DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 mars 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **SIMONET Stéphanie**

Titre de la thèse : « Effet radiosensibilisant des AGuIX® dans les cancers des Voies Aerodigestives Supérieurs (VADS): de l'internalisation aux dommages subcellulaires »

Résumé

Les cancers des Voies Aérodigestives Supérieures sont classés parmi les dix cancers les plus agressifs du fait de leur radioresistance intrinsèque et leur forte probabilité de récurrence. L'objectif de ce travail a été d'étudier le potentiel radiosensibilisant de nanoparticules à base de gadolinium, AGuIX®, sur un modèle cellulaire de cancer des VADS. Après avoir déterminé et validé les conditions optimales de radiosensibilisation de notre modèle par les AGuIX®, leur localisation après internalisation ainsi que les conséquences biologiques générées à l'échelle subcellulaire ont été successivement étudiées. Enfin, une approche préliminaire protéomique a été initiée afin d'identifier des cibles moléculaires potentielles impliquées dans cette radiosensibilisation.

Le traitement des cellules SQ20B avec 0.8mM Gd pendant 24h se sont révélées être optimales avec un DEF (dose enhancement factor) de 1.3. Les AGuIX® sont localisées presque exclusivement dans les lysosomes après internalisation. La radiosensibilisation est liée à une surproduction de radicaux libres oxygénés, minimisée toutefois par des défenses antioxydantes endogènes élevées. Le traitement combiné (AGuIX®+ irradiation) déclenche spécifiquement la mort cellulaire autophagique et s'accompagne d'une augmentation significative du nombre de cassures double brins résiduelles complexes. L'étude protéomique préliminaire a permis d'identifier une cible moléculaire potentiellement impliquée dans cette radiosensibilisation (la ribonucléotide réductase), cible qui fera l'objet d'une suite à ce travail. De plus, la prochaine étape sera de comprendre les mécanismes qui relient les AGuIX® internalisées dans les lysosomes avec l'augmentation de la mort cellulaire autophagique après irradiation.

Mots clés: Cancers des Voies Aéro-Digestives Supérieurs (VADS); irradiation ionisante; nanomédicine; stratégie radiosensibilisante; nanoparticules; AGuIX®; Radicaux Libres Oxygénés (RLO)