

# Appel à manifestation d'intérêt

---

## Réseau d'ESR du site Champardennais

**Intitulé du projet :** Fonctionnalisation de nanoparticules par le peptide QS13 pour un meilleur ciblage des tumeurs mammaires : applications diagnostiques et thérapeutiques.

**Nom du porteur :** Brassart-Pasco Sylvie

**Etablissements partenaires :** URCA, UTT

# Année 2022

## Le contexte

---

La trajectoire stratégique du réseau des établissements d'Enseignement Supérieur et de la Recherche champardennais (reseaeur-ca) pendant la durée du contrat de site est d'initier et mettre en œuvre des actions qui lui permettront de se développer et de rayonner sur son territoire.

Le présent appel à manifestation d'intérêt 2022 a pour objectif de permettre aux établissements du Réseau de faire connaître largement leurs projets conjoints en cours et/ou futurs à l'ensemble des membres locaux mais aussi de donner aux actions communes une visibilité aux échelons national et international.

Les projets identifiés via cet appel à manifestation d'intérêt alimenteront la cartographie des actions déjà existantes.

Au-delà des 4 axes prioritaires<sup>1</sup> du contrat de site (AEBB, SNI, Santé, SHS), pour cette 4ème campagne d'appel à manifestation d'intérêt, le reseaeur-ca a également pour ambition de donner une nouvelle impulsion aux projets soutenus dans la thématique « Science et Société » :

- Médiation scientifique
- Recherche participative

## Modalités de dépôt de projet

---

### 1/ Qui peut candidater ?

Les membres du Réseau des établissements d'ESR champardennais et ses associés qui sont : Accustica ; AgroParisTech ; CentraleSupélec ; CESI - campus de Reims ; Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims ; Centre National des Arts du Cirque (CNAC) ; Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) ; Centre Régional d'Education Physique (CREPS) ; Centre Régional des Œuvres Universitaires et scolaires (CROUS) de Reims ; EPF école d'ingénieurs - campus de Troyes ; École Supérieure d'Art et de Design (ESAD) de Reims ; École Spéciale des Travaux Publics du bâtiment et de l'industrie - campus de Troyes (ESTP) ; Institut Godinot ; Institut Régional du Travail Social (IRTS) de Champagne-Ardenne ; NEOMA Business School ; SciencesPo ; Université de Reims Champagne Ardenne (URCA) ; Université de Technologie de Troyes (UTT) ; Y Schools (Management, Tourisme, Design).

*Pour plus de détail, vous pouvez consulter la page dédiée au reseaeur-ca sur le internet de l'URCA via le lien utile : <https://www.univ-reims.fr/reesr-ca/presentation-generale/presentation,21908,36482.html>*

---

<sup>1</sup> Les 4 axes prioritaires du contrat de site champardennais : Agrosiences, Environnement, Biotechnologies et Bioéconomie (AEBB) ; Sciences du Numérique et de l'Ingénieur (SNI) ; Santé ; Sciences de l'Homme et de la Société (SHS)

## 2/ Les modalités de candidature et conditions d'éligibilité :

Le présent dossier AMI complété et détaillé financièrement est à renvoyer au plus tard le :

**27 janvier 2022**

à l'adresse électronique : [reseauers.siteca@univ-reims.fr](mailto:reseauers.siteca@univ-reims.fr)



**IMPORTANT** (1) Seuls les projets non financés auparavant par le reseauers-ca sont éligibles.



**IMPORTANT** (2) Le projet déposé doit rassembler au moins 2 partenaires du reseauers-ca.



**IMPORTANT** (3) Un même porteur de projet peut déposer plusieurs projets différents. Il devra donc déposer plusieurs dossiers de candidature distincts [1 projet = 1 dossier de candidature].



**IMPORTANT** (4) Le projet doit présenter un co-financement qui doit être au moins égal à 50 % du coût total du projet. La contribution financière de chaque partenaire impliqué dans le projet est obligatoire. Lors de l'élaboration du budget, chaque partenaire doit clairement indiquer l'apport financier de son établissement au projet déposé.



**IMPORTANT** (5) Le montant total de la subvention demandée par projet ne peut être supérieur à **15 000 €** excepté pour les projets relatifs à **l'organisation de manifestations** (ex : colloques, journées thématiques, workshop, etc.) pour lesquels le montant de la subvention est plafonné à **2 000 €**



**IMPORTANT** (6) Si votre projet est pluriannuel, il ne pourra être subventionné qu'à hauteur des pourcentages suivants :

- **70%** de la subvention demandée sur le budget 2022.
- **30%** de la subvention demandée sur le budget 2023.



**IMPORTANT** (7) La masse salariale ne peut pas faire l'objet d'une demande de subvention (à exclure donc les contrats doctoraux, contrats post-doctoraux).

## PIECES JUSTIFICATIVES A FOURNIR

---

***Seuls les dossiers complets seront étudiés  
par les membres du Conseil des Établissements Associés.***

**Chaque dossier sera composé impérativement :**

- Du présent dossier complété.
- D'une attestation si des subventions sont accordées par des organismes extérieurs pour soutenir le projet.
- Du budget global dûment renseigné (Annexe 2 : tableau budget AMI 2022).
- De l'attestation de concertation signée par les chefs des établissements impliqués dans le projet (Annexe 1 : attestation de concertation AMI 2022).

Un accord de principe des chefs des établissements impliqués dans les projets étant demandé lors du dépôt, le porteur devra transmettre l'attestation de concertation jointe au dossier. Celle-ci démontre que le projet non seulement s'inscrit dans les actions des établissements du reseauers-ca mais aussi dans la stratégie du reseauers-ca afin de développer les actions communes au sein du réseau et du contrat de site.

**Important :** ce document devra être signé uniquement par le chef de chaque établissement. Ce document attestera qu'un accord de principe a bien été donné lors du dépôt de projet au sein des établissements partenaires du projet. De plus, cette attestation est une des conditions de candidature pour l'étude du dossier lors du Conseil des Établissements Associés (CEA).

- Vous pouvez également transmettre tout autre document (ex : lettre d'appui, etc...) permettant de valoriser votre dossier de candidature. Oui.

## Présentation synthétique du projet

<b>Titre du projet</b>	Fonctionnalisation de nanoparticules par le peptide QS13 pour un meilleur ciblage des tumeurs mammaires : applications diagnostiques et thérapeutiques.
<b>Nom du porteur</b>	BRASSART-PASCO Sylvie
<b>Etablissement porteur</b>	URCA
<b>Nom des établissements partenaires (membres du regroupement champardennais)</b>	UTT
<b>Durée du projet</b>	24 mois

### 1. Domaines

- ☐ Formation
- ☒ Recherche
- ☒ Innovation
- ☐ Autre : .....

### 2. Thématiques

- ☐ Agro-Sciences, Environnement, Biotechnologies et Bioéconomie
- ☐ Sciences du Numérique et de l'Ingénieur
- ☒ Santé
- ☐ Sciences de l'Homme et de la Société
- ☐ Science et société :
  - ☐ Médiation scientifique
  - ☐ Recherche participative

Autre : .....

## Synthèse du projet

Présenter en 5 à 10 lignes maximum

(Ce résumé sera utilisé lors des différentes actions de promotion du projet)

Au sein de l'UMR CNRS 7369 (MEDyC, URCA), nous avons montré qu'un peptide issu du collagène IV, nommé QS-13, exerce des activités anti-migratoires sur des cellules cancéreuses et des cellules endothéliales associées aux tumeurs, en se fixant aux intégrines  $\alpha v \beta 3$  et  $\alpha 5 \beta 1$  présentes à leur surface. En collaboration avec l'unité INSERM U1148 (LVTS, Université Paris 13), nous développons des nanoparticules d'oxyde de fer couplées avec le peptide QS-13 (NPs-QS-13). Les objectifs de ce projet sont les suivants : (i) *in vitro* : élucider les mécanismes impliqués dans cet effet anti-migratoire en collaboration avec l'unité CNRS EMR 7004 (L2n, UTT) et comparer les effets du peptide seul à celui du peptide couplé aux nanoparticules ; (ii) *in vivo* : étudier les capacités des NPs-QS-13 à s'accumuler spécifiquement au niveau des tumeurs et à inhiber leur croissance.

## Durée du projet

Début : 01/03/2022	Fin : 01/03/2024
--------------------	------------------

## Calendrier prévisionnel

Calendrier prévisionnel de réalisation du projet (dates de début et de fin, description des étapes de réalisation)

Détails des actions	Année...
Tâche 1 : Analyse de l'effet <i>in vitro</i> des NP-QS-13 sur les cellules tumorales en culture 2D et 3D ( <b>MEDyC</b> ).	Mars 2022-Juillet 2022
Tâche 2 : Etude des acteurs moléculaires du signal anti-migratoire induit par le peptide QS-13 : - Mise en œuvre d'une surface adaptée à la nanoscopie de fluorescence, pour l'étude des effets de QS-13 sur cellules individuelles ( <b>L2n</b> ) - Analyse par nanoscopie de fluorescence de l'influence de QS-13 sur l'adhésion et la migration ( <b>L2n</b> ) - Etude des voies de transduction et des métalloprotéases impliquées ( <b>MEDyC</b> )	Mai 2022-Février 2024
Tâche 3 : Etude du ciblage tumoral <i>in vivo</i> et évaluation de la sensibilité de détection des NPs-QS13 ( <b>MEDyC/LVTS</b> )	Août 2022-Février 2023
Tâche 4 : Etude de l'activité anti-tumorale des NPs-QS-13 <i>in vivo</i> ( <b>MEDyC</b> )	Mars 2023-Février 2024
Rédaction du rapport et finalisation des publications	Mars 2024

## Description détaillée du projet

### Contexte / historique dans lequel s'insère le projet

L'incidence et le nombre de décès par cancer, en France, tend à augmenter, entre autres parce que la population française compte de plus en plus de personnes âgées. Le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en France en 2018 était de 382 000 (205 000 hommes et 177 000 femmes) [1]. Les cancers les plus fréquents sont le cancer du poumon, le cancer colorectal et celui de la prostate chez l'homme ; le cancer du sein, le cancer colorectal et celui du poumon chez la femme.

Le dépistage précoce du cancer améliore la prise en charge et la survie des patients. Les techniques d'imagerie médicale telle que l'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) jouent un rôle important dans le dépistage et le diagnostic des cancers avec des performances supérieures à celles de la mammographie ou de l'échographie. La sensibilité de la mammographie est comprise entre 57 et 81%, l'échographie entre 70 et 95%, et celle de l'IRM à 95% supérieure à celle de l'imagerie standard [2]. Néanmoins, l'IRM présente un certain nombre de faux négatifs. Une étude multicentrique menée sur 854 patientes a mis en évidence 16% de faux négatifs parmi les carcinomes *in situ* et 3 % parmi les carcinomes infiltrants [3].

Les tumeurs constituent des cibles de choix pour les nanomédicaments et le cancer est le premier domaine d'application de la nanomédecine. Les vaisseaux sanguins tumoraux sont caractérisés par des fenestrations et une augmentation de la perméabilité par rapport aux capillaires sains, ce qui permet aux nanoparticules d'y pénétrer et de s'accumuler plus facilement dans les tumeurs : c'est l'effet EPR (enhanced permeability and retention) [4]. L'effet EPR est un ciblage passif, caractérisé par une grande hétérogénéité en fonction des patients, des tumeurs et de leurs stades de développement [5].

Afin de développer un ciblage actif, nous nous proposons de fonctionnaliser des nanoparticules magnétiques avec un peptide synthétique de 13 acides aminés (Q-S13), reproduisant une séquence issue de la chaîne  $\alpha 4$  du collagène de type IV humain (Figure 1).

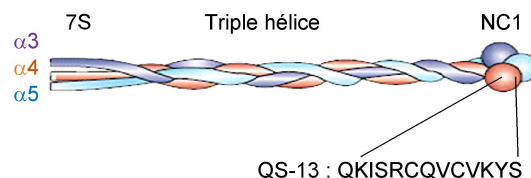


Figure 1 : représentation schématique du collagène IV

Ce peptide se lie spécifiquement aux hétérodimères d'intégrines  $\alpha v \beta 3$  et  $\alpha 5 \beta 1$  surexprimés à la surface des cellules cancéreuses et endothéliales tumorales, dites cellules endothéliales activées.

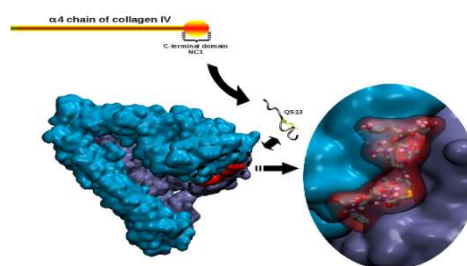


Figure 2 : interaction QS-13/intégrine  $\alpha v \beta 3$

En interagissant avec ses récepteurs, le peptide QS-13 provoque une diminution de la migration des cellules cancéreuses et endothéliales, limitant la progression tumorale [6, 7]. Même si le rôle complexe des intégrines  $\alpha 5\beta 1$  et  $\alpha v\beta 3$ , ainsi que leur coopération dans les mécanismes d'adhésion et de migration [8-10], a été beaucoup étudié ces dernières années, les mécanismes de transduction impliqués dans le phénomène anti-migratoire du peptide QS-13 n'a pas encore été élucidé.

Des expériences réalisées récemment au sein du laboratoire ont permis de proposer un mécanisme d'action selon lequel le peptide QS-13 entre en compétition avec le tripeptide RGD, peptide présent au sein de macromolécules matricielles (fibronectine, vitronectine, laminine...) et interagissant également avec les intégrines  $\alpha v\beta 3$  et  $\alpha 5\beta 1$ , induisant *in fine* une diminution des capacités migratoires.

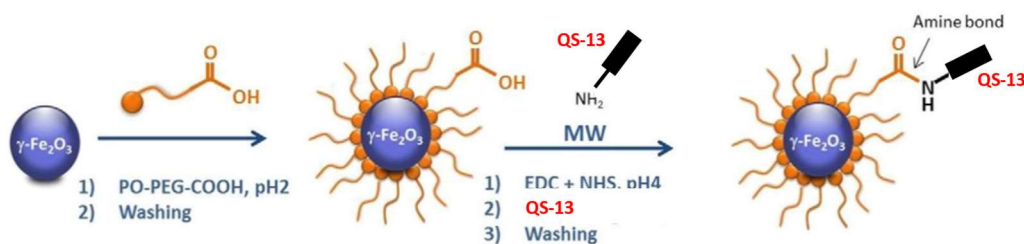
### Description des objectifs et des activités qui seront réalisées

Les intégrines  $\alpha v\beta 3$  et  $\alpha 5\beta 1$  sont surexprimées par les cellules tumorales et les cellules endothéliales tumorales. Elles sont peu exprimées, voire absentes au niveau des tissus sains, ce qui en fait des cibles privilégiées pour le diagnostic et le traitement de certains cancers. Or, nous avons montré que le peptide QS-13 interagit spécifiquement avec ces 2 hétérodimères.

Notre hypothèse de départ est double :

- la fixation du peptide QS-13 sur des nanoparticules utilisées classiquement comme agent de contraste en IRM permettrait l'accumulation sélective de ces dernières au sein de la tumeur, abaissant ainsi le seuil de détection des tumeurs et permettant un dépistage précoce et spécifique.
- la fixation du peptide QS-13 sur ces nanoparticules permettrait de le protéger vis-à-vis de la dégradation enzymatique et favoriserait sa pénétration au sein de la tumeur en bénéficiant de l'effet EPR propre aux nanoparticules. Ceci améliorerait l'effet anti-tumoral intrinsèque du peptide QS-13.

En collaboration avec l'unité INSERM U1148, LVTS, des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) de 9 nm ont été fonctionnalisées en surface par des molécules de polyéthylène glycol (PEG) portant une fonction phosphonate pour la complexation de surface et une fonction terminale carboxylate (Figure 3). Ces fonctions terminales ont été utilisées pour le couplage covalent du peptide QS-13 par chimie des carbodiimines. En moyenne, il a été déterminé un rendement de 70% correspondant à  $28 \pm 3$  QS13 / NP.



PO-PEG : phosphonatepoly(ethyleneglycol); EDC : 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) NHS *N*-Hydroxysuccinimide

Figure 3 : synthèse des NP-QS-13

Le LVTS assurera la synthèse des NP-QS-13 nécessaires à la réalisation de ce projet sur fonds propres et co-financera donc ce projet à hauteur de 3000 euros (cf annexe 2 et lettre d'engagement du Pr Laurence Motte).



Le présent projet comportera une partie analyse *in vitro* (tâches 1 et 2) visant à élucider les mécanismes d'action du peptide QS-13 et une partie *in vivo* visant à confirmer la capacité de ciblage des tumeurs par les NPs-QS-13 et leur capacité à inhiber la croissance tumorale. Il s'inscrira sur une période de 24 mois.

**Tâche 1 : Analyse de l'effet *in vitro* des NP-QS-13 sur les cellules tumorales et endothéliales en culture 2D et 3D (MEDyc).**

Des expériences préliminaires ont été réalisées *in vitro* afin de s'assurer que les nanoparticules fonctionnalisées étaient capables de reproduire l'effet anti-migratoire du peptide QS-13 seul. Ces expériences ont été réalisées sur une lignée de cancer mammaire 4T1 exprimant l'intégrine  $\alpha\beta3$  [11]. Des expériences de migration cellulaires ont mis en évidence une réduction des capacités migratoires des cellules de 63%, 40 et 48% après 24, 48 et 72 h d'incubation respectivement en présence de 0,2 mM de NPs-QS-13 par rapport aux NP blanches (sans peptides) (Figure 4). A cette concentration, le QS-13 n'induit aucune cytotoxicité (résultats non montrés).

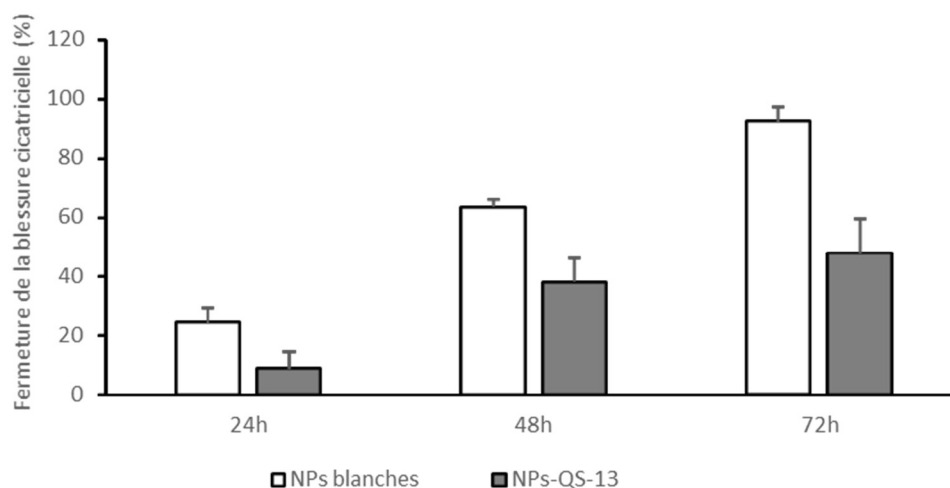


Figure 4 : Etude de la migration cellulaire en présence de NPs blanches (sans peptides) et NP-QS-13.

Les modèles cellulaires tridimensionnels (3D) sont plus pertinents que les modèles 2D et miment les micro-environnements tissulaires, les interactions cellule/cellule et les processus biologiques qui se déroulent *in vivo* (hypoxie, disponibilité en nutriments) [12]. Nous nous proposons d'étudier l'influence des NPs-QS-13 sur le développement de sphéroïdes de cellules 4T1 [13]. Les sphéroïdes seront incubés en présence de peptide seul, de NPs QS-13 ou de NPs contrôles préalablement marqués à la Rhodamine. Les sphéroïdes seront fixés, puis coupés et analysés en microscopie confocale. Des immunomarquages dirigés contre l'intégrine  $\alpha\beta3$  seront réalisés afin de vérifier la co-localisation du peptide QS-13 avec son récepteur au sein des sphéroïdes et la capacité du peptide et des NPs-QS-13 à pénétrer au sein du sphéroïde.

**Tâche 2 : Etude des acteurs moléculaires du signal anti-migratoire induit par le peptide QS-13 (L2n et MEDyc).**

Au cours des processus d'adhésion et de migration, les cellules interagissent entre elles et avec leur environnement par le biais d'un large éventail d'interactions spécifiques et non spécifiques. Les liaisons cellulaires spécifiques sont régulées par des mécanismes de verrouillages moléculaires, liés à la présence de récepteurs protéiques (tels que les intégrines) à la surface des

cellules, qui peuvent reconnaître spécifiquement des ligands situés sur d'autres cellules ou dans l'environnement extracellulaire (tels que la fibronectine). L'adhésion cellulaire résulte également de la synergie entre diverses interactions non spécifiques cellule-substrat à longue et courte distance, médiées, par exemple, par les forces de van der Waals, les forces électrostatiques, les forces répulsives stériques des polymères (glycocalyx) ou les forces d'ondulation induites par des effets thermodynamiques liés par la présence d'un substrat ou d'autres cellules. Pour ajouter à la complexité, toutes les molécules impliquées dans les processus d'adhésion cellulaire peuvent se déplacer en fonction de la fluidité de la membrane plasmique, de la réorganisation dynamique du cytosquelette et de l'élasticité globale de l'enveloppe cellulaire. Nous nous intéresserons à l'influence du peptide QS-13 libre en solution ou lié aux nanoparticules (NP-QS-13) sur ces phénomènes.

Cette partie du projet propose de quantifier les processus d'adhérence cellulaire à l'aide de deux techniques développées au L2n : (1) la micro-structuration des surfaces, technique qui permet de contrôler l'adhésion et la migration cellulaire (micro-patterning), (2) l'imagerie de fluorescence super résolue de type vaTIRF, pour variable-angle Total Internal Reflection Fluorescence [14]. Le micro-patterning consiste à structurer des surfaces afin de proposer des situations qui miment la morphologie des cellules au sein du microenvironnement tumoral [15]. L'utilisation de simples patterns 2D de fibronectine (FN) sur verre permet par exemple de contrôler l'organisation du cytosquelette d'actine (Figure 5A). Dans le cadre de ce projet, nous souhaitons élaborer des structures 2D qui permettent de contrôler l'adhésion des cellules *via* leur cytosquelette, mais également qui produisent une migration dirigée [16]. Le déplacement des cellules peut être alors contrôlé par la forme des motifs 2D, ainsi que la concentration surfacique de la fibronectine. L'outil permettant de réaliser ce type de surface existe déjà au L2n (système Primo, Alvéole). Le second volet technologique consistera à adapter l'imagerie vaTIRF sur ces surfaces structurées. La microscopie vaTIRF est développée à l'UTT depuis plusieurs années, afin d'observer et quantifier l'adhérence cellulaire [17]. Cette technique d'imagerie est basée sur l'utilisation des ondes évanescentes. Elle implique l'enregistrement d'une série de plusieurs images TIRF, en augmentant graduellement l'angle d'incidence du faisceau laser sur l'échantillon. La résolution axiale en vaTIRF est très bonne, typiquement de 10-20 nm. Cette série d'images permet entre autres de reconstruire la topographie membranaire des cellules, comme sur la figure 5B. La topographie membranaire (qui n'est rien d'autre que la distance qui sépare la membrane plasmique du substrat) permet d'étudier les différentes interactions entre la cellule et la surface. Elle permet également de quantifier l'adhérence, entre autres, à travers une mesure d'énergie de liaison. La microscopie vaTIRF ne permet d'étudier les cellules qu'en 2D, mais elle offre l'immense possibilité de distinguer les zones d'adhérence forte associées aux intégrines, et les zones d'adhérence faible qui font intervenir des récepteurs de deuxième plan comme les protéoglycanes membranaires. Un traitement des images vaTIRF permet également de distinguer les zones d'adhésion forte liée aux intégrines (plaques d'adhésion focale, Figure 5B) et d'étudier leur taille, leur répartition et leur dynamique au cours du temps.

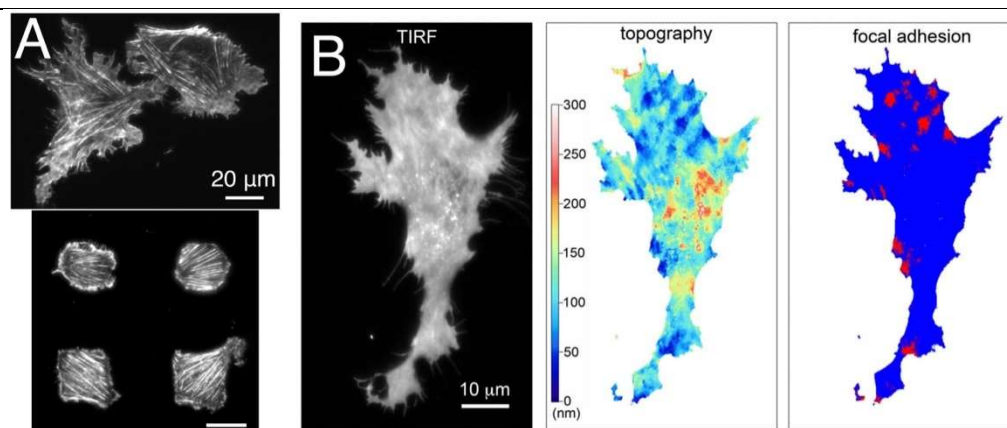


Figure 5 : (A) Images TIRF du cytosquelette d'actine (F-actine) de cellules U87MG sur une surface de verre recouverte uniformément de fibronectine (FN) (haut) et de *patterns* circulaires/carrés de FN (bas). (B) Image vaTIRF d'une cellule U87MG en adhérence sur FN. De gauche à droite : image TIRF de la membrane, topographie cellulaire correspondante (*i.e.* hauteur membranaire), plaques d'adhérence focale en rouge.

Dans le cadre de ce projet, nous proposons d'étudier l'adhérence des cellules sur des surfaces de fibronectine micro-structurées par vaTIRF afin d'analyser, entre autres, l'évolution de l'énergie de liaison de la répartition des plaques d'adhésion focales en fonction de la présence (ou non) du peptide QS-13 seul ou à la surface des nanoparticules.

Dans le cas d'interactions spécifiques médiées par les intégrines, nous nous intéresserons aux voies de transduction décrites dans la littérature comme étant impliqués dans la migration des cellules de cancer du sein. Une attention particulière sera portée à l'état de phosphorylation du résidu Tyr-418 de Src et du résidu Tyr 397 de FAK [18]. Nous nous intéresserons également aux voies PI3K-Akt-mTor [19] et Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2 [20]. Pour cela, nous réaliserons une étude cinétique de la phosphorylation de ces différents acteurs en présence ou en absence de peptide QS-13 libre ou présenté à la surface des nanoparticules. Les cellules seront incubées pendant 5, 10, 20, 30, 60 minutes en présence de milieu contenant le peptide QS-13 à la concentration de 40μM ou les NPs-QS-13 à la concentration de 0,2mM (concentrations optimales permettant d'inhiber la migration cellulaire *in vitro*). Les cellules seront lysées et les protéines extraites à l'aide d'un tampon RIPA (Radio Immuno Precipitation Assay buffer). Les protéines d'intérêt seront analysées par western blot afin de déterminer le ratio protéine phosphorylée/protéine totale et de mettre en évidence une éventuelle inhibition de ces voies pro-migratoires.

Les métalloprotéinases matricielles localisées au niveau des invadopodes, qu'elles soient membranaires ou sécrétées, sont très importantes pour la dégradation de la matrice extracellulaire et la migration des cellules cancéreuses et sont régulées par les voies décrites ci-dessus. Nous nous intéresserons en particulier aux modifications de sécrétion et d'activation de la MMP-9, cette dernière participant largement à la migration des cellules de cancer du sein [21]. Les cellules seront incubées en présence du peptide QS-13 ou des NPs-QS-13 aux concentrations indiquées ci-dessus et les milieux conditionnés seront analysés par la technique de zymographie classique qui permet de mettre en évidence des MMP-2 et MMP-9. Nous étudierons également la distribution de la MT1-MMP (métalloprotéinase matricielle de type 1) au niveau membranaire. Cette MMP est impliquée dans la migration cellulaire et la progression métastatique, en raison de sa capacité à dégrader les composants de la matrice extracellulaire et à permettre la migration des cellules à travers la membrane basale. Les cellules seront incubées en présence du peptide

QS-13 ou des NPs-QS-13 aux concentrations indiquées ci-dessus, fixées, marquées à l'aide d'un anticorps anti-MT1-MMP. Cette partie du projet sera réalisée par MEDYC et les analyses en microscopie confocale sur la Plateforme PICT de l'URCA.

Les résultats obtenus dans les tâches 1&2 devraient nous permettre de mieux comprendre le mode d'action du peptide pour son utilisation ultérieure *in vivo*.

### Tâche 3 : Etude du ciblage tumoral *in vivo* et évaluation de la sensibilité de détection des NPs-QS13 (MEDyC et LVTS).

Une étude préliminaire *in vivo* utilisant un modèle murin orthotopique de cancer mammaire triple négatif (4T1) a été réalisée au sein de l'unité MEDyC.  $1.10^6$  de cellules 4T1 ont été injectées dans la 4<sup>ème</sup> glande de souris Balb/c. Deux semaines après injection, les souris ont été divisées en 2 groupes de 3 souris :

- 1<sup>er</sup> groupe = groupe injecté avec des NPs-PEG (3 souris)
- 2<sup>ème</sup> groupe = groupe injecté avec des NPs-QS-13 (3 souris).

Des acquisitions IRM (séquences T2 coronal et axial) ont été réalisées avant injection (T0) puis 1h, 5h, 24h et 72h après injection par voie intra-veineuse de NPs (100  $\mu$ moles de NPs/kg). L'intensité du signal a été mesurée au sein de la tumeur et de différents organes (vessie, poumons, foie, reins, muscle, aorte, cœur). L'analyse IRM permet une quantification relative des NPs au sein des tissus. Elle permet de réaliser une cinétique de distribution des NPs sur un même animal, sans avoir besoin de la sacrifier. Cette première expérience nous a permis de suivre la distribution tissulaire des NPs-PEG et des NPs-QS-13 au cours du temps (Figure 6). En ce qui concerne les NPs-QS-13, le signal diminue de 5h à 24h après l'injection des NPs au niveau du rein et de la vessie, ce qui correspond à une accumulation des NPs-QS-13 en lien avec leur élimination par ces organes. Au niveau de la tumeur, le signal diminue également à partir de 5 heures post injection et de manière intéressante cette baisse de signal est conservée même après 72 heures post injection, témoignant d'une accumulation de NPs-QS13 au niveau tumoral. Nous n'avons pas observé de variations significatives de signal au niveau du poumon et du muscle, ce qui tend à prouver une spécificité de ciblage des NPs-QS-13 au niveau tumoral.

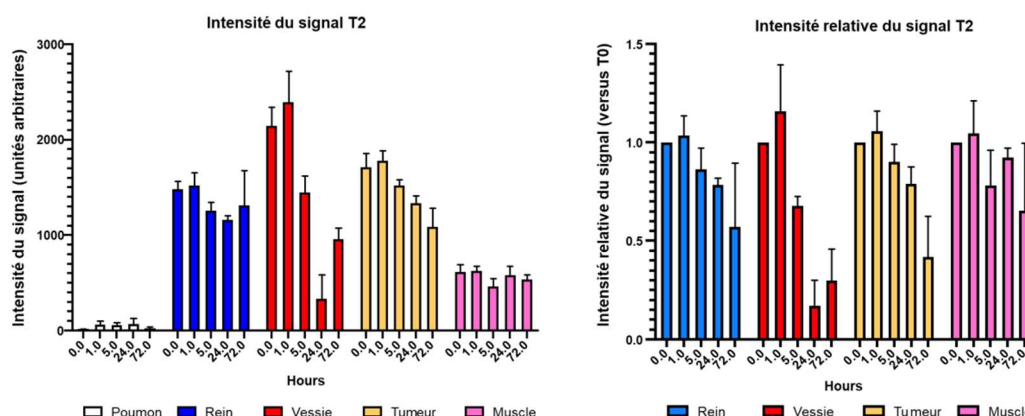


Figure 6 : Analyse IRM de la distribution tissulaire des nanoparticules fonctionnalisées par le peptide QS-13 (NPs-QS-13).

La figure 7 illustre l'accumulation des NPs-QS-13 au niveau de la tumeur. Nous observons une chute du signal en intra-tumoral dès 1 heure post injection. Cette diminution se poursuit à 5, 24 et 72h.

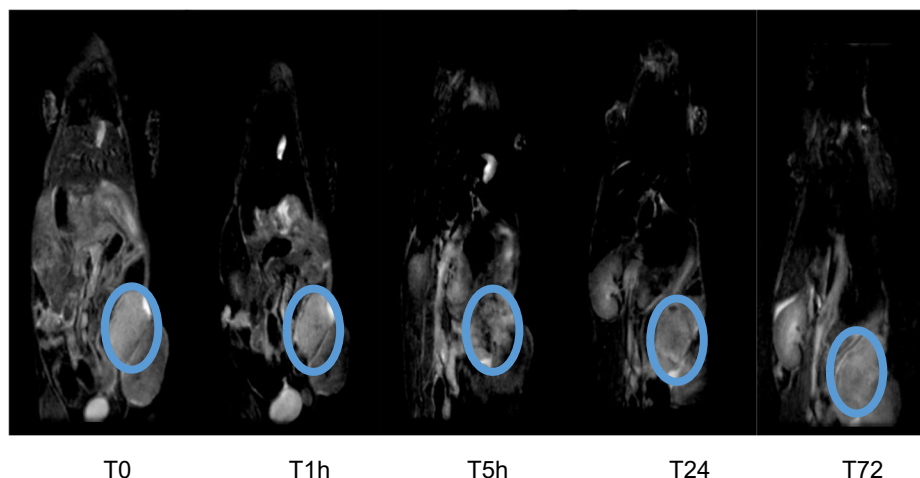


Figure 7 : Exemple de biodistribution des NPs-QS13 (IRM-signal T2) sur une souris

Une étude comparative de la distribution des NPs blanches et fonctionnalisées a également été réalisée (Figure 8). En présence des NPs QS-13, le signal intra-tumoral en T2 diminue à partir de 5h ; cette diminution est très significative à 72h ce qui témoigne d'une accumulation de NPs QS-13 au sein de la tumeur. Avec les NPs blanches, le signal décroît légèrement dès 1h mais remonte au niveau de base à 72h ; ces NPs ne s'accumulent donc pas au sein de la tumeur au fil du temps. L'accumulation semble spécifique de la présence du peptide QS-13 à la surface des NPs.

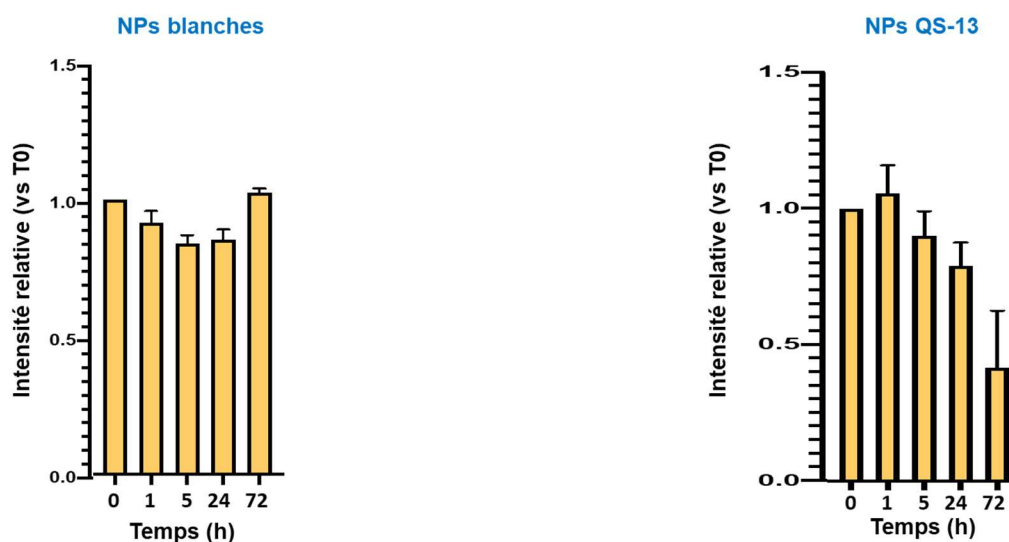


Figure 8 : Analyse IRM en T2 de la distribution tumorale des nanoparticules blanches (NPs blanches) ou fonctionnalisées avec le peptide QS-13 (NPs QS-13)

Ces résultats très préliminaires ne portaient que sur 2 groupes de 3 souris. Ils nécessitent d'être reproduits sur un plus grand nombre d'individus afin d'obtenir des statistiques robustes, ce qui constituera l'objectif de cette tâche 3. L'expérience sera reproduite sur des groupes de 10 souris. Une analyse ex vivo permettra de doser les NPs dans les organes par magnétométrie, en

collaboration avec le LVTS. Cette analyse permettra de déterminer le pourcentage de NPs accumulées au sein de la tumeur et de chacun des organes.

Afin de vérifier la colocalisation des NPs fonctionnalisées avec les récepteurs  $\alpha v\beta 3$  et  $\alpha 5\beta 1$  au sein des tumeurs, des NP-QS-13 marquées à la Rhodamine seront injectées par voie intra-veineuse chez la souris porteuse de tumeur. Après 72h, les souris seront sacrifiées, les tumeurs excisées, fixées et des immunomarquages sur coupes de 10  $\mu m$  seront réalisés à l'aide d'anticorps dirigés contre les 2 intégrines. Ceci permettra de vérifier la capacité des NP-QS-13 à pénétrer au sein de la tumeur.

#### **Tâche 4 : Etude de l'activité anti-tumorale des NPs-fonctionnalisées *in vivo*.**

L'un des challenges de ce projet de recherche consistera à vérifier que les concentrations de des NPs-QS-13 nécessaires pour obtenir l'effet anti-tumoral ne soient pas toxiques du point de vue concentration en oxide de fer. Une cinétique de croissance tumorale sera réalisée avec différentes concentrations de NPs fonctionnalisées. Les cellules 4T1 seront injectées dans la 4<sup>ème</sup> glande de souris Balb/c à raison de  $1.10^6$  cellules/100 $\mu L$  de milieu/souris. Lors de l'apparition de la tumeur, les NPs seront injectées par voie intra-veineuse à différentes concentrations. La croissance tumorale sera mesurée tous les 2 jours jusqu'à ce que les tumeurs contrôles atteignent un volume de 1  $cm^2$ . Une analyse de la néo-angiogenèse à l'aide de tomographie en fluorescence (système FMT fluorescence de PerkinElmer<sup>®</sup>) sera également réalisée (Plateforme PICT, imagerie du petit animal). Ces résultats seront confirmés en immunohistochimie sur coupe de tumeur (marquage CD-31, VEGF, ...).

Les résultats des études *in vivo* seront analysés statistiquement avec l'aide des biostatisticiens (Dr Coralie Barbe) du CURRS (Comité Universitaire de Ressources pour la Recherche en Santé) à l'URCA.

#### **Bibliographie :**

- 1- <https://www.e-cancer.fr>
- 2- <https://www.cancers-gynecologiques.com>
- 3- Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. Schnall MD, et al. Radiology. 2006.
- 4- The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy. Shi Y, van der Meel R, Chen X, Lammers T. Theranostics. 2020 Jun 25;10(17):7921-7924. doi: 10.7150/thno.49577. eCollection 2020.
- 5- Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology. Prabhakar U, Maeda H, Jain RK, Sevik-Muraca EM, Zamboni W, Farokhzad OC, Barry ST, Gabizon A, Grodzinski P, Blakey DC. Cancer Res. 2013 Apr 15;73(8):2412-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4561. Epub 2013 Feb 19.
- 6- Conformation-dependent binding of a Tetrastatin peptide to  $\alpha v\beta 3$  integrin decreases melanoma progression through FAK/PI3K/Akt pathway inhibition. Lambert E, Fuselier E, Ramont L, Brassart B, Dukic S, Oudart JB, Dupont-Deshorgue A, Sellier C, Machado C, Dauchez M, Monboisse JC, Maquart FX, Baud S, Brassart-Pasco S. Sci Rep. 2018 Jun 29;8(1):9837. doi: 10.1038/s41598-018-28003-x.
- 7- Angiogenesis Inhibition by a Short 13 Amino Acid Peptide Sequence of Tetrastatin, the  $\alpha 4(IV)$  NC1 Domain of Collagen IV. Vautrin-Glabik A, Devy J, Bour C, Baud S, Choulier L, Hoarau A, Dupont-Deshorgue A, Sellier C, Brassart B, Oudart JB, Ramont L, Monboisse JC, Brassart-Pasco S.
- 8- The Biological Functions and Clinical Applications of Integrins in Cancers.



- Su CY, Li JQ, Zhang LL, Wang H, Wang FH, Tao YW, Wang YQ, Guo QR, Li JJ, Liu Y, Yan YY, Zhang JY. *Front Pharmacol.* 2020 Sep 11;11:579068. doi: 10.3389/fphar.2020.579068. eCollection 2020.
- 9- beta1 and beta3 integrins in breast, prostate and pancreatic cancer: A novel implication. Pan B, Guo J, Liao Q, Zhao Y. *Oncol Lett.* 2018 Apr;15(4):5412-5416. doi: 10.3892/ol.2018.8076. Epub 2018 Feb 16.
- 10- The Roles of Integrin alpha5beta1 in Human Cancer. Hou J, Yan D, Liu Y, Huang P, Cui H. *Onco Targets Ther.* 2020 Dec 31;13:13329-13344. doi: 10.2147/OTT.S273803. eCollection 2020.
- 11- Tumor-specific expression of alphavbeta3 integrin promotes spontaneous metastasis of breast cancer to bone. Sloan EK, Pouliot N, Stanley KL, Chia J, Moseley JM, Hards DK, Anderson RL. *Breast Cancer Res.* 2006;8(2):R20. doi: 10.1186/bcr1398. Epub 2006 Apr 11.
- 12- Methods: Using Three-Dimensional Culture (Spheroids) as an In Vitro Model of Tumour Hypoxia. Leek R, Grimes DR, Harris AL, McIntyre A. *Adv Exp Med Biol.* 2016;899:167-96. doi: 10.1007/978-3-319-26666-4\_10.
- 13- Spheroid formation and invasion capacity are differentially influenced by co-cultures of fibroblast and macrophage cells in breast cancer. Rama-Esendagli D, Esendagli G, Yilmaz G, Guc D. *Mol Biol Rep.* 2014 May;41(5):2885-92. doi: 10.1007/s11033-014-3144-3. Epub 2014 Jan 28.
- 14- Topography of Cells Revealed by Variable-Angle Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy. Cardoso Dos Santos M, Deturche R, Vezy C, Jaffiol R. *Biophys J.* 2016;111:1316-1327.
- 15- Micropatterning as a tool to decipher cell morphogenesis and functions. Théry M, *J Cell Sci.* 2010;123:4201-4213.
- 16- The first World Cell Race. Maiuri P, Terriac E, Paul-Gilloteaux P, Vignaud T, McNally K, Onuffer J, Thorn K, Nguyen PA, Georgoulia N, Soong D, Jayo A, Beil N, Beneke J, Lim JC, Sim CP, Chu YS; WCR participants, Jiménez-Dalmaroni A, Joanny JF, Thiery JP, Erfle H, Parsons M, Mitchison TJ, Lim WA, Lennon-Duménil AM, Piel M, Théry M. *Curr Biol.* 2012 Sep 11;22(17):R673-5. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.052.
- 17- El Arawi D, Vezy C, Deeturche R, Lehmann M, Kessler H, Dontenwill M, Jaffiol R, 202 *Biophys Rep*, v1:100021.
- 18- Arachidonic acid promotes FAK activation and migration in MDA-MB-231 breast cancer cells. Navarro-Tito N, Robledo T, Perez Salazar. *Exp Cell Res.* 2008 Nov 1;314(18):3340-55. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.08.018. Epub 2008 Sep 9.
- 19- Inhibition of the PI3K-AKT-mTOR pathway suppresses the adipocyte-mediated proliferation and migration of breast cancer cells. Park JY, Kang SE, Ahn KS, Um JY, Yang WM, Yun M, Lee SG. *J Cancer.* 2020 Feb 10;11(9):2552-2559. doi: 10.7150/jca.37975. eCollection 2020.
- 20- Novel small molecule decreases cell proliferation, migration, clone formation, and gene expression through ERK inhibition in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. Hatzidaki E, Parsonidis P, Apostolou P, Daikopoulou V, Papasotiriou I. *Anticancer Drugs.* 2019 Jul;30(6):618-627. doi: 10.1097/CAD.0000000000000766.
- 21- Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. Mehner C, Hockla A, Miller E, Ran S, Radisky DC, Radisky ES. *Oncotarget.* 2014 May 15;5(9):2736-49. doi: 10.18632/oncotarget.1932.

## Plus-value apportée au Réseau des établissements d'ESR champardennais

L'unité de recherche UMR 7369 CNRS/URCA MEDyC (Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire) est une unité transdisciplinaire puisqu'elle associe des biologistes, des biophysiciens, des informaticiens, des physico-chimistes et des cliniciens pour une approche transversale de phénomènes biologiques. Les travaux menés dans cette unité de recherche visent à identifier de nouveaux biomarqueurs pertinents et des actifs thérapeutiques innovants susceptibles de contribuer à la mise en place de stratégies alternatives aux traitements actuels.

Le laboratoire L2n (Lumière, nanomatériaux et nanotechnologies), CNRS EMR 7004, a acquis une reconnaissance nationale et internationale dans le domaine de la nano-optique et des nanotechnologies associées. Le partenaire n°1 de ce projet, Rodolphe Jaffiol, est responsable de l'axe de recherche « NanoBioPhotonique » dont les thématiques portent essentiellement sur le développement de nouvelles méthodes d'imagerie et de spectroscopie de fluorescence pour l'observation cellulaire à l'échelle nanométrique. Les membres de cet axe de recherche développent également à l'aide d'outils de la plateforme NanoMat (plateforme bi-site UTT-URCA, RENATECH++ CNRS) des méthodes originales de photolithographie UV pour le patterning cellulaire.

Ce projet collaboratif entre 2 laboratoires champardennais devrait donner lieu à des publications et communications de niveau international, à un possible dépôt de brevet et contribuer à augmenter leur visibilité.

Ce projet pluridisciplinaire devrait également contribuer à attirer nos étudiants dans nos filières scientifiques en leur montrant concrètement notre savoir-faire et les complémentarités aux interfaces biologie-biophysique présentes dans notre réseau Champardennais.

Le peptide QS-13 est notamment utilisé lors de séances de travaux pratiques intitulées : Design d'un peptide à visée thérapeutique et étude de ses effets sur la tumorigenèse de cellules cancéreuses mammaires murines. Ce TP est intégré à l'UE BS0903 : « méthodologie et développement : de l'atome aux modèles pré-cliniques » dans le cadre du Master 2 IBAT dispensé à l'UFR Sciences Exactes et Naturelles.

Le soutien financier du réseau ESR permettra d'accompagner les étudiants de Master de l'UFR Sciences Exacte et Naturelles et les étudiants de l'UTT que nous allons recruter en stage pour aider à la réalisation de ce projet. Ces étudiants pourront diffuser auprès de leurs camarades le fait qu'ils aient été soutenus par leur établissement, renforçant ainsi l'attractivité de ces établissements champardennais.

## Résultats et impacts attendus

Au travers de ce projet pluridisciplinaire, nous proposons une étude originale qui devrait permettre de déterminer le mécanisme d'action du peptide QS-13 afin de l'utiliser *in vivo* à des fins théranostiques. Des expériences préliminaires réalisées sur quelques souris nous ont permis de pressentir la capacité des nanoparticules fonctionnalisées avec le peptide QS-13 à cibler les tumeurs de manière préférentielle. Ce projet nous permettra de le vérifier sur un plus grand nombre d'animaux et de réaliser une étude statistique de la distribution des NPs-QS-13. Une accumulation des NPs QS-13 au sein de la tumeur devrait permettre une détection plus précoce de la tumeur en analyse IRM et accroître la sensibilité de la technique. Enfin, les études de croissance tumorale devraient mettre en évidence un effet tumoral accru des NPs-QS-13 par rapport au peptide seul afin d'envisager son utilisation en thérapeutique.

A plus long terme, l'hypertermie (échauffement des nanoparticules sous l'action de champs électromagnétiques entraînant la mort de la cellule pourrait également constituer une approche



thérapeutique intéressante Elle permettrait de détruire spécifiquement les cellules tumorales et endothéliales ayant fixé et endocyté les NPs-QS-13.

L'intérêt des peptides matriciels en thérapeutique est qu'ils n'induisent que peu voire pas d'effets secondaires puisqu'ils sont produits naturellement dans l'organisme, ce que nous avons pu vérifier pour le peptide QS-13.

La mortalité par cancer du sein en région Grand Est est similaire à celle de la France métropolitaine sur la période 2007-2014. Le nombre annuel moyen de décès par cancer du sein est estimé à 1011. À l'échelle départementale, la situation est plus contrastée. L'excès de mortalité est le plus net dans les Ardennes et la Marne (13 % et 11 %, respectivement). Les nanoparticules fonctionnalisées avec le peptide QS-13 permettrait un dépistage plus précoce des tumeurs et une diminution de cette mortalité.

A terme, ces nanoparticules pourraient permettre des progrès notables dans le domaine de la santé et donc améliorer le bien-être de la population. Un transfert de compétences vers le tissu entrepreneurial régional, à travers la création d'une start-up, comme cela a déjà été le cas pour d'autres recherches innovantes de notre unité de recherche (création d'Apmonia Therapeutics) est tout à fait envisageable.

## Identification du porteur et des partenaires

**1) Le porteur de projet :** les propositions peuvent être soumises par des porteurs de projet appartenant aux établissements membres du réseau sr-ca et ses associés, par des structures différentes telles que des unités de recherche, des pôles de développement, les écoles doctorales, les composantes, les directions, etc...

Préciser impérativement le contact administratif qui sera contacté pour toutes les questions relatives au projet.

Nom, prénom du responsable scientifique du projet :	BRASSART Sylvie
Fonction	CR1 CNRS
Service / unité de rattachement	MEDyC, UMR CNRS/URCA 7369 Université de Reims-Champagne Ardenne
Adresse	51 rue Cognacq Jay 51095 Reims Cedex
Téléphone	0326913532
Mail	sylvie.brassart-pasco@univ-reims.fr
Nom, prénom du contact administratif	MASCRET Karelle
Téléphone	0326918699
Mail	karelle.mascret@univ-reims.fr

**2) Les partenaires :** pour communiquer avec les partenaires des établissements, nous avons besoin d'identifier clairement chaque personne impliquée dans ce projet.

### Partenaire n° 1 :

Nom, prénom du responsable scientifique du projet	JAFFIOL Rodolphe
Fonction	PU
Service / unité de rattachement	L2n, CNRS EMR 7004 Université de Technologie de Troyes (UTT)
Adresse	12 Rue Marie Curie, 10300 Troyes
Téléphone	0325718527
Mail	rodolphe.jaffiol@utt.fr
Nom, prénom du contact administratif	Hanhart Caroline
Téléphone	0351591116
Mail	caroline.hanhart@utt.fr

### Partenaire n° 2 :

Nom, prénom du responsable scientifique du projet	MOTTE Laurence
Fonction	PU
Service / unité de rattachement	INSERM U1148, Université Paris 13
Adresse	74, rue Marcel Cachin 93017 Bobigny cedex
Téléphone	01 48 38 77 07
Mail	laurence.motte@univ-paris13.fr
Nom, prénom du contact administratif	Delphine Machy
Téléphone	0149403674 / 0608673745
Mail	delphine.machy@univ-paris13.fr

## Eléments financiers : Montant maximum demandé = 15 000 €

Coût total du projet : 26600 €

**ATTENTION** : l'apport financier de l'ensemble des partenaires pour le projet doit être au moins égal à 50% du coût total du projet.

Si votre projet est pluriannuel, il ne pourra être subventionné qu'à hauteur des pourcentages suivants :

- 70 % de la subvention demandée sur le budget 2022.
- 30 % de la subvention demandée sur le budget 2023.

Montant de la subvention demandée au reseau-r-ca par année : Année 2022 : 9100 €

(si le projet est pluriannuel) Année 2023 : 3900 €

### Identification du référent financier

Nom du référent financier du projet	FEREZ Jean-Marc
Fonction	Adjoint technique de recherche et de formation
Service / unité de rattachement	MEDyC UMR 7369
Adresse	51 rue Cognacq Jay 51095 Reims Cedex
Téléphone	0326913533
Mail	jean-marc.ferez@univ-reims.fr

### Budget global du projet (HT)

Le budget doit être renseigné **obligatoirement** (Cf. Annexe 2 : tableau budget AMI 2022).

#### **Rubrique « dépenses »**

Les dépenses du projet doivent être détaillées pour toute la durée du projet.

Point de vigilance : les stagiaires sont à prendre en compte dans la partie « fonctionnement ».



**IMPORTANT** Pour rappel : la masse salariale ne peut pas faire l'objet d'une demande de subvention (à exclure : contrat doctoral, contrat post-doctoral).

Exemples de dépenses : matériels, stagiaire, achat d'équipements, frais de déplacement, ouvrages, etc...

#### **Rubrique « recettes »**

Vous pourrez également mentionner les autres sources de financement à condition qu'elles soient acceptées et actées (attestation à l'appui) ainsi que vos éventuelles prises en charge en fonctionnement, en investissement (Cf. Annexe 2 : tableau budget AMI 2022).



**IMPORTANT** Le temps de travail du personnel ne peut être pris en compte dans l'élaboration de votre budget par conséquent il ne peut être comptabilisé dans le coût total du projet.

La contribution financière du partenaire peut être une participation financière (achat de matériel, prise en charge de stagiaire, etc...)

## Questions sur le dépôt de dossier

---

Pour toute question, merci de contacter la Direction Générale des Services :  
Raphaël GARCIA (Email générique) : [reseaesr.siteca@univ-reims.fr](mailto:reseaesr.siteca@univ-reims.fr)

Tél : 03 26 91 39 25

**Envoi du dossier de candidature par email à :**

**[reseaesr.siteca@univ-reims.fr](mailto:reseaesr.siteca@univ-reims.fr)**

**Date limite d'envoi : le 27 janvier 2022 inclus.**

## Pour votre complète information : après le dépôt de dossier...

---

### 1. Etude du dossier par les membres du CEA le 22 février 2022

L'avis des membres du CEA sur les projets vous sera communiqué selon la procédure suivante :

- Une notification, vous sera adressée, dans un premier temps, par mail.
- Un courrier officiel signé par le Président de l'URCA en sa qualité de représentant de l'établissement chef de file, vous parviendra par la suite.

### 2. Rapport d'activité et bilan financier

Pour les projets acceptés, une lettre d'engagement ou une convention de versement de fonds sera remise dans un second temps, le porteur de projet devra remettre un bilan financier détaillé et certifié de l'utilisation du financement pour la période considérée (factures certifiées acquittées ou certificats administratifs).



**IMPORTANT** Points de vigilance : les sommes non engagées sur l'année 2022 ne pourront être reportées sur l'année 2023.

#### Modalités de remboursements

En cas de non éligibilité des dépenses effectuées par l'établissement porteur et/ou si la subvention n'est pas utilisée dans les délais déterminés, l'URCA en sa qualité de coordinateur du reseau-esr-ca, demandera le remboursement des sommes versées pour les motifs suivants :

- L'objet de la subvention n'est pas réalisé selon les dates citées.
- L'affectation réelle de la subvention diffère de celle ayant justifié la présente lettre d'engagement.
- Le bénéficiaire de la subvention ne respecte pas les obligations qui lui incombent et définies dans la présente lettre d'engagement.

## PARTIE RÉSERVÉE À L'ADMINISTRATION

**Intitulé du projet :**

---

**Porteur du projet :**

---

**Coût total du projet :** \_\_\_\_\_ €

**Budget demandé :** \_\_\_\_\_ €

2022 : \_\_\_\_\_ €

2023 : \_\_\_\_\_ €

**Avis du Conseil des Etablissements Associés :** ☐ Avis Favorable  
☐ Avis Favorable avec modification budgétaire  
☐ Avis Défavorable

- Motif(s) de la décision :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

### Subvention attribuée après CEA

Pour l'année 2022 : \_\_\_\_\_

Pour l'année 2023 : \_\_\_\_\_

Date : .....

Signature du représentant de  
L'établissement chef de file :

Guillaume GELLÉ

# Annexe 1

## AMI 2022 – Réseau ESR champardennais

### Attestation de concertation

Les chefs des établissements porteur et partenaire du Conseil des Etablissements Associés doivent valider le dépôt de projet.

**Titre du projet :** Fonctionnalisation de nanoparticules par le peptide QS13 pour un meilleur ciblage des tumeurs mammaires : applications diagnostiques et thérapeutiques.

**Nom du porteur :** BRASSART-PASCO Sylvie

**Intitulé de l'établissement porteur :** Université de Reims Champagne Ardenne

#### Chef de l'établissement porteur

☐ Avis Favorable

☐ Avis défavorable

- Motif(s) de refus :

Date : .....

Nom :

Signature et cachet :



# Annexe 1

## AMI 2022 – Réseau ESR champardennais

### Chef de l'établissement partenaire 1 (UTT)

☒ Avis Favorable

☐ Avis défavorable

- Motif(s) de refus :

Date : 21/01/2022

Nom : KOCH Pierre

Signature et cachet :

Par délégué  
Le Directeur Général des Services



### Chef de l'établissement partenaire 2

☒ Avis Favorable

☐ Avis défavorable

- Motif(s) de refus :

Date : 24/01/2022

Nom :

Signature et cachet :

Pour le Président de l'Université Paris XII  
et par délégué



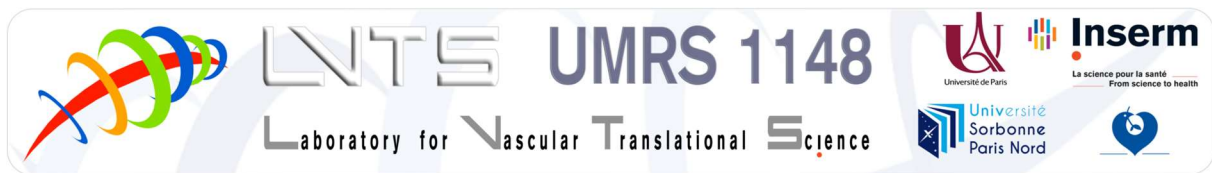
La Directrice du Service d'Activités Industrielles et Commerciales (SAIC)  
Mme Delphine MACHY

## Annexe 2 : budget global du projet (TTC)

### AMI 2022 - Réseau ESR champardennais

DEPENSES	
Fonctionnement	Montant estimé
Synthèse Peptides	2 000,00 €
Synthèse Nanoparticules	3 000,00 €
Culture cellulaire (plastiques, milieux de culture)	1 500,00 €
Anticorps	3 500,00 €
Souris	6 600,00 €
Dépense plateforme Imagerie Cellulaire et Tissulaire (utilisation appareils)	2 000,00 €
Frais animalerie, nourriture souris	2 500,00 €
Consommables (agents de contraste, seringue, aiguilles, anesthésique...)	2 000,00 €
Transportéo (acheminement des nanoparticules et des organes de souris Paris-Reims)	1 000,00 €
Analyse TIRF (polymères, consommables, marqueurs, petits composants optiques)	2 500,00 €
<b>Total</b>	<b>26 600,00 €</b>
Investissement	Montant estimé
<b>Total</b>	<b>0,00 €</b>
Masse salariale	Montant estimé
<b>Total</b>	<b>0,00 €</b>
TOTAUX	Montant estimé
	<b>26 600,00 €</b>

RECETTES	
Contribution financière (obligatoire)	Montant estimé
MEDyC (culture cellulaire, consommables, peptides)	5 500,00 €
L2n (gratification stagiaire M1-M2: 3600 euros; fonctionnement associé : 1500)	5 100,00 €
<b>Total</b>	<b>10 600,00 €</b>
Autres sources de financement	Montant estimé
<i>Fonds propres du partenaire 2</i>	3 000,00 €
Demande ESR Porteur (MEDyC)	9 500,00 €
Demande ESR Partenaire 1 L2n	3 500,00 €
<b>Total</b>	<b>16 000,00 €</b>
Prise en charge directe	Montant estimé
Fonctionnement	
Investissement	
<i>Nature de la dépense 1, ...</i>	
<b>Total</b>	
TOTAUX	Montant estimé
	<b>26 600,00 €</b>



Laurence Motte  
Professeur  
Université Sorbonne paris Nord, UFR SMBH

74 Rue Marcel Cachin  
F-93017 Bobigny France

Tel : ++33(0)148387707  
Fax : ++33(0)148388528  
E-mail : [lmotte2009@hotmail.fr](mailto:lmotte2009@hotmail.fr)  
[laurence.motte@univ-paris13.fr](mailto:laurence.motte@univ-paris13.fr)

Bobigny, le 17/01/2022

Lettre de soutien et à la demande de Madame Sylvie BRASSART-PASCO et attestation de financement

Le groupe Bio-nanomatériaux travaille depuis deux ans avec le Dr. Sylvie BRASSART-PASCO sur l'utilisation de nanoparticules d'oxyde de fer fonctionnalisées avec le peptide QS-13 à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Un premier article est en cours de rédaction. C'est donc avec grande conviction que je soutien la demande de financement porté par le Dr Sylvie BRASSART-PASCO au Réseau d'ESR du site Champardennais et j'atteste par la présente lettre que le groupe s'impliquera dans ce projet et s'autofinancera à hauteur de 3000 euros.

Cordialement,  
Laurence Motte

Directeur UMR CNRS 7369 MEDyC

Université de Reims Champagne Ardenne

Reims, le 24/01/2022

En tant que directeur de l'UMR CNRS 7369 « Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire », j'apporte tout mon soutien à la demande de financement sur projet de recherche portée au sein de l'UMR CNRS 7369 par le Dr Sylvie Brassart-Pasco intitulée « **Fonctionnalisation de nanoparticules par le peptide QS13 pour un meilleur ciblage des tumeurs mammaires : applications diagnostiques et thérapeutiques.** » déposée dans le cadre de l'AMI du réseau ESR du site champardennais.

Ce projet qui associe notre unité de recherche au sein de l'URCA à l'unité CNRS EMR 7004 (L2n) de l'université technologique de Troyes (UTT) est porteur de retombées potentielles importantes en nanomédecine sur le territoire champardennais vis-à-vis de l'amélioration du diagnostic précoce du cancer du sein et d'une proposition thérapeutique personnalisée susceptible de renforcer l'efficacité du traitement de ce cancer.

Le caractère pluridisciplinaire de ce projet et l'association de l'expertise des scientifiques aux compétences éprouvées en nanophotonique avec les biologistes spécialistes du développement des matrikines en pharmacologie anti-tumorale soulignent le caractère coopératif nécessaire pour aborder efficacement cette question de santé publique dans le cadre de l'ESR.

Pour valoir ce que de droit

Pr Laurent MARTINY

Directeur UMR CNRS 7369

Professeur L. MARTINY  
Laboratoire SiRma  
UMR/CNRS 7369 MEDyC  
UFR Sciences - URCA  
BP 1039 - 51687 Reims Cedex 2  
tél. 03 26 91 32 68 - fax 03 26 91 83 66  
E-mail : laurent.martiny@univ-reims.fr