

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE DE DOCTORAT

Monsieur JASSERON Sylvain soutiendra une thèse
Le Jeudi 18 décembre 2003 à 10h00

—
Salle des Thèses

SPÉCIALITÉ : Chimie

Titre de la thèse : Synthèse et études biologiques in vitro et in vivo de nouveaux vecteurs d'agents antimitotiques et de ciblage des sites d'angiogenèse.

Membres du jury :

M. Olivier DANGLES, professeur, Laboratoire de Chimie Bioorganique et des Systèmes Moléculaires Vectoriels (EA 932), UFR Sciences exactes et de la Nature, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, Avignon.

M. Bernard PUCCI, professeur, Laboratoire de Chimie Bioorganique et des Systèmes Moléculaires Vectoriels (EA 932), UFR Sciences exactes et de la Nature, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, Avignon.

Mme Christine CONTINO-PEPIN, maître de conférences, Laboratoire de Chimie Bioorganique et des Systèmes Moléculaires Vectoriels (EA 932), UFR Sciences exactes et de la Nature, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, Avignon.

M. Armand LATTES, professeur, UMR CNRS 5623, Université Paul Sabatier, Toulouse.

M. Michel VERT, directeur de recherche, Centre de Recherche sur les Biopolymères Artificiels, UMR 5473 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Montpellier 1, Montpellier.

M. Pierre HUBERT, chargé de recherche (HDR), INSERM, Unité 575, Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Résumé de la thèse :

Il est aujourd'hui admis que l'angiogenèse ou néovascularisation est un phénomène indispensable lors de la croissance d'une tumeur. Au cours de ce processus une protéine transmembranaire, l'intégrine $\alpha v \beta 3$, dont un ligand spécifique est le peptide de séquence RGD, est surexprimée.

Le but de ce travail a donc consisté à doter des structures vectorielles moléculaire ou macromoléculaire, de l'élément de ciblage RGD, spécifique des sites d'angiogenèse tumorale. Nous avons pu vérifier que l'utilisation du motif RGD sur des vecteurs macromoléculaires de type télomère dérivés du THAM engendrait une accumulation de ces molécules au niveau du stroma tumoral. En munissant également ces macromolécules d'un agent antimitotique tel que l'Ara-C, les mesures de cytotoxicité sur des cellules de mélanome B16 et d'index de survie de souris porteuses de mélanomes B16 ont pleinement validé ce

concept de ciblage. Des études similaires ont été menées sur des composés moléculaires amphiphiles dotés de chaîne fluorée. Les tests de biodistribution ont confirmé le potentiel de ces vecteurs à cibler les sites de néovascularisation lorsqu'ils sont munis du motif RGD. Toutefois, selon la nature hydrophile ou lipophile de l'actif utilisé, la structure finale du vecteur moléculaire devra être façonnée afin de garantir la meilleure biodisponibilité de la prodrogue obtenue. Les mesures de cytotoxicité et d'indice de survie sur des souris porteuses de mélanome B16, traitées par ce type de composé muni d'Ara-C, ont également mis en avant l'intérêt d'utiliser ces molécules comme vecteurs.