



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 mars 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur RICHAUD Mathieu**

Titre de la thèse : « *La Nétrine-1, une nouvelle cible originale pour la radiothérapie interne vectorisée* »

Résumé



La Nétrine-1 appartient à la famille des nétrines, des molécules de guidage axonale. C'est une protéine sécrétée qui a un rôle majeur au cours du développement du système nerveux central. On la retrouve cependant surexprimée dans de nombreux cancers où elle a un rôle pro-tumoral et est considérée comme une cible thérapeutique majeure. Un anticorps monoclonal anti-Nétrine-1 (NP137) a été développé et est aujourd'hui testé pour son efficacité dans un essai clinique de phase II.

La radiothérapie interne vectorisée est une révolution dans le traitement des cancers à fort potentiel métastatique. Les approches thérapeutiques actuelles utilisent des vecteurs afin de délivrer des radio-isotopes au niveau des cellules tumorales, en ciblant les protéines membranaires de ces dernières. Nous avons émis l'hypothèse que la Nétrine-1 pouvait être une cible pour la radiothérapie interne vectorisée malgré le fait qu'elle soit une protéine sécrétée.

Au cours de ma thèse, nous avons développé une nouvelle molécule anti-cancéreuse et radiomarqué le NP137 couplé au NODAGA avec de l'Indium-111 dans le but de développer un test compagnon de détection de la Nétrine-1. Nous avons montré que cette molécule était capable de détecter de manière spécifique l'expression de la Nétrine-1 dans les tumeurs solides *in vivo*, en utilisant la technique d'imagerie SPECT/CT.

Dans un second temps, nous avons également développé une nouvelle molécule à visée thérapeutique en radiomarquant le NP137 avec du Lutétium-177, qu'il s'avère efficace dans plusieurs types de modèles tumoraux.