ZEOXY – Utilisation de zéolithes comme véhicules de thérapies gazeuses de réoxygénation des glioblastomes

Ce projet fait partie des lauréats à la première édition des Etoiles de l'Europe en Normandie, dans la catégorie "Coup de cœur du public" : retrouvez ci-dessous la candidature en détails !

- **Structure bénéficiaire** : ISTCT UMR 6030 -CNRS/Université de Caen Normandie
- **Partenaire(s) du projet** : Laboratoire LCS UMR6506, Caen
- **Fonds** : FEDER
- **Programmation** : 2014-2020

Résumé du projet

Les glioblastomes (GBM) sont des tumeurs cérébrales actuellement incurables et améliorer le traitement des GBM, notamment en réduisant la résistance de ces tumeurs aux traitements conventionnels est donc un enjeu majeur.

Une caractéristique majeure des GBM est leur nature hypoxique. Ce manque d’oxygène est un frein à l’efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Afin de lever les effets de l’hypoxie, nous nous sommes intéressés à l’utilisation de nanoparticules (NP) de zéolithes en tant que vecteurs de thérapies, notamment dans le cadre des cancers en raison de leur capacité d’accumulation dans le tissu tumoral. Les nanocristaux de zéolithes semblent prometteurs en raison de leurs grandes propriétés de rétention gazeuse, et d'une sélectivité particulière pour l'O2. Les nanozéolithes que nous avons proposées d'utiliser sont développées au sein du Laboratoire de Catalyse et Spectrochimie (LCS), qui assure la synthèse unique avec des dimensions nanométriques en suspension colloïdale, la caractérisation et l'amélioration. Il s'agit d'aluminosilicates d'environ 10 nm de diamètre, présentant une structure microporeuse contenant des cations spécifiques conférant une sélectivité envers l'oxygène avec d'importantes capacités d'absorption et une cinétique de désorption contrôlée.

Au cours de nos travaux, nous nous sommes intéressés à plusieurs axes :

- Du point de vue de la chimie, le Laboratoire LCS s’est attaché et sélectionner et synthétiser les nanozéolithes les plus adaptées pour apporter de grandes quantités d’oxygène ainsi que des agents d’imagerie afin de suivre le devenir des nanozéolithes in vivo. De même, ce programme de recherche nous a également permis de mettre en place et valider des nouveaux modes de synthèse avec des solutions salines plus adaptées aux applications biomédicales (deux brevets déposés en 2023).
- Du point de vue de l’application biomédicale, au sein du laboratoire ISTCT, plusieurs résultats ont été obtenus. Tout d’abord, nous avons démontré que les structures nanozéolithes exposées à des cellules tumorales ou des cellules saines cérébrales sont dénuées d’effets délétères pour les cellules ni pour les animaux. Sur la base de ces résultats, nous nous sommes alors attachés à étudier la capacité des nanozéolithes à réoxygéner les tumeurs cérébrales. Dans un premier, en nous appuyant sur les outils d’imagerie présents sur la plateforme d’Imagerie Biomédicale CYCERON, nous avons montré qu’une fois injectées par voie systémique, les cristaux de nanozéolithe atteignent bien la tumeur sans aller dans le tissu cérébral sain et sont capables de rester dans la tumeur plusieurs jours. Ensuite, nous avons démontré que les nanozéolithes préalablement chargées en oxygène vont libérer l’oxygène spécifiquement dans la tumeur et ceci se traduisant par une réoxygénation de la masse tumorale (Brevet accepté et étendu à l’international).

Ainsi, pour résumer, au cours de projet, nous avons développé et validé une stratégie de vectorisation nanoparticulaires pour réoxygéner le glioblastome en utilisant les cristaux de nanozéolithes non toxiques. Ceci ouvre alors de nombreuses perspectives afin de rendre plus efficaces les traitements conventionnels pour cette tumeur et ouvre également des perspectives pour l'utilisation de nanozéolithes dans d'autres applications biomédicales en raison de leur biocompatibilité.

Résultats

Au cours de ce projet, nous avons démontré que la stratégie proposée, basée sur l’utilisation des nanozéolithes comme vecteurs de gaz (oxygène) pour réoxygéner les tumeurs cérébrales, était une stratégie satisfaisante.

En effet, après avoir démontré en culture cellulaire et sur des modèles in vivo (rongeurs et primates non humains) que les nanozéolithes sont des structures dénuées d’effet adverse (absence totale de toxicité), nous avons pu montrer par imagerie IRM que les particules injectées par voie systémique, sont capables de s’accumuler dans la tumeur et non dans le tissu cérébral non tumoral mais surtout qu’une fois dans la tumeur, les zéolithes libèrent leur oxygène et ceci se traduit par une réoxygénation spécifique de la tumeur. Du point de vue des matériaux, une nouvelle stratégie de préparation de nanozéolithes injectables avec différentes structures de trame et une affinité pour l'O2 en utilisant tampon salin au lieu de l'eau a été développée.

Ces résultats se sont traduits par la publication de plusieurs articles internationaux, plusieurs financement nationaux et internationaux mais aussi plusieurs brevets acceptés ou déposés.

A l’issue de ce projet, plusieurs financements ont été obtenus au niveau régional, national et international pour les applications de la réoxygénation tumorale vis-à-vis des traitements de référence. Tous ces succès nous ont permis d’être lauréat d’un programme de Maturation avec Normandie Valorisation et ceci dans l’objectif de créer une start-up « Nanozeoxy Biotech ».

Innovation, originalité et exemplarité

Le projet que nous avons proposé revêtait un caractère original sur plusieurs volets i) de par la nature des stratégies vectorisées et ii) des cristaux de nanozéolithes uniques. En effet, les zéolithes sont des matériaux aluminosilicates purs et inorganiques, dotés d'une stabilité remarquable et présentant d'excellentes capacités d'adsorption ainsi qu'une sélectivité démontrée dans les processus de séparation gazeuse et liquide, tels que la dépollution du CO2 et le stockage d'hydrogène.

Plus proche du projet, les zéolithes ont récemment trouvé des applications biomédicales pour stopper les hémorragies cutanées massives lorsqu’elles sont chargées en monoxyde d’azote (NO), gaz vasoconstricteur très puissant.

De plus, bien que les nanocristaux doivent préférentiellement coloniser la tumeur, ils pourront également migrer vers le tissu sain cérébral ainsi que vers d'autres tissus

tels que le foie, le poumon, la rate. Cependant, une fois dans ces tissus, et contrairement aux médicaments généralement utilisés, les nanocristaux ne libéreront que des gaz non toxiques (O2) pour ces tissus.

Dans un concept plus général, les zéolites chargés de gaz pourraient être d'intérêt pour d’autres tumeurs pour lesquelles la diminution de l’O2 a une forte incidence sur la réponse aux traitements conventionnels ce qui est le cas pour de nombreuses tumeurs solides.

Ainsi, au-delà des appels à projets scientifiques pour lesquels nous avons été lauréats, nous sommes en cours de création d’une start-up « Nanozeoxy Biotech ».

Le projet est exemplaire aussi par son coté multidisciplinaire. En effet, l’implication d’un laboratoire de chimie et d’un laboratoire de biologie/imagerie ont permis de répondre à de nombreuses questions scientifiques avec un très grand dynamisme. De plus, l'importance du projet est illustrée par le fait qu'un nouveau poste de professeur junior (soutenu par le CNRS) est ouvert dans nos deux laboratoires pour attirer de jeunes chercheurs et développer le sujet interdisciplinaire : la synthèse de nouvelles nanozéolithes pour des applications biomédicales.

Impacts et retombées

Ce projet multidisciplinaire a été un tremplin majeur pour les deux laboratoire partenaires. A l’issue, nous avons conjointement été lauréats de plusieurs appels à projets qui nous ont permis de recruter plusieurs personnels :

- Projet INCa PLBIO ayant permis le recrutement de deux post-doctorants entre 2017 et 2020 ainsi que d’un ingénieur d’étude au CNRS.
- Projet de Prématuration au CNRS ayant permis le recrutement de deux post-doctorants entre 2021 et 2022
- Projet de Maturation avec Normandie Valorisation qui est en train de nous permettre de créer une start-up ayant permis le recrutement de deux post-doctorants entre 2023 et 2024. Cette Start-Up sera dénomée « NanoZeoxy Biotech » avec comme dirigeants les deux chercheurs post-doctorants recrutés sur le programme Maturation et comme consultants scientifiques les deux chercheurs CNRS Dr Svetlana Mintova et Dr Samuel Valable. Cette création est actuellement en cours de discussion avec Normandie Incubation et un des

potentiels dirigeants a suivi le Parcours STERNE, proposé par Normandie Incubation. Lors du pitch de restitution de fin de formation, le projet a été classé second nous donnant accès à des

De plus, le nouveau et unique Centre mondial pour les zéolithes et les matériaux poreux associés, appelé CLEAR, a été créé au sein du LCS et entièrement soutenu par la Région Normandie, où l'un des principaux sujets est le développement de nouvelles nanozéolithes pour des applications d'adsorption environnementale et une utilisation biomédicale. Au sein du centre CLEAR, un ingénieur pour une durée d'un an et deux post-doctorants travaillant sur le développement des nanozéolithes sont soutenus pendant trois ans.

Le projet nous a permis de décrocher un financement européen très compétitif (Bourse Marie Sklodowska Curie) permettant le recrutement d’un chercheur CNRS ayant débuté au 1er janvier 2024.

Plus récemment, nous avons également été lauréat d’un poste Chaire professeur Junior CNRS à cheval entre les deux laboratoires afin de renforcer cette thématique.

Ces travaux sur l’utilisation de nanovecteurs pour apporter de l’oxygène ont été à l’origine de valorisation avec des industriels. Ainsi, nous avons pu travailler avec la société Agrial ou encore la société Biologique Recherche. Ce projet a également été indirectement soutenu par TotalEnergies. Le projet était axé sur la préparation de nouveaux nanozéolithes dotés d'une capacité exceptionnelle d'adsorption pour le CO2 et les NOx en présence d'eau. Ce projet a soutenu deux chercheurs post-doctoraux qui ont développé la nouvelle technologie pour la synthèse de nanozéolithes avec différentes tailles de particules et morphologies.

En termes de notoriété, ce programme nous a permis également d’obtenir différents prix :

- 2016 : Prix de Thèse Denise Barthomeuf du Groupe Français des Zéolithes (GFZ) pour Clément Anfray
- 2019 : Prix Shandong de la coopération internationale en science et technologie, Chine pour Svetlana Mintova
- 2022 : Prix Présentation Poster du Groupe Français des Zéolithes (GFZ) pour Abdallah Amedlous
- 2023 : 2eme Prix Pitch Présentation Start-up Parcours STERNE pour Charly Hélaine

- 2023 : Prix de Thèse Denise Barthomeuf du Groupe Français des Zéolithes (GFZ) pour Sajjad Ghojavand

Conférences plénières

Le Dr S. Mintova a donné **34 conférences plénières (2016-2023)**, parmi lesquelles les plus prestigieuses, couvrant un large public, sont : 5th Balard Chemistry Conferences, Materials for health, energy and the environment – from molecules to material, Montpellier, France, 14-16/06/2023 ; 5th Euro Asia Zeolite Conference, Busan, Korea, 04-08/2023; 7th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Genoa, Italy, 19-22/10,2022; International Intelligent Materials IMM 2022, Kiel, Germany, 29/06-1/07/2022. 8th Conference of the Federation of European Zeolite Associations, UK, 5 – 9/07/ 2021; Beilstein Nanotechnology Symposium - New Directions for Nanoporous Materials » *invitation by the Nobel Winner Sir Fraser Stoddart*, Rudesheim Rhein, Germany, 12-14/11/2019; American Physical Society (APS), Advanced in Hierarchical Systems: Theory and Experiments, Meeting, Boston, USA 3-8/03/2019; Workshop “From nanoporous to macroporous materials: synthesis, properties, applications” College de France, Paris, France, 19/02/2019.

Sur cette même période, le Dr S Valable a donné 20 conférences plénières parmi lesquelles : [1] Use of particle radiation for treating hypoxic tumors (2023) Pianoforte intensive Course, particle irradiation: molecular, cellular and tissue effects. Caen France, 26-30 June. [2] Targeting hypoxic tumors with oxygen and gadolinium enriched nanozeolites. (2022) International Research Network IRN-Zeolite French-China. Ouistreham, 24-25 November. [3] Tumor sensitization and reoxygenation with gadolinium-containing zeolites nanocrystals: a new theranostic strategy for glioblastoma ? (2022) ONCOTRANS, Nancy, 2-4 Novembre. [4] Nanozeolites in medicine : Examples of studies for brain tumors (2022) Groupe Français des Zéolithes, Le Vogué, 29 Mars 2022. [5] Detection and strategies to overcome hypoxia-induced radioresistance in glioblastoma (2021), IMS Symposium, Strasbourg 22 Nov 2021. [6] Nanosized zeolites as a theranostic tool to oxygenate and to image aggressive brain tumors with MRI (2018) EMRS 2018 Spring Meeting, Strasbourg, France. [7] A new theranostic strategy for brain tumors using zeolites nanocrystals (2018) 1st international Workshop on zeolites, Qindgao, Chine. [8] Multimodal imaging for glioma : from diagnostic improvement to early evaluation of treatment efficacy (2017) Burdenko Institute Inauguration. Moscou, Fédération de

Russie.

Avenir du projet

Au cours du projet mais également après plusieurs actions ont été menées en termes de dissémination/ vulgarisation auprès du grand public qui nous ont permis de faire une large communication auprès de la communauté scientifique mais aussi du grand public.

Afin de pérenniser le projet, nous avons déposé et obtenu plusieurs financements que ce soit au niveau régional (ex Maturation Normandie Valorisation), niveau national (INCA ; CNRS Innovation) ou au niveau européen/international (Bourse Marie Zklodowska Curie Action-Individual Fellowhsip-Horizon Europe ; Réseau International France-Chine sur la thématique « Zeolite »).

Nous sommes en cours de création d’une start-up (**NanoZeoxy Biotech**) et ce en discussion avec Normandie valorisation. Pour cela, un post-doctorant a suivi le Parcours STERNE proposé par Normandie Incubation et les deux post-doctorants suivent également la formation OncoEntrepreneur du Paris Saclay Cancer Cluster. A noter que la présentation orale de Charly Hélaine a été lauréat du 2eme prix STERNE (offrant ainsi une demi-journée pour établir/rédiger un business plan avec des experts de la société KPMG).

En savoir plus sur les Etoiles de l'Europe en Normandie :

Enseignement Supérieur, Recherche, Innovation