

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Anna BEROT**

Titre de la thèse : Développement d'immunoliposomes anti-HER2 avec une approche de couplage régiosélective et bio-orthogonale

Résumé



Depuis leur première description en 1964, les liposomes se sont imposés comme des nanovecteurs de choix pour délivrer des molécules cytotoxiques, notamment pour le traitement du cancer, comme illustré par l'approbation du Doxil® en 1995, première formulation à base de liposomes à avoir été approuvée. Depuis, d'autres formulations ont également été développées. Cependant, le mécanisme d'adressage de l'ensemble de ces formulations à leurs cellules cibles repose uniquement sur l'accumulation passive des liposomes au niveau des tumeurs, un mécanisme dont l'efficacité est limitée. Afin d'assurer un adressage plus efficace des liposomes à leurs cellules cibles, plusieurs types de molécules peuvent être greffées à leur surface, comme des anticorps monoclonaux pour former des « immunoliposomes ». Cependant, il existe actuellement un écart important entre le nombre d'études sur les immunoliposomes et leur approbation pour un usage thérapeutique. Ce décalage soulève des questions concernant la stabilité et l'efficacité de la liaison entre les anticorps et les liposomes. En effet, les méthodes de couplage utilisées sont souvent aléatoires, ce qui peut affecter l'orientation et l'immunoréactivité des anticorps. Les alternatives, telles que les molécules adaptatrices, présentent également divers inconvénients. Ainsi, cette thèse s'est concentrée sur le développement d'une nouvelle méthode de greffage qui allie à la fois une approche enzymatique, avec la plateforme COVISOLINK™, qui permet un couplage site-spécifique de diverses molécules aux anticorps, et la chimie des Click avec la cycloaddition assistée par contrainte stérique. Pour réaliser la preuve de concept, l'anticorps qui a été choisi est le Trastuzumab, qui cible le récepteur au facteur de croissance épidermique 2 (HER2), protéine surexprimée dans 15 à 20 % des cancers du sein. La première partie de ce travail s'est attachée à démontrer l'efficacité du greffage à la fois de manière qualitative, avec l'analyse des marquages par cryo-TEM et sur gel, mais aussi de manière quantitative avec le développement d'une nouvelle méthode d'analyse sur HPLC-SEC. Les travaux menés ont

également permis de démontrer l'interaction spécifique des immunoliposomes avec les cellules qui surexpriment l'HER2 a été confirmée par cytométrie en flux et microscopie d'épifluorescence. Enfin, en perspective, des travaux préliminaires ont été entamés pour améliorer les caractéristiques générales des immunoliposomes préparés, notamment via l'utilisation de lipides PEGylés et de fragments d'anticorps (nanobody). Quant à la seconde partie du travail, celle-ci a été dédiée à l'encapsulation de différentes drogues communément utilisées en chimiothérapie, la vincristine et la doxorubicine, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives, notamment en ce qui concerne la composition lipidique à adopter.

Mots-clés : liposomes, anticorps, cancer,