

ISTCT

NanoEmulsions combinant fénofibrate et SPIONs pour le traitement du glioblastome

Nanoemulsions containing fenofibrate and SPION for glioblastoma therapy

Unité de recherche / Research Unit

UMR 6030 CNRS-UNICAEN

Université de CAEN

Sujet de thèse / Thesis subject

En Français :

Pour favoriser l'efficacité du traitement du glioblastome (GBM), l'utilisation de thérapies combinées a émergé avec comme objectif de cibler à la fois les cellules tumorales et le microenvironnement, lui-même largement impliqué dans la croissance et la résistance aux traitements.

Le fénofibrate est un principe actif (PA) de la classe des fibrates qui pourrait être repositionné pour le traitement du GBM. En effet, le fénofibrate inhiberait significativement la prolifération cellulaire et serait capable d'induire l'apoptose des cellules de GBM. De plus, le fénofibrate serait capable d'inhiber HIF-1 et donc de limiter l'effet de l'hypoxie sur la chimiorésistance ce qui assoit son intérêt dans le GBM. La mise en œuvre de ce PA insoluble requiert une mise en forme galénique optimale et des travaux réalisés au CERMN ont permis de développer des nanoémulsions (NEs) de fénofibrate.

Une autre cible majeure du GBM et la composante inflammatoire et il a été montré récemment que le fer contenu dans les nanoparticules d'oxyde de fer (Superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs) induit un changement phénotypique des MΦ M2 protumoraux vers un phénotype de MΦ M1 anti-tumoraux.

Dans le projet, il s'agira de développer et de valider des NEs associant fénofibrate et SPIONs (NEs-FENO-SPIONs) pour le GBM.

La faisabilité de co-encapsulation sera évaluée en modulant la proportion, la taille et les propriétés de surface des SPIONs afin de favoriser d'une part i) la stabilisation des NEs de fénofibrate par effet Pickering et d'autre part, ii) l'efficacité cytotoxique in vitro en normoxie et en hypoxie et iii) le changement phénotypique in vitro des MΦ M2 vers un phénotype de MΦ M1 dans le traitement du GBM. L'innocuité des formulations sera vérifiée sur cellules saines cérébrales (neurones/astrocytes) par des études comparables. In fine, le bénéfice de cette thérapie combinée sera évalué in vivo, avec en particulier une caractérisation de ses effets sur la survie de modèles de GBM.

En Anglais:

To improve the therapeutic efficacy for glioblastoma (GBM), combination therapies has emerged with the aim of targeting both tumor cells and the microenvironment, itself being largely involved in growth and resistance to treatments.

Fenofibrate is an active ingredient (AI) of the fibrate class. This AI could be repositioned for the treatment of GBM. Indeed, fenofibrate significantly inhibits cell proliferation and would be able to induce apoptosis in GBM cells.

In addition, fenofibrate would be able to inhibit HIF-1a and reduce the expression of genes inducible by hypoxia and thus limit the effect of hypoxia on chemoresistance which establishes its interest in GBM. The use of this AP requires however optimal galenic shaping and recent work at CERMN has made it possible to develop fenofibrate nanoemulsions (NEs).

Another major target of GBM is the inflammatory component and recently it has been shown that the iron contained in iron oxide nanoparticles (Superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs) induces a phenotypic change from protumor MΦ M2 to an anti-tumor MΦ M1 phenotype.

The main objective of the project will be to develop and validate NEs associating fenofibrate and SPIONs (NEs-FENO-SPIONs).

The feasibility of co-encapsulation will be evaluated by modulating the proportion, size and surface

properties of SPIONs in order to promote on the one hand i) the kinetic stabilization of fenofibrate NEs by Pickering effect and on the other hand, ii) cytotoxic efficacy in vitro (in normoxic and hypoxic situations) and iii) phenotypic change in vitro from MΦ M2 to a MΦ M1 phenotype in the treatment of GBM. The safety of the formulations will be verified on healthy brain cells (neurons/astrocytes). Ultimately, the benefit of this combination therapy will be evaluated in vivo, with in particular a characterization of its effects on the survival of orthotopic models of GBM.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

En Français :

Le doctorant prendra en charge la réalisation des différentes tâches inhérentes à ce projet, sous la supervision des co-directeurs de thèse.

Le candidat devra donc avoir des connaissances en formulation et être en mesure d'appréhender différentes techniques de caractérisation physicochimiques inhérentes au développement de nanovecteurs.

Il sera à même de mener les expériences en biologie notamment les premières étapes du projet portant sur les cultures cellulaires et l'évaluation de la toxicité des nano-émulsions (NE) et l'effet sur la polarisation in vitro des macrophages. Des connaissances sur les modèles in vivo seraient un plus.

Le doctorant recruté pourra notamment être titulaire d'un master de nanomédecines ou d'un master de neurosciences avec une expérience en formulation.

En Anglais :

The doctoral student will perform the realization of the various tasks inherent to this project, under the supervision of the co-supervisors.

The candidate must therefore have knowledge in formulation and physico-chemical characterization of drug delivery nanosystems. He will also have to conduct the experiments in biology including the first stages of the project on cell cultures and the evaluation of the toxicity of nano-emulsions (NE) and the effect on the in vitro polarization of macrophages. Knowledge in in vivo models would be a plus.

The recruited doctoral student may in particular hold a master's degree in nanomedicines or a master's degree in neuroscience with experience in formulation

Contacts

Valable Samuel samuel.valable@cnrs.fr 02 31 47 01 08

Malzert-Fréon Aurélie aurelie.malzert-freon@unicaen.fr 02 31 56 68 19