b>1 :</b> La détermination moléculaires (étude des variations d'expression transcriptionnelle et traductionnelle par RT-qPCR, western-blot, FACS...) et cellulaires (prolifération, viabilité, migration, différenciation cellulaire, cultures en 2D et 3D, étude des organites intracellulaires notamment les mitochondries...) des réponses aux traitements génotoxiques et ciblés.  <b>2 :</b> Evaluation pharmacologiques (viabilité cellulaire, prolifération,...) d'association de principes actifs, de leur encapsulation et de leur vectorisation afin d'améliorer le passage de la barrière hémato-encéphalique et le ciblage des CSG dans le système nerveux.</p>		
<p><b>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</b>          Techniques d'étude de biologie cellulaire et moléculaire : culture cellulaire, RT-qPCR, Western Blot, FACS, tests de viabilité, microscopie. Outils bibliographiques et bioinformatiques.           Une expérience en systèmes d'encapsulation et de vectorisation sera un atout</p>		
<p><b>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</b>          1 - Doualle C, Gouju J, Nouari Y, Wery M, Guittonneau C, Codron P, Rousseau A, Saulnier P, Eyer J, Letournel F. Dedifferentiated cells obtained from glioblastoma cell lines are an easy and robust model for mesenchymal glioblastoma stem cells studies. <i>Am J Cancer Res.</i> 2023 Apr 15;13(4):1425-1442. PMID: 37168329; PMCID: PMC10164819.           2 - Le Duff M, Gouju J, Jonchère B, Guillon J, Toutain B, Boissard A, Henry C, Guette C, Lelièvre E, Coqueret O. Regulation of senescence escape by the cdk4-EZH2-AP2M1 pathway in response to chemotherapy. <i>Cell Death Dis.</i> 2018 Feb 7;9(2):199. doi: 10.1038/s41419-017-0209-y. PMID: 29415991; PMCID: PMC5833455.</p>		
<p><b>Collaborations nationales et internationales :</b></p>		