



FICHE PROJET EUROPEEN			
ACRONYME : NEURONCOCHIMIE			
NOM COMPLET DU PROJET	NeurOncoChimie – Formulation innovante pour le diagnostic et la thérapie ciblée de tumeurs cérébrales de mauvais pronostic Accès à de nouveaux outils théranostiques.		
NUMERO DE CONVENTION	21 ^E 02060		
DATE DE DEBUT	01/05/2021		
DATE DE FIN	30/04/2024		
COORDINATEURS	RENARD Pierre-Yves		
• Etablissement(s)	• Laboratoire(s)	• Responsable(s)	• Partenaire(s)
URN	COBRA	GOUHIER Géraldine	
URN	NORDIC		
URN	PBS		
CONTACT	pierre-yves.renard@univ-rouen.fr		
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			
DESCRIPTION DU PROJET			
RESUME	<p>Nous focalisons nos efforts sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques en associant des compétences transdisciplinaires du territoire Normand. Nous accéderons ainsi à une compétence unique en OncoChimie dans le domaine du diagnostic et de la thérapie ciblée et vectorisée pour traiter le glyolastome, particulièrement agressif. Cette structuration est indispensable pour déposer un projet H2020 sur la thématique émergente du théranostic des tumeurs cérébrales.</p> <p>Le protocole actuel standard de traitement des GBM consiste en l'exérèse complète de la masse tumorale par chirurgie associée à un traitement combiné de radiothérapie et chimiothérapie (protocole de Stupp). Cependant, plus de 95% des gliomes récidivent en marge de la cavité de résection, zone dans laquelle on retrouve des cellules tumorales invasives agissant comme un réservoir de tumeur. Cette invasivité associée à la radio et/ou chimiorésistance intrinsèque ou acquise des cellules de gliome ainsi que la présence d'une barrière hémato-encéphalique (BHE) limitent l'acheminement des agents antinéoplasiques et justifient le développement de nouvelles stratégies. Ainsi, nous proposons des innovations thérapeutiques basées sur la chimie et les biomatériaux qui seront testées sur le GBM par des approches in vitro, in vivo et dont la pénétration et l'efficacité seront vérifiées par des analyses de masse et études Immunohistochimie/iDISCO ex vivo, par imagerie IRM in vivo ainsi que par la mesure de la survie des animaux. Après validation de ces approches intelligentes, nous pourrons ainsi accéder à de nouveaux agents théranostiques. Ce projet qui repose sur des données déjà obtenues, s'inscrit parfaitement dans le nouveau plan cancer 2020 qui porte sur trois actions : 1) améliorer la prévention ; 2) lutter contre les séquelles et améliorer la qualité de vie ; 3) s'attaquer aux cancers de mauvais pronostics tels que le cancer du pancréas, certaines leucémies ou tumeurs du système nerveux central y compris pédiatriques. Nous focaliserons nos travaux sur ce dernier item afin de trouver des traitements pour ces cancers des moyens de les</p>		

	<p>détecter précocement et à terme de mieux les prendre en charge. L'ensemble de cette stratégie multidisciplinaire permettra de proposer de nouveaux axes de traitement des cancers du cerveau avec une évaluation de la plasticité cérébrale en préclinique, de réduire les effets secondaires associés en maîtrisant la libération de l'agent actif et tout en augmentant sa durée d'action pour optimiser son efficacité. Les propositions dans le domaine de la chimie sont basées sur des expériences en synthèse et analyse reconnues et maîtrisées et l'expertise dans les études in vitro des lignées de GBM et les modèles précliniques de GBM est solide en Normandie. La mise en commun unique dans ce domaine et ces savoir-faire rendent l'objectif atteignable et les applications futures possibles. En effet, la flexibilité de ce concept permettra d'étendre cette stratégie aux divers cancers du cerveau, y compris dans le domaine des tumeurs cérébrales pédiatriques.</p>
OBJECTIFS	<p>L'objectif principal de ce projet de recherche est de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement des tumeurs cérébrales de type glioblastome (GBM), des cancers de très mauvais pronostic pour lesquels aucune thérapie efficace n'est disponible. Les objectifs à court terme sont de développer des outils moléculaires de vectorisation et des biomatériaux permettant de proposer de nouvelles stratégies de traitements pour les patients atteints d'une tumeur cérébrale agressive de type GBM. L'association de différentes briques chimique, moléculaire et biologique permettra d'innover et de créer des molécules thérapeutiques mais aussi de mieux contrôler la réponse au traitement. Chez les patients atteints de GBM, la survie globale est de 1 à 2 ans dans le cas d'une exérèse complète de la tumeur, une stratégie chirurgicale de traitement qui est proposée dès que cela est possible. Notre première stratégie porte un traitement par injection intraveineuse de nouvelles sondes théranostiques intelligentes permettant de traverser la barrière hématoencéphalique (BHE), libérer de manière contrôlée une chimiothérapie limitant les effets secondaires et visualiser l'évolution du traitement in vivo (Stratégie A, Figure 1). Afin de compléter ce traitement innovant et de contrecarrer le problème de l'invasion des cellules tumorales dans le parenchyme cérébral, un second traitement est proposé après une exérèse complète ou partielle de la tumeur. Ainsi, la cavité de résection chirurgicale sera utilisée pour introduire un hydrogel biocompatible innovant contenant une chimiokine attractante et qui pourrait être enrichie en thérapeutiques locales (Stratégie B, Figure 1). Les outils moléculaires (imagerie et thérapie) développés dans ce projet ont l'avantage de pouvoir être utilisés dans les deux stratégies, cette complémentarité et cette flexibilité augmentent les chances de succès d'un point de vue méthodologique et donc, à terme, de guérison pour le patient.</p>
IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE	<p>Selon l'Institut national de recherche contre le cancer, environ 5 000 nouveaux cas de tumeurs du cerveau chaque année en France d'une grande variété (cerveau, tronc cérébral, cervelet, moelle épinière) sont diagnostiqués. Devant des symptômes évocateurs, le praticien peut avoir recours à l'imagerie cérébrale pour dépister une éventuelle tumeur. L'examen de choix est aujourd'hui l'imagerie par résonance magnétique (IRM), une technique qui permet de visualiser avec une grande précision les organes et tissus mous dans différents plans de l'espace ou en trois dimensions. Les clichés réalisés permettent de visualiser le volume du cancer, sa localisation mais également ses contours : des informations essentielles pour déterminer si la tumeur est bien délimitée ou si elle n'envahit pas des zones adjacentes, si elle comporte de nombreux vaisseaux sanguins ou encore si elle contient des cellules mortes prématurément (tous trois sont des signes d'agressivité). Cet examen d'imagerie est complété d'un prélèvement de la tumeur (biopsie tumorale) réalisée pendant le traitement chirurgical en vue de l'analyser par microscopie et par des tests</p>

	<p>moléculaires. Ainsi, les caractéristiques spécifiques de la tumeur permettent d'orienter le traitement à mettre en place, et ainsi de maximiser ses chances de réussite. L'un des piliers du traitement des tumeurs cérébrales est donc le recours, lorsque cela est possible, à la chirurgie. L'idée est, bien sûr, de réaliser une ablation des cellules cancéreuses. La chirurgie des cancers du cerveau se heurte toutefois à une limite. En effet, contrairement aux tumeurs situées ailleurs dans l'organisme, le chirurgien ne peut se permettre de retirer du tissu sain qui entoure la tumeur pour éviter d'éventuelles récurrences, sous peine de séquelles neurologiques irréversibles.</p> <p>Cette technologie permet d'opérer avec une précision de 2 à 3 mm, ce qui en fait l'outil chirurgical le plus précis actuellement. A côté de la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont également des traitements utilisés lors de la prise en charge des tumeurs cérébrales. Leur efficacité peut être limitée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, il s'avère que certains types de cellules tumorales cérébrales sont insensibles à la radiothérapie. La présence de la barrière hématoencéphalique restreint l'arsenal thérapeutique disponible contre ces tumeurs. En effet, cette barrière protège le cerveau, elle correspond à un véritable « filtre » présent dans la paroi des vaisseaux sanguins du cerveau, qui empêche le passage de certaines molécules, de cellules et d'agents pathogènes jusqu'aux neurones. Actuellement, le traitement des glioblastomes n'est pas assez efficace. Il prolonge la vie des patients de quelques semaines et ne permet pas d'éradiquer la maladie même après ablation de la tumeur.</p> <p>Il est donc indispensable d'améliorer ce diagnostic et de permettre au patient d'espérer un temps de vie plus long. Nous proposons ici deux solutions innovantes qui cumulent deux traitements : 1) une chimiothérapie (thérapie) associée à une imagerie IRM (diagnostic) donnant accès à un nouvel outil théranostique pour réduire les effets secondaires et visualiser l'efficacité du traitement ; 2) l'ablation physique de la tumeur et un remplissage de la cavité par un gel formulé de telle sorte que 1) les tumeurs résiduelles de la périphérie soient attirées par un chimio attracteur (urotensine, U111i), puis traité par chimiothérapie (TMZ, irinotécan), l'ensemble de ces actions pouvant être suivies par imagerie IRM ou optique. Le transfert de cette thérapie à l'extérieur de la cavité pour éviter ainsi la résistance des traitements actuels et une re-fonctionnalisation est envisagée. Les résultats obtenus grâce au RIN tremplin 2020 permettront de lever un verrou technologique ambitieux.</p>
RESULTATS	
MODALITES DE FINANCEMENT	BUDGET TOTAL : 452 160 €
Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER	271 296 €
Niveau de soutien Région	180 864 €
Nombres de personnes travaillant sur le projet	8 post-doctorants et ingénieurs d'étude
L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional	