

Avis de Soutenance

Madame Marine LE GOAS

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Nanoparticules d'or à couronne polymère modulable : synthèse, interactions avec les systèmes biologiques et propriétés de radiosensibilisation

dirigés par Monsieur SERGE PALACIN

et co-encadrés par Madame Geraldine CARROT et Monsieur Jean-Philippe RENAULT

Soutenance prévue le **vendredi 19 juillet 2019** à 14h00

Lieu : Bâtiment 772, CEA - Orme des merisiers 91190 Saint-Aubin

Salle : Amphithéâtre Claude Bloch

Composition du jury proposé

M. Serge PALACIN	CEA Saclay	Directeur de thèse
M. François LUX	Université Claude Bernard de Lyon	Rapporteur
M. Olivier SANDRE	CNRS	Rapporteur
Mme Ruxandra GREF	CNRS	Examineur
Mme Claire WILHELM	CNRS	Examineur
Mme Geraldine CARROT	CEA Saclay	Invitée (encadrante)
M. Jean-Philippe RENAULT	CEA Saclay	Invité (encadrant)

Mots-clés : Nanoparticules, Polymères, Radiothérapie, Cancer

Résumé :

La recherche concernant l'utilisation de nanoparticules dans le domaine médical a connu un essor considérable ces vingt dernières années, notamment dans le cadre du traitement du cancer. En particulier, l'effet radiosensibilisant des nanoparticules métalliques a été beaucoup étudié en radiothérapie, dans une perspective de réduction des effets secondaires générés par l'irradiation des tissus sains autour de la tumeur.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à des nanoparticules d'or greffées d'une couronne polymère. Celle-ci assure une grande stabilité des objets, tout en permettant de faire varier leurs propriétés physico-chimiques et d'en étudier l'impact sur leur comportement. Les polymères utilisés sont des polyméthacrylates, obtenus par polymérisation radicalaire contrôlée, qui jouent le rôle de ligands lors de la synthèse des nanoparticules d'or. Nous avons pu faire varier deux paramètres, la masse molaire et la nature chimique des (co)polymères, afin de constituer une gamme de nano-objets aux propriétés différentes. Une caractérisation approfondie, notamment par diffusion de rayonnements aux petits angles, a mis en évidence une structure similaire pour l'ensemble des objets synthétisés. Un agent de chimiothérapie, la doxorubicine, et deux protéines ont en outre pu être greffés sur les ligands polymères.

Les interactions de ces différentes nanoparticules avec les systèmes biologiques ont été étudiées de manière détaillée, en particulier l'impact des propriétés de la couronne polymère. Quatre aspects ont été examinés : la stabilité colloïdale en milieux biologiques, la capacité à diffuser dans la matrice extracellulaire, la captation cellulaire et la cytotoxicité. Tous les ligands étudiés assurent une bonne stabilité. Concernant les autres aspects, la comparaison systématique des résultats obtenus pour la gamme d'objets a permis de mettre en évidence un fort impact de la nature de la couronne polymère, notamment de la présence de charges positives ou de segments hydrophobes. Nous avons également montré que les propriétés de toxicité de la doxorubicine, et de captation accrue d'une protéine étaient bien conservées après greffage.

Dans une perspective d'utilisation en radiosensibilisation, nous avons enfin étudié le comportement de nos nanoparticules sous irradiation. Une bonne stabilité de leur structure a été observée sous rayonnement, et leur association à l'iode 131 (radiothérapie interne) a montré un fort effet radiosensibilisant, à la fois in vitro et in vivo. Les résultats des essais menés en protonthérapie (radiothérapie externe) mettent cependant en évidence des différences de comportements selon le type d'irradiation. Nous avons également exploré la possibilité de détecter les nanoparticules in situ, lors d'une irradiation en protonthérapie, grâce à l'analyse des rayons X émis.

Keywords: Nanoparticles, Polymers, Radiotherapy, Cancer

Abstract:

These past twenty years, there has been a great increase in the number of studies concerning the use of nanoparticles for medical applications, especially for cancer treatment. In particular, radiosensitizing effects of metal nanoparticles have been studied a lot in radiotherapy, in order to reduce the side effects created by the irradiation of healthy tissues surrounding the tumor.

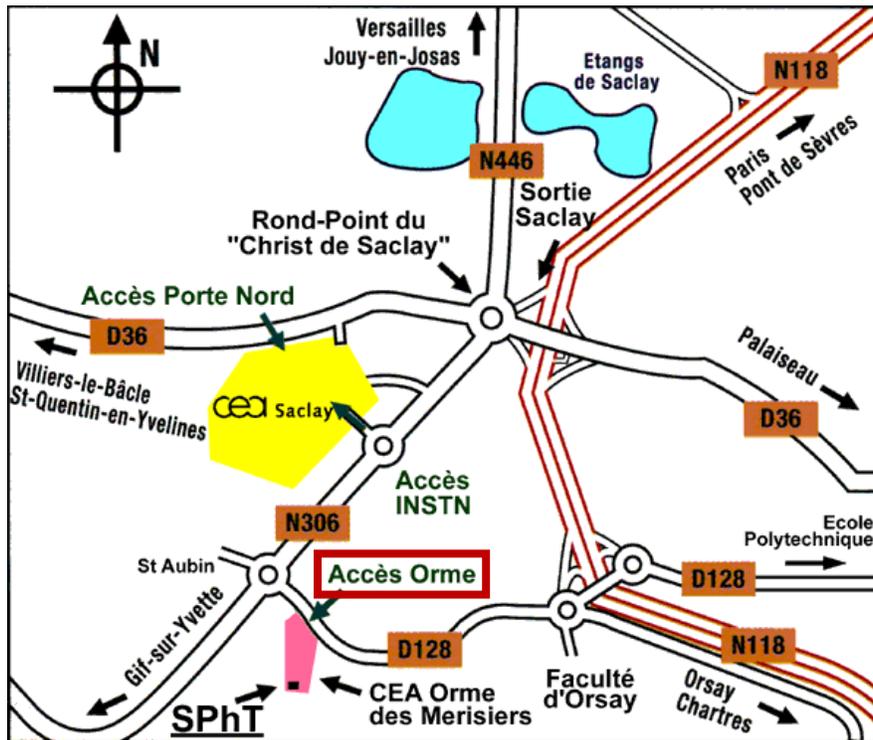
In this work, we focused on polymer-grafted gold nanoparticles. The polymer corona both ensured a great stability of the objects and allowed to change their physico-chemical properties, in order to study their impact on the nanoparticles behavior. We used polymethacrylates which were obtained through controlled radical polymerization and acted as ligands during the gold nanoparticles synthesis. A library of nano-objects with different properties was established by varying both molar mass and chemical nature of (co)polymers. Thorough characterization, including by small-angle radiation scattering, revealed similar structures for all synthesized objects. Grafting of one chemotherapy agent, doxorubicin, and two proteins was also performed on polymer ligands.

Interactions between these various nanoparticles and biological systems were studied in detail. Special attention was given to the impact of polymer corona properties. Four aspects were examined: colloidal stability in biological media, ability to diffuse inside the extracellular matrix, cellular uptake, and cytotoxicity. All studied ligands ensured a great stability. Regarding the other aspects, systematic comparison of the results obtained for the whole library highlighted a strong impact of the ligands nature, especially the presence of positive charges or hydrophobic segments. We have also shown that grafted doxorubicin and protein kept their toxic and targeting properties respectively.

Lastly, the prospect of using these nanoparticles for radiosensitization led us to study their behavior under radiations. When irradiated, their structure was found stable. Combining them with radioiodine (internal radiotherapy) showed a great radiosensitizing effect, both in vitro and in vivo, but experiments with protontherapy (external radiotherapy) revealed different behaviors depending on the type of radiations. We also investigated the use of particle-induced X-ray emission to detect nanoparticles in situ, during protontherapy treatment.

Situation et Accès pour rejoindre l'amphi Claude BLOCH

L'amphi Claude Bloch (bât 773) se trouve sur le site de l'Orme des Merisiers, qui est une annexe du CEA, sur la route D128 à 100 m du rond-point de Saint Aubin avec la N306, rond-point qui dessert également le synchrotron Soleil (voir plan ci-dessous).



Pour vous rendre à l'Orme des Merisiers par les transports en commun :

Depuis Paris ou les aéroports, empruntez le RER B direction Saint-Rémy-lès-Chevreuse. Depuis Orly, prenez d'abord Orly Val pour rejoindre le RER B à Antony.

Soit :

- Descendez à la station Le Guichet : prenez le bus ligne 9 à la gare routière (départ toutes les 20-25 min et le trajet jusqu'à l'Orme prend environ 15 min). Des taxis sont également disponibles au Guichet.
- Descendez à la station Massy-Palaiseau : prenez les 91.06B ou 91.06C ou 91.10. Ils mènent à l'Orme des Merisiers en 20 min.

Descendez du bus, rebroussez chemin de quelques pas, traversez la route ; l'entrée de l'Orme des Merisiers se trouve sur votre gauche. Entrez et suivez la route pendant 8 minutes environ. L'amphi C. Bloch se trouve dans le bât 773 « SPHT » qui est tout au fond à droite.

Pour vous rendre à l'Orme des Merisiers par la route :

De l'ouest (Pont de Sèvres), empruntez la nationale N118 en direction de Bordeaux (sur environ 14 km) et sortez en suivant la direction Saclay pour atteindre immédiatement le rond-point Le Christ de Saclay.

Du sud (Porte d'Orléans ou Porte d'Italie), prenez l'autoroute A6 (sur environ 10 km), continuez par l'A10 en direction de Palaiseau (sur environ 7 km). Quittez l'autoroute par la voie de gauche, en suivant la direction Centre Universitaire-Saclay pour prendre la D36 jusqu'au rond-point Le Christ de Saclay (à environ 7 km).

Une fois arrivé au rond-point Le Christ de Saclay, prenez la N306 en direction de Gif-sur-Yvette. Au 2ème rond-point, prenez à gauche la direction CEA Orme des Merisiers par la D128. L'entrée principale est 200 m plus loin sur la droite.

A l'entrée du CEA Orme des Merisiers, roulez tout droit sur environ 600 m, puis tournez à droite et gardez-vous sur le parking, vous êtes devant l'entrée de l'IPhT et de l'amphi C. Bloch – bât 773.

