

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 avril 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CARMES Léna**

Titre de la thèse : « *Bioconjugaison des nanoparticules d'AGuIX et ses dérivés pour le ciblage actif de tumeurs solides.* »



### Résumé

Face à la persistance du défi du cancer en tant que principale cause de mortalité, des innovations émergent dans le domaine de la nanomédecine, mettant en évidence les propriétés prometteuses des nanoparticules AGuIX. Les AGuIX® se distinguent en tant que nanoparticules théranostiques, offrant une double fonctionnalité en tant qu'agents de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et en renforçant l'efficacité de la radiothérapie grâce à leur effet radiosensibilisant. Actuellement, la société NH Theraguix (Grenoble, France) exploite cette nanoparticule dans le cadre d'essais cliniques visant à lutter contre le cancer, couvrant diverses indications telles que les métastases cérébrales, le glioblastome, le cancer du col de l'utérus et le cancer du poumon (NCT03818386/NCT02820454, NCT04881032, NCT03308604, NCT04789486).

Le présent travail de thèse se concentre spécifiquement sur le développement d'une approche de ciblage actif pour ces nanoparticules, explorant des méthodes novatrices de bioconjugaison. L'avantage du ciblage actif réside dans sa capacité à améliorer la spécificité et l'efficacité des traitements, tout en réduisant les effets indésirables sur les tissus sains. En tirant parti des interactions moléculaires spécifiques entre les ligands de ciblage et les récepteurs présents sur les cellules tumorales, le développement du ciblage actif sur les AGuIX et ses dérivés offre la possibilité de fusionner les domaines de l'imagerie, de la radiothérapie et de l'immunothérapie. Cette approche synergique accroît de manière significative l'impact clinique de ces nanoparticules. Afin d'atteindre cet objectif, diverses techniques de bioconjugaison ont été examinées, parmi lesquelles les approches de chimie click non catalysées par le cuivre ont émergé comme des moyens particulièrement efficaces pour conjuguer les AGuIX avec des biomolécules de diverses tailles, allant de 1 à 150 kDa, incluant des peptides, des fragments d'anticorps (VHH), des protéines et des anticorps.