



Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau - Université de Tours

Délivrance de molécules thérapeutiques par sonoporation dans un modèle de métastases hépatiques de cancer colorectal

Contexte - Les agents de contraste ultrasonore, constitués de microbulles de gaz, sont utilisés en diagnostic lors des échographies de contraste. Ces dernières années, de nouvelles méthodes prometteuses pour la délivrance locale de médicaments anticancéreux basées sur l'utilisation de ces microbulles ont été proposées. Cette possibilité, en combinaison avec les ultrasons (*i.e.*, sonoporation), fournit des alternatives sans précédent pour obtenir une action thérapeutique efficace et non-invasive. Le terme de sonoporation dénote un processus par lequel l'activation des microbulles par ultrasons à proximité de la barrière hémato-tumorale augmente transitoirement sa perméabilité et permet ainsi l'extravasation et la pénétration de molécules thérapeutiques dans les tissus tumoraux sans effets délétères. Grâce à cette extravasation augmentée, la biodisponibilité de ces molécules dans la tumeur se trouve amplifiée, élément majeur pour une meilleure efficacité thérapeutique. L'efficacité de la délivrance de médicaments par sonoporation repose sur la conception et l'optimisation d'une sonde ultrasonore, de microbulles, de séquences ultrasonores et d'un schéma thérapeutique.

Problématique - Aujourd'hui, la majorité des protocoles de délivrance de molécules thérapeutiques par sonoporation est optimisée et validée sur des modèles murins de cancers sous-cutanés qui ne reflète pas la réalité clinique. Par conséquent, ces protocoles ne sont pas adaptés à des modèles orthotopiques et métastatiques de cancer.

Objectifs – Dans ce contexte, nous avons développé un modèle murin de métastases hépatiques de cancer colorectal par une approche chirurgicale. Dans le cadre de ce projet de thèse, nous proposons donc de valider de sondes ultrasonores thérapeutiques et de schémas thérapeutiques pour le traitement de ces métastases.

Méthodologie – Pour atteindre ces objectifs, nous optimiserons le protocole d'induction de métastases hépatiques de cancer colorectal par une approche chirurgicale. Des approches d'imagerie (imagerie de contraste ultrasonore, imagerie photoacoustique, CT-scan, PET/CT) nous permettront de caractériser la croissance de métastases hépatiques, leur perfusion et leur oxygénation. Une analyse histopathologique des tissus complètera cette caractérisation. Ce modèle sera ensuite exploité pour concevoir et valider des sondes ultrasonores thérapeutiques et des schémas de délivrance de molécules thérapeutiques (une molécule chimiothérapeutique et un gène thérapeutique) par sonoporation.

Référence - Escoffre JM *et al.*, (2020) *Ultrason. Sonochem.*, 64 :104998 ; Espitalier F *et al.*, (2020) *Front. Pharmacol.*, 10 :1562 ; Bressand D *et al.*, (2019) *Mol. Pharm.*, 16 :3814-3822 ; Escoffre JM *et al.*, (2013) *Mol. Pharm.*, 10 :2667-75.

Profil du candidat recherché :

- Compétences obligatoires:
 - Compétences scientifiques et techniques en Biologie cellulaire, Physiologie animale et cancérologie ;
 - Maîtrise des outils de statistiques (R, Prism) ;
 - Capacité de synthèse et de rédaction ;
 - Maîtrise de l'anglais (parlé et écrit) ;
 - Participation à la vie collective de l'équipe et du laboratoire (Séminaires, Méridiennes), et aux manifestations grand public (Fête de la Science, Semaine du Cerveau).



Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau - Université de Tours

- Compétences facultatives :
 - Connaissances en acoustique ;
 - Formation : Expérimentation animale – Niveau Concepteur.

Financement - Bourse de thèse du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

Dossier de candidature sur ADUM (date limite : 21/03/2021)

- Curriculum Vitae ;
- Relevé de notes de L3, M1 et de M2 ;
- Lettre de motivation.

Dr. Sophie Serrière
Tél : 02 47 36 63 43
sophie.serrière@univ-tours.fr

Dr. Jean-Michel Escoffre
Tél : 02 47 36 61 91
jean-michel.escoffre@univ-tours.fr