

Sujet : Recherche d'une approche combinatoire ciblant deux systèmes peptidergiques chémo-attractants et angiogéniques dans le traitement du glioblastome

Acronyme : DuoGlioTarget

Direction de thèse : GANDOLFO Pierrick

Unité de recherche : CBG

Etablissement : Université Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Etablissement

Contact : pierrick.gandolfo@univ-rouen.fr

En 2019, l'Agence Santé Publique France a publié une cartographie régionale de l'incidence et de la mortalité de 24 cancers en France. L'étude met en évidence une situation défavorable de la population de Normandie, avec en particulier une incidence élevée pour les cancers de mauvais pronostic, dont les tumeurs cérébrales. Parmi elles, les glioblastomes (GB) représentent les tumeurs primitives les plus fréquentes et les plus agressives dans le cerveau. Ils se caractérisent notamment par des zones nécroso-hypoxiques (provoquant une perte de neurones) et une prolifération endothélio-capillaire élevée (favorisant la croissance tumorale). À ce jour, la prise en charge d'un patient atteint d'un GB consiste en la résection maximale de la tumeur, associée à une radiothérapie conventionnelle et une chimiothérapie. En dépit du traitement, le pronostic reste malheureusement très sombre avec une médiane de survie de 15-17 mois seulement et un taux de survie, deux ans après la prise en charge, qui se limite à 30%. S'inscrivant dans le prolongement de travaux menés au sein de notre équipe, l'objectif de ce projet de thèse est d'utiliser une stratégie combinatoire ciblant deux systèmes de peptides vaso-actifs et angiogéniques, l'angiotensine II (AngII) et son récepteur AT1 et l'urotensine II (UII) et son récepteur UT. Ces systèmes peptidergiques présentent la particularité *i*) de posséder aussi des propriétés angiogéniques (favorisant la vascularisation), promitogènes (favorisant la prolifération) et chémo-attractantes (favorisant la migration des cellules tumorales) et *ii*) d'exercer des activités synergiques sur certains processus cellulaires impliqués dans la croissance tumorale.

En pratique, nous utiliserons des modèles de complexité croissante en privilégiant des approches alternatives pour tester (*in vitro* et *ex vivo*) une série de composés d'intérêt thérapeutique potentiel avant d'éprouver les meilleurs d'entre eux sur des modèles *in vivo*. Dans un premier temps, nous étudierons l'impact de différents analogues de l'AngII et de l'UII sur plusieurs activités (prolifération, adhésion, migration) de cellules humaines dérivées de GB ou de cellules endothéliales (constituant les capillaires sanguins). Parmi ces analogues figureront des ligands biaisés (qui après fixation sur un récepteur n'engagent qu'une partie des voies de signalisation intracellulaires sollicitées dans des processus comme la prolifération ou la migration) et des ligands bivalents (capables de lier à la fois AT1 et UT). Des modèles de co-cultures (2D et 3D), se rapprochant des conditions intratumorales, seront également utilisés. Au travers de ces tests *in vitro*, nous rechercherons aussi l'existence de biais de signalisation entre AT1 et UT, susceptibles de modifier des activités cellulaires clés de la tumorigenèse, que ces récepteurs relayent classiquement individuellement. Dans un deuxième temps, nous mettrons à profit un modèle *ex vivo*, plus complexe dans son organisation pluricellulaire, et regroupant des caractéristiques des GB avec une mosaïque architecturale cellulaire et des conditions partiellement hypoxiques. Il s'agit plus précisément de tranches organotypiques de cerveau de Souris dans lesquelles auront été implantées des cellules humaines de GB. Ce modèle permettra de tester les ligands retenus dans les expériences *in vitro* sur leur potentiel thérapeutique dans le traitement des GB. Dans un dernier temps, les composés les plus prometteurs seront administrés chez des souris porteuses de xénogreffes orthotopiques (tumeurs de type GB induites dans le tissu cérébral) pour mesurer leur capacité à inhiber la croissance tumorale.

En conclusion, et grâce à différents plateaux techniques disponibles à Rouen (en particulier la plateforme PRIMACEN de l'UMRS HeRacLeS) et de collaborations nationales ou internationales, ce projet de recherche pourrait, grâce à une approche combinatoire innovante, permettre de tester et développer de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique dans le traitement des GB.

In 2019, the French Public Health Agency published a regional map of the incidence and mortality of 24 cancers in France. The study highlights an unfavorable situation of the population of Normandy, with in particular a high occurrence of cancers with a poor prognosis, including brain tumors. Among them, glioblastomas (GB) represent the most frequent and aggressive primary tumors in the brain. They are characterized by necroso-hypoxic areas (causing loss of neurons) and high endothelial-capillary proliferation (promoting tumor growth). To date, the therapy for of a patient with GB consists of maximal resection of the tumor, associated with conventional radio- and chemotherapy. Despite treatment, the prognosis unfortunately remains very poor with a median survival of only 15-17 months and a survival rate, two years after treatment, which is limited to 30%.

The aim of this PhD project is to use a combinatorial strategy targeting two vasoactive and angiogenic peptide systems angiotensin (AngII) and its AT1 receptor and urotensin II (UII) and its UT receptor, which present the particularity *i*) of also exhibiting angiogenic (promoting vascularization), promitogenic (promoting proliferation) and chemoattractant (promoting tumoral cell migration) properties and *ii*) of exerting synergistic activities on various cellular processes involved in tumor growth.

To carry out this project, we will use different models of increasing complexity, favoring alternative approaches to test (*in vitro* and *ex vivo*) a series of compounds of potential therapeutic interest before testing the most promising of them on *in vivo* models. First, we will study the impact of different analogues of AngII and UII on several activities (proliferation, adhesion, migration) of human cells derived from GB or endothelial cells (constituting blood capillaries). Among these analogues will be biased ligands (which after binding to a receptor only engage part of the intracellular signaling pathways used in processes, such as proliferation or migration) and bivalent ligands (able to bind both AT1 and UT). Co-culture models (2D and 3D), approximating intratumoral conditions, will also be used. Through these *in vitro* tests, we will also investigate the existence of signaling biases between AT1 and UT, likely to modify key cellular activities in tumorigenesis, which these receptors classically relay individually. Secondly, we will take advantage of an *ex vivo* model, more complex in its multicellular organization, and bringing together characteristics of GB with a cellular architectural mosaic and partially hypoxic conditions. More precisely, we'll use organotypic slices of mouse brain in which human GB cells have been implanted. This model will make it possible to test the ligands retained in *in vitro* experiments on their therapeutic potential in the treatment of GB. Finally, the most promising compounds will be administered in mice bearing orthotopic xenografts (GB-type tumors induced in brain tissue) to measure their ability to inhibit tumor growth.

In conclusion, and thanks to different platforms available in Rouen (in particular the PRIMACEN imaging platform of the UMRS HeRacLeS) and national or international collaborations, this research project could, with an innovative combinatorial approach, make it possible to test and develop new therapeutic compounds in the treatment of GB.