

Sujet thèse / PhD subject 2025

Titre Thèse	Théranostique du diabète de type 2 grâce à une formulation orale de nanocorps contre le récepteur du GLP-1 par des nanoparticules	
PhD Title	Theranostic of type 2 diabetes with nanoparticles-based oral formulation of novel GLP-1 receptor agonist nanobodies	
(Co)-Directeur	Amar Abderrahmani	E-mail : amar.abderrahmani@univ-lille.fr
(Co)-Directeur		E-mail :
(Co)-Encadrant (s)	Emerson Giovanelli	E-mail : emerson.giovanelli@univ-lille.fr
Laboratoire	IEMN	Web : https://www.iemn.fr
Groupe(s)	NANSEE	Web : https://www.iemn.fr/la-recherche/les-groupes/groupe-nansee
Projet phare principal	Technologies for Health	
Thèse fléchée Flagships IEMN ?	Oui ./ Non : Flagship concerné :	
Demande de labellisation Université de Lille (GREAL, labellisée)	Non : Label :	
Financement acquis Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Partiel <input type="checkbox"/>	Si acquis (total ou partiel), préciser : (contrat, organisme, Université étrangère, ,) :	
Financement demandé	Contrat Doctoral Etablissement	ULille <input checked="" type="checkbox"/> Centrale Lille <input type="checkbox"/> JUNIA <input type="checkbox"/>
	Région ou Autre <input type="checkbox"/> Préciser :	Co financement (Préciser l'origine, demande en cours, et si acquis ou pas) :

Résumé

La surveillance par imagerie non invasive par résonance magnétique (IRM) de la masse des cellules sécrétrices d'insuline pancréatiques (MCSI) chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2, permettrait au clinicien d'apprécier l'efficacité des traitements au moment du diagnostic et lors du suivi des patients pendant leur traitement et ainsi, d'éviter la progression de la maladie vers des handicaps et risques de mortalité causés par des infarctus et AVC. A ce jour, le développement de la BCM de ces cellules reste un défi technologique à relever. Le développement d'une telle méthode est également attendu dans la recherche fondamentale et les industries biotechnologiques qui recherchent et criblent des médicaments innovants capables de préserver la MCSI. Dans le cadre de ce projet, nous visons à développer un agent d'imagerie diagnostique innovant pour la surveillance de la MCSI par IRM. Les agents que nous souhaitons développer sont basés sur notre récente découverte, réalisée dans le cadre de notre projet ANR NANOMIC, de nanocorps spécifiques contre le récepteur du glucagon like peptide-1 (nbGLP-1R). Le GLP-1R est abondamment présent dans les cellules sécrétrices d'insuline et est la cible des agonistes des récepteurs du peptide de type 1 du glucagon (GLP-1RAs), qui sont considérés comme les meilleurs médicaments antidiabétiques pour traiter les patients atteints de diabète de type 2, car ils sont cardioprotecteurs, induisent une perte de poids corporel et améliorent la production d'insuline avec un risque minimal d'hypoglycémie. Nos nanocorps sont plus spécifiques que les GLP-1RAs actuels et agissent comme le GLP-1RA, imitant ainsi l'effet antidiabétique sur la sécrétion d'insuline. Le projet de thèse de 3 ans vise 1) à lier le nbGLP-1RA au manganèse Mn²⁺ comme agents d'imagerie et 2) à formuler le nbGLP-1RA-Mn²⁺ avec des nanoparticules pour une administration orale. Le projet est entièrement réalisable dans le cadre de la durée du doctorat car la formulation et la validation biologique de modèles in vitro et in vivo de nbGLP-1RA-Mn²⁺ à base de nanoparticules sont maîtrisées par l'équipe.

Abstract

One of the major medical need still unmet in the diabetes management and care is the set-up of non-invasive method for monitoring the mass of pancreatic insulin secreting cell mass (BCM) at the disease diagnosis and at the follow-up of patients during the treatment. Such method is also expected in basic research and biotechnological pharmaceuticals for the preclinical screening of innovative drugs capable to preserve BCM. In that present project, we aim to develop a diagnostic imaging agent for monitoring the BCM by non-invasive Magnetic Resonance Imaging (MRI). The agents we developed is based on

our recent development made in our ANR NANOMIC project of specific nanobodies against the glucagon like peptide-1 receptor (nbGLP-1R). GLP-1R is abundantly present in insulin secreting cells and is the target for the glucagon like peptide-1 receptors agonists (GLP-1RA), which are considered as the best antidiabetic drugs for treating patients with type 2 diabetes, as they are cardioprotective, induce body weight loss and enhance insulin production with a minimal risk of hypoglycemia. Our nanobodies are more specific than the current GLP-1RA and acts as GLP-1RA, thereby mimicking the effect antidiabetic effect on insulin secretion. The 3-year thesis project aims 1) to link nbGLP-1RA with manganese Mn^{2+} as imaging agents and 2) to formulate the nbGLP-1RA- Mn^{2+} with nanoparticles for oral delivery. The project is entirely feasible in the frame of the PhD duration as the formulation and the biological validation of nanoparticle-based nbGLP-1RA- Mn^{2+} in-vitro and in vivo models are mastered by the team.