



Développement des Nano-Peptides thérapeutiques contre l'adénocarcinome du pancréas (PDAC)

L'adénocarcinome du pancréas (PDAC) représente un enjeu essentiel pour sa prise en charge en raison de traitements limités. Au stade avancé de la maladie, la chimiothérapie et la radiothérapie ont un effet limité sur la survie à long terme, et peu de cibles thérapeutiques pour son traitement ont été identifiées (Sia et al. 2013, Moeini et al. 2016). Malgré les progrès récents dans le diagnostic et le traitement, le cancer du pancréas et sa forme la plus fréquente, l'adénocarcinome du canal pancréatique (PDAC), ont toujours un taux de survie à 5 ans inférieur à 6 %. Contrairement à de nombreuses tumeurs, où des progrès significatifs ont été réalisés et de nouvelles modalités de traitement développées, la recherche fondamentale ne parvient toujours pas à se traduire dans le cadre clinique en tant que chimiothérapies efficaces pour le cancer du pancréas. Bien que les thérapies ciblées et immunitaires innovantes aient fortement amélioré les réponses cliniques et la survie globale, elles sont associées à une résistance aux médicaments, à une rechute tumorale et à d'importants effets secondaires indésirables, qui affectent la qualité de vie des patients et induisent souvent l'arrêt du traitement.

Malgré les problèmes réglementaires et les défis techniques/scientifiques (Bregoli et al 2015), les systèmes d'administration miniaturisés visant à améliorer l'efficacité thérapeutique des agents chimiothérapeutiques, représentent l'une des opportunités les plus prometteuses pour parvenir à un équilibre positif entre l'austérité des dépenses de santé et l'excellence des soins.

En collaboration avec une unité de recherche de l'Université d'Angers (Dr. J. EYER, DR2 INSERM Laboratoire Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT) Inserm 1066, CNRS 6021, Centre Hospitalier Universitaire, 49033 Angers), 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 un projet de maturation SATT-ERGANE0 obtenu. 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 qui sont capables de détruire soit les cellules cancéreuses soit les cellules souches cancéreuses. Le programme de la thèse sera d'optimiser ces nanovecteurs, puis de les tester in-vitro sur des cultures de cellules cancéreuses, d'évaluer les perturbations métaboliques et de confirmer les tests et les biomarqueurs in-vivo sur des animaux atteints de cancer.

Étant donné que la variabilité inter- et intra-tumorale peut affecter l'architecture de la vascularisation/microenvironnement tumoral et, par conséquent, l'efficacité du ciblage passif, la stratégie de ciblage actif sera aussi exploitée dans le cadre de ce projet les peptides (CPP) (Liang et al 2020) pour capitaliser sur le potentiel bénéfique de la nanomédecine développée.

Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) : 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, caractérisations physico-chimiques 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 classiques et aussi à l'aide de cellules "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 hémato-cancéreuse. Par ailleurs, des analyses métabolomiques par RMN permettront de mettre en évidence d'éventuels biomarqueurs permettant de comprendre l'action métabolique de ces nanovecteurs.

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 aussi les propriétés des nanovecteurs à traverser la barrière hémato-cancéreuse, ou à bloquer le développement des vaisseaux sanguins entourant la tumeur. Les analyses métabolomiques permettront de mieux comprendre l'action de ces nanovecteurs à l'échelle de l'animal.

L'étudiant.e passera aussi les formations nécessaires pour les travaux sur animaux (Formation Niveau 1) et fera un ou plusieurs séjours chez nos collègues à l'Université d'Angers ou à l'étranger pour apprendre de nouvelles techniques, en particulier concernant les essais précliniques règlementaires.

Profil : Nous recherchons un étudiant ayant un master en chimie appliqué au vivant. Il doit avoir de solides connaissances en chimie analytique et en spectroscopie.

Direction de thèse : P. Savarin (philippe.savarin@univ-paris13.fr) et J. Spadavecchia (jolanda.spadavecchia@univ-paris13.fr).

Laboratoire de thèse : CSPBAT (UMR 7244)