

**DÉLIBÉRATION N°2022-23\_052**  
**du conseil d'administration de l'université de Franche-Comté**

**Séance en date du 7 février 2023**

**2. Affaires financières**

**Point 2.1 – Validation du projet FEDER I-Nano-T**

La délibération étant présentée pour décision

Effectif statutaire : 36 Membres en exercice : 36 Quorum : 18	Refus de vote : 2 Abstention(s) : 9
Membres présents : 21 Membres représentés : 6 Total : 27	Suffrages exprimés : 16  Pour : 14 Contre : 2

VU le code de l'éducation en particulier son article L. 712-3 ;  
VU les statuts de l'université de Franche-Comté modifiés par délibération du conseil d'administration du 11 février 2021 et en particulier son article 31 ;

Le présent projet intitulé « Industrialisation de nanovecteurs pour les applications théranostiques »: i-Nano-T répond à l'appel à projets « Projets de recherche et de développement collaboratifs laboratoires / entreprises dans le cadre de la RIS3 », lancé par la Région Bourgogne Franche-Comté dans le cadre du Programme FEDER-FSE Bourgogne Franche-Comté et Massif du Jura 2021-2027.

Durée du projet : 01/10/2023 – 30/09/2028

Laboratoires uFC impliqués : FEMTO-ST, UTINAM, PEPITE

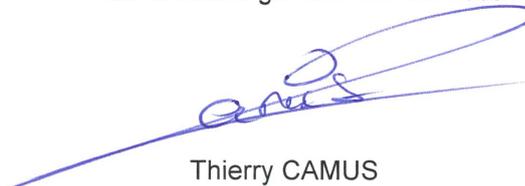
Budget prévisionnel uFC : 2 458 995,88 €

- **Subvention demandée au titre du FEDER : 1 630 823,38 € HT.**

Les membres présents et représentés du conseil d'administration approuvent la demande de subvention de 1 630 823,38 € HT auprès du FEDER au projet I-Nano-T.

Besançon, le 10 mars 2023

Pour la présidente et par délégation  
Le directeur général des services



Thierry CAMUS

Annexes / pièces jointes :

Annexe 2.1. :

- Descriptif du projet I-Nano-T
- Fiche partenaires

*Délibération transmise à la Rectrice de la région académique Bourgogne-Franche-Comté, Rectrice de l'académie de Besançon, Chancelière des universités*

*Délibération publiée sur le site internet de l'Université de Franche-Comté*



## ***Descriptif du projet I-Nano-T***

### **Contexte :**

La nanomédecine est une branche de la médecine qui applique les connaissances et les outils de la nanotechnologie pour la prévention et le traitement des maladies. La nanomédecine utilise les propriétés caractéristiques de structures de dimensions nanométriques qui sont utilisées dans les procédures de diagnostic et de traitement. Elle permet de réaliser une médecine de précision à la fois dans les domaines du diagnostic et de la thérapie et améliore le rapport bénéfices/risques des traitements en augmentant leur efficacité et leur biodisponibilité au niveau de l'organe cible, tout en réduisant les doses à administrer et le risque de toxicité. La nanomédecine préfigure donc la stratégie de soins de demain, notamment avec l'émergence de la médecine 5P (personnalisée, préventive, prédictive, participative, et pertinente). La croissance du marché des nanotechnologies de la santé est actuellement tirée par divers facteurs tels que la prévalence croissante du cancer et le manque de solutions thérapeutiques (*e.g.* cas des gliomes).

Le moteur de la nanomédecine sont les nanoparticules utilisées pour le ciblage actif (nanovecteurs). Elles portent le développement économique et trouvent application contre diverses pathologies incluant les tumeurs, et les maladies inflammatoires ou infectieuses. Une plus-value spectaculaire est que les nanovecteurs peuvent être utilisés à la fois comme le principe actif et son vecteur vers la cible, mais aussi comme agent de contraste permettant de suivre les effets thérapeutiques – ce que l'on appelle les approches théranostiques combinant ainsi effets thérapeutiques et outils de diagnostic.

### **Les défis à relever :**

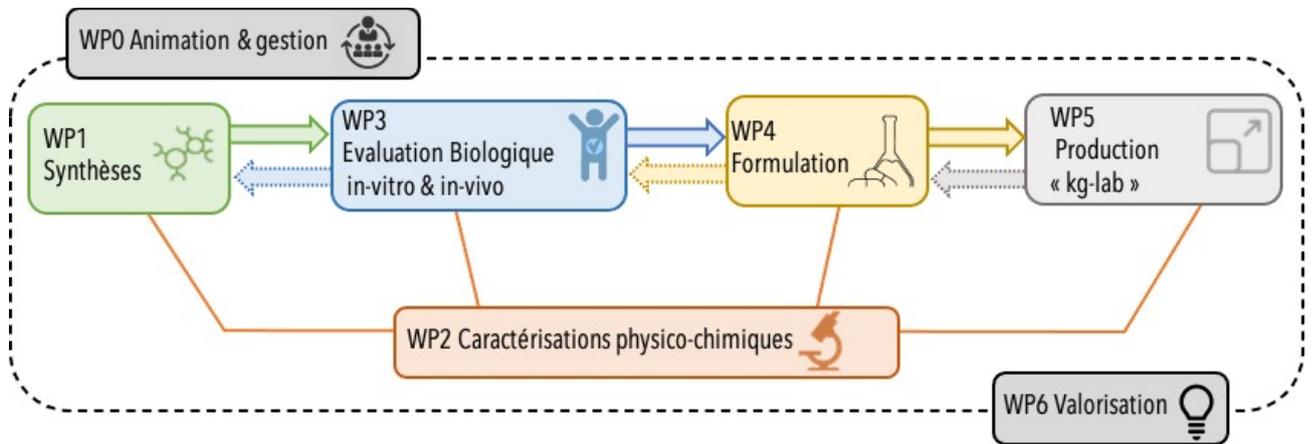
Pour autant, l'un des défis importants pour l'utilisation de ces nanomatériaux en médecine est de les rendre fonctionnels vis-à-vis de leur cible (ce qui inclus de comprendre le chemin biologique de la nanoparticule vers sa cible). Chaque nanoparticule possède ses propres spécificités, et il est donc fondamental de progresser dans le champ de la nanotoxicologie afin de comprendre comment les nanovecteurs interagissent avec le vivant. Malheureusement, les études sont difficilement comparables et rarement utilisables : une approche basée sur des procédures opérationnelles standardisées (synthèse, évaluation, formulation, production) est donc nécessaire pour entretenir la croissance de la nanomédecine.

De plus, la nanovectorisation médicamenteuse se heurte à un autre verrou : la caractérisation des nano-systèmes. Les propriétés et caractéristiques physico-chimiques et biologiques sont en effet des connaissances clés pour comprendre et quantifier les actions des nanovecteurs. La vectorisation d'une molécule par un type de nano-cargo n'est pas nécessairement généralisable ni d'un nanovecteur à l'autre ni d'une pathologie à l'autre et cela constitue un frein additionnel. La formulation et la caractérisation des composés pharmaceutiques actifs sont ici prépondérantes pour développer et choisir, sur la base d'un compromis, le nano-système le mieux approprié qui présente des propriétés adaptées à la cible thérapeutique et ainsi optimiser la vectorisation.

Finalement, et au-delà des bénéfices théranostiques que la nanomédecine peut apporter, son développement clinique nécessite de mettre en place une stratégie robuste, fiable et reproductible pour produire des nanovecteurs à l'échelle du kg et d'initier le passage du laboratoire vers l'industrie. En lien avec les efforts mondiaux entrepris pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques, la région Bourgogne Franche-Comté a clairement identifié la santé comme un domaine clé de sa stratégie de spécialisation intelligente. L'ambition régionale s'appuie sur un socle d'acteurs locaux pour propulser l'innovation sur plusieurs axes, et en particulier sur la médecine de précision et les approches 5P, facteurs importants de la croissance économique. Dans ce contexte, il est fondamental de restaurer la souveraineté de l'industrialisation régionale des produits de santé. Malgré ce macro-dynamisme régional remarquable, force est de constater qu'à une granularité plus

fine, cette vitalité repose essentiellement sur des partenariats ciblés, et conduit donc à une inévitable dislocation des recherches, sans lisibilité à la hauteur d'une « filière », même si la qualité des travaux menés dans ces initiatives n'est évidemment pas en cause. En réponse à ce constat, le projet i-NanoT a pour ambition de fédérer, à l'échelle d'une filière structurante et innovante, les complémentarités interdisciplinaires des forces territoriales distribuées sur la chaîne de valeur de la nanovectorisation.

Programme du projet :



Consortium :

- 3 partenaires industriels (SON SAS, VIVEXIA et DELPHARM)
- 2 universités (uB, UFC)
- 2 établissements de santé (CGFL, CHU-Dijon)
- 2 partenaires supports (SATT SAYENS, SANTENOV)

## Fiche partenaires - UFC

<b>Participant N</b>	<b>3</b>	<b>Désignation officielle du partenaire</b>	<b>EA 4267 PEPITE</b>  <b>Pathologies et Epitheliums : prévention Innovation, Traitements, Evaluation</b>	
<b>Type d'organisation</b>	<b>Académique</b>			
<b>Web site:</b>	<a href="https://www.univ-fcomte.fr/sciences-de-la-sante-et-du-sport-3s/pepите#.Y5HQ0i_pNHE">https://www.univ-fcomte.fr/sciences-de-la-sante-et-du-sport-3s/pepите#.Y5HQ0i_pNHE</a>			
<p><b>Description du partenaire :</b></p> <p><i>L'EA 4267 est une équipe pluridisciplinaire (pharmacologie, physiologie, pharmacognosie, chimie thérapeutique, toxicologie, pharmacie galénique, biochimie, physiologie du sport, rhumatologie, chirurgie) composée de 26 statutaires qui développe une recherche préclinique et clinique dans le champ des Sciences de la santé et du Sport. Les thématiques concernent la découverte et l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques dans une démarche de recherche appliquée et translationnelle pour un transfert rapide vers le milieu industriel et vers la clinique. Les objectifs scientifiques concernent le développement 1) de formulations innovantes permettant l'optimisation du passage des médicaments au travers des barrières épithéliales (Axe « Barrières épithéliales »), 2) d'outils précliniques innovants permettant de prédire l'impact des barrières épithéliales sur l'efficacité et la sécurité des médicaments et xénobiotiques (Axe « Barrières épithéliales »), 3) l'identification et l'optimisation de nouvelles stratégies thérapeutiques, préventives ou curatives, pour des pathologies associées à des dysfonctions épithéliales (Axe « Dysfonctions épithéliales ») et 4) le développement des outils permettant l'évaluation diagnostique ou thérapeutique des dysfonctions épithéliales (Axe « Dysfonctions épithéliales »).</i></p> <p><b>Rôles dans le projet :</b></p> <p><i>L'équipe de Pharmacie galénique sera impliquée dans le projet i-NanoT et sera en charge du développement de la forme médicamenteuse finale à destination de l'Homme. Cette formulation aura pour objectif de respecter les critères pharmaceutiques de tout médicament à usage parentéral mais aussi les pré-requis concernant l'activité et la stabilité des nano-objets développés dans les autres WP. Le développement de la composition du véhicule contenant les nanovecteurs et leur éventuel séchage seront les deux axes majeurs des travaux de ce projet. Ce travail sera réalisé grâce à l'expertise des membres de l'équipe de pharmacie galénique dans le développement de formulations pour l'expérimentation animale et humaine. Les modifications de composition de l'environnement des nanovecteurs et les opérations réalisées sur les formes nano développées (séchage/stérilisation) seront évaluées en termes de stabilité (concentration en nombre d'objets, absence d'agrégation) et d'efficacité en s'appuyant sur nos équipements et sur les équipements et plateformes utilisées pour la caractérisation des formes nanovectorielles développées dans les autres WP. Pour la stérilité des formulations produites, il sera nécessaire de s'appuyer sur le CHU de Besançon et le laboratoire de bactériologie.</i></p>				



<b>Participant N</b>	<b>06</b>	<b>Désignation officiel du partenaire</b>	<b>UTINAM</b>	
<b>Type organisation</b>	<b>Académique</b>			
<b>Web site:</b>	<b><a href="https://www.utinam.cnrs.fr/?lang=fr">https://www.utinam.cnrs.fr/?lang=fr</a></b>			

#### Description du partenaire :

L'équipe NCM de l'Institut UTINAM a acquis une solide expérience dans le développement de nanoparticules multifonctionnelles pour la thérapie guidée par imagerie. Elle a, par exemple, participé au développement des nanoparticules AGuIX® qui se comportent comme des agents de contraste positif pour l'IRM mais également comme agent radiosensibilisant pour la radiothérapie. Leur potentiel pour améliorer le traitement des tumeurs par radiothérapie est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques (phase 2). En parallèle, l'équipe NCM a développé des nanoparticules d'or recouvertes de chélateurs capables d'immobiliser des ions d'intérêt pour l'imagerie. Les études précliniques ont révélé que ces nanoparticules sont capables de combiner plusieurs modalités d'imagerie (IRM, CT, SPECT, PET et PET/IRM simultanée) avec une activité thérapeutique télécommandée (radiosensibilisation). Ces nanoparticules d'or multifonctionnelles présentent un fort potentiel pour la radiothérapie guidée par imagerie mais ce potentiel semble sous-exploité par une clairance rénale, certes indispensable, mais trop rapide. Actuellement nous œuvrons pour ralentir cette clairance rénale et pour améliorer le ciblage des tumeurs. Trois axes sont en cours d'exploration : (i) l'utilisation de chélateurs PEGylés développés par l'ICMUB, (ii) le greffage des nanoparticules d'or recouvertes de chélateurs sur des nanofleurs de maghémite, (iii) la co-encapsulation de ces nanoparticules avec des agents anticancéreux dans des particules PLGA (collaboration avec Arnaud BEDUNEAU (PEPITE, UFC), 3 thèses co-dirigées).

Les résultats obtenus pour chacun de ces trois axes sont très encourageants. En particulier, les nanofleurs dorées montrent que les nanoparticules d'or sont non seulement mieux exploitées pour la radiothérapie mais qu'en plus elles confèrent à l'objet final la possibilité de combiner radiothérapie et hyperthermie.

La co-encapsulation des particules d'or avec le paclitaxel est actuellement développée dans le cadre d'un projet de la SATT SAYENS (THERANANOR).

L'axe le plus récent que nous souhaitons développer consiste à améliorer le ciblage des nanoparticules d'or par chimie click *in vivo*. La stratégie communément mise en œuvre consiste à greffer sur les nanoparticules des molécules (anticorps, peptides, dérivés des sucres...) caractérisées par leur affinité pour des récepteurs du tissu-cible. L'inconvénient de cette stratégie réside dans le fait que le comportement à la fois des nanoparticules et des molécules de reconnaissance est perturbé. Afin de contourner cette difficulté, la stratégie du préciblage semble très prometteuse. Elle repose sur l'association *in vivo* de la nanoparticule théranostique et de l'agent de reconnaissance immobilisé sur sa cible. Dans ce cadre la chimie clic bioorthogonale qui permet la conjugaison de deux entités chimiques par réaction avec des groupements artificiels (i.e. qui n'existe pas chez les êtres vivants) paraît parfaitement adaptée. Cette stratégie de pré-ciblage réside donc sur des modifications limitées des nanoparticules conçues pour l'imagerie et/ou le traitement et des agents de reconnaissance. Ainsi le comportement de chaque entité (la nanoparticule et l'agent de reconnaissance) n'est pas altéré car la modification est modeste comparée aux nanoparticules fonctionnalisées par l'agent de reconnaissance avant l'injection.

#### Rôles dans le projet :

- Synthèse de nano-vecteurs fonctionnalisés pour augmenter le temps de résidence vasculaire et de rétention dans les tissus à imager et ou à traiter et pour rendre plus efficace le ciblage des zones d'intérêt par chimie clic bioorthogonale in vivo.
- Caractérisations & analyses physico-chimiques
- Participation au montage des expériences d'imagerie et de thérapie

<b>Participant N</b>	<b>07</b>	<b>Désignation officiel du partenaire</b>	<b>FEMTO-ST</b>	
<b>Type organisation</b>	<b>Académique</b>			
<b>Web site:</b>	<b><a href="https://www.femto-st.fr/fr/Departement-de-recherche/MN2S/Presentation">https://www.femto-st.fr/fr/Departement-de-recherche/MN2S/Presentation</a></b>			
<b>Description du partenaire :</b>				
<p>Le département MN2S mène des recherches pluridisciplinaires dans les domaines des microsystèmes, des nanosciences et des nanotechnologies. Le développement de composants nano/microstructurés offre la possibilité de contrôler l'organisation de la matière dans une perspective Structure-Fonction. Cette approche est commune aux physiciens, physico-chimistes et biochimistes du département.</p>				
<b>Rôles dans le projet :</b>				
<p>Dans cette optique d'étude des relations structure/fonction, l'équipe impliquée dans le projet i-NanoT sera en charge de participer à l'élaboration des biointerfaces de différents substrats (ici NPs) incluant la fonctionnalisation chimique, le greffage de biomolécules pour l'établissement de nano-bioobjets hybrides capable de ciblage et de furtivité en milieux complexes in vitro et in vivo.</p> <p>L'équipe mettra en œuvre son expertise dans l'établissement et la caractérisation de biointerfaces fonctionnelles au travers des compétences en physico-chimie des surface et interfaces, en qualification des interactions biomoléculaires et en investigation des structures à l'échelle nanométrique. Ceux-ci seront réalisés au travers d'instrumentations biophysique et de plateformes analytiques développées en son sein (à base de résonance des plasmons de surface, de spectroscopies vibrationnelles et de microscopies à forces atomique, entre autres technologies).</p>				

