

PROJET DE THESE

(English version below)

Intitulé du projet : Développement de nanoparticules thérapeutiques multimodales visant à mettre en synergie la radiothérapie associée à l'immunothérapie ciblée sur les macrophages associés aux tumeurs pour le traitement du glioblastome.

Acronyme : NanoImmunoRT

Unité de recherche : Unité ISTCT, UMR6030, Caen

Période d'exécution : automne 2024 – automne 2027

École doctorale de rattachement : Ecole doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement (Ed497 N BISE) (<https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>)

Responsables scientifiques : Samuel VALABLE (directeur de thèse) et Clément ANFRAY (co-encadrante de thèse)

Contacts : Les candidatures devront inclure un CV détaillé, au moins deux références (personnes susceptibles d'être contactées) et une lettre de motivation d'une page. Elles devront être adressées par mail à samuel.valable@cnrs.fr et clement.anfray@cnrs.fr avec pour objet du mail « candidature thèse NanoImmunoRT ».

La date limite pour l'envoi des candidatures est le 20 mai 2024.

Les personnes sélectionnées pour un entretien seront contactées fin mai 2024.

Contexte et Objectifs

Les tumeurs cérébrales de haut grade, principalement représentées par le glioblastome sont des tumeurs agressives et caractérisées par une résistance aux traitements conventionnels que sont la radiothérapie et la chimiothérapie. Ceci se traduit par une espérance de survie très courte.

L'absence d'oxygène dans le glioblastome ainsi que la présence de cellules immunosuppressives sont des éléments à l'origine de la faible réponse aux traitements. Nous avons initié un projet visant à aborder ces éléments d'une manière concomitante au moyen de nanoparticules à façon contenant du gadolinium pour augmenter les effets des rayons-X, du manganèse utilisé pour augmenter localement la concentration en oxygène ainsi que des immunothérapies dont l'objectif sera d'inhiber les macrophages immunosuppresseurs. Ces travaux s'assoient sur nos travaux antérieurs ayant démontré que ces nanoparticules injectées par voie systémique vont s'accumuler dans le glioblastome. En exploitant le potentiel des nanozéolithes, des nanocristaux poreux polyvalents, les agents thérapeutiques sélectionnés seront incorporés dans une nouvelle NanoParticule Thérapeutique Multimodale (MTNP), permettant de combiner les deux approches dans une structure unique.

Les objectifs spécifiques de ce projet de thèse sont :

1. Développer une nanoparticule thérapeutique multimodale combinant des radiosensibilisants, des éléments générateurs d'oxygène et des immunostimulants pour améliorer la RT dans les tumeurs tout en reprogrammant les macrophages associés aux tumeurs.
2. Sélectionner les meilleurs prototypes en évaluant leur biocompatibilité, leur immunomodulation et leur efficacité en utilisant des modèles *in vitro* 2D et 3D.
3. Confirmer un effet synergique *in vivo* dans un modèle de GBM préclinique murin et sur des échantillons dérivés de patients.

Conditions de travail, contraintes et risques

La personne recrutée réalisera sa thèse au sein de l'unité ISTCT « Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les cancers et tissus cérébraux » (www.istct.cyceron.fr) spécialisée dans le domaine de la neuro-oncologie et l'utilisation de l'imagerie multimodale biomédicale sous la supervision de Samuel Valable et Clément Anfray. L'unité de recherche mettra à disposition les moyens humains et matériels nécessaires à la réalisation de cette thèse. La personne recrutée aura également accès aux équipements de l'unité (laboratoires de biologie cellulaire et moléculaire, physiologie...), de la plateforme CYCERON (IRM 7T, irradiateurs), du CURB/ONCOModels et des plateformes de l'US PLATON pour mener à bien ce projet. La personne recrutée travaillera en étroite collaboration avec le Laboratoire Catalyse et Spectrochimie (CNRS, ENSICAEN), également situé à Caen, pour tout ce qui aura trait à la synthèse et la caractérisation des nanozéolithes.

Des horaires décalés et du travail le weekend seront ponctuellement nécessaires en fonction des contraintes expérimentales.

La personne recrutée devra être formée au cours de sa première année de thèse (si elle ne l'est pas encore) à l'expérimentation animale et obtenir les Diplômes d'Université correspondants.

Informations complémentaires

Le ou la candidat.e devra être titulaire d'un diplôme d'ingénieur et/ou d'un master en Biologie ou Oncologie/Neuro-oncologie. Nous recherchons un jeune chercheur ou une jeune chercheuse qui saura s'impliquer dans son projet, curieux, ayant une certaine autonomie et une forte motivation pour développer/acquérir des compétences en nanosciences, immunologie et radiobiologie dans le domaine de la neuro-oncologie. De plus, le ou la candidat.e devra être apte à travailler en équipe sur des projets pluridisciplinaires.

Des notions en nanomédecine, les macrophages associés aux tumeurs et/ou la radiothérapie seront fortement appréciées.

Sur le plan technique, le candidat devra avoir acquis une expérience dans la culture cellulaire, et les techniques classiques de biologie cellulaire et moléculaire (extraction acides nucléiques et protéines, RT-PCR quantitative, western blot, immunocytochimie ou histologie, cytométrie). Une expérience avec les approches de synthèse de nanoparticules sera fortement appréciée.

PhD PROJECT

Project title: Multimodal therapeutic nanoparticles to synergize radiotherapy and immunotherapy in Glioblastoma

Acronym: NanoImmunoRT

Research unit: ISTCT Unit, UMR6030, Caen

Period of execution: autumn 2024 - autumn 2027

Affiliating doctoral school: Ecole doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement (Ed497 N BISE) (<https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>)

Scientific supervisors: Samuel VALABLE (thesis supervisor) and Clément ANFRAY (thesis co-supervisor)

Contact details: Applications should include a detailed CV, at least two references (people likely to be contacted) and a one-page covering letter. Applications should be sent by email to samuel.valable@cnr.fr and clement.anfray@cyceron.fr with the subject "NanoImmunoRT thesis application".

The deadline for applications is 20 May 2024.

Those selected for an interview will be contacted at the end of May 2024.

Background and objectives

High-grade brain tumors, mainly represented by glioblastoma, are aggressive tumors characterized by resistance to conventional treatments such as radiotherapy and chemotherapy. This results in a very short survival expectancy.

The absence of oxygen in glioblastoma as well as the presence of immunosuppressive cells are key elements responsible for the poor response to treatments. We have initiated a project aiming to address these issues in a concomitant manner using custom nanoparticles containing gadolinium to increase the effects of X-rays, manganese used to locally increase the oxygen concentration as well as immunotherapies targeting the immunosuppressive macrophages. This work builds on our previous work having demonstrated that these systemically injected nanoparticles will accumulate in glioblastoma. By exploiting the potential of nanozeolites, which are versatile porous nanocrystals, the selected therapeutic agents will be incorporated into a new Multimodal Therapeutic NanoParticle (MTNP), allowing the two approaches to be combined in a single structure.

The specific objectives of this thesis project are:

1. To develop a versatile nanoparticle combining radiosensitizers, oxygen-generating elements and immunostimulants to improve RT in tumors while reprogramming tumor-associated macrophages (TAMs).
2. To select the best prototypes by evaluating their biocompatibility, immunomodulation and effectiveness using 2D and 3D *in vitro* models.
3. To confirm an *in vivo* synergistic effect in a murine preclinical GBM model and in patient-derived samples.

Working conditions, constraints and risks

The person recruited will carry out his/her thesis within the ISTCT "Imaging and therapeutic strategies for cancers and cerebral tissues" unit (www.istct.cyceron.fr), which specialises in neuro-oncology and the use of biomedical multimodal imaging, under the supervision of Samuel Valable and Clément Anfray. The research unit will provide the human and material resources needed to complete this thesis. The person recruited will also have access to the unit's equipment (laboratories of cellular and molecular biology, physiology, etc.), the CYCERON platform (7T MRI, irradiators), the CURB/ONCOModels and the US PLATON platforms to carry out this project. The candidate will work in close interaction with the Laboratory of Catalysis and Spectrochemistry (CNRS, ENSICAEN), located in Caen, for the synthesis and characterization of nanozeolites.

Shifts and weekend work will be necessary from time to time, depending on experimental constraints.

The person recruited must have received training in animal experimentation during the first year of their thesis (if they have not already done so) and obtained the corresponding University Diplomas.

Additional information

The candidate should have an engineering degree and/or a Masters in Biology or Oncology/Neuro-oncology. We are looking for a young researcher who is committed to the project, curious, independent and highly

motivated to develop/acquire skills in nanomedicine, immunology and radiobiology in the field of neuro-oncology. In addition, the candidate should be able to work as part of a team on multidisciplinary projects. Knowledge in nanomedicine, TAM biology and/or radiotherapy would be highly appreciated. From a technical point of view, the candidate should have experience of cell culture and the classic techniques of cellular and molecular biology (nucleic acid and protein extraction, quantitative RT-PCR, western blot, immunocytochemistry or histology, cytometry). Experience with nanoparticles synthesis techniques would be highly appreciated.