



<b>AAPG2019</b>	<b>NaTeMOc</b>		PRCE
Coordinated by:	Catherine PASSIRANI	42 months	498 k€
CE18 Innovation biomédicale			

# Nanoformulation et évaluation thérapeutique d'un nouveau complexe bioorganométallique à fort potentiel antitumoral pour le cancer ovarien

Pierre Idlas, Dr. Elise Lepeltier, Pr. Catherine Passirani

Collaboration: Feroscan (Pr. Gérard Jaouen et Franck Pradier)  
Institut Curie (Dr. Didier Decaudin and Dr. Fariba Nemati)



- 8<sup>ème</sup> cancer le plus mortel
- 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent
- Taux de survie < 45 %

2020 – 2040





**2020 – 2040**

- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité



**2020 – 2040**

- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité

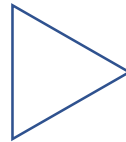
**90 % de tumeurs  
malignes épithéliales**



**2020 – 2040**

- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité

**90 % de tumeurs  
malignes épithéliales**



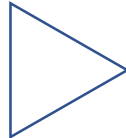
**75 % de  
carcinome séreux  
de haut grade**



**2020 – 2040**

- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité

**90 % de tumeurs  
malignes épithéliales**



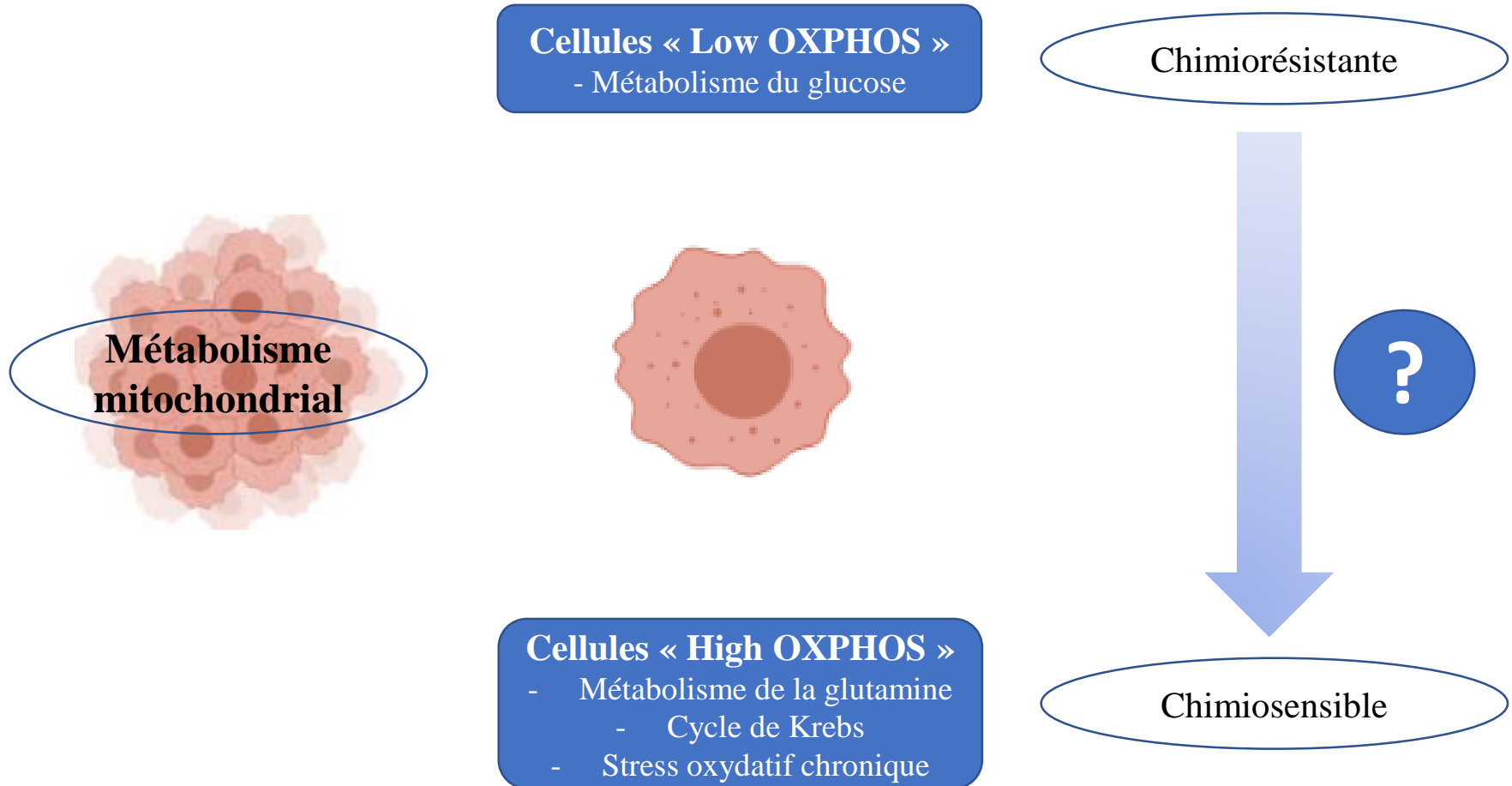
**75 % de  
carcinome séreux  
de haut grade**



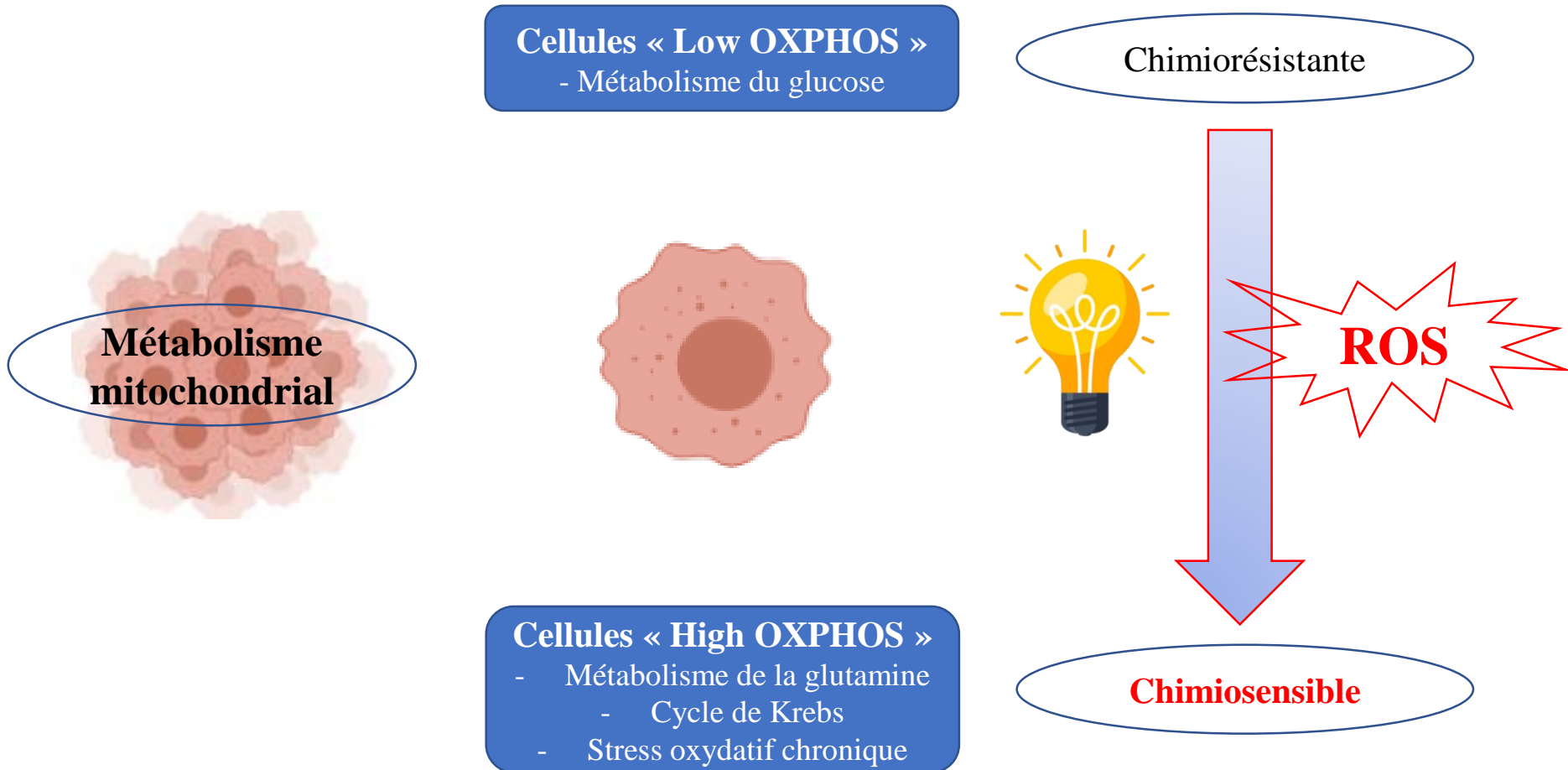
Chirurgie cytoréductrice

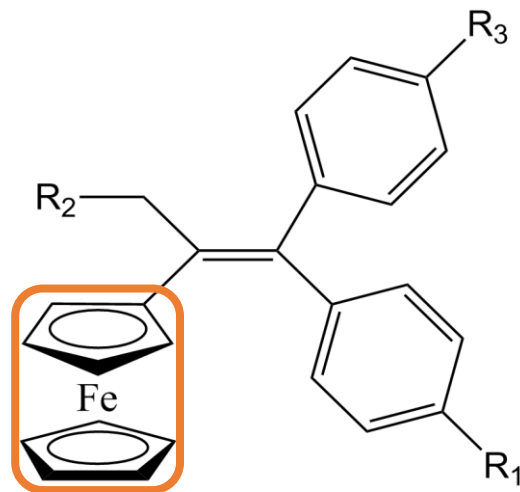


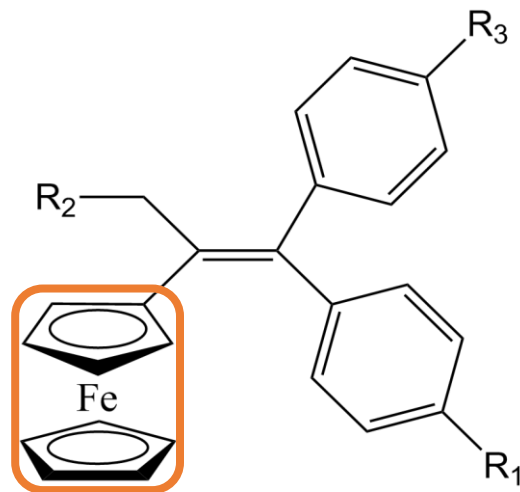
Chimiothérapie  
(paclitaxel + carboplatine)



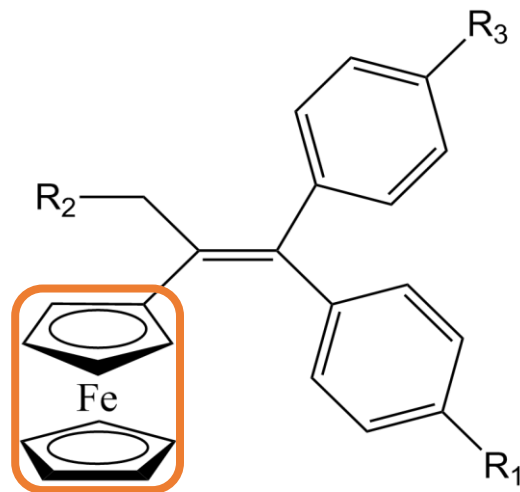






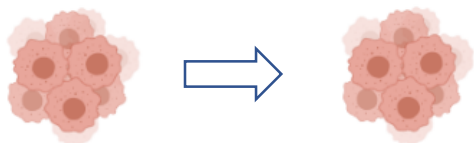


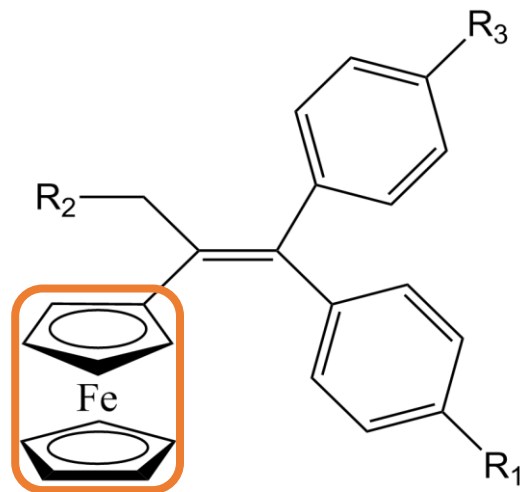
- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée



**Effet cytostatique  
 (Sénescence)**

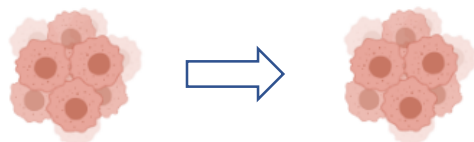
- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée



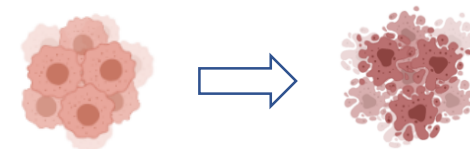


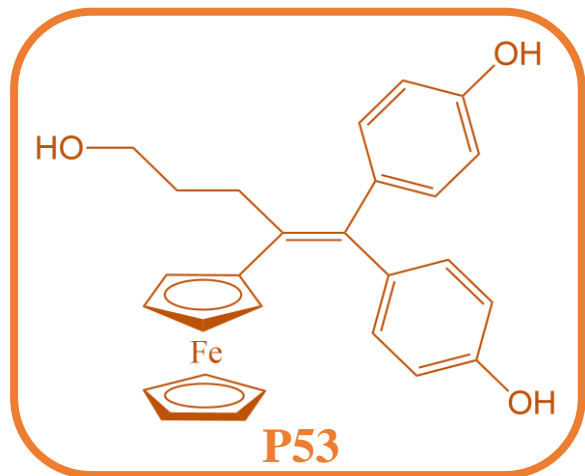
**Effet cytotatique  
 (Sénescence)**

- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée



**Effet cytotoxique  
 (Apoptose)**





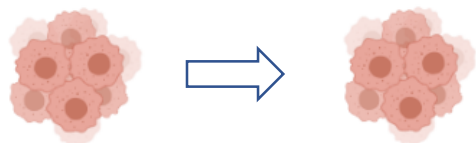
IC <sub>50</sub>	A2780	A2780-Cis	SKOV3
P53	0,53 µM	0,30 µM	0,47 µM

**Effet cytotatique  
 (Sénescence)**

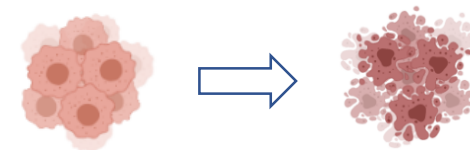
- Structure

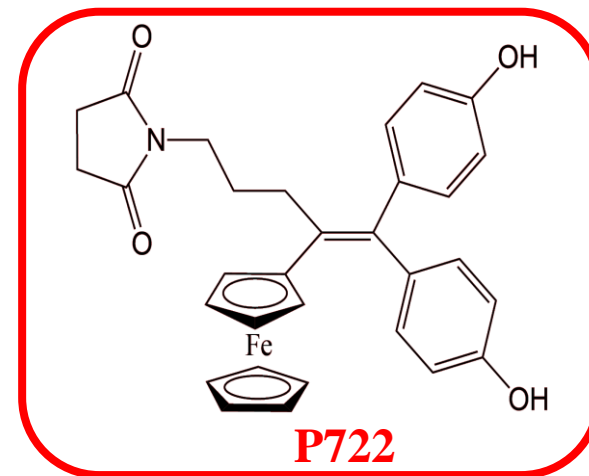
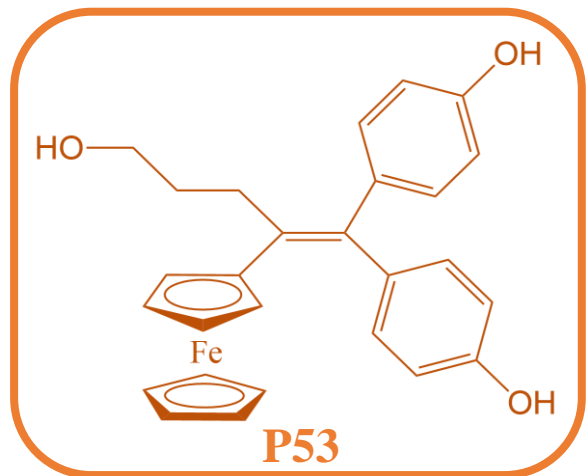
- Concentration en ferrocifène

- Lignée cellulaire traitée



**Effet cytotoxique  
 (Apoptose)**





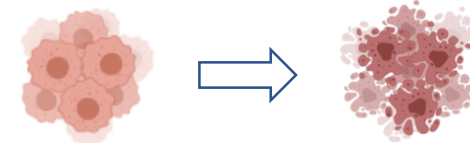
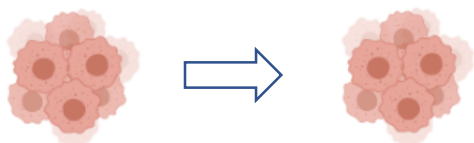
IC <sub>50</sub>	A2780	A2780-Cis	SKOV3
<b>P53</b>	0,53 µM	0,30 µM	0,47 µM

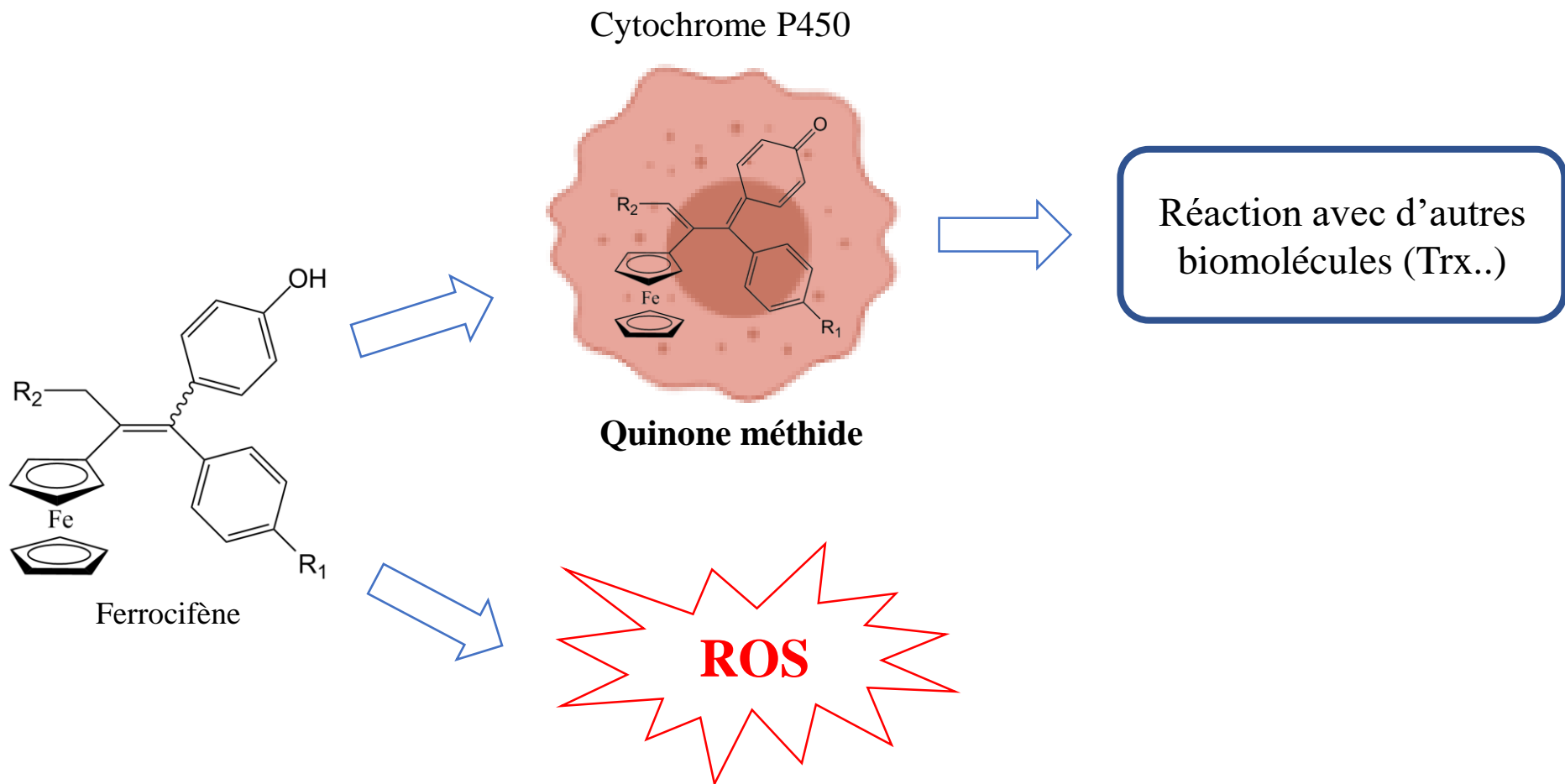
IC <sub>50</sub>	A2780	A2780-Cis	SKOV3
<b>P722</b>	0,035 µM	0,049 µM	0,30 µM

**Effet cytotatique  
 (Sénescence)**

- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée

**Effet cytotoxique  
 (Apoptose)**







## LNCs classiques

NaCl 0,150 mol/L



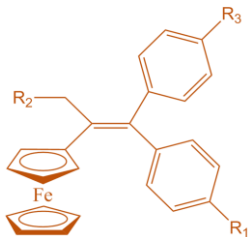
Hydroxystéarate de  
 Polyéthylène glycol



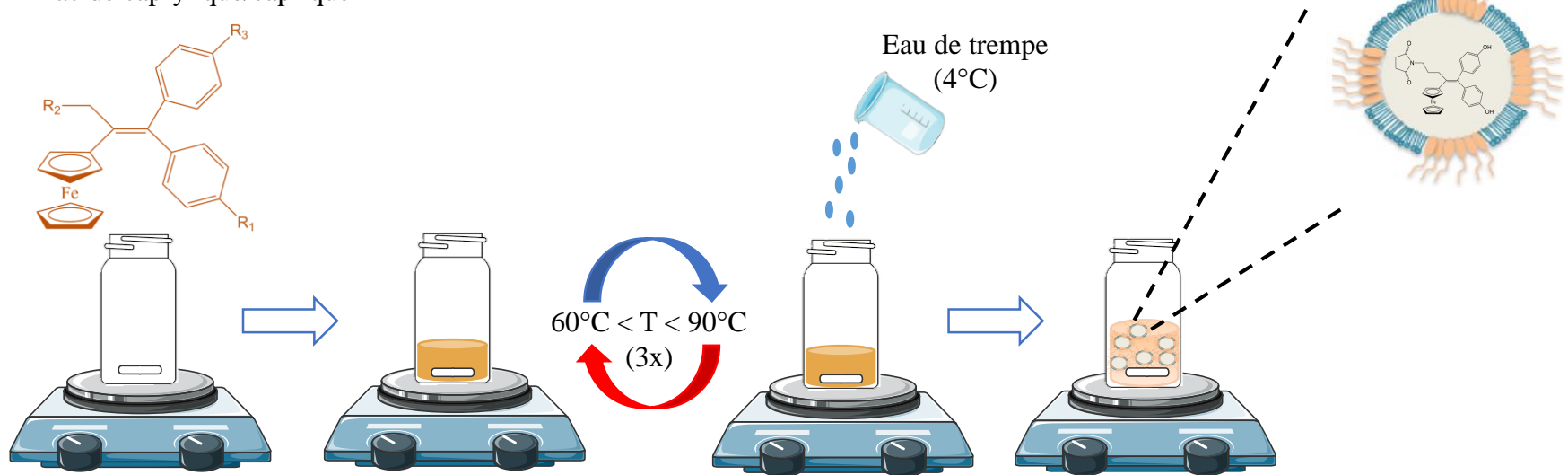
Phosphatidylcholine



Triglycérides  
 acide caprylique/caprique

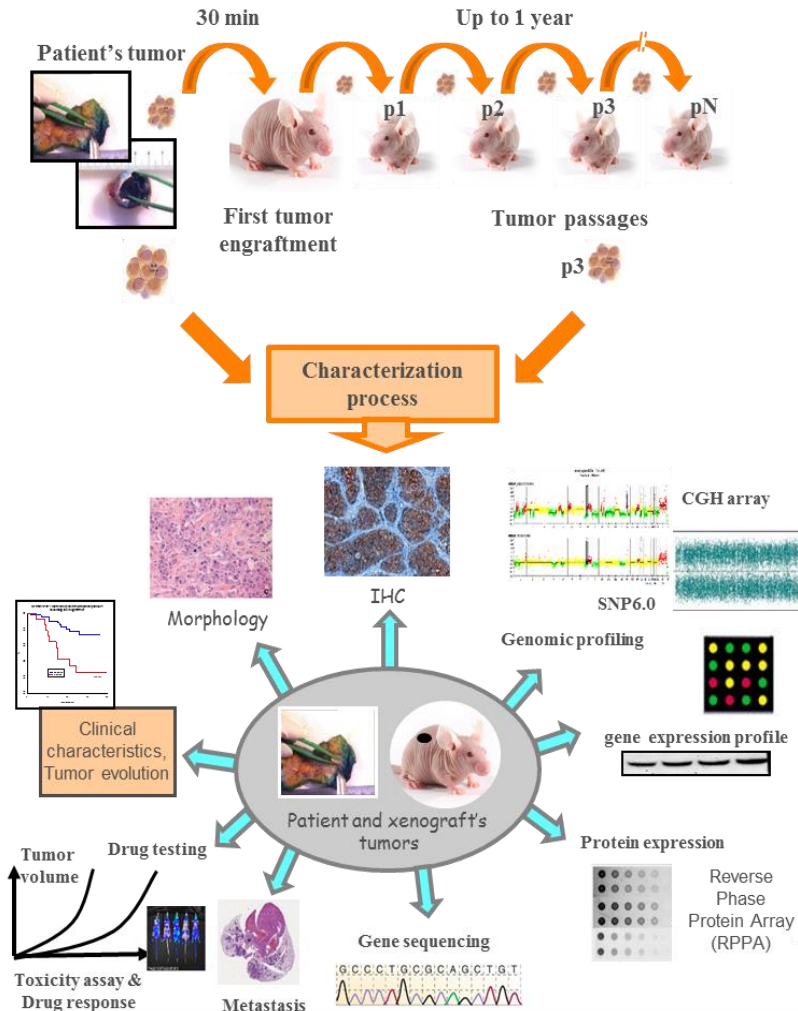


## Procédé d'inversion de phase

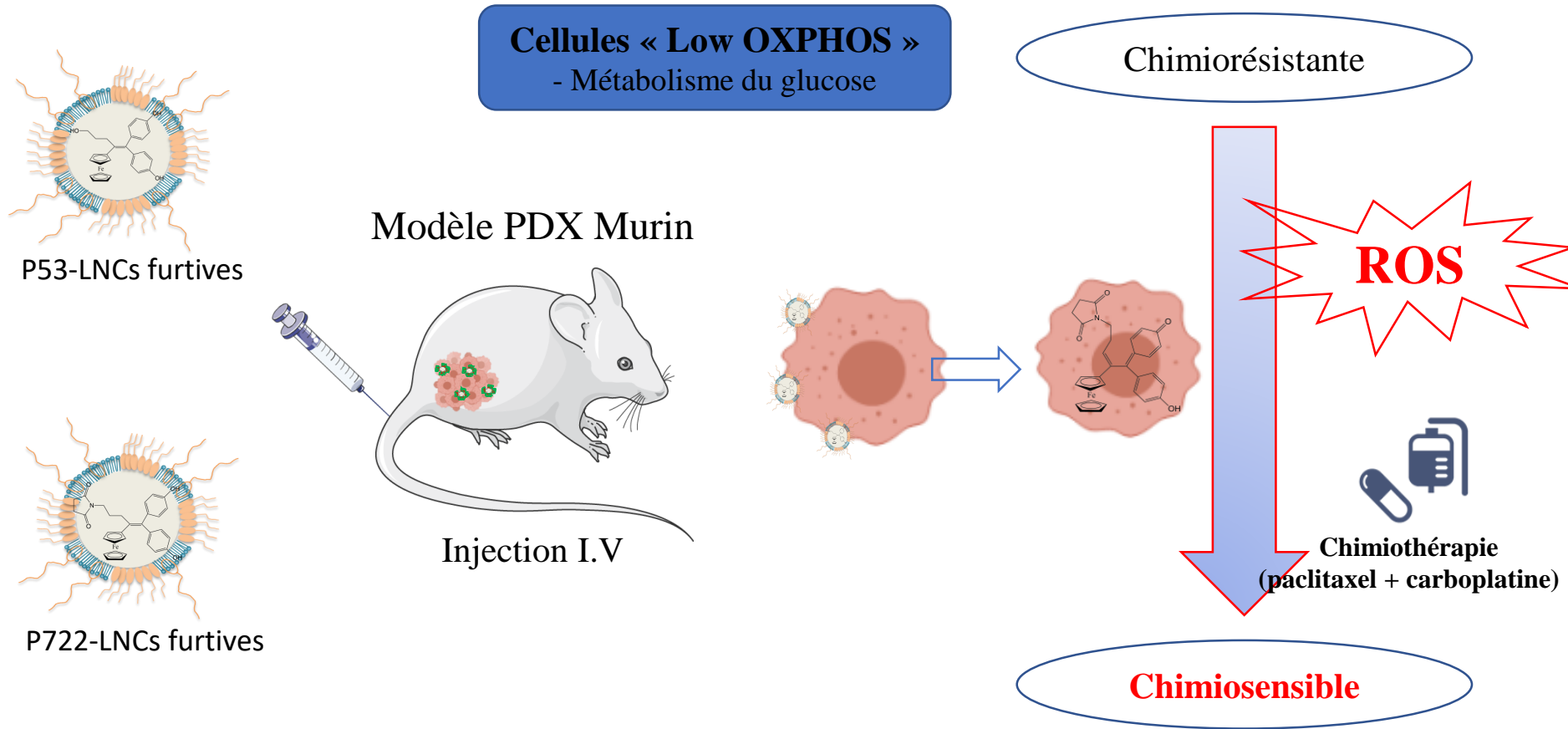


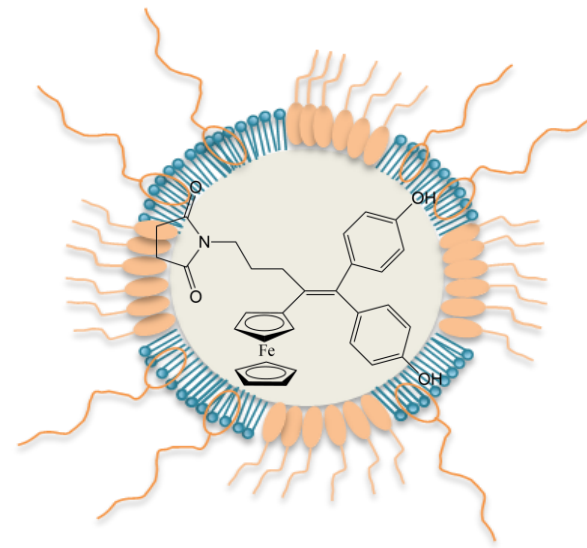
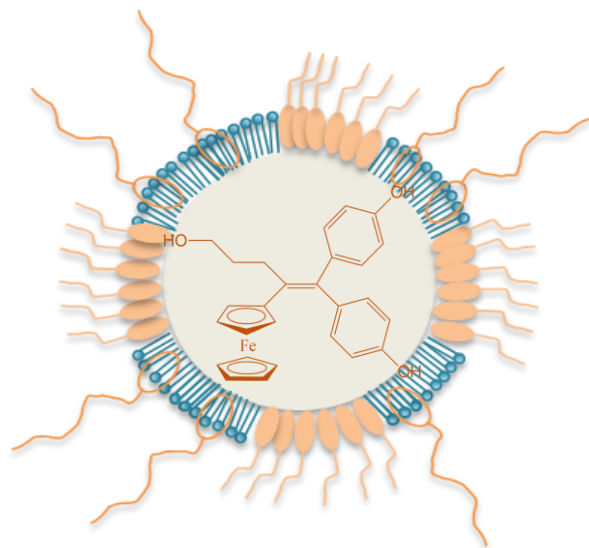
Etape de refroidissement



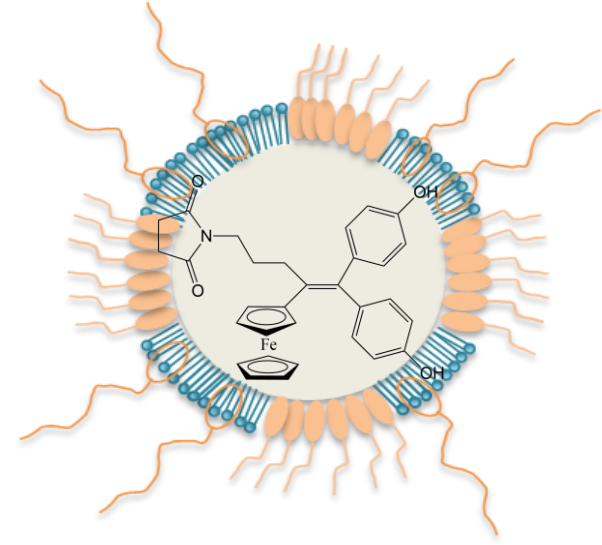
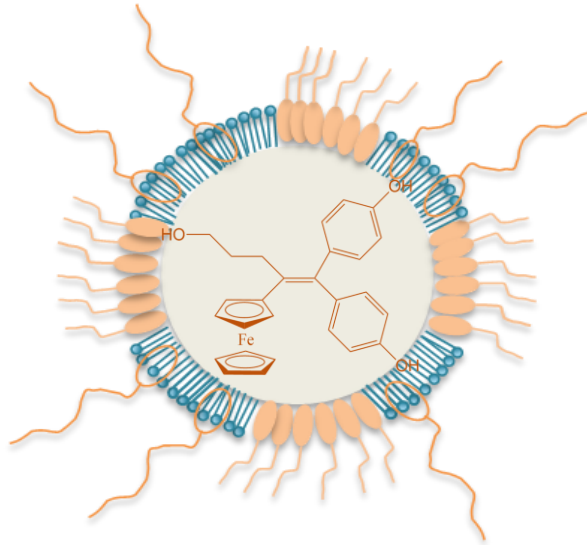


- Modèle avancé dans la recherche pré-clinique (proche d'une réalité clinique)
- Conservation profil histologique
- Conservation profils génétique et génomique
- Conservation de l'expression protéique
- Bon « screening » des nouvelles thérapies





Formulation	Diamètre (nm)	PDI	Potentiel zêta (mV)	Charge (% m/m)	Efficacité d'encapsulation (E.E) (%)
LNCs blanches	53,6 ± 1,0	0,05 ± 0,01	-2,7 ± 1,3	-	-
LNCs blanches furtives	60,7 ± 2,3	0,06 ± 0,01	-18,3 ± 1,8	-	-
P53-LNCs	46,0 ± 0,8	0,05 ± 0,01	-1,8 ± 0,1	-	-
<b>P53-LNCs furtives</b>	49,1 ± 0,2	0,10 ± 0,01	-20,8 ± 0,1	4,36	> 96 %
P722-LNCs	50,9 ± 0,2	0,06 ± 0,01	-1,7 ± 0,8	0,56	> 95 %
<b>P722-LNCs furtives</b>	57,2 ± 1,0	0,06 ± 0,01	-18,1 ± 0,4	0,56	> 95 %



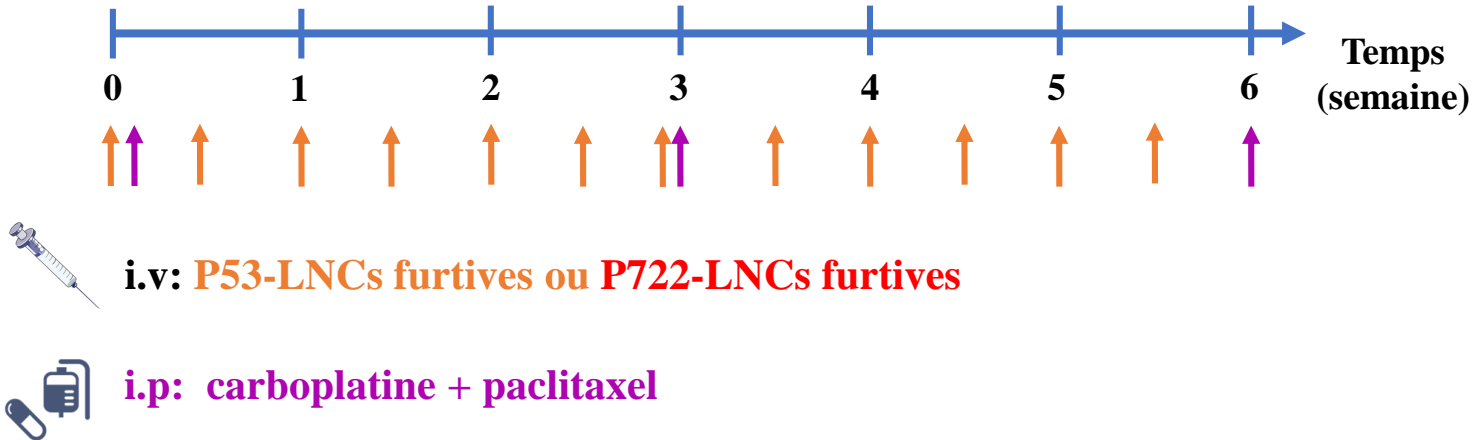
Formulation		Efficacité d'encapsulation (E.E) (%)
LNCs blanches	- Formulations monodisperses - Diamètre 50 nm - Post-insertion du DSPE-PEG <sub>2000</sub> - Charge de 4,36 % en P53 et 0,56 % en P722	-
LNCs blanches furtives		-
P53-LNCs		-
P53-LNCs furtives		> 96 %
P722-LNCs		> 95 %
P722-LNCs furtives		> 95 %

2 modèles « Low OXPHOS »  
 - OV21  
 - OV54

Modèle PDX Murin



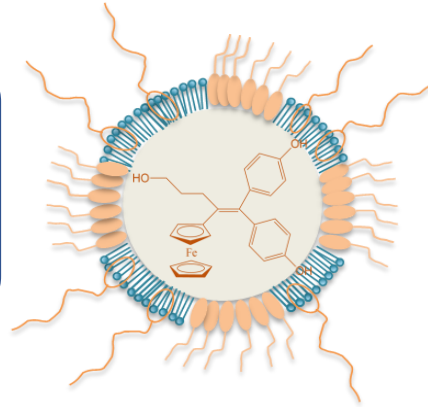
$5 \leq n \leq 8$   
 par groupe



Traitements	Dose d'anticancéreux (mg/kg)
carboplatine + paclitaxel	33 + 15
P53-LNCs furtives	65
P722-LNCs furtives	8

→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

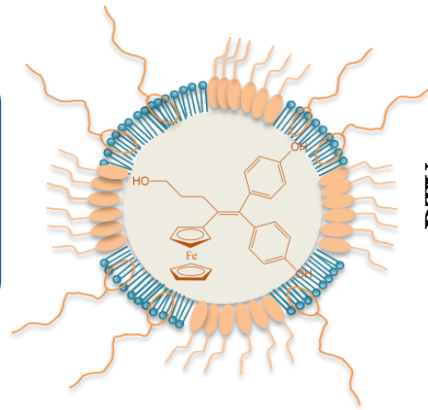
**Modèle « Low OXPHOS »  
OV21**



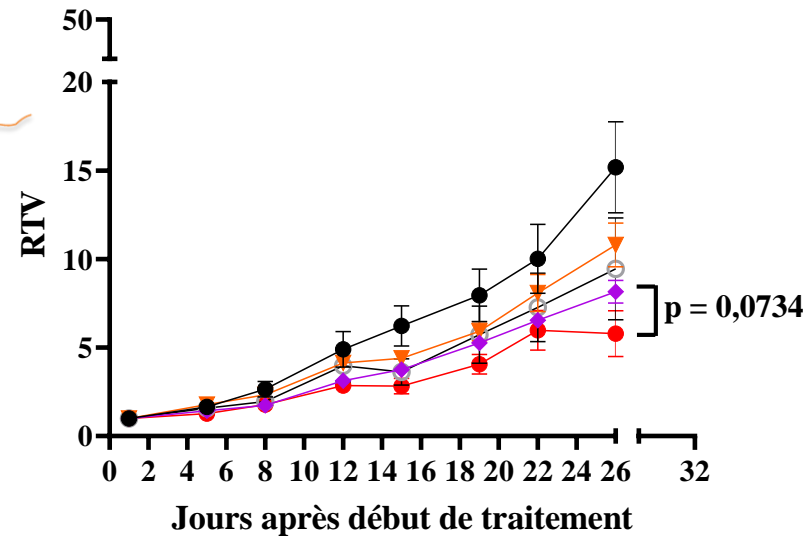


→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

Modèle « Low OXPHOS »  
 OV21



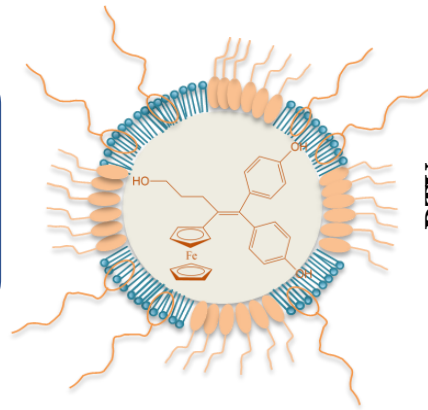
OVA21-DMT, Low OXPHOS



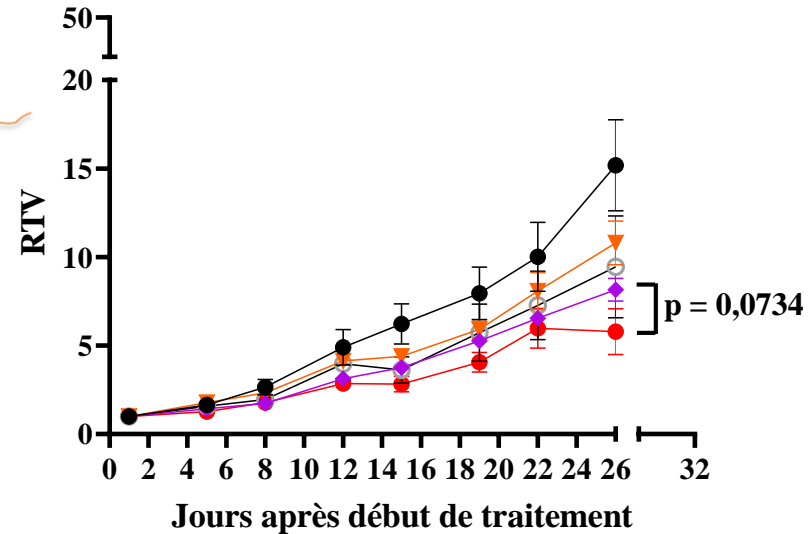
- Contrôle
- ▼ P53-LNCs furtives
- ◆ Carboplatine + Paclitaxel
- ⊖ Carboplatine + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatine + Paclitaxel + P53-LNCs furtives

→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

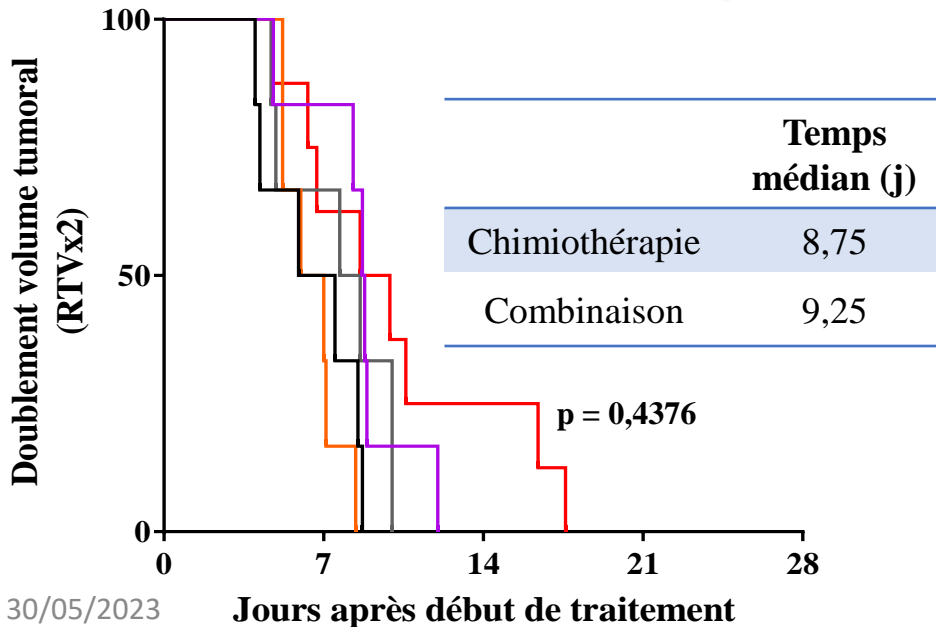
Modèle « Low OXPHOS »  
 OV21



OVA21-DMT, Low OXPHOS

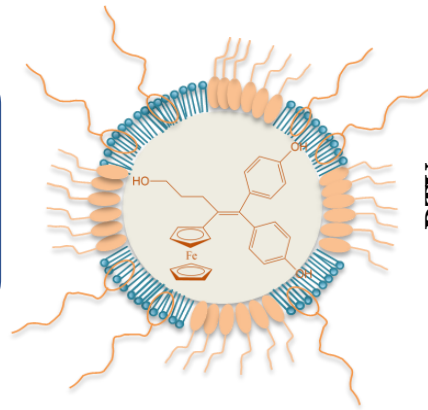


- Contrôle
- ▼ P53-LNCs furtives
- ◆ Carboplatine + Paclitaxel
- ⊖ Carboplatine + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatine + Paclitaxel + P53-LNCs furtives

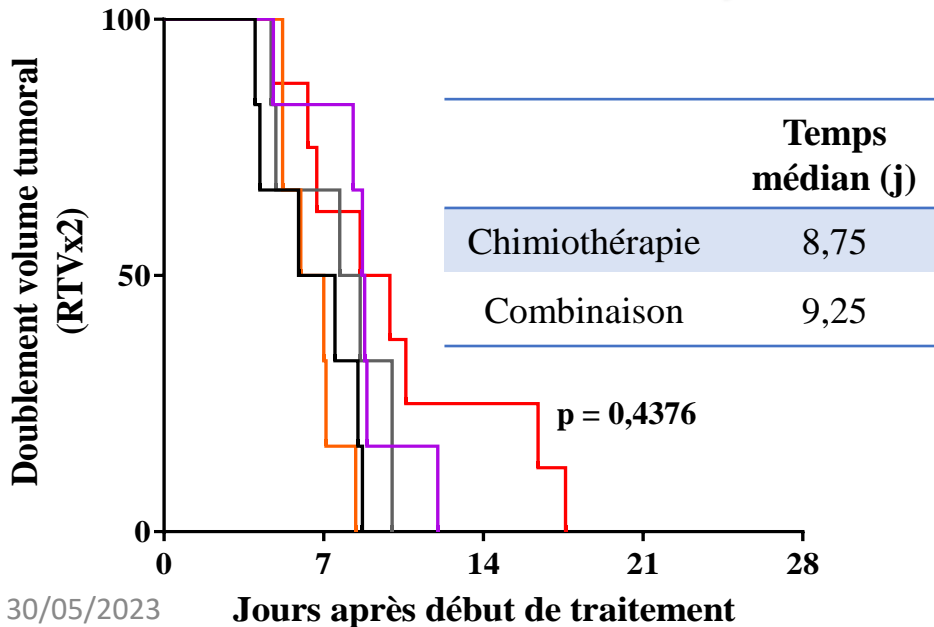
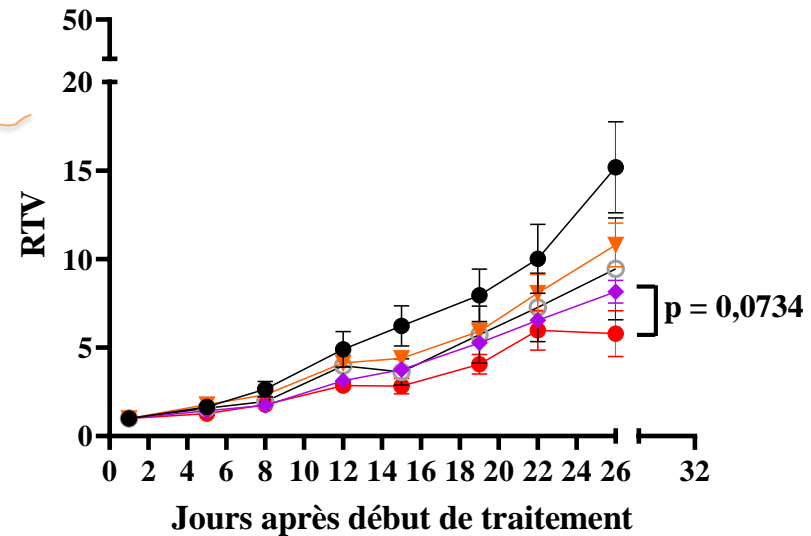


→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

Modèle « Low OXPHOS »  
 OV21



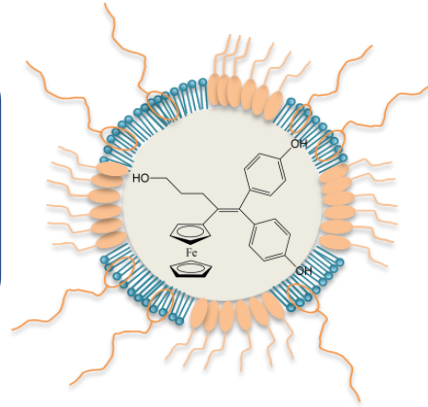
OVA21-DMT, Low OXPHOS



Potentialisation de la  
 chimiothérapie avec P53-LNCs  
 furtives

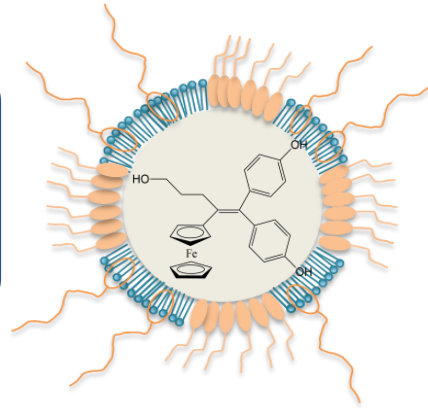
→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

**Modèle « Low OXPHOS »  
OV21**

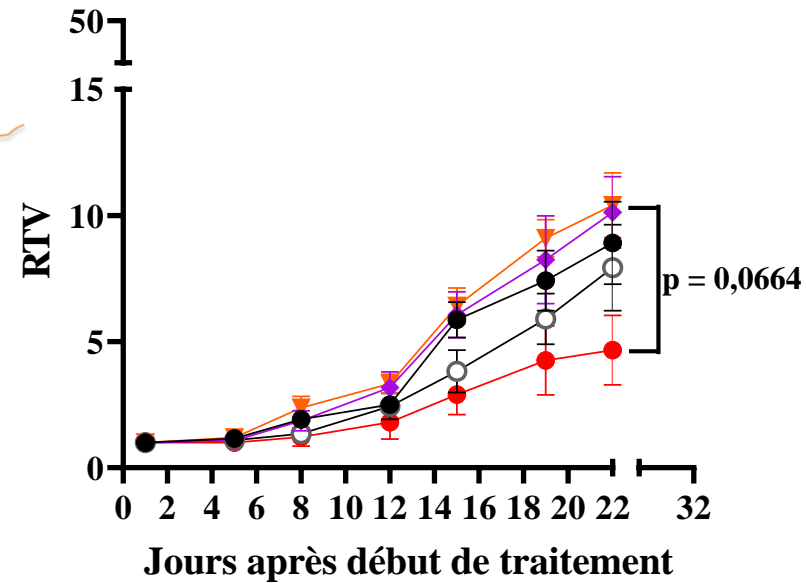


→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

Modèle « Low OXPHOS »  
 OV21



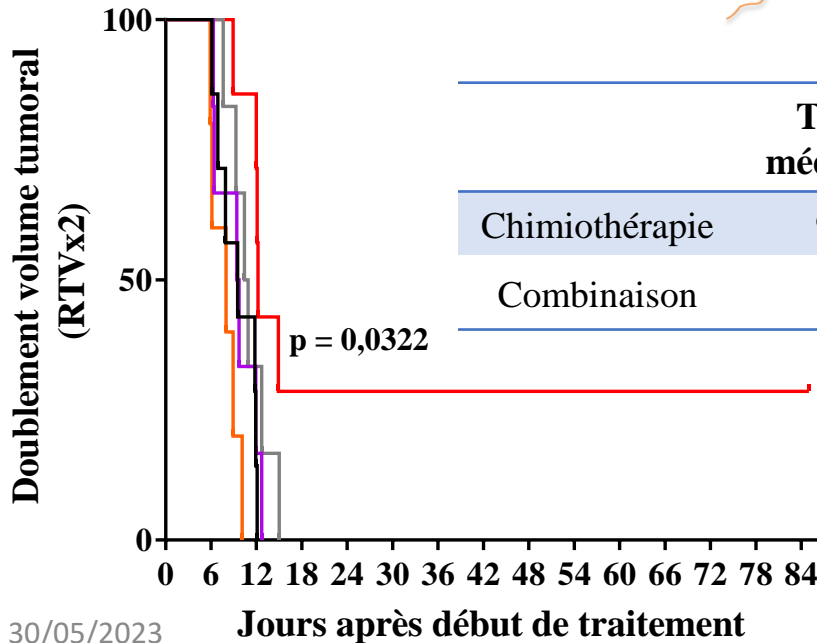
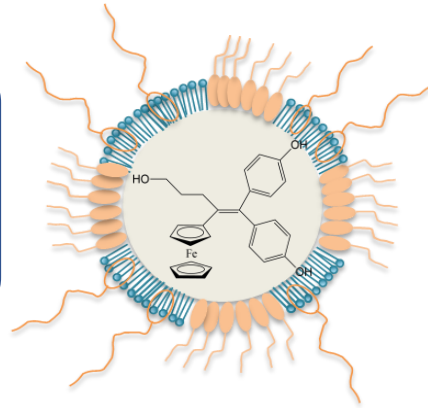
OVA21-DMT, Low OXPHOS



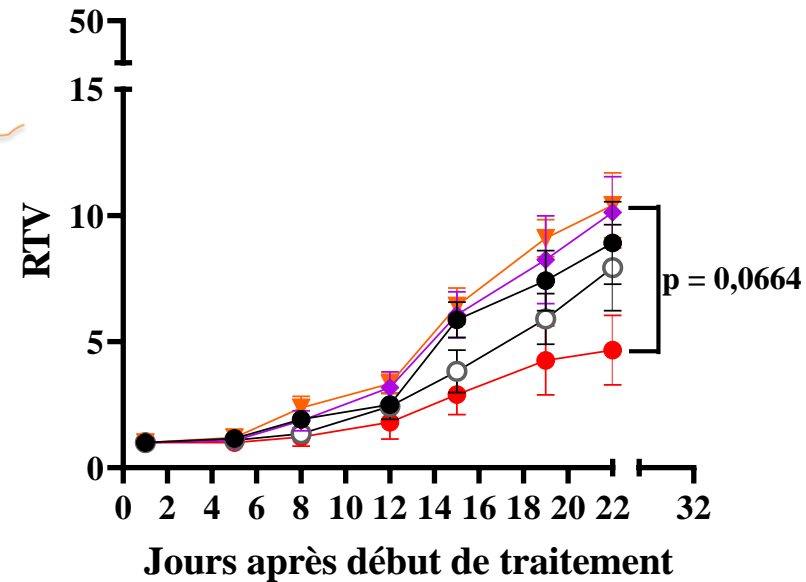
- Contrôle
- ▼ P722-LNCs furtives
- ◆ Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatin + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatin + Paclitaxel + P722-LNCs furtives

→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

Modèle « Low OXPPOS »  
OV21



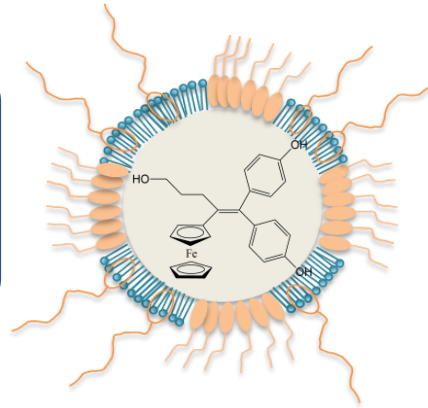
OVA21-DMT, Low OXPPOS



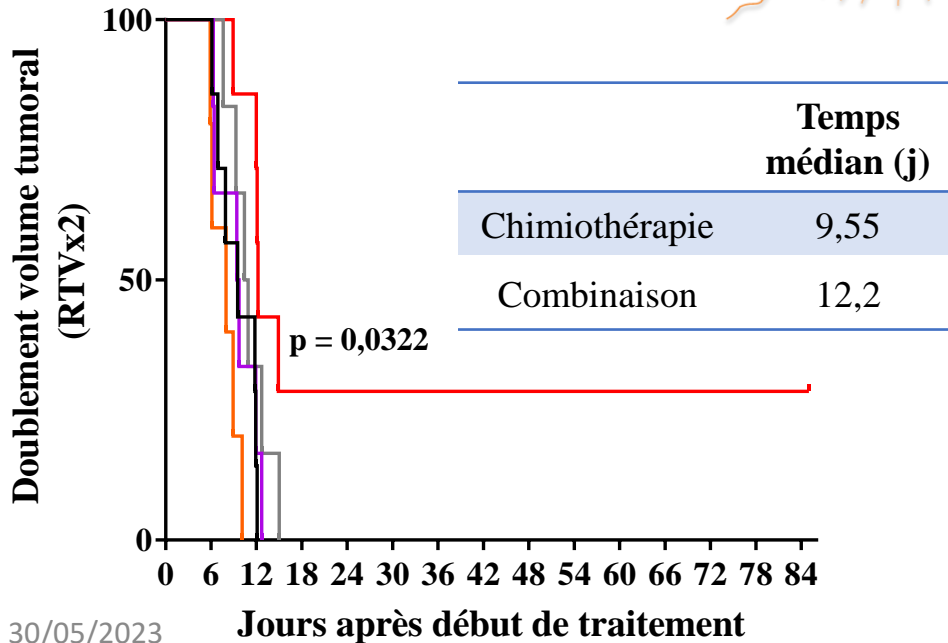
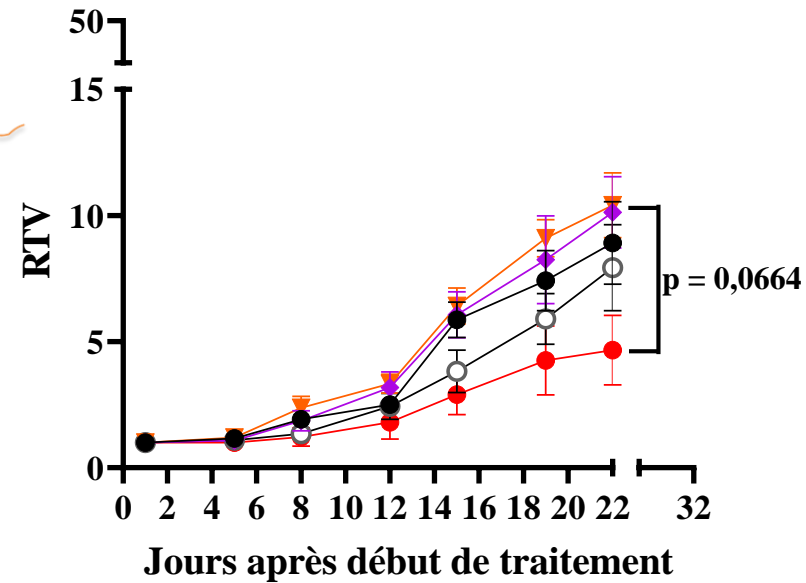
- Contrôle
- ▼ P722-LNCs furtives
- ◆ Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatin + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatin + Paclitaxel + P722-LNCs furtives

→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

**Modèle « Low OXPPOS »  
 OV21**



OVA21-DMT, Low OXPPOS



**Potentialisation de la  
 chimiothérapie avec P722-  
 LNCs furtives**

## CONCLUSIONS

- Encapsulation de P53 et P722
- Formulation ferrocifène-LNCs furtives monodisperses (50 nm)
- Effet de P53-LNCs furtives combinées à la chimiothérapie
- En étant **8 x moins** concentrées, P722-LNCs furtives améliore (significativement) la chimiothérapie

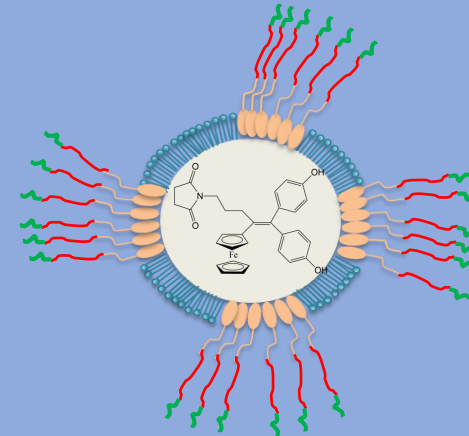


## CONCLUSIONS

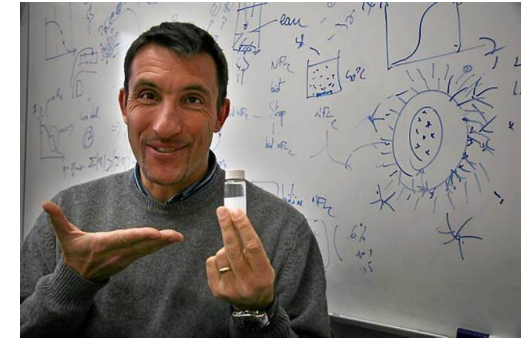
- Encapsulation de P53 et P722
- Formulation ferrocifène-LNCs furtives monodisperse (50 nm)
- Effet de P53-LNCs furtives combinées à la chimiothérapie
- En étant **8 x moins** concentrées, P722-LNCs furtives améliore (significativement) la chimiothérapie

## PERSPECTIVE

Fonctionnalisation des P722-LNCs avec un peptide pénétrant



# Merci pour votre attention !!



DU : Patrick Saulnier (PU-PH)  
 DU adjoint : Laurent Lemaire (IR)

Unité mixte Inserm 1066 - CNRS 6021  
 34 personnels      10 doctorants



## Secteurs d'activité

- > Micro et nanomédecines
- > Innovation technologique
- > Génie des procédés
- > Biomolécules
- > Pharmacologie
- > Thérapeutique
- > Recherche clinique
- > Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

*Institut de Biologie Santé  
 IBS - CHU*



30/05/2023

