DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame VERNOS Delphine**

Titre de la thèse : *« Nouvelles générations de nanoparticules métalliques permettant d'amplifier la réponse à la radiothérapie des cancers radiorésistants et invasifs »*

Résumé

L'utilisation de nanoparticules contenant un métal à numéro atomique élevé est une approche prometteuse pour amplifier les effets de la radiothérapie, un traitement aujourd'hui utilisé chez plus de 50 % des patients atteints d'un cancer. Parmi elles, les AGuIX®, nanoparticules aux propriétés théranostiques, font aujourd'hui l'objet de multiples essais cliniques. Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre du développement d'une seconde génération des nanoparticules AGuIX® afin d'en augmenter l'efficacité et de cibler la formation de métastases.

Dans une première partie de ce travail, les atomes de gadolinium (Z = 64) des AGuIX® ont été remplacés par des atomes d'yttrium (Z = 39) ou de bismuth (Z = 83) afin de mesurer l'impact du numéro atomique sur la radiosensibilisation. Malgré un défaut de reproductibilité de la synthèse chimique, un effet radiosensibilisant supérieur a été quantifié *in vitro* avec les nanoparticules contenant du bismuth.

La seconde partie de ce travail était dédiée à l'évaluation des nanoparticules CuPRiX, contenant à la fois du gadolinium et chélates libres. Elles permettent la chélation *in-situ* du cuivre, un oligo-élément impliqué dans les mécanismes de croissance et de migration cellulaire tumorale. Dans un premier temps, les travaux menés *in vitro* sur trois modèles cellulaires de cancers ORL, du sein, et du poumon ont montré que CuPRiX était capable de ralentir la migration l'invasion cellulaire, d'inhiber l'activité de l'enzyme cuivre-dépendante Lysyl Oxidase (LOX) impliquée dans ces processus, et de radiosensibiliser les cellules. Dans un second temps, l'efficacité de CuPRiX a été validé *in vivo* dans un modèle murin de cancer du sein métastatique. Cette étude a montré une forte réduction de la croissance tumorale et du nombre de métastases grâce à la chélation du cuivre, tout en conservant un bon effet radiosensibilisant. Cette nouvelle génération de nanoparticules combinant radiosensibilisation et chélation du cuivre apparait comme une stratégie prometteuse dans le traitement des cancers radiorésistants et métastatiques.

Mots clés : Nanoparticules, Radiothérapie, Cuivre, Métastases