



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **WISCHHUSEN Jennifer**

Titre de la thèse : « **Microbulles Ultrasonores pour l'Imagerie Moléculaire et la Délivrance de Médicaments** : Détection de la Nétrine-1 dans le Cancer du Sein & Modulation de la Réponse Immunitaire dans le Carcinome Hépatocellulaire »



Résumé

Les ultrasons ont déjà un rôle important dans le diagnostic du cancer, et leur rôle dans la thérapie est en plein essor. Les développements portent aujourd'hui sur de nouvelles approches diagnostiques pour analyser le profil moléculaire et aller vers une médecine personnalisée, et sur de nouvelles approches thérapeutiques plus spécifiques à la tumeur pour réduire les effets secondaires.

Dans l'imagerie moléculaire par ultrasons, des microbulles sont fonctionnalisées avec des ligands. Après injection intraveineuse, ces microbulles ciblées s'accrochent aux marqueurs présents sur l'endothélium tumoral et permettent une détection non-invasive. Dans cette thèse, l'imagerie moléculaire par ultrasons a été développée pour la détection de la nétrine-1, qui est surexprimée dans 70% des cancers du sein et promeut la survie cellulaire. En effet, une nouvelle thérapie moléculaire interférant avec la nétrine-1 a été développée et nécessite l'identification des patientes qui la surexpriment et pourront bénéficier de ce traitement. Avec l'imagerie moléculaire de la nétrine-1, il a été possible de discriminer les tumeurs positives pour la nétrine-1 des tumeurs négatives ou des glandes mammaires normales. Par sa capacité à détecter de manière spécifique et fiable la nétrine-1 présentée sur l'endothélium des tumeurs nétrine-1 positives, cette technique d'imagerie pourrait donc devenir un test d'accompagnement pour la thérapie d'interférence de la nétrine-1 chez les patientes atteintes de cancer du sein.

La destruction ciblée des microbulles par ultrasons induit la cavitation et la sonoporation qui perméabilisent le tissu et facilite la délivrance locale de médicaments. De plus, cette destruction ciblée peut induire l'infiltration de cellules immunitaires et la libération d'antigènes tumoraux, déclenchant une réponse immunitaire anti-tumorale. Dans cette thèse, nous avons quantifié l'activation de la réponse immunitaire dans le carcinome hépatocellulaire, dans lequel le système immunitaire est dérégulé, suivant la destruction ciblée des microbulles par ultrasons pour la délivrance de nanoparticules chargées en microARN-122 et anti-microARN-21. Dans les nœuds lymphocytaires tumoraux, une baisse d'expression des cytokines pro-tumorales et une augmentation d'expression des cytokines anti-tumorales ont été observées, suggérant une réponse thérapeutique globalement positive. L'approche thérapeutique de destruction ciblée des microbulles par ultrasons pour la délivrance de micro-ARN s'avère donc être un outil immuno-modulateur puissant.

En conclusion, l'imagerie moléculaire et la délivrance ciblée par ultrasons avec des microbulles s'avèrent être des techniques puissantes qui peuvent améliorer le diagnostic et la thérapie du cancer.