



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 novembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **NICOLAS Sabrina**

Titre de la thèse : « *Nouvelle approche en thérapie anti-tumorale: développement de nanovecteurs du calcitriol ciblant les macrophages* »



### Résumé

Les macrophages ( $M\phi$ ) infiltrés dans les tumeurs orchestrent les différentes étapes du développement tumoral. De par leur capacité à internaliser les nanoparticules (NPs) et leur plasticité phénotypique, ils sont impliqués dans l'efficacité thérapeutique des actifs vectorisés par un rôle de réservoir de NPs ou une modulation de leur réponse envers les cellules néoplasiques. Le calcitriol, métabolite actif de la vitamine D, possède des activités à la fois anticancéreuse et immunomodulatrice. Sa vectorisation *via* des NPs est une approche thérapeutique intéressante pour potentialiser ses activités tout en limitant les effets secondaires s'opposant à son utilisation clinique dans le cadre de la chimiothérapie. Une étude de formulation a permis de développer des NPs à base d'acide poly(D,L)lactique et de triglycérides (ratio 1:2) d'une taille de 200 nm et présentant une libération prolongée du calcitriol. Des études *in vitro* menées sur les cellules de cancer du sein MCF-7 ont permis de mettre en évidence l'avantage d'une libération prolongée du calcitriol vis-à-vis de son activité antiproliférative aboutissant à une réduction de 65% de la viabilité cellulaire après 10 jours par rapport au contrôle, non observable avec le calcitriol libre. La participation active des  $M\phi$  à l'activité cytotoxique du calcitriol sur les lignées cellulaires de cancer du sein MCF-7 et de leucémie MV4-11 a aussi été mise en évidence par un modèle de co-culture *in vitro*. En effet, les NPs de calcitriol, après internalisation par les  $M\phi$ , provoquent une action cytotoxique prolongée contre les cellules MCF-7 en co-culture au bout de 10 jours avec seulement 20% de cellules viables vs 70% en l'absence de  $M\phi$ .

Mots-clés : calcitriol, nanoparticules polymères, macrophages, cancer du sein, leucémie