

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 : Implants interventionnels immunostimulants pour l'inhibition de la rechute post-résection du glioblastome		3 mots-clés : Glioblastome; immunostimulation; hydrogels nanostructurés.
Unité/équipe encadrante : CRCI2NA, INSERM U1307, CNRS U6075 – Team GLIAD (Université d'Angers)		
Directeur de thèse : Dr Emmanuel GARCION / Dr Florence DUMAS (Directeur / Co-encadrante)		Tél.: 02 44 68 85 43 (EG)/02 41 35 84 79 (FD) Mail: emmanuel.garcion@univ-angers.fr et florence.dumas@univ-angers.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les glioblastomes (GB) sont des tumeurs dévastatrices du système nerveux central (SNC). Malgré la mise en place d'un traitement standard associant résection chirurgicale et radiochimiothérapie concomitante, leur pronostic reste sombre. Les explications de cet échec sont l'hétérogénéité tumorale et la niche infiltrante péritumorale. Des cellules infiltrantes expliquent la rechute, toujours observée dans les 2cm de la zone péritumorale. Une interaction complexe entre la localisation initiale de la tumeur et son attraction par le microenvironnement péritumoral définissent une voie hétérogène constituant probablement la cible la plus pertinente en vue de développer des thérapies plus curatives. Bien que le SNC soit considéré comme unique de par sa structure et ses barrières, il interagit en permanence avec le système immunitaire. Les progrès dans la prise en charge des cancers avec l'avènement des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1 et des cellules CAR-T suggèrent qu'une solution au cancer, dont le GB, comprendra une composante immunothérapeutique. Ils montrent également à cet égard les limites des anticorps monoclonaux (biodisponibilité, coût, effets indésirables associés à leur longue demi-vie, action réduite dans le SNC lors d'une administration systémique).		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> L'ingénierie de plateformes immunomodulatrices et/ou de tissus immunocompétents locorégionaux est une piste prometteuse. L'administration intracavitaire d'un inhibiteur peptidique de PD-1 à partir d'un hydrogel d'acide hyaluronique nanocomposite alors immunostimulant pourrait être directement intégrée à la résection sans réintervention chirurgicale. Elle s'adapterait au temps post-résection actuellement inutilisé d'un mois bénéficiant d'une fenêtre thérapeutique clé avant la radio-chimiothérapie conventionnelle. Un outil générique dédié à l'immunomédecine locorégionale sera développé et testé au niveau préclinique pour le traitement du GB. Ce projet de thèse serait idéal pour l'exploration des implants locorégionaux cérébraux immunostimulants et pourrait ouvrir la voie à de nouveaux essais chez l'homme.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> La thèse inclue trois étapes imbriquées. 1) Production d'hydrogels nanocomposites d'AUNP-12 (HA-NP(AUNP-12)). Des hydrogels nanocomposites chargés en AUNP-12 (peptide antagoniste de PD-1 humain et murin) seront formulés et caractérisés. L'équipe GLIAD a récemment contribué au développement de systèmes polymères pour la chimiothérapie et la délivrance de protéines thérapeutiques, ainsi qu'au développement d'hydrogels d'acide hyaluronique (HA, HTL Biotechnology)). Les propriétés physicochimiques des hydrogels (gélification et injectabilité) seront caractérisées ainsi que la libération d'AUNP-12 in vitro. 2) Activité biologique in vitro. L'activité biologique d'AUNP-12 vectorisé sera évaluée sur des splénocytes, ou sur des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), stimulés par PD-L1 et en cocultures avec des cellules GL261 de GB murin. Les taux d'IL-2 et d'IFN γ des surnageants seront dosés par ELISA. 3) Efficacité in vivo et synergie avec la radiothérapie. L'évaluation préclinique des hydrogels d'AUNP-12 sera réalisée dans le modèle intracavitaire GL261 chez la souris C57Bl6/J. La biodégradabilité des systèmes développés et la distribution du peptide radiotracé seront explorées. L'efficacité sera étudiée afin d'établir la temporalité et la représentation spatiale des événements biologiques (croissance tumorale IRM, Kaplan-Meier, anatomo-pathologie, analyses cellulaires /moléculaires du sang périphérique et des réponses tumorales et microenvironnementales in situ). Le recrutement et l'activité des contingents immunitaires seront appréhendés sur échantillons isolés. L'association avec les radiothérapies sera abordée (211At-Abs, 188Re-LNC, RX).		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Bio-ingénierie, Pharmaceutique, Biologie moléculaire et cellulaire, Modèles expérimentaux <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> , Travail en équipe indispensable ! Motivation, autonomie, esprit d'équipe, bonne expression orale et écrite		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Molina-Peña R*, Ferreira NH*, Roy C, Roncali L, Najberg M, Avril S, Zarur M, Bourgeois W, Ferreirós A, Lucchi C, Cavallieri F, Hindré F, Tosi G, Biagini G, Valzania F, Berger F, Abal M, Rousseau A, Boury F, Alvarez-Lorenzo C*, Garcion E* . Implantable SDF-1 α -loaded silk fibroin hyaluronic acid aerogel sponges as an instructive component of the glioblastoma ecosystem: Between chemoattraction and tumor shaping into resection cavities. <i>Acta Biomaterialia</i> , 173 (2024) 261–282. (IF: 10.633) Rinaldi A., Dumas F. , Duskey J.T., Imbriano C., Belluti S., Roy C., Ottonelli I., Vandellia M.A., Ruozi B., Garcion E. , Tosi G., Boury F. Polymer-lipid Hybrid Nanomedicines to Deliver siRNA in and Against Glioblastoma Cells. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 654 (2024) 123994. (IF: 5.800). M. Najberg, M. Haji Mansor, T. Taillé, C. Bouré, R. Molina-Pena, F. Boury, J.L. Cenis, E. Garcion* , C. Alvarez-Lorenzo*. Aerogel sponges of silk fibroin, hyaluronic acid and heparin for soft tissue engineering: composition-properties relationship. <i>Carbohydrate Polymers</i> , 237 (2020) 116107. *ec contributions (IF: 9.381)		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Marcel Holleinstein, Institut Pasteur, Paris ; Jorge Barbaza, Miguel Abal, Nasasbiotech, Coruna, Spain ; Giovanni Tosi, UNIMORE, Modena ; François Berger, BrainLab, CHUGA, Grenoble ; Carmen Alvarez-Lorenzo, USC, Santiago de Compostela ; Maria Marlow, Nottingham, UK ; Michel Chérel, CRCI2NA team 2 ; Consortium GLIOSILK Euronanomed III ; LABEX IRON ; Projet Ligue National FUSTARG « ARN thérapeutiques » ; CGO. Tereza Manzo, Milano, Italy ; Leila Akkari, Amsterdam, Netherland.		