



**THÈSE PRÉSENTÉE A L'UNIVERSITÉ D'ORLÉANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ D'ORLÉANS**

PAR

Marie-Pierre GOSSELIN

**ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT
Discipline : Biologie Moléculaire et Cellulaire**

**Vectorisation de petits acides nucléiques par des lipopolyplexes :
Application au cancer du sein**

Soutenue Publiquement

Le 19 avril 2016 à 14h

Auditorium Charles Sadron, CNRS Orléans

MEMBRES DU JURY :

- **BENEDETTI Hélène, Présidente du jury, Directrice de Recherche, CNRS, Orléans**
- **FATTAL Elias, Professeur des Universités, Paris-Sud**
- **ESCRIOU Virginie, Directrice de Recherche, CNRS, Paris**
- **MAZURIER Frédéric, Directeur de Recherche, INSERM, Tours**
- **GARY-BOBO Magali, Chargée de Recherche, CNRS, Montpellier**
- **MIDOUX Patrick, Directeur de Recherche, INSERM, Orléans**

RÉSUMÉ

Au cours de cette thèse, j'ai utilisé des complexes composés d'acides nucléiques, d'un polymère cationique et de liposomes cationiques appelés Lipopolyplexes pour formuler des siRNA (LPRi) et un leurre ADN (LPD) afin d'inhiber la croissance des cellules 4T1, un modèle murin de carcinome mammaire. Dans une première étude, des injections systémiques ou endotrachéales de LPRi avec des siRNA anti-luciférase n'ont pas permis d'inhiber l'expression de la luciférase dans des métastases pulmonaires induites par des cellules 4T1-luciférase. À partir de ces résultats, les LPRi ont été améliorés en ciblant les cellules 4T1 avec le peptide uPA et/ou RGDc ou l'acide folique incorporés aux liposomes selon diverses approches. Les formulations obtenues ont été caractérisées, leur endocytose et l'effet siRNA mesurés *in vitro*. Cette deuxième partie a permis d'établir que les LPRi décorés avec du folate étaient la meilleure formulation ciblée. Dans une troisième partie, l'inhibition de la prolifération des cellules 4T1 a été recherchée en ciblant le facteur de transcription STAT3. Des LPRi anti-STAT3 ont montré une très bonne efficacité pour inhiber STAT3, mais sans effet antiprolifératif significatif. Des LPD anti-STAT3 ont montré un très bon effet antiprolifératif, celui-ci étant renforcé lorsqu'une co-délivrance siRNA/leurre ADN (LPRiD) a été réalisée. *In vivo*, un délai de la croissance des tumeurs 4T1 a été observé après co-délivrance siRNA/leurre ADN. Cette thèse a permis de montrer l'efficacité des lipopolyplexes pour la délivrance combinée de siRNA et de leurre ADN dans les cellules tumorales 4T1. Ils indiquent que des études sont cependant nécessaires pour augmenter leur délivrance *in vivo* dans la tumeur.

