

# Développement en imagerie multimodale pour une amélioration de la prise en charge des patients en oncologie

## Description

En oncologie, les traitements administrés par voie systémique, en touchant les cellules saines, conduisent bien souvent à l'émergence d'effets secondaires importants chez les patients. Pour pallier à ce manque de sélectivité, l'UMR 1240 INSERM développe depuis plusieurs années, une démarche et un savoir-faire de vectorisation. La stratégie consiste à exploiter des structures chimiques de reconnaissance identifiées comme telles, pour vectoriser vers le tissu cible, soit un radioisotope pour l'imagerie diagnostique en médecine nucléaire ou la radiothérapie interne, soit un principe actif pour la thérapie.

Diverses approches thérapeutiques sont actuellement en cours de développement afin de proposer une meilleure prise en charge du chondrosarcome, du mélanome ou encore du cancer de la prostate. Par exemple, les travaux réalisés dans le cas du chondrosarcome (ou tumeur maligne du cartilage) montrent des résultats très encourageants grâce à une approche de double sélectivité ciblant les deux principales caractéristiques de cette tumeur : la forte concentration en protéoglycanes et la nature hypoxique du tissu.

Pour renforcer les stratégies développées par le laboratoire, une meilleure connaissance du microenvironnement tumoral s'avère indispensable. Ainsi, la mise au point de nouvelles méthodes d'imagerie permettant (i) la cartographie des cibles et (ii) l'évaluation du statut métabolique pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients en sélectionnant ceux éligibles à la thérapie tout en prédisant l'efficacité d'un traitement.

Le but de cette thèse sera d'évaluer à la fois la pertinence mais également la complémentarité de méthodes d'imagerie métabolique par IRM et par imagerie radioactive pour déterminer la présence de cibles au sein de la tumeur puis de déduire l'efficacité du traitement grâce à des marqueurs précoces de réponse à la thérapie. Les méthodes d'imagerie seront choisies en fonction des propriétés du tissu. Il sera ainsi envisagé de réaliser de l'IRM (i) par contraste CEST afin d'évaluer le statut hypoxique de la tumeur et (ii) par  $^{13}\text{C}$  hyperpolarisé (grâce au seul appareil commercial disponible en France) afin de mettre en évidence les changements cinétiques dans les cycles métaboliques avant et après traitement. Ces données seront complétées par l'apport de l'imagerie scintigraphique notamment avec le  $^{18}\text{F}$ -MISO (évaluation du statut hypoxique) ou le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  NTP 15-5 (radiotraceur développé par l'UMR 1240 ciblant les protéoglycanes).

Pour mener à bien ce projet, l'étudiant s'appuiera sur les compétences et le savoir-faire de l'UMR 1240 concernant les approches biologiques, préclinique et l'imagerie radioactive, mais aussi sur l'expertise de l'UR 370 QuaPA, et plus particulièrement de la plateforme AgroRésonance, pour les acquisitions IRM et le traitement des données. Ces deux unités collaborent déjà ensemble notamment dans le cadre d'un projet de la ligue régionale contre le cancer (2017-18, 40 k€). Ce sujet de thèse s'inscrit également dans le cadre de la plateforme régionale *In-Vivo* Imaging in Auvergne (IVIA) qui permettra à l'étudiant d'avoir un large accès aux différentes techniques d'imagerie.

## Nature du financement

Contrat doctoral. Financement non acquis, soumis au concours de l'école doctorale

## Présentation établissement et labo d'accueil

Imagerie Moléculaire et Stratégies Thérapeutiques UMR1240 INSERM UCA et Plateforme AgroResonance, U370 QuaPa INRA

Le travail se réalisera en collaboration entre le laboratoire Imagerie Moléculaire et Stratégies Thérapeutiques UMR1240 INSERM UCA et la plateforme AgroResonance de l'INRA située sur le site de Theix (proximité de Clermont-Ferrand).

L'unité de recherche IMoST Imagerie Moléculaire et Stratégies Thérapeutiques UMR1240 INSERM UCA a pour objectifs principaux de mettre à jour de nouveaux outils et/ou cibles pour le traitement et le suivi thérapeutique, essentiellement en oncologie ainsi que leur transfert clinique. L'unité dispose d'un plateau technique englobant des locaux et équipements dédiés à la chimie, la radiochimie, la génomique/post-génomique (transcriptome, protéome, métabolome, ...), la pharmacologie expérimentale et l'imagerie in vivo du petit animal (TEMP, TEP, optique et scanner X).

La plateforme [AgroResonance](#), plateforme RMN pour l'agronomie, l'agro-alimentaire et la nutrition possède trois imageurs à haut-champ magnétique (4.7, 9.4 & 11.7T) ainsi qu'un hyperpolariseur. Ce projet sera mené grâce à la combinaison rare d'un hyperpolariseur et d'un imageur optimal pour réaliser des études précliniques (11.7T). Les compétences du personnel de la plateforme sont multidisciplinaires assurant ainsi à l'étudiant des appuis scientifiques et techniques dans les différentes activités qu'il aura à mener.

## Profil du candidat

Le candidat devra avoir de bonnes connaissances dans au moins l'un des domaines suivants : biologie (cancérologie) ou physique de l'IRM/RMN. Une expérience en imagerie nucléaire serait appréciée. Une autorisation d'expérimentation animale de niveau 1 à jour sera un plus dans la candidature.

Comme ce candidat sera présenté au concours de l'école doctorale pour l'attribution d'une bourse ministérielle, il est nécessaire qu'il ait obtenu une mention AB à son master et un rang de classement dans la première moitié de la promotion. La soutenance de leur master doit avoir eu lieu avant le 22 juin 2018.

## Éléments à fournir pour la candidature

CV, Lettre de motivation, notes de M1 et M2