

UNIVERSITE D'ANGERS

Laboratoire MINT

Intitulé du poste :

Chercheur contractuel junior
Contrat post-doctoral de droit public

Catégorie : A

Présentation de l'Université d'Angers

Au cœur d'une région reconnue pour sa qualité de vie, l'Université d'Angers, 3^e employeur du territoire, offre un environnement propice à l'épanouissement de ses personnels et étudiants. Membre de la COMUE Angers-Le Mans, l'UA est une université pluridisciplinaire avec un secteur santé, accueillant plus de 26000 étudiants répartis sur 3 campus angevins (Belle-Beille, Saint-Serge et Santé) et 2 campus délocalisés (à Cholet et Saumur). Elle comprend 8 composantes (4 facultés, 1 UFR, 1 école d'ingénieurs interne et 2 instituts) et 26 unités de recherche et 5 structures fédératives de recherche.

Permettre à ses diplômés de s'épanouir et de trouver un emploi à l'issue de leurs études est une priorité. L'UA ambitionne d'offrir à chacun un accompagnement personnalisé et peut s'enorgueillir du meilleur taux de réussite en licence en France et d'un taux d'insertion de l'ordre de 90%.

Grâce aux nombreux projets innovants qu'elle porte et à son ouverture sur le monde, l'UA permet à chacun d'évoluer dans un environnement stimulant. Son budget annuel est de 156 M€ (dont 123 M€ de masse salariale).

L'UA compte 1167 enseignants et enseignants-chercheurs, 917 personnels administratifs et techniques et près de 2000 vacataires et recherche des acteurs impliqués et audacieux. Vous vous reconnaissez dans les valeurs d'innovation, de citoyenneté, de partage et d'accompagnement ? Rejoignez-nous !

Caractéristiques du contrat :

Date d'affectation sur le poste souhaitée : 01/11/2025

Durée du contrat : 12 mois

Quotité de travail : 100%

Rémunération brute mensuelle : 2700€

Lieu d'affectation et localisation géographique si différente : Laboratoire MINT, Université d'Angers

Nom du projet de recherche :

Synergy of Inhibitors for IntraNasal Therapy of Glioblastoma (SITING)

Description du projet de recherche dans lesquels s'inscrivent les activités de recherche confiées à l'agent :

Le glioblastome est la tumeur primitive du système nerveux central la plus agressive (Miller et al. 2021). Les traitements existants sont invasifs et d'efficacité limitée puisque la survie moyenne est d'environ 15 mois après le diagnostic. La barrière hémato-encéphalique (BHE) empêche la plupart des médicaments d'entrer dans le cerveau, ce qui limite leur concentration et leur activité intracérébrale (Arvanitis, Ferraro et Jain 2020). En présence d'une tumeur, la perméabilité de la BHE peut être augmentée, mais les transporteurs d'efflux, principalement les glycoprotéines-P (P-gp) peuvent être surexprimés ce qui réduit l'accès cérébral aux molécules thérapeutiques (Arvanitis, Ferraro et Jain 2020). Même lorsque le traitement de première ligne est efficace, les rechutes sont constantes et associées à la présence de cellules souches de glioblastome (CSG) dans la tumeur. Celles-ci résistent aux thérapies conventionnelles et régénèrent la tumeur (Biserova et al. 2021). Il semble essentiel de développer des thérapies efficaces sur les CSG ainsi que de nouvelles stratégies d'administration pour contourner la BHE. Dans notre

laboratoire, des modèles 3D de CSG différenciés (dCSG) *in vitro* ont été développés et caractérisés pour valider leur utilisation dans les études pharmacologiques (Doualle et al. 2023). La caractérisation des modèles a souligné des cibles thérapeutiques potentielles telles que la voie de MIF. Une expression élevée de MIF a été observée ainsi qu'une augmentation induite par la différenciation de ses récepteurs (CXCR4, CD74, CD44). Malgré la résistance à diverses thérapies cytotoxiques conventionnelles des dCSG, l'inhibition de MIF par le 4-IPP réduit de manière complète leur viabilité (article en préparation). Afin de réduire les doses de traitement tout en étant plus efficace et spécifique, l'effet d'associations médicamenteuses a été évalué. La synergie a été évaluée à l'aide de la méthode ZIP (potentiel d'interaction zéro) sur Synergy Finder 3. La cyclosporine A (CsA), un inhibiteur de la calcineurine et de P-gp, en combinaison à l'inhibiteur de MIF ont diminué la viabilité des dCSG de manière synergique, avec des scores élevés de synergie ZIP (>30) (article en cours). En plus du synergisme, l'inhibition par CsA de l'efflux des P-gp aiderait à maintenir la concentration intracérébrale de 4-IPP ou d'autres médicaments. Étant donné que le CsA est déjà approuvé cliniquement pour d'autres applications, un tel repositionnement des médicaments faciliterait le développement du traitement. Cependant, au vu de l'affinité de CsA pour les P-gp, sa perméabilité à la BHE est faible et le passage du 4-IPP n'a pas encore été étudié.

La voie intranasale est une méthode efficace et non invasive pour atteindre le cerveau en contournant la BHE (Koo, Lim et Oh 2024). Pour protéger les médicaments et faciliter le franchissement de l'épithélium nasal, des stratégies de vectorisation nanoparticulaire de la CsA et du 4-IPP sont envisagées. Des travaux préliminaires d'encapsulation dans des nanocapsules lipidiques (CsA-LNC) ont été menés par un procédé sans solvant à la température d'inversion de phase (Heurtault et al., 2002). Les formulations stables (>2 mois) ont permis une efficacité d'encapsulation >98 %. Afin d'améliorer les propriétés mucoadhésives des LNC, le chitosan a été ajouté à la surface. Les études *in vitro* préliminaires sur des cellules de glioblastome adhérentes ont montré une internalisation rapide (<24h) et une toxicité conservée de la CsA encapsulée.

Le post-doctorant poursuivra l'élaboration de CsA-LNC et initiera l'encapsulation de 4-IPP. Le candidat bénéficiera de l'aide des ingénieurs du laboratoire MINT dans le développement des méthodes analytiques (UPLC-UV et LC-MS) et galéniques. Il optimisera l'encapsulation de la CsA et du 4-IPP et améliorera les propriétés mucoadhésives des systèmes. L'efficacité de la formulation sera d'abord évaluée sur des lignées cellulaires de glioblastomes, ainsi que sur les dCSG, puis confirmée sur des lignées de cellules souches dérivées de patients (BTIC). La viabilité sera mesurée par le test de resazurine et l'activation de la voie de mort cellulaire sera vérifiée par western blot (les voies de mort cellulaire induites par la CsA libre et le 4-IPP sont en cours de caractérisation et seront publiées au cours de l'année 2025). L'internalisation des nanoparticules sera évaluée dans les cellules de GBM ainsi que dans le modèle 3D par microscopie à l'aide d'une molécule fluorescente (DiD). Les LNC de 4-IPP et de CsA seront également testés en combinaison, pour confirmer le synergisme observé de ces molécules libres. À Parme, les capacités de franchissement de la barrière muqueuse nasale seront évaluées en utilisant le modèle *in vitro* avec la lignée cellulaire et le mucus des RPMI 2650. Les résultats seront confirmés à l'aide de cellules nasales saines humaines. Une co-culture de cellules de glioblastome et d'un modèle de barrière intranasale sera mise au point. L'efficacité de la formulation sur les cellules GBM après passage de la barrière intranasale sera évaluée à l'aide d'un essai de viabilité de la resazurine.

Dans l'ensemble, ce projet ouvrira la voie à une étude préclinique *in vivo* de la thérapie combinée vectorisée CsA/4-IPP pour l'administration intranasale.

Calendrier prévisionnel du projet :

City	Step / Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Angers	Cyclosporin A encapsulation optimisation *												
	4-IPP analytical method development and encapsulation into LNC*												
	CsA and 4-IPP-LNC: internalization, toxicity, synergy on glioblastoma cells [■]												
Parma	Intranasal barrier passage (transwell model)												
	Efficacy after barrier passage (co-culture with glioblastoma cells) [■]												
Angers	Knowledge transmission Article writing												

Résultats attendus :

Le projet se déroulera au laboratoire MINT qui possède une expertise en nanovectorisation et en culture et traitement différenciés de la GSC, à la suite d'un projet de thèse supervisé par le Dr F. Letournel et le Dr J. Gouju. La nanovectorisation sera réalisée en collaboration avec le Dr E. Roger et les ingénieurs de MINT, comme précédemment. MINT travaillera en partenariat avec ADDRes (Advanced Drug Delivery Research Lab) de l'Université de Parme, notamment avec les Drs F. Sonvico et S. Pescina. En effet, ADDRes possède une expertise dans l'administration et la formulation intranasale et fournira des modèles pour étudier le transport intranasal ainsi que des conseils sur l'optimisation de la formulation. Pour bénéficier de cette expertise, le postdoctorant réalisera une mobilité au laboratoire de Parme, durant laquelle un soutien financier et matériel sera fourni par ADDRes.

Définition des activités de recherche et des tâches à accomplir :

- Réalisation des expériences et interprétation
- Ecriture d'un article

Compétences attendues :

Savoirs :

- Culture cellulaire
- Biologie cellulaire et moléculaire
- Toxicologie

Savoirs faire :

- Culture cellulaire
- Biologie cellulaire et moléculaire
- Toxicologie

Savoirs être :

- Relations
- Anglais
- Présentation/comportement

Qualifications requises

- Diplôme de doctorat de moins de 3 ans

Spécialité : biologie cellulaire - cancérologie

Modalités du recrutement et contact

Déposez obligatoirement votre CV, votre lettre de motivation et votre diplôme de doctorat par mail à ranck.letournel@univ-angers.fr copie à recrutement@univ-angers.fr

Date de fin de dépôt des candidatures : 03/10/2025

Cette fiche de poste est consultable jusqu'à la date de clôture des candidatures.

À cette date, elle ne sera plus disponible sur le site.

Eventuellement, votre contact pour tout renseignement complémentaire :
au **02 42354735** ou franck.letournel@univ-angers.fr