



ECOLE DOCTORALE SSBCV



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : [ALLARD-VANNIER Emilie](#)

Unité : [EA6295 Nanomédicaments et Nanosondes](#)

Equipe (*si unité multi-équipes*):

Filière de rattachement : E

Email de l'encadrant : emilie.allard@univ-tours.fr

Co-encadrant éventuel : HERVE-AUBERT Katel

2. Titre de la thèse :

[Nanomédecine ciblée pour lever la chimiorésistance des cancers du sein triple négatif](#)

3. Résumé :

Les cancers du sein triple négatifs (CSTN), représentant 15 à 20% des cancers mammaires, sont définis par une très faible expression des récepteurs hormono-dépendants aux œstrogènes (ER) et à la progestérone (PR) et une très faible amplification du récepteur HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Ils représentent le sous-type de cancer du sein le plus agressif avec un pronostic sombre, principalement lié à l'existence de clones chimiorésistants dotés de propriétés métastatiques accrues (Carey *et al.*, Clin. Cancer Res 2007). Ce triste constat exige le besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques et/ou de nouvelles cibles moléculaires pour les femmes atteintes de CSTN résistantes aux chimiothérapies classiques. En l'absence de récepteurs ubiquitaires, 60% des CSTN surexpriment le récepteur à l'EGFR (epidermal growth factor receptor ou HER1) et apparaît donc comme une piste de ciblage d'intérêt (Gluz *et al.*, Ann oncol, 2009). Parmi les thérapies ciblées, on retrouve les nanomédecines (NM) pouvant être fonctionnalisées par des ligands (peptide, anticorps...) permettant un adressage spécifique aux cellules tumorales. Outre la possibilité de pouvoir véhiculer des molécules actives, certaines NM ciblées possèdent des fonctionnalités d'agents d'imagerie ; on parle alors de nanomédecine théranostique.

Ce projet de thèse vise à réaliser une étude pré-clinique de l'aptitude des NM ciblées à lever la résistance des cellules de CSTN aux chimiothérapies classiques (à base de doxorubicine et/ou de paclitaxel). La plateforme de ces NM, développée récemment par notre laboratoire, sera composée d'un cœur de nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (SPIONs) marqué par un fluorophore proche infrarouge (fluoPIR, de la famille des cyanines ou autres) et recouverts de polyéthylène glycol (PEG₅₀₀₀) lui conférant une demi-vie plasmatique prolongée (Allard-Vannier *et al.*, EJPB, 2012). La plateforme sera fonctionnalisée par des fragments d'anticorps anti-EGFR, permettant ainsi une accumulation de façon ciblée dans les cellules de CSTN (collaboration avec Dr. N. Aubrey, équipe

BioMAP, INRA 1282, Tours). L'intérêt diagnostique de cette plateforme consiste en la combinaison d'agents d'imagerie IRM (SPIONs) et de fluorescence PIR. Pour devenir une NM à action antitumorale, la plateforme sera chargée de petits ARN interférents ou siRNAs (Kim *et al.*, Nat. Rev. Genet, 2007) à l'aide des protocoles développés dans l'unité (David *et al.*, IJP 2015, Bruniaux *et al.*, IJP, 2017). Les siRNAs utilisés dans ce projet seront ceux inhibant la synthèse de la protéine anti-apoptotique BCL-xL (de la famille BCL-2) qui a récemment été identifiée comme impliquée dans la résistance des CSTN (Pécot *et al.*, Cell Reports, 2016).

Les objectifs du projet de thèse sont multiples et s'intègrent dans la recherche interdisciplinaire de notre unité. **1/ objectif technologique** : développer une nouvelle nanomédecine théranostique immunociblée et douée de propriétés pro-apoptotiques **2/ objectif fondamental** : comprendre et étudier les interactions de cette NM avec les cellules de CSTN, à savoir la spécificité du ciblage de ces cellules, l'inhibition des protéines BCL-xL et la chimiosensibilisation de ces cellules. **3/objectif « appliqué »** : évaluer ces NM sur des modèles précliniques de xénogreffes orthotopiques induites chez la souris (cellules MDA-MB231). Le suivi de l'accumulation tumorale des NM sera possible par un suivi à l'aide de différentes techniques d'imagerie (collaboration avec Dr S. Mème, équipe IRM, CBM Orléans et Pr T. Montier, équipe transfert de gènes et thérapie génique, INSERM 1078, Brest). Dans l'optique de potentialiser l'accumulation des nanomédicines dans la masse tumorale, l'effet de la sonoporation sur l'augmentation de l'extravasation et de la pénétration tumorale sera particulièrement étudiée (collaboration avec Dr. A. Bouakaz, équipe US, Inserm U930, Tours).

4. Résumé en anglais :

Title: Targeted nanomedicines to overcome the chemoresistance of triple negative breast cancers

Triple negative breast cancer (TNBC), which represent 15 to 20% of breast cancers, is defined by a very low expression of hormone-dependent estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors and a very weak amplification of the HER2 receptor (human epidermal growth factor receptor 2). They represent the most aggressive subtype of breast cancer with a poor prognosis, mainly related to the existence of chemoresistant clones with increased metastatic properties (Carey *et al.*, Clin Cancer Res 2007). This sad reflection requires the need for new therapeutic strategies and/or new molecular targets for women with TNBC resistant to conventional chemotherapy. In the absence of ubiquitous receptors, 60% of the TNBC overexpress the EGFR (epidermal growth factor receptor or HER1) receptor and thus appear to be a targeting track of interest (Gluz *et al.*, Ann oncol, 2009). Among targeted therapies, there are nanomedicines (NM) that can be functionalized by ligands (peptide, antibody ...) allowing specific targeting of tumor cells. In addition to the possibility of being able to encapsulate active molecules, several targeted NMs have imaging agent functionalities; this is called theranostic nanomedicine.

This PhD project aims to perform a preclinical study of the ability of NMs targeted to raise the resistance of CSTN cells to conventional chemotherapy (based on doxorubicin and / or paclitaxel). The NM platform, developed recently by our laboratory, will be composed of a core of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) labeled with a near-infrared fluorophore (fluopIR, of the cyanine or other family) and covered with polyethylene glycol (PEG₅₀₀₀) conferring a prolonged plasma half-life (Allard-Vannier *et al.*, EJPB, 2012). The

platform will be functionalized with anti-EGFR antibodies fragments, allowing a targeted accumulation in TNBC cells (collaboration with Dr. N. Aubrey, BioMAP Team, INRA 1282, Tours). The diagnostic value of this platform consists of the combination of MRI imaging agents (SPIONs) and PIR fluorescence. To become an antitumor NM, the platform will be loaded with small interfering RNAs ((siRNAs), Kim et al., Nat Rev. Genet, 2007) using the protocols developed by our group (David et al. al., IJP 2015, Bruniaux et al., IJP, 2017). The siRNAs used in this project will be those that inhibit the synthesis of the BCL-xL anti-apoptotic protein (of the BCL-2 family) that has recently been identified as implicated in the resistance of TNBC (Pécot et al., Cell Reports, 2016).

The objectives of the PhD project are multiple and fit into the interdisciplinary research of our unit. **1 / Technological objective**: to develop a new immunotargeted theranostic nanomedicine endowed with pro-apoptotic properties, **2 / Fundamental objective**: to understand and study the interactions of this NM with the TNBC cells, namely the specificity of the cell targeting, the inhibition of BCL-xL proteins and chemosensitization of these cells. **3 / 'applied' objective**: to evaluate these NMs on preclinical models of orthotopic xenografts in mice (MDA-MB231 cells). Monitoring tumor accumulation of NM will be possible by using different imaging techniques (collaboration with Dr S. Mème, IRM team, UPR-4301 CBM Orléans and Pr T. Montier, INSERM 1078, Brest). In order to potentiate the accumulation of nanomedicines in the tumor mass, the effect of sonoporation on the increase of extravasation and tumor penetration will be particularly studied (collaboration with Dr. A. Bouakaz, US Team, Inserm U930, Tours).