

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 janvier 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BREUSA Silvia**

Titre de la thèse : « *Développement d'approches thérapeutiques ciblant la nétrine-1 pour le traitement des tumeurs solides* »



Résumé

Au cours des dernières années, la découverte de nouvelles cibles anti-tumorales a suscité un grand intérêt pour le développement d'approches théragnostiques innovantes pour le traitement du cancer. Ce travail de thèse porte sur l'utilisation d'un anticorps ciblant la nétrine-1 (NP137). Il a été démontré que la nétrine-1, une protéine extracellulaire connue pour son rôle dans le guidage axonal lors du développement neuronal de l'embryon, contribue aussi à la survie et à la prolifération des cellules tumorales en se liant à certains récepteurs à dépendance (RD). Le NP137 peut inhiber l'interaction nétrine-1/récepteur et ainsi restaurer l'apoptose et inhiber la croissance tumorale.

Le ciblage actif est actuellement utilisé dans l'imagerie nucléaire et les traitements ciblés actifs tels que la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et la chimiothérapie couplée. Cette partie vise également à discuter du développement des nanomédicaments à ciblage actif, notamment les nanosystèmes dont leur surface est décorée d'anticorps monoclonaux. Ensuite, il sera analysé le rôle physiologique et pathologique de la nétrine-1 et de ses

récepteurs chez l'adulte, ainsi que les mécanismes d'action du NP137 lors d'un essai clinique de phase I chez l'homme. Ces preuves de concept nous ont amené à imaginer que le NP137 pourrait servir de vecteur moléculaire pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques à ciblage actif.

Les résultats de cette thèse sont divisés en deux chapitres. Le premier chapitre se concentre sur le développement d'un test compagnon non invasif pour détecter les tumeurs exprimant la nétrine-1, mais aussi sur le développement d'une RIV ciblant la nétrine-1. Le NP137 a ainsi été conjugué à un radionucléide émetteur gamma (^{111}In), et sa capacité à localiser spécifiquement les lésions tumorales riches en nétrine-1 a été confirmée sur différents modèles tumoraux précliniques (EMT6, 4T1, H358, MMTV-NeuT). Sur la base de ces données, le NP137 a été conjugué au ^{177}Lu , un radio-isotope émetteur bêta largement utilisé en RIV. Grâce aux propriétés de ciblage du NP137, les souris traitées avec ce radioligand ont montré une survie accrue par rapport aux souris de contrôle.

Dans le second chapitre, une thérapie ciblant la netrine-1 à l'aide de nanoémulsions décorées au NP137 a été développée pour le traitement des cancers du sein triple négatifs. Le docétaxel, un médicament modèle lipophile actuellement utilisé pour le traitement du cancer du sein triple négatif, a été encapsulé dans les nanoparticules développées. Le NP137 a été conjugué aux nanoémulsions en utilisant une réaction de chimie click qui ne nécessite pas de cuivre.

Afin de développer des nanoparticules stables présentant un bon profil de toxicité et une concentration d'anticorps à la surface optimale, la composition des nanosystèmes a été optimisée. Ensuite, le docétaxel a été encapsulé dans le cœur huileux de ces nanoémulsions, avec une efficacité d'encapsulation de 70%. Le nanosystème obtenu a été caractérisé en termes de taille, polydispersion et potentiel de surface avant et après avoir été conjugué au NP137. Enfin, ce nanosystème a été administré dans le modèle murin 4T1 de cancer du sein triple négatif, montrant que la présence du NP137 à la surface des nanoparticules retardait significativement la croissance tumorale.

Dans l'ensemble, ces travaux de thèse confirment que l'anti-nétrine-1 peut être utilisée pour servir comme un vecteur de ciblage tumoral et augmenter son efficacité thérapeutique.

