

**PROGRAMME INSTITUTS ET
INITIATIVES**

Appel à projet – campagne 2021

Proposition de projet de recherche doctoral (PRD)

IUIS - Institut univ d'ingénierie en santé

Intitulé du projet de recherche doctoral (PRD): Pénétration d'anticorps anti-tau dans le cerveau après ouverture de la barrière hémato-encéphalique : applications thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer

Directrice ou directeur de thèse porteuse ou porteur du projet (titulaire d'une HDR) :

NOM : **Delatour** Prénom : **Benoît**
HDR

Titre : Chargé de Recherche
ou

e-mail : benoit.delatour@upmc.fr

Adresse professionnelle : ICM, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
(site, adresse, bât., bureau) 47 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris

Unité de Recherche :

Intitulé : Institut du Cerveau

Code (ex. UMR xxxx) : Sorbonne Universités, INSERM U1127, CNRS UMR 7225

École Doctorale de rattachement de l'équipe (future école doctorale de la doctorante ou du doctorant) : ED394-Physiologie, Physiopathologie Thérapeut

Doctorantes et doctorants actuellement encadrés par la directrice ou le directeur de thèse (préciser le nombre de doctorantes ou doctorants, leur année de 1^e inscription et la quotité d'encadrement) : 0

Co-encadrante ou co-encadrant :

NOM : **Carpentier** Prénom : **Alexandre**
Titre : Professeur des Universités - Praticien Hospit HDR

ou

e-mail : alexandre.carpentier@aphp.fr

Unité de Recherche :

Intitulé : GRC 23

Code (ex. UMR xxxx) : 23

École Doctorale de rattachement : ED158-Cerveau, cognition, comportement
Ou si ED non Alliance SU :

Doctorantes et doctorants actuellement encadrés par la directrice ou le directeur de thèse (préciser le nombre de doctorantes ou doctorants, leur année de 1^e inscription et la quotité d'encadrement) : 1 (2018)

Co-encadrante ou co-encadrant :

NOM :

Prénom :

Titre : Choisissez un élément : ou
e-mail :

HDR

Unité de Recherche :

Intitulé :

Code (ex. UMR xxxx) :

Choisissez un élément :

École Doctorale de rattachement :

Ou si ED non Alliance SU :

Doctorantes et doctorants actuellement encadrés par la directrice ou le directeur de thèse (préciser le nombre de doctorantes ou doctorants, leur année de 1^e inscription et la quotité d'encadrement) :

Cotutelle internationale : Non Oui, précisez Pays et Université :

Selon vous, ce projet est-il susceptible d'intéresser une autre Initiative ou un autre Institut ?

Non Oui, précisez Choisissez l'institut ou l'initiative :

Description du projet de recherche doctoral (*en français ou en anglais*) :

Ce texte sera diffusé en ligne : il ne doit pas excéder 3 pages et est écrit en interligne simple.

Détailler le contexte, l'objectif scientifique, la justification de l'approche scientifique ainsi que l'adéquation à l'initiative/l'Institut.

Le cas échéant, préciser le rôle de chaque encadrant ainsi que les compétences scientifiques apportées. Indiquer les publications/productions des encadrants en lien avec le projet.

Préciser le profil d'étudiant(e) recherché.

1-Contexte et objectifs principaux du projet

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue un problème de santé publique majeur (50 millions de personnes atteintes de démence dans le monde ; 900.000 patients MA en France avec une incidence de 250.000 nouveaux cas/an) majoré par le vieillissement constant de nos populations. A ce jour il n'existe toujours pas de « traitement modificateur » pour cette pathologie neurodégénérative. Plusieurs centaines de drogues ont été testées au cours des dernières décennies en recherche clinique (1), sans efficacité avérée, amenant au désengagement progressif de plusieurs sociétés pharmaceutiques. Les seules thérapies pharmacologiques proposées aux patients sont à visée symptomatique. Ces thérapies médicamenteuses ont été ré-évaluées par la HAS en 2018 comme présentant un « service médical rendu » suffisamment faible pour justifier leur déremboursement. Une double explication aux échecs thérapeutiques répétés dans le traitement de la MA peut être proposée :

1) un choix biaisé dans le ciblage pharmacologique : la MA est une protéinopathie impliquant l'accumulation cérébrale de deux protéines : tau et A β . Les thérapies anti-A β (anti-amyloïdes) ont concentré l'effort de recherche clinique ces vingt dernières années alors que ce sont les lésions tau qui sont étroitement associées au déclin cognitif (2).

2) l'existence d'une barrière hémato-encéphalique (BHE) très peu perméable et limitant considérablement l'accès du tissu cérébral aux drogues administrées par voie périphérique.

Le projet de thèse proposé vise spécifiquement à lever ces deux verrous en proposant un nouveau programme de traitement de la MA basée sur une innovation de rupture : l'ouverture transitoire de la BHE par ultrasons couplée à l'immunothérapie anti-tau. Ce projet repose sur une collaboration étroite entre le GRC23, le Laboratoire de Recherche en Technologies Chirurgicales Avancées (LRTCA) et la société CarThera (A. Carpentier) qui développent des dispositifs d'ouverture de BHE à visée clinique et l'ICM et le CNRS (B. Delatour) qui réaliseront, au sein d'une équipe de recherche dédiée à l'étude de la MA, des études précliniques chez l'animal dans un but translationnel.

2-Programme de recherche de l'étudiant(e) en thèse.

Hynynen (3) a démontré que l'application d'ultrasons focalisés couplée à l'injection intraveineuse de microbulles permettait d'induire une perméabilité temporaire de la BHE, sans effets secondaires, et autorisant le passage dans le cerveau de molécules de grande taille (2000 KDa). CarThera est devenu l'un des leaders mondiaux dans l'utilisation de cette technologie innovante en démontrant l'innocuité de l'approche, chez l'animal (4) et chez l'homme (5) et en produisant la démonstration d'effets thérapeutiques dans le traitement du glioblastome (combinaison d'une chimiothérapie carboplatine à l'ouverture de BHE (6)). L'application de cette technologie innovante au traitement pharmacologique de la MA est encore balbutiante et essentiellement étayée par des données chez l'animal-modèle. En particulier, le champ de l'immunothérapie couplée à l'ouverture de barrière pour le traitement de la MA n'a, pour l'instant, fait l'objet que de rares publications de recherche préclinique (voir §4) et constituera ainsi le cœur du projet de thèse.

a) ANNEE 1-2 : les travaux consisteront à coupler l'administration périphérique d'un anticorps anti-tau à l'ouverture de BHE chez la souris P301S (7), un modèle transgénique développant des lésions neurofibrillaires tau-positives similaires à celles observées dans la MA. Les sonications seront réalisées à l'ICM, sous la supervision de B. Delatour, à l'aide d'un équipement préclinique élaborée par l'équipe d'A. Carpentier (SonoCloud souris). Les anticorps anti-tau seront 1) des nano-anticorps qui, testés dans l'équipe de recherche ICM, montrent une capacité à migrer rapidement dans le tissu cérébral et à traverser les membranes cellulaires pour atteindre leur cible intraneuronale (8), 2) dans une perspective translationnelle, des anticorps de type IgG, plus classiques mais humanisés et déjà utilisés en recherche clinique dans le cadre de thérapies IVIG (9). Dans un premier temps des études de pharmacocinétique seront réalisées afin de confirmer la meilleure diffusion cérébrale des différents anticorps après ouverture de la BHE par sonication.

L'immunothérapie passive couplée à l'ouverture de BHE sera réalisée pendant plusieurs semaines, de façon répétée, avec deux objectifs : 1) action prophylactique (immunothérapie chez l'animal jeune, vers 2-3 mois, avant l'apparition des lésions tau), 2) action curative (traitement chez l'animal plus âgé, vers 6-7 mois, en présence de lésions florides établies).

Chaque cohorte d'animaux (1 groupe placebo, 1 groupe traité, n= 10-15 souris dans chaque groupe) sera examinée cliniquement (mesure de l'état neurologique ; analyse comportementale : anxiété, activité locomotrice ; évaluation des capacités cognitives : mémoire de reconnaissance, navigation spatiale) afin d'objectiver un effet thérapeutique sur les phénotypes connus du modèle d'étude. Avant le sacrifice, un prélèvement de sang sera effectué pour une caractérisation poussée des marqueurs périphériques d'engagement de cible (10). Après le sacrifice, un hémisphère cérébral sera utilisé pour l'histologie (fixé au formaldéhyde), l'autre hémisphère pour la biochimie (tissu congelé). Les analyses suivantes seront effectuées: concentrations Tau et phospho-Tau (ELISA, WB), charges des lésions tau dans différentes régions du cerveau (immunohistochimie AT8, PHF-1, coloration de Gallyas) quantifiées de façon semi-automatisée par machine-learning à partir de coupes histologiques numérisées. En parallèle les marqueurs de neurogenèse, de l'endothélium vasculaire et de l'intégrité synaptique seront explorés.

b) ANNEE 2-3 : dans un but translationnel l'étudiant(t)e sera impliqué(e) dans les études cliniques réalisées dans des cohortes de patients MA. Ces études pilotées par A. Carpentier et S. Epelbaum (ICM-IM2A), déjà initiées (essai BOREAL), visent à analyser les effets de l'ouverture de la BHE chez l'homme, sans drogue associée afin 1) de confirmer la bonne tolérance au traitement chez le sujet âgé, 2) d'étudier les potentiels effets thérapeutiques de l'ouverture seule de BHE, effets déjà rapportés dans plusieurs études précliniques chez l'animal-modèle (voir §4) et 3) définir les conditions opératoires d'une thérapie combinée (ouverture BHE + immunothérapie passive). Il est encore trop tôt pour évaluer la participation exacte de l'étudiant(e) à ces recherches cliniques qui évolueront en parallèle aux travaux expérimentaux de début de thèse. Une implication dans l'analyse des données (imagerie cérébrale des lésions tau, suivi neuropsychologique après ouverture de barrière) est probable.

Les 6 derniers mois de la thèse seront consacrés à la finalisation de la rédaction du manuscrit, aux révisions d'articles soumis et à la préparation de la soutenance de thèse.

3-Faisabilité. Evaluation et gestion des risques

L'ensemble des approches et outils utilisés dans le projet de thèse sont maîtrisés par les deux équipes encadrantes. L'équipe d'A. Carpentier développe et conçoit les dispositifs chirurgicaux innovants d'ouverture de barrière et bénéficie d'une longue expertise dans l'utilisation des systèmes SonoCloud chez l'animal et chez l'homme. A. Carpentier et ses collaborateurs ont mis en évidence, en particulier, l'absence d'événements indésirables des sonications répétées chez des patients atteints de glioblastomes (6) ou de MA (étude BOREAL en cours NCT03119961).

L'équipe de recherche « maladie d'Alzheimer et maladies à prions de l'ICM (B. Delatour) a une expertise reconnue dans l'étude de la neuropathologie de la MA, chez l'homme et chez l'animal-modèle (11). Elle dispose d'un accès sur site aux modèles précliniques d'étude (souris P301S) qui pourront être étudiés de façon transversale (histologie, biochimie, comportement) sur site pour évaluer les effets du traitement. Les nano-anticorps anti-tau sont étudiés par cette équipe depuis plusieurs années et sont donc disponibles pour les premiers essais d'immunothérapie passive

planifiés dans le projet de thèse. L'équipe a également acquis en 2020 une pratique du dispositif Sonocloud préclinique et maîtrise ainsi l'ensemble des procédures nécessaires à la complétion du projet de thèse.

4-Situation du projet sur le plan national et international

Les problèmes de biodisponibilités liés à la BHE sont connus de longue date. Des tentatives de « piratage » de la barrière ont été développées ces dernières années à l'aide d'anticorps bi-spécifiques, couplant un anticorps d'intérêt (eg anti-A β) à un anticorps spécifique d'un récepteur de la BHE (eg récepteur à la transferrine) et permettant une transcytose du complexe et l'accès de molécules thérapeutiques au parenchyme cérébral (12). Ces approches ne sont cependant pas dénuées d'effets secondaires et, aujourd'hui, l'option d'une ouverture transitoire mécanique, par ultrasons, de la barrière est explorée activement. Des études précliniques, chez la souris, ont montré que l'ouverture de barrière seule permettait de réduire les charges lésionnelles A β et tau (13-15), potentiellement en favorisant la pénétration d'anticorps périphériques accélérant la clairance des lésions cérébrales. Chez les patients MA une bonne tolérance aux traitements de sonication est observée ((16) ; essai BOREAL) et des travaux récents suggèrent un effet « disease modifier » de l'ouverture transitoire de la BHE sur les dépôts amyloïdes (17). La combinaison d'ouverture BHE à une immunothérapie anti-tau majeure, chez l'animal modèle de MA, les effets thérapeutiques (15) mais cette conclusion ne repose aujourd'hui que sur un corpus très limité de preuves expérimentales. Il apparaît néanmoins que cette approche d'« immunothérapie augmentée » est une voie de recherche importante dans le contexte actuel d'échecs thérapeutiques répétées pour une pathologie neurodégénérative à très forte prévalence-incidence.

5-Positionnement du projet par rapport aux objectifs de l'IUIS

Ce projet de thèse est au carrefour de la recherche fondamentale et préclinique, de l'innovation industrielle dans le domaine des nouvelles techniques de chirurgie et de la recherche clinique, et s'inscrit résolument dans une démarche volontaire d'approche de rupture. Le projet s'articule sur un pipeline translationnel autour d'une problématique de santé publique majeure à haut coût socio-économique.

6-Complémentarité des compétences

L'ensemble des compétences humaines, des requis matériels et des infrastructures nécessaires au projet sera fourni à l'étudiant(e): médecine (neurologie, chirurgie), ingénierie (construction des dispositifs de sonication), recherche expérimentale (neurobiologie, études vivo sur les modèles animaux).

La proximité spatiale des deux directeurs de thèse sur le site de la Salpêtrière permettra un encadrement resserré et favorisera les interactions (déjà mises en place depuis un an entre l'ICM et le GRC23-LRTCA).

Bibliographie

- 1.J. Cummings et al. Alzheimer's & dementia 6, e12050-e12050 (2020).
- 2.P. T. Nelson et al. Journal of neuropathology and experimental neurology 71, 362-381 (2012).
- 3.K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, F. A. Jolesz. Radiology 220, 640-646 (2001).
- 4.K. Beccaria et al. Journal of Neurosurgery 119, 887-898 (2013).
- 5.A. Carpentier et al. Science Translational Medicine 8, 343re342 (2016).
- 6.A. Idbaih et al. Clinical cancer research.3643.2018-clincanres.3643.2018 (2019).
- 7.Y. Yoshiyama et al. Neuron 53, 337-351 (2007).
- 8.T. Li et al. Journal of controlled release 243, 1-10 (2016).
- 9.P. Gklinoset al. Pharmaceuticals 14, (2021).
- 10.S. Janelidze et al. Nature medicine 26, 379-386 (2020).
- 11.C. Duyckaerts, M.-C. Potier, B. Delatour. Acta neuropathologica 115, 5-38 (2008).
- 12.G. Hultqvist, S. Syvänen, X. T. Fang, L. Lannfelt, D. Sehlin. Theranostics 7, 308-318 (2017).
- 13.J. F. Jordão et al. Experimental Neurology 248, 16-29 (2013).
- 14.G. Leinenga, J. Gotz. Science Translational Medicine 7, 278ra233-278ra233 (2015).
- 15.R. M. Nisbet et al. Brain : a journal of neurology, 1-11 (2017).
- 16.N. Lipsman et al. Nature communications 9, 2336-2336 (2018).
- 17.P. F. D'Haese et al. Front Hum Neurosci 14, 593672 (2020).

**Merci d'enregistrer votre fichier au format PDF et de le nommer :
«ACRONYME de l'initiative/institut – AAP 2021 – NOM Porteur.euse Projet »**

***Fichier envoyer simultanément par e-mail à l'ED de rattachement et au programme :
cd_instituts_et_initiatives@listes.upmc.fr avant le 20 février.***