

FONCTIONNALISATION DES NANOPARTICULES POUR UN MEILLEUR CIBLAGE DE LA RADIOTHERAPIE

**Gloria Jimenez Sanchez¹, Penelope Bouziotis², Gautier Laurent¹, Rana Bazzi¹, Frédéric Boschetti³,
Pascal Perriat⁴, Olivier Tillement⁵, Franck Denat⁶, Géraldine Le Duc⁷, Stéphane Roux¹**

¹ Institut UTINAM, UMR 6213 CNRS-Université de Franche-Comté, Besançon

² N.C.S.R. "Demokritos", Radiochemical Studies Laboratory, Athens, Greece

³ CheMatech SAS, Dijon

⁴ MATEIS, UMR 5510 CNRS – INSA de Lyon, Villeurbanne

⁵ LPCML, UMR 5620 CNRS – Université de Lyon, Villeurbanne

⁶ ICMUB, UMR 5260 CNRS- Université de Bourgogne, Dijon

⁷ ID17 Biomedical Beamline, ESRF, Grenoble

gloria.jimenez_sanchez@univ-fcomte.fr, stephane.roux@univ-fcomte.fr

Bien que la radiothérapie soit très utilisée, seule ou en association avec la chirurgie et la chimiothérapie, pour le traitement des tumeurs cérébrales, son efficacité est limitée par son manque de sélectivité. En effet la composition chimique des cellules cancéreuses est trop peu distincte de celle des cellules normales pour observer une différence d'absorption des rayons ionisants (X ou γ). Il en résulte que la dose appliquée n'est pas suffisamment importante pour détruire la tumeur. Mais elle est malheureusement trop forte pour les tissus sains qui peuvent être altérés lors de l'irradiation.

Pour augmenter la spécificité de la radiothérapie, il a été proposé de cibler la tumeur à traiter par des agents radiosensibilisants. Ces agents sont caractérisés par leur propension à absorber le rayonnement ionisant en raison de la présence en leur sein d'éléments à numéro atomique (Z) élevé. L'absorption préférentielle du rayonnement thérapeutique devrait aboutir à une destruction plus efficace de la tumeur tout en garantissant la préservation des tissus sains à condition d'accumuler ces agents radiosensibilisants uniquement dans la tumeur.

L'équipe NCM d'UTINAM a montré dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire que les nanoparticules d'or Au@DTDTPA-M (M : Gd³⁺ ou radioisotope) permettaient d'améliorer la survie des rats porteurs de gliosarcome 9L dans le cerveau après traitement par radiothérapie. Le ciblage passif des tumeurs révélé par imagerie par résonance magnétique (IRM) du fait de la présence de Gd³⁺ dans la couche organique DTDTPA a permis d'exploiter au mieux l'effet radiosensibilisant des nanoparticules Au@DTDTPA-M.¹

Les résultats préliminaires obtenus sont très encourageants car ils montrent qu'il est possible d'améliorer la survie d'animaux porteurs de tumeurs très agressives et radiorésistantes (gliosarcome 9L) dans un organe excessivement radiosensible (cerveau). Il ressort de cette étude que le contrôle de la biodistribution (suivie par IRM si M=Gd³⁺ ou par imagerie nucléaire si M = ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁸Ga) est un paramètre essentiel pour la réussite du traitement (destruction de la tumeur sans effet secondaire indésirable). Cependant, il semble possible d'améliorer l'effet sur la survie des animaux en fonctionnalisant les nanoparticules par des peptides qui présentent une forte affinité pour des récepteurs membranaires surexprimés par les cellules des vaisseaux sanguins irriguant les tumeurs. Il en résulterait alors une accumulation plus durable des nanoparticules dans la zone tumorale qui devrait se solder par un accroissement bénéfique de la différence entre les teneurs en particules dans la tumeur et dans les tissus sains environnants. Nos premiers essais de fonctionnalisation ont montré qu'il est possible d'augmenter la quantité de nanoparticules dans la tumeur.

¹I. Miladi *et al.*, "The In Vivo Radiosensitizing Effect of Gold Nanoparticles Based MRI Contrast Agents" *Small* **2014**, 10, 1116-1124.