

Bourse post-doctorale Appel à projets 2019-2020

Titre du projet

Etude des effets antivertigineux des hormones thyroïdiennes

Société présentant le projet

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Sigle | VERTIDIAG |
| Nom complet | VERTIDIAG SAS |
| Adresse | 1 Rue Antoine Casubolo, 13015 Marseille, |
| Directeur | Nicolas Chanut |
| Directeur du projet | Nicolas Chanut |
| Effectif en région Sud -PACA | 4 |
| Courriel | recrutement@vertidiag.com |
| Téléphone | +44 7 542 334 889 |

Responsable de l'équipe/service/unité
Nicolas Chanut

Responsable du post-doctorant (N+1)
Nicolas Chanut

Présentation du projet de recherche

| | | | |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Titre du projet | Etude des effets antivertigineux des hormones thyroïdiennes | | |
| Domaine principal | Sciences de la vie et de la santé | Domaine secondaire | Neurosciences Pharmacologie |

Description résumée du projet (250 mots)

Joindre une présentation détaillée du projet (2 pages) en annexe n°1. Faire ressortir le lien avec les neurosciences.

L'équipe Physiopathologie et Thérapie des Désordres Vestibulaires (UMR7260, CNRS-AMU à Marseille) a constaté qu'un traitement aigu à l'hormone T4 administré par voie intra péritonéale, provoquait une réduction significative des déficits posturo-locomoteurs provoqués par l'atteinte vestibulaire. Cette découverte a fait l'objet d'un dépôt de brevet en Juin 2019 auprès de la SATT Sud-Est (EP19181742).

VERTIDIAG est une start-up en biotechnologie fondée à Marseille en Novembre 2019 spin-off de l'UMR7260, spécialisée dans les pathologies de l'oreille interne. VERTIDIAG disposera de la licence d'exploitation de ce brevet et mènera des études précliniques exploratoires sur 18 mois sur la période (Q2 2020-Q3 2021).

Ces études consisteront à : 1) tester les bénéfices fonctionnels de l'administration d'hormones thyroïdiennes (HT) sur les déficits posturo-locomoteurs induits sur un modèle rongeur de désordre vestibulaire de type ototoxique. Un suivi de l'équilibration et de la posture sera réalisé en open field par vidéotracking à différents temps après la lésion en présence ou absence d'HT ; 2) comparer les effets antivertigineux obtenus par administration d'HT à différentes doses et fenêtres thérapeutiques avec ceux obtenus par administration de traitements antivertigineux de référence. 3) rechercher les cibles pharmacologiques des HT au niveau des noyaux vestibulaires du tronc cérébral et des organes vestibulaires. Une étude immunocytochimique de l'expression des récepteurs aux HT sera réalisée.

VERTIDIAG recherche un post-doctorant compétent et motivé pour mener tous les aspects du projet (conception, réalisation, reporting, encadrement si nécessaire). Il sera épaulé dans son travail par le Chief Operation Officer de Vertidiag, ainsi que conseillé par les Dr. C Chabbert, Dr. B Tighilet, et Mr G Rastoldo, co-inventeurs du brevet.

VERTIDIAG offre un cadre idéal pour des post-doctorants envisageant une carrière dans le secteur privé. Nous proposons un environnement dynamique et une formation aux standards biotech. Le candidat recruté travaillera sur le campus Saint-Charles de l'AMU, et aura accès aux différents séminaires de recherche de l'UMR7260.

Conséquences attendues sur les plans scientifique, commercial et/ou clinique

- Elargissement des revendications d'effet antivertigineux des hormones thyroïdiennes (HT) et des composés dérivés à l'ensemble des désordres vestibulaires;
- Renforcement des preuves d'effets des ligands des récepteurs aux HT sur le syndrome vertigineux
- Localisation des cibles cellulaires des HT
- Valider de leur participation à l'action Antivertigineuse des HT
- Comparaison de l'effet antivertigineux de la molécule lead issue de l'étape 2 vs le traitement AV de référence.
- Identification des compréhensions de la physiopathologie vestibulaire et de la pharmacologie des vertiges
- Publications scientifiques et communication dans des congrès scientifiques
- Enrichissement du brevet et propriété intellectuelle
- Entrée en phase préclinique réglementaire si résultats prometteurs

En quoi le projet est-il innovant ?

(saut technologique, acquisition de nouvelles compétences, mise en place de partenariats technologiques)

Ce projet est labellisé Deep Tech par la Banque Publique d'Investissement

Les désordres vestibulaires sont des pathologies qui peuvent se révéler très incapacitantes. Ils représentent 3% de l'ensemble des pathologies des plus de 50 ans et 1%, des urgences hospitalières.

Les traitements pharmacologiques contre les désordres vestibulaires actuellement disponibles sont pour la plupart inefficaces et présentent des effets secondaires importants.

La confirmation des propriétés antivertigineuses des hormones thyroïdiennes ouvrira une nouvelle voie thérapeutique pour ces pathologies et permettra de répondre au besoin médical fort dans ce domaine.

Liste des contrats obtenus au cours des 5 dernières années.

- Contrat de screening de molécule pour une entreprise allemande (Novembre 2019)

Profil de candidat recherché (lister au moins 4 compétences et techniques maîtrisées attendues)

Expérience requise :

- ✓ Maniement des rongeurs (habituations, maniement quotidien, mesures comportementales)
- ✓ Chirurgie (anesthésie et injection transtympanique de substances chimiques pour lésion de l'appareil vestibulaire)
- ✓ Conception et suivi de projets
- ✓ Approches pharmacologiques (administrations in vivo de composés d'intérêt et analyse des effets comportementaux et cellulaires)
- ✓ Encadrement de personnels
- ✓ Reporting (maniement outils de reporting)

Formation/Expertise :

Requis : Niveau 1 expérimentation animale

Souhaité : Attestation formation chirurgie ; Expérience dans industrie Pharmaceutique

Intérêt du projet pour la société de biotechnologie et pour le candidat

- Pour la société : Réalisation des étapes de développement préclinique d'un nouveau candidat médicament pour le traitement des crises de vertiges liées aux atteintes vestibulaires (ie Névrites vestibulaires, Vertiges positionnels bénins, Maladie de Ménière et potentiellement d'autres vertiges d'origine périphérique).
- Pour le candidat : Intégration dans un projet de recherche ambitieux et prometteur au plan fondamental (découverte sur modèle animal de nouvelles voies de signalisation cérébrales atténuant les crise de vertige d'origine) et appliqué (possibilité d'extrapolation en clinique humaine d'un nouveau médicament antivertigineux d'une efficacité supérieure aux médicaments actuellement disponibles). Collaboration étroite avec l'équipe académique experte dans le domaine (Physiopathologie des désordres vestibulaires LNSC UMR CNRS 7260)

Quelles sont les perspectives d'emploi à l'issue du contrat post-doctoral ?

L'étude pour laquelle sera recruté le candidat durera 18 mois (2020Q2-2021Q3). **Le candidat recruté s'engagera donc à poursuivre au moins 6 mois au sein de l'entreprise à l'issue du contrat post-doctoral.**

Suite à un bilan à l'issue de ces 18 mois, VERTIDIAG pourra proposer au candidat de rejoindre l'entreprise de manière permanente.

VERTIDIAG est une start-up en pleine croissance, pionnière dans un marché prometteur et en développement. Une levée de fond pour financer les phases précliniques réglementaires de nos différents projets R&D, dont T4, est prévue pour début 2021. VERTIDIAG compte recruter 7 personnes d'ici fin 2021.

Engagement de la société

Je, soussigné(e), Nicolas Chanut

* demande à NeuroSchool d'examiner le présent projet en vue de l'obtention d'une bourse post-doctorale pour le projet,

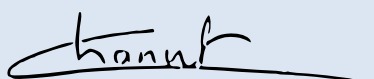
* déclare avoir pris connaissance des modalités d'attribution et de financement de ladite bourse,

* m'engage à fournir les conditions indispensables au bon déroulement du contrat,

* m'engage à informer au plus tôt NeuroSchool de toute modification apportée au projet.

Fait à Marseille , le 8 Novembre 2019

Signature du directeur :



Cachet de la société :



Modalités

Documents transmis par voie électronique avant le 14 novembre 2019 minuit à l'adresse suivante : neuroschool-candidature@univ-amu.fr

Joindre en annexe du dossier une présentation détaillée du projet (2 pages max).

Étude des effets antivertigineux des hormones thyroïdiennes

Présentation

Etat des lieux : l'administration de T4 réduit significativement tout un ensemble de symptômes posturo-locomoteurs déclenchés lors d'une vestibulopathie périphérique unilatérale

- L'équipe Physiopathologie et Thérapie des Désordres Vestibulaires (UMR7260, CNRS-AMU à Marseille) a constaté que l'administration par voie intra péritonéale de la T4 au cours des 3 premiers jours suivants une neurectomie vestibulaire unilatérale de type chirurgical chez le rat, provoquait une réduction significative des déficits posturo-locomoteurs provoqués par l'atteinte vestibulaire. Cette découverte a fait l'objet d'un dépôt de brevet en Juin 2019 auprès de la SATT Sud-Est (EP19181742).
- Le modèle de neurectomie vestibulaire unilatérale de type chirurgical réalisé chez le rat, reproduit les symptômes caractéristiques du syndrome vestibulaire rencontré chez l'homme (Péricat et al., 2017). Des méthodes d'évaluation comportementales subjectives et automatisées des différents symptômes qui composent le syndrome vestibulaire ont été mises en place dans l'équipe de l'UMR7260. Ces méthodes permettent une quantification précise des symptômes vestibulaires et un suivi de leur décours temporel (Péricat et al., 2017; Tighilet et al., 2017).
- L'administration de T4 aux animaux vestibulo-lésés provoque :
 - 1) Une accélération significative de la restauration de l'équilibre postural statique évalué par la mesure du paramètre « surface du polygone de sustentation »
 - 2) Une réduction significative de l'asymétrie de distribution pondérale dynamique rencontrée chez les animaux vestibulo-lésés
 - 3) Une réduction du temps d'immobilité, caractéristiquement observé (par analyse de l'activité locomotrice en openfield) chez les animaux lésés
 - 4) Une amélioration de la qualité de locomotion qui se traduit par une diminution de déviation de la trajectoire de locomotion (« meander » observée par analyse automatisée en vidéo tracking).
 - 5) Une baisse significative de l'hyperactivité des animaux aux différents délais post lésionnels analysés, contrairement aux animaux du groupe NVU contrôle qui sont hyperactifs à partir du 10^{ème} jour post lésionnel en augmentant leur distance parcourue ainsi que leur vitesse de déplacement.
- Ces résultats sont les premiers à démontrer un effet antivertigineux significatif de l'hormone thyroïdienne T4 sur des désordres vestibulaires de type lésionnels. Ils suggèrent que l'administration de T4 pourrait être utilisée comme traitement antivertigineux en cas de vestibulopathies périphériques incluant Névrite vestibulaire, labyrinthite, Maladie de Ménière.



Programme de travail

Le post-doctorant renforcera les revendications du brevet et mènera les premières études précliniques nécessaires avant l'entrée en phase réglementaire.