

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Ariana ABAWI**

Titre de la thèse : Interactions vecteurs-membranes de cellules tumorales pour la délivrance optimisée de médicaments



Résumé

Cette thèse est centrée sur l'encapsulation de molécules antitumorales dans des liposomes, un type spécifique de nanoparticules utilisé pour la délivrance ciblée de médicament. La stratégie adoptée pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses via les liposomes repose sur l'exploitation des modifications de la physico-chimie membranaire des cellules tumorales. En effet, il est établi dans la littérature que le développement des cellules cancéreuses entraîne des modifications de la composition lipidique de leur membrane, la rendant plus fluide. Malgré les modifications importantes des membranes biologiques dans des conditions pathologiques, les aspects membranaires sont rarement exploités dans les approches thérapeutiques. Des études préliminaires ont montré que la fluidité membranaire des liposomes influence leur interaction avec les cellules : les liposomes à membrane fluide interagissent préférentiellement avec les cellules tumorales, tandis que ceux à membrane rigide interagissent plutôt avec les cellules saines. L'objectif est donc de préparer des échantillons de liposomes ayant différentes fluidités membranaires et de les charger en molécules actives pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses. Une recherche bibliographique a permis de sélectionner des molécules antitumorales efficaces sur des lignées cancéreuses cultivées au laboratoire. Les trois médicaments candidats retenus sont

la MonoMéthyl Auristatine E (MMAE), le F4t-Neuroprostane et la Vincristine. Ces molécules ont été sélectionnées en raison de leur efficacité en tant que molécules antitumorales libres sur des lignées de cancer de la prostate, du côlon et du sein. Les défis de cette thèse ont consisté à élaborer des protocoles efficaces d'encapsulation pour ces trois molécules dans des liposomes de différentes fluidités membranaires. Dans un premier temps, une caractérisation de ces liposomes a été réalisée en termes de taille, de charge, de taux d'encapsulation et de fluidité. Cette étape était primordiale pour obtenir des particules stables et fiables. Dans un second temps, des tests de viabilité cellulaire ont été réalisés à différentes concentrations de molécules actives encapsulées dans les liposomes, en présence de cellules saines et cancéreuses. L'objectif était de comparer et vérifier la délivrance spécifique des médicaments encapsulés aux cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines. Ces études ont démontré des effets cytotoxiques significatifs sur les lignées cancéreuses après l'ajout de liposomes encapsulant une molécule, avec une fluidité membranaire spécifique à celle des cellules tumorales. De plus, une sélectivité d'action a été observée, avec une diminution notable de la viabilité des cellules cancéreuses, contrairement aux cellules saines. Ces résultats concluants obtenus pour le ciblage spécifique des vecteurs liposomaux en culture de cellules 2D nous ont conduit à complexifier notre modèle d'étude en réalisant des tests préliminaires sur des modèles cellulaires imprimés en 3D. Les résultats préliminaires sont encourageants. Ils ouvrent des perspectives intéressantes sur des études plus approfondies dans un modèle de culture cellulaire beaucoup plus représentatif des tissus tels que structurés in vivo.

Mots-clés : Liposome,cancer,encapsulation,