

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Bourse de l'école doctorale
Titre de la thèse : Développement de nanovecteurs multimodaux pour la thérapie ciblée du mésothéliome pleural malin.		3 mots-clés : Nanoassemblage, Adressage, Cancer
Unité/équipe encadrante : CRCINA-INSERM U1232/CNRS ERL 6001 / Equipe 4		
Directeur de thèse : Christophe Blanquart		N° de tél : 02.28.08.02.38 Mail : christophe.blanquart@inserm.fr
<p>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</p> <p>Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur qui se développe majoritairement au niveau de la plèvre, qui est le double feuillet entourant les poumons. Cette pathologie résulte, pour plus de 80% des cas, d'une exposition professionnelle à l'amiante qui a été largement utilisée avant les années 1990 comme isolant thermique dans de nombreux secteurs industriels. La répartition des cas sur le territoire français est hétérogène et le département de la Loire-Atlantique présente un taux de mésothéliome pleural malin trois fois supérieur à la moyenne nationale lié, entre autres, à la forte activité des chantiers navals de Saint-Nazaire. Le MPM reste, à ce jour, un cancer très agressif pour lequel il n'existe aucune thérapie. En effet, la médiane de survie des patients après diagnostic est inférieure à un an et la première ligne de traitement, qui consiste en la combinaison d'un anti-métabolite (Pemetrexed) avec le cisplatine, n'augmente la survie des patients que de trois mois (Van Meerbeek et al., 2005, J. Clin Oncol). Le développement d'approches thérapeutiques plus efficaces est donc indispensable.</p> <p>L'évaluation de nouvelles molécules thérapeutiques est souvent confrontée à un problème de toxicité sur différents organes vitaux. Les nanoparticules constituent un outil de vectorisation de drogues thérapeutiques très prometteur afin de diminuer les effets secondaires causés par les traitements anti-cancéreux. Les nanomédicaments sont actuellement utilisés majoritairement dans le domaine de l'imagerie (nanoparticules fluorescentes ou magnétiques) mais aussi en thérapie anti-cancéreuse comme pour le Doxil, un nanomédicament qui a permis de réduire la toxicité cardiaque de la doxycycline. Cependant, une forte accumulation de ces nanomédicaments est observée dans les organes d'élimination tels que les reins, le foie et la rate. L'enjeu dans ce projet est donc d'augmenter la proportion de nanoparticules, et donc de molécules actives, délivrées dans la tumeur. Ainsi, l'idée est d'utiliser un ciblage actif basé sur la fonctionnalisation de nanoassemblages magnéto-fluorescents avec un agent de ciblage innovant (affitine) spécifique d'un antigène tumoral connu dans le MPM.</p>		
<p>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</p> <p>Notre projet a pour but de développer et de valider de nouveaux nanoassemblages (NA) biodégradables qui, grâce à leurs caractéristiques (nanoparticules d'oxyde de fer, cœur fluorescent organique, agents de ciblage), pourront servir d'outils très performants pour le diagnostic par imagerie multimodale mais aussi pour transporter, de manière ciblée, des molécules thérapeutiques au sein des tissus malins. La présence de nanoparticules d'oxyde de fer sera l'occasion d'explorer des stratégies de traitement émergentes comme l'hyperthermie. La combinaison de ces propriétés au sein d'un même NA devrait conduire au développement de nanovecteurs théranostiques, c'est-à-dire avec des propriétés diagnostiques et thérapeutiques. Le modèle d'étude sera le mésothéliome pleural malin, ou cancer de l'amiante. L'équipe encadrante possède une longue expérience sur cette pathologie ainsi que de nombreux modèles comme une collection de lignées cellulaires humaines et des modèles de mésothéliome chez les souris NOD-SCID. En conclusion, ce projet devra étudier la possibilité d'obtenir un ciblage spécifique des cellules tumorales par le biais de notre NA, mais aussi de déterminer si ce dernier répondra à nos exigences d'imagerie et de thérapie <i>in vivo</i>.</p>		
<p>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</p> <p>Nous disposons déjà de l'agent de ciblage (en cours de valorisation) ainsi que des nanoassemblages (NA) magnéto-fluorescents.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Validation de la fixation spécifique de l'agent de ciblage sur les cellules cibles. - Validation de la fixation spécifique du NA couplé à l'agent de ciblage sur les cellules cibles. - Validation des propriétés d'imagerie du NA (fluorescence et propriétés magnétiques (IRM)). - Evaluation des propriétés d'hyperthermie pour l'induction de la mort cellulaire. - Etude de la biodistribution et de la toxicité du NA <i>in vivo</i>. - Evaluation des propriétés d'imagerie du NA <i>in vivo</i>. - Evaluation du NA chargé avec un agent thérapeutique sur les cellules cibles. - Evaluation des propriétés théranostiques du NA <i>in vivo</i>. 		

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Le candidat devra disposer d'une formation en immuno-cancérologie. Il devra avoir déjà pratiqué les techniques de culture cellulaire, de cytométrie en flux et de microscopie confocale. Une expérience en expérimentation animale sera un plus.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

- El Bahhaj F£, Denis I£, Pichavant L, Delatouche R, Collette F, Linot C, Pouliquen D, Grégoire M, Héroguez V, **Blanquart C***, Bertrand P*. **2016**. Histone Deacetylase Inhibitors Delivery using Nanoparticles with Intrinsic Passive Tumor Targeting Properties for Tumor Therapy. **Theranostics**. 6(6): 795-807.

- Linot C, Poly J, Boucard J, Pouliquen D, Nedellec S, Hulin P, Marec N, Arosio P, Lascialfari A, Guerrini A, Sangregorio C, Lecouvey M, Lartigue L, **Blanquart C***, Ishow E*. **2017**. PEGylated Anionic Magnetofluorescent Nanoassemblies: Impact of Their Interface Structure on Magnetic Resonance Imaging Contrast and Cellular Uptake. **ACS Appl Mater Interfaces**. 26;9(16):14242-14257.

- Boucard J, Linot C, Blondy T, Nedellec S, Hulin P, **Blanquart C***, Lartigue L, Ishow E*. **2018**. Small Molecule-Based Fluorescent Organic Nanoassemblies with Strong Hydrogen Bonding Networks for Fine Tuning and Monitoring Drug Delivery in Cancer Cells. **Small**. 14(38):e1802307.

Collaborations nationales et internationales :

Eléna Ishow, Laboratoire CEISAM, Nantes
Frédéric Pecorari, CRCINA, Nantes