



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

# Nanoengineering and Therapeutic Evaluation of a novel bioorganometallic complex with high potent antitumor activity for Ovarian Cancer

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)

# Consortium NaTeMOc

- Efficacité *in vivo* des formulations
- Détermination de marqueurs prédictifs de réponses et de résistances aux traitements



- Formulation des composés organométalliques
- Fonctionnalisation de surface des nanoparticules
  - Efficacité *in vitro*
  - Dissémination des résultats



- Synthèse des composés organométalliques
- Etudes mécanistiques



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



2020 – 2040



2020 – 2040



- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité



**90 % de tumeurs  
malignes épithéliales**

**2020 – 2040**



- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité

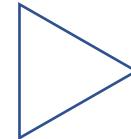


**2020 – 2040**



- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité

**90 % de tumeurs  
malignes épithéliales**



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

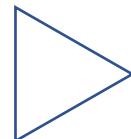


2020 – 2040



- 37 % nouveaux cas
- 48 % de mortalité

90 % de tumeurs  
malignes épithéliales



75 % de  
carcinome séreux  
de haut grade



Chirurgie cytoréductrice

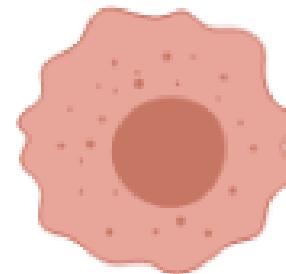


Chimiothérapie  
(paclitaxel + carboplatine)

# Métabolisme

**Cellules « Low OXPHOS »**  
- Métabolisme du glucose

Chimiorésistante



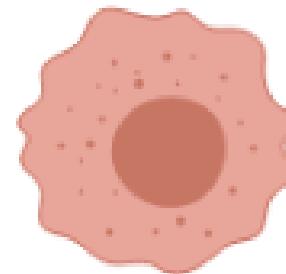
**Cellules « High OXPHOS »**  
- Métabolisme de la glutamine  
- Cycle de Krebs  
- Stress oxydatif chronique

Chimiosensible

?

# Métabolisme

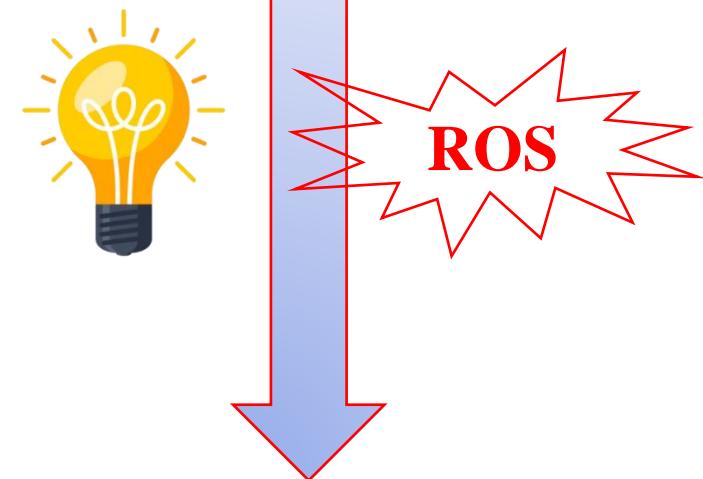
**Cellules « Low OXPHOS »**  
- Métabolisme du glucose



**Métabolisme  
mitochondrial**

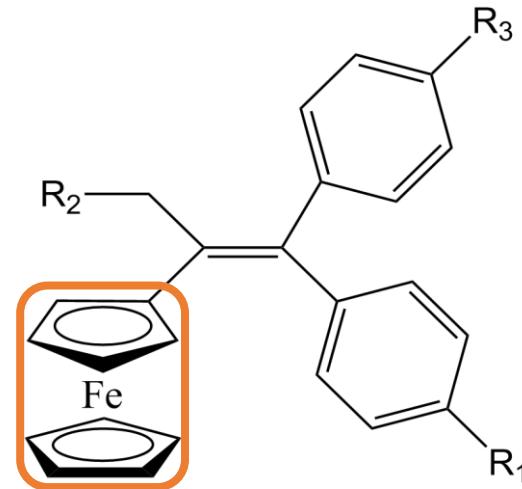
**Cellules « High OXPHOS »**  
- Métabolisme de la glutamine  
- Cycle de Krebs  
- Stress oxydatif chronique

**Chimiorésistante**

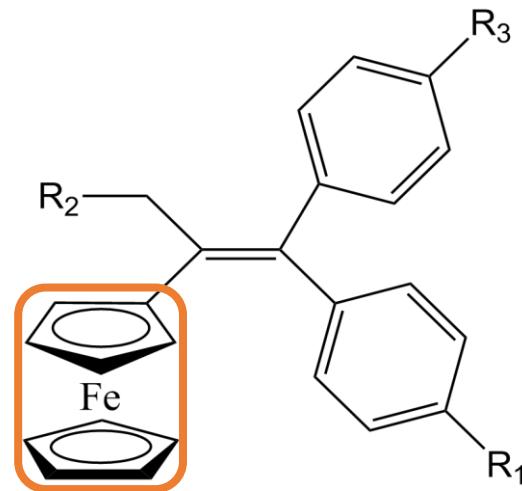


**Chimiosensible**

# Ferrocifènes

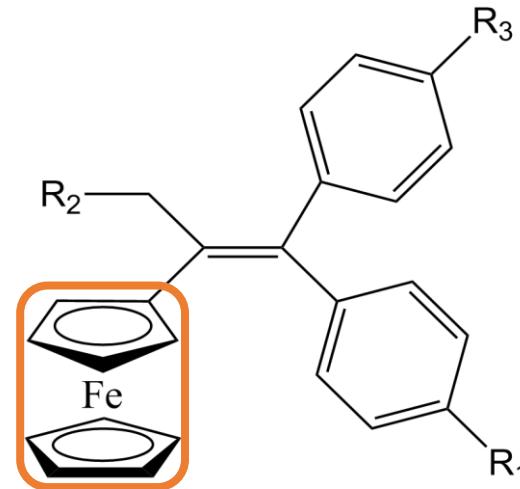


# Ferrocifènes



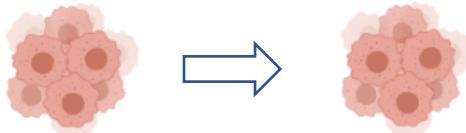
- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée

# Ferrocifènes

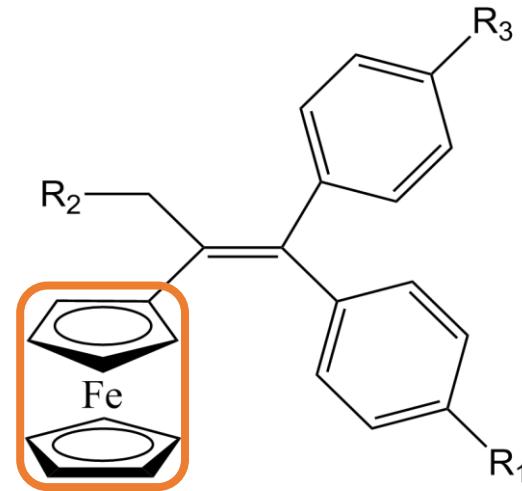


**Effet cytostatique  
 (Sénescence)**

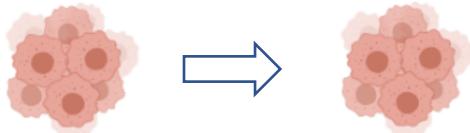
- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée



# Ferrocifènes

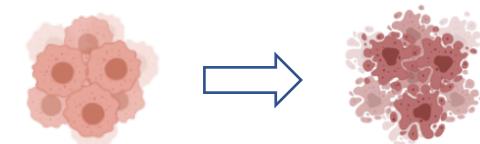


**Effet cytostatique  
 (Sénescence)**

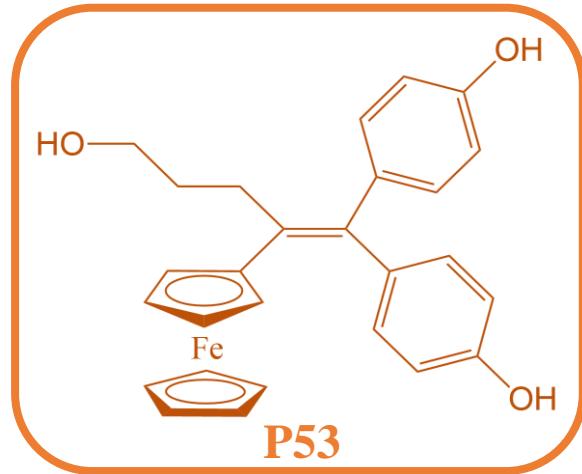


- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée

**Effet cytotoxique  
 (Apoptose)**



# Ferrocifènes



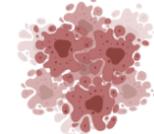
IC <sub>50</sub>	A2780	A2780-Cis	SKOV3
P53	0,53 µM	0,30 µM	0,47 µM

Effet cytostatique  
 (Sénescence)

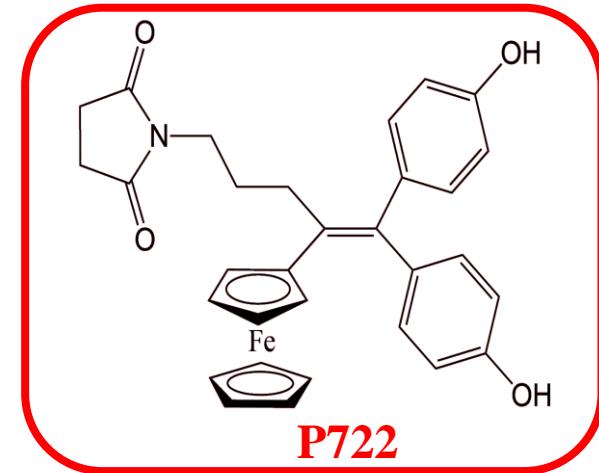
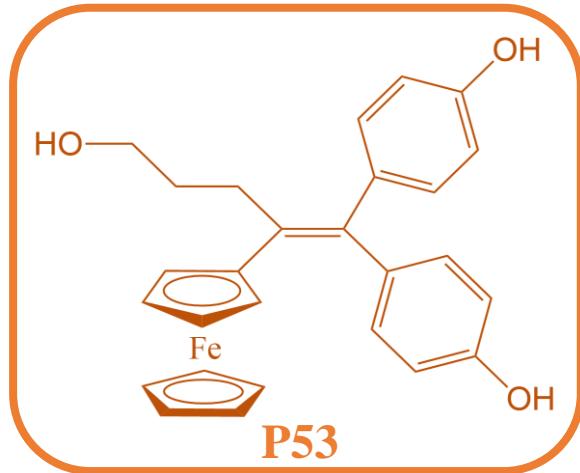


- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée

Effet cytotoxique  
 (Apoptose)



# Ferrocifènes



$IC_{50}$	A2780	A2780-Cis	SKOV3
P53	0,53 $\mu M$	0,30 $\mu M$	0,47 $\mu M$

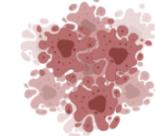
$IC_{50}$	A2780	A2780-Cis	SKOV3
P722	0,035 $\mu M$	0,049 $\mu M$	0,30 $\mu M$

Effet cytostatique  
 (Sénescence)

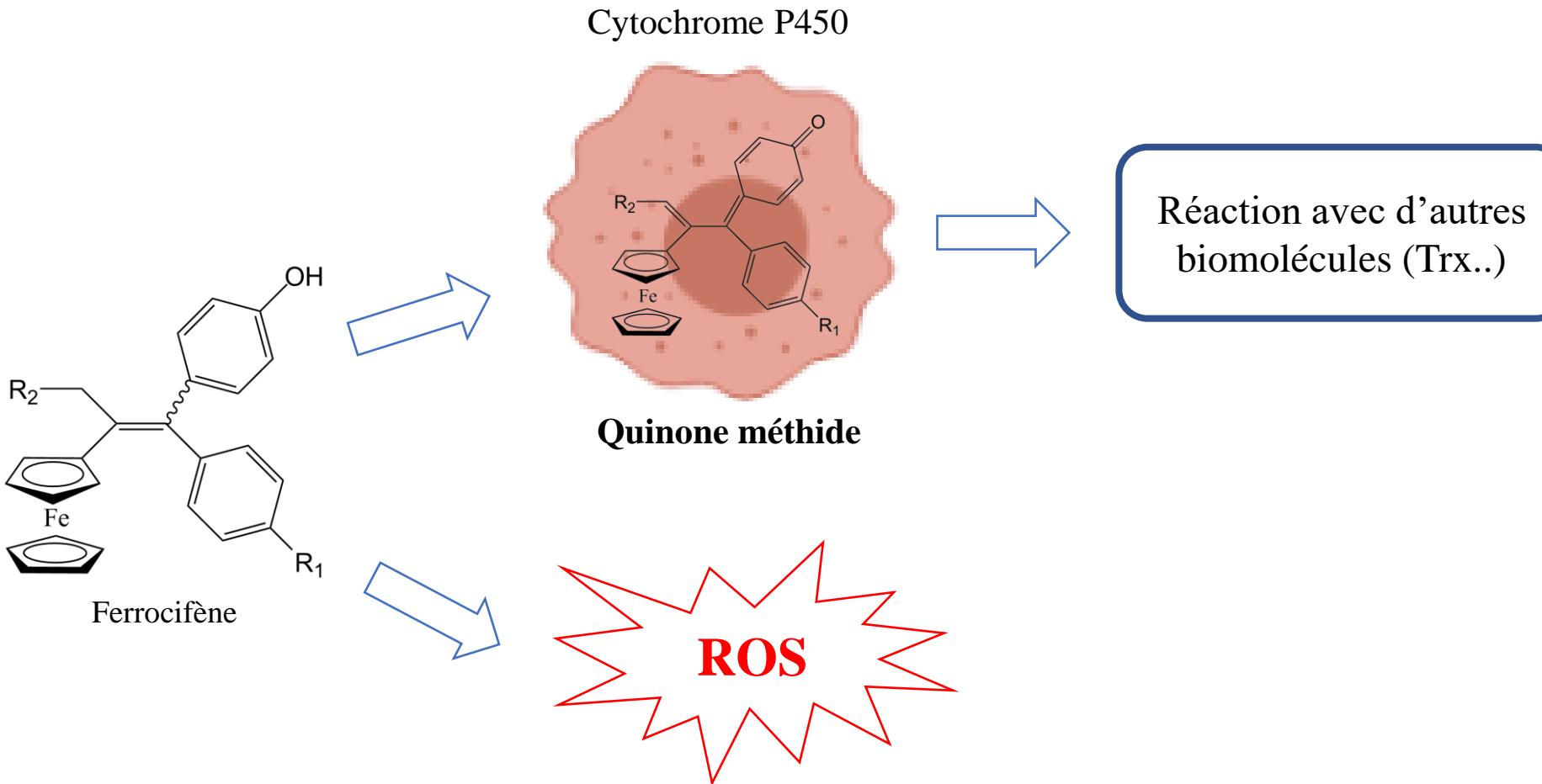
- Structure
- Concentration en ferrocifène
- Lignée cellulaire traitée



Effet cytotoxique  
 (Apoptose)



# Ferrocifènes



# Ferrocifènes

Lipophilie

# Nanocapsules lipidiques

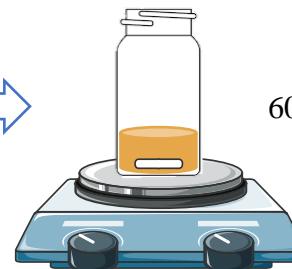
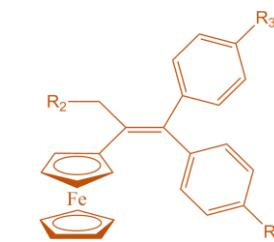
## LNCs classiques

NaCl 0,150 mol/L

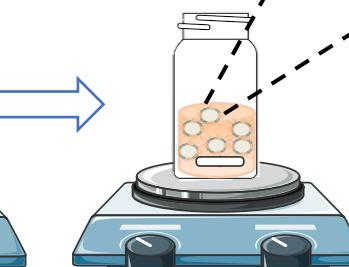
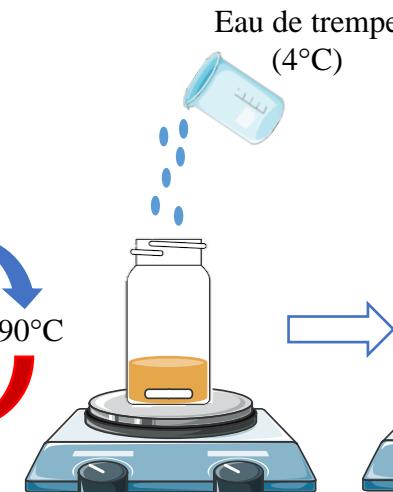
Hydroxystéarate de  
Polyéthylène glycol

Phosphatidylcholine

Triglycérides  
acide caprylique/caprique

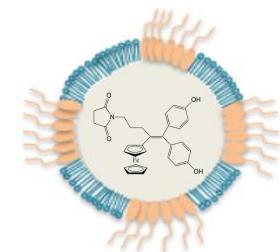


$60^{\circ}\text{C} < T < 90^{\circ}\text{C}$   
(3x)

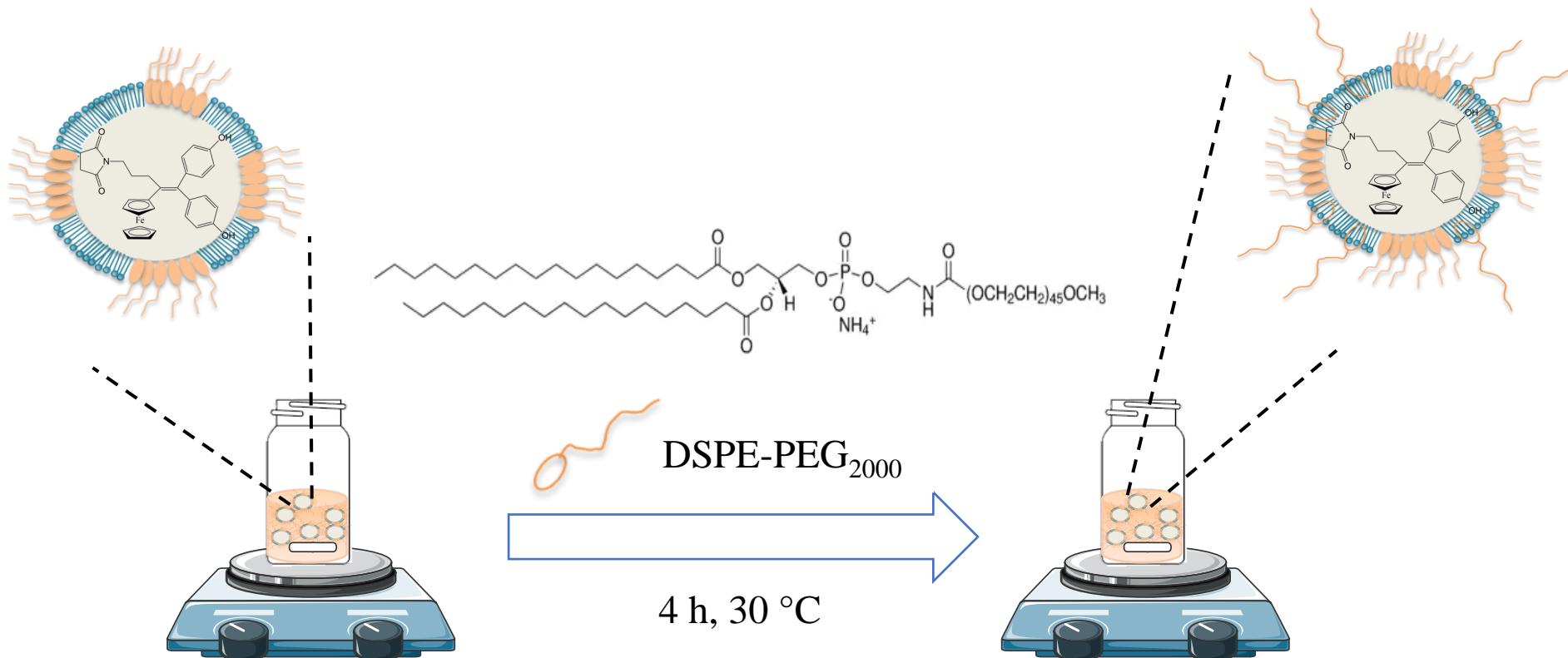


Etape de refroidissement

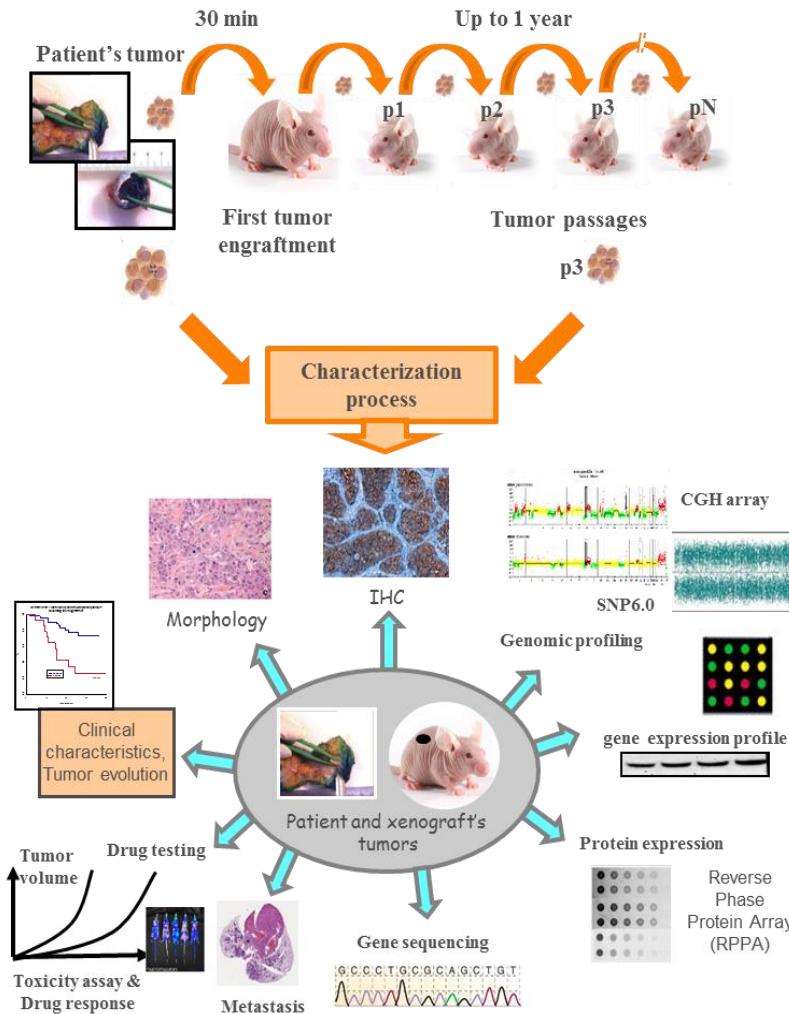
50 nm



## LNCs furtives

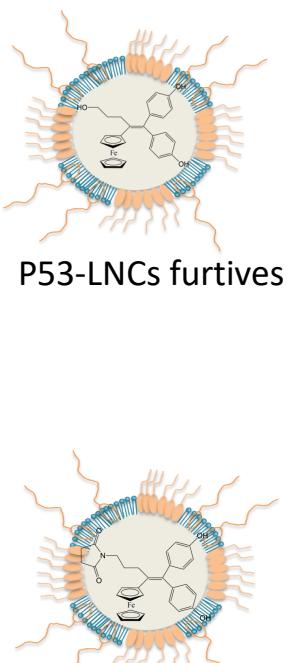


# Les modèles PDX



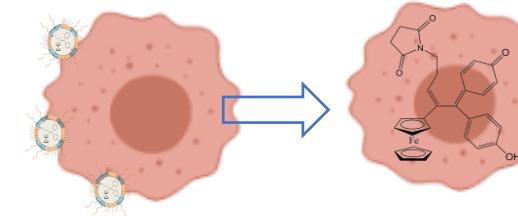
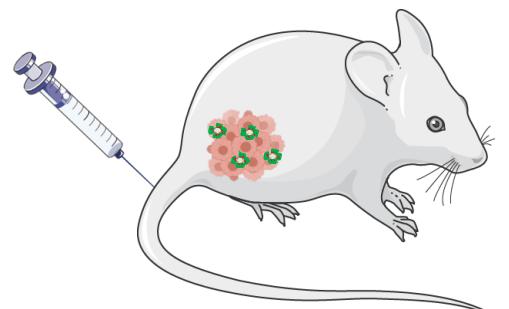
- Modèle avancé dans la recherche pré-clinique (proche d'une réalité clinique)
- Conservation profil histologique
- Conservation profils génétique et génomique
- Conservation de l'expression protéique
- Bon « screening » des nouvelles thérapies

# Action envisagée



**Cellules « Low OXPHOS »**  
 - Métabolisme du glucose

Modèle PDX Murin



Chimiorésistante

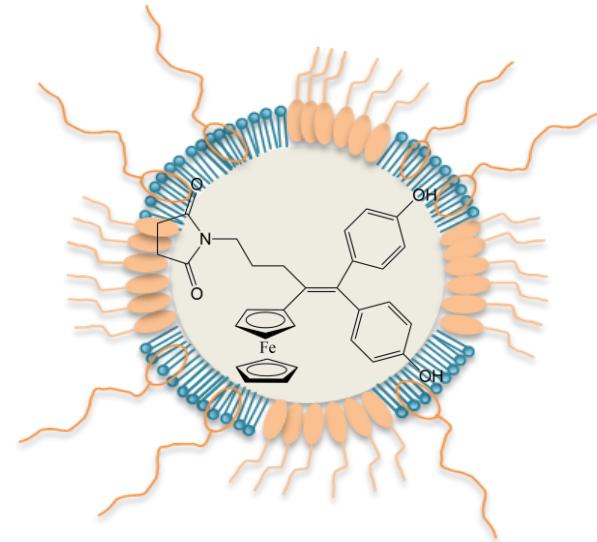
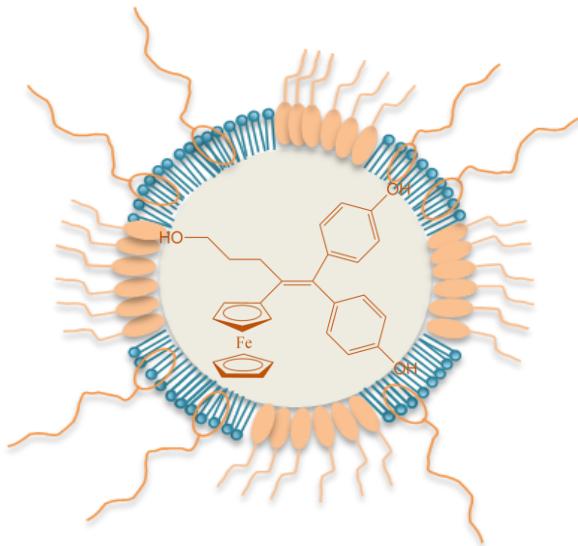
**ROS**



Chimiothérapie  
 (paclitaxel + carboplatine)

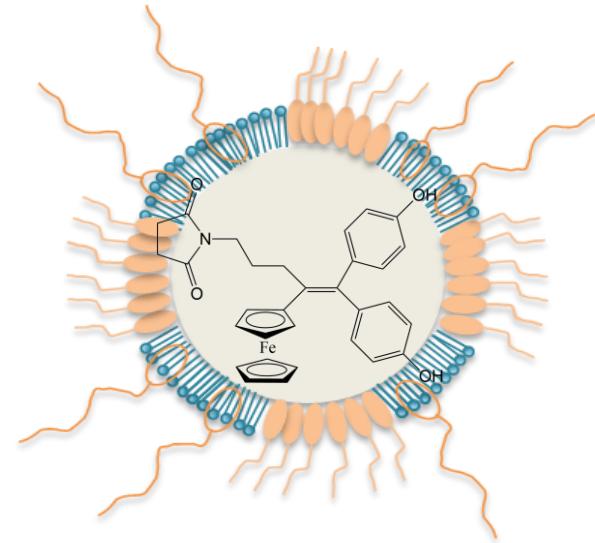
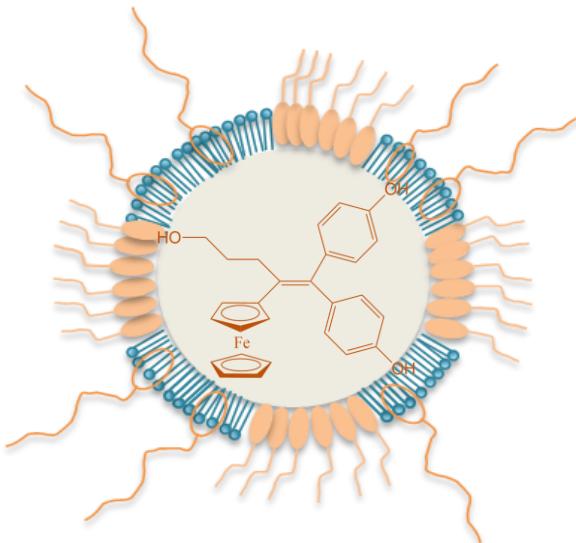
**Chimiosensible**

# Caractérisation des formulations



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	-	-
P53-LNCs furtives	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 %
P722-LNCs furtives	57,2 ± 1,0	0,06 ± 0,01	-18,1 ± 0,4	0,56	> 95 %

# Caractérisation des formulations



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

# Efficacité *in vivo*

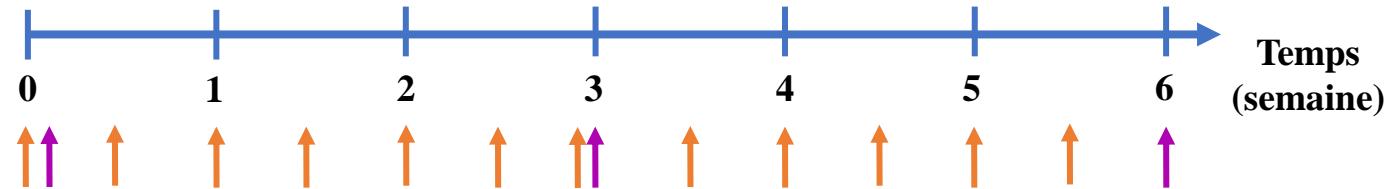
## 2 modèles « Low OXPHOS »

- OV21
- OV54

Modèle PDX Murin



5 ≤ n ≤ 8  
par groupe



i.v: P53-LNCs furtives ou P722-LNCs furtives



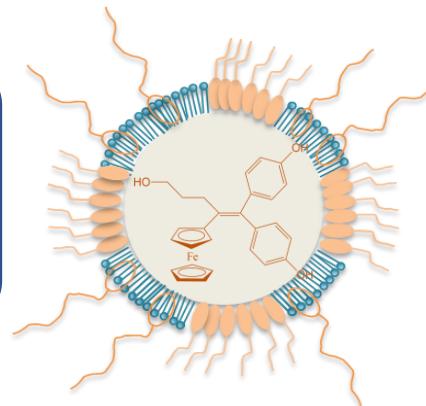
i.p: carboplatine + paclitaxel

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

# Efficacité *in vivo*

→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

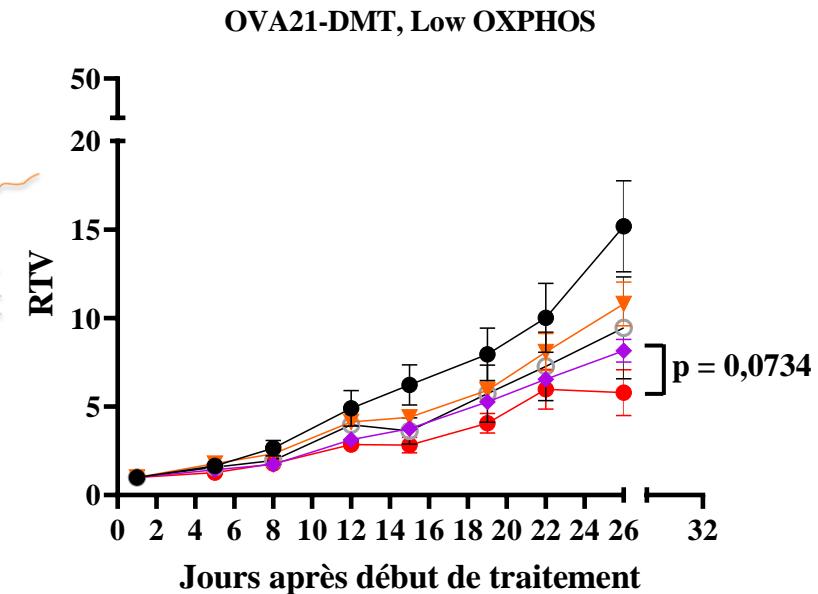
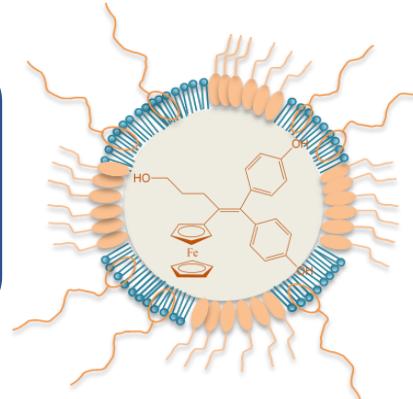
Modèle « Low OXPHOS »  
OV21



# Efficacité *in vivo*

→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

Modèle « Low OXPHOS »  
OV21

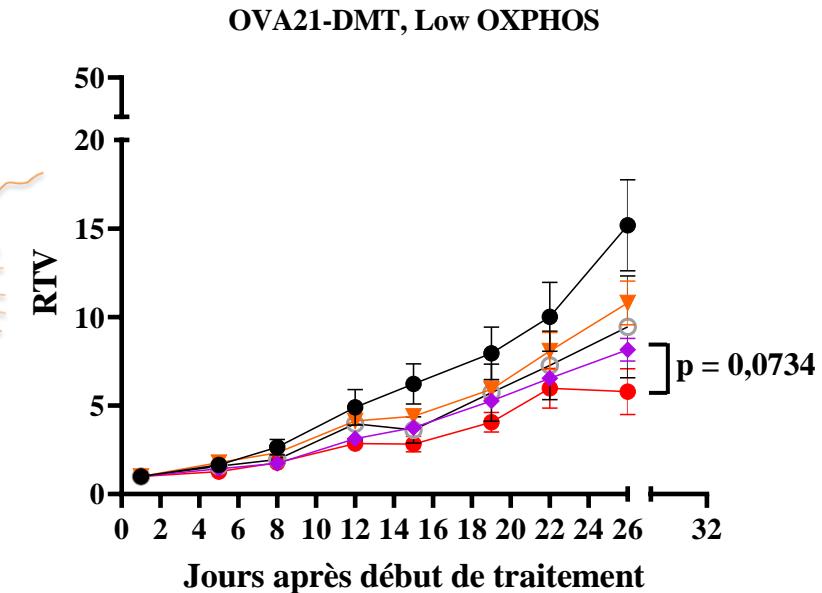
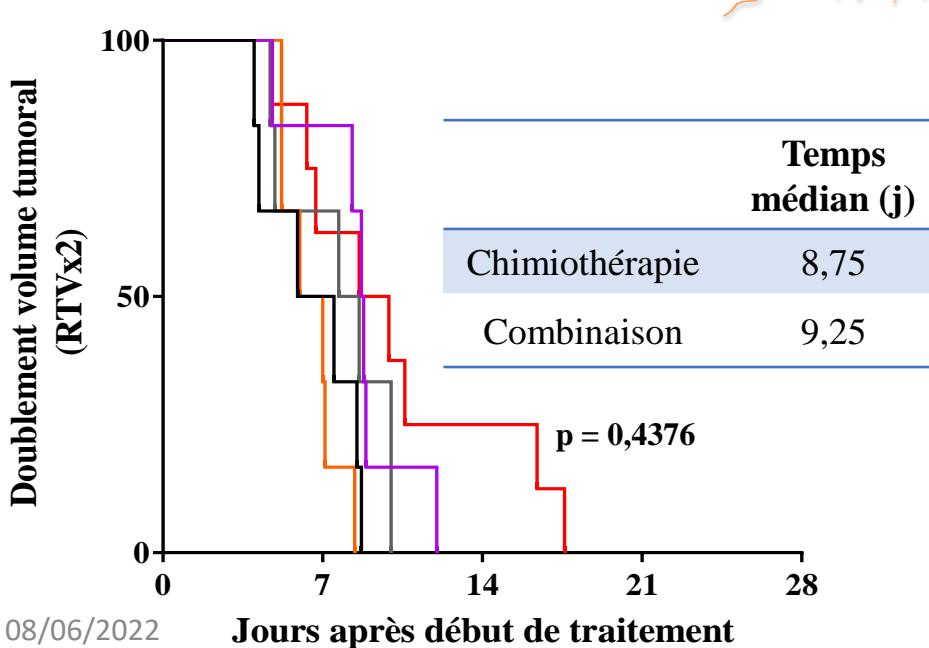
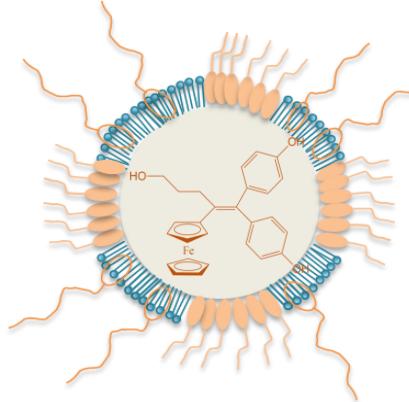


- Contrôle
- ▼ P53-LNCs furtives
- ◆ Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatine + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatine + Paclitaxel + P53-LNCs furtives

# Efficacité *in vivo*

→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

**Modèle « Low OXPHOS »  
 OV21**

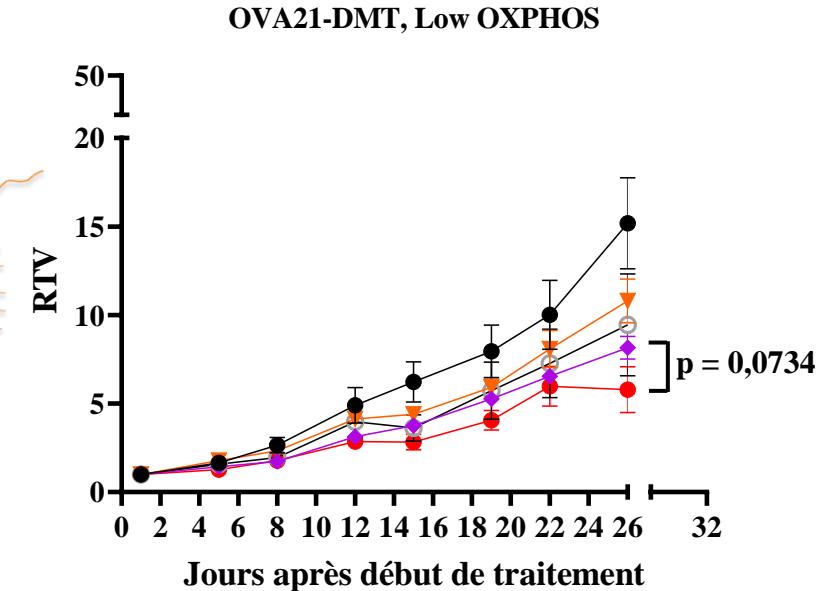
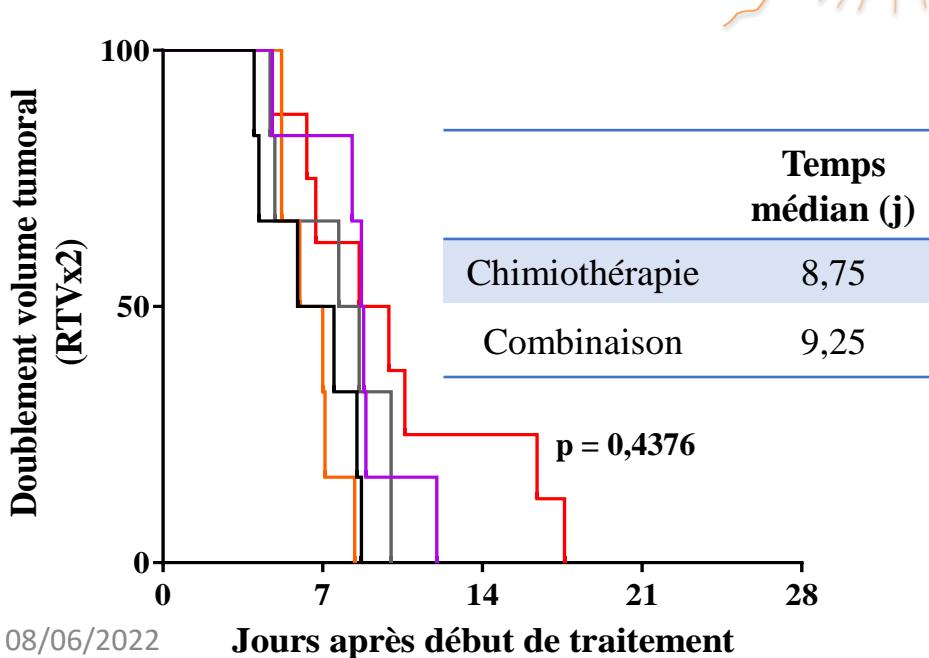
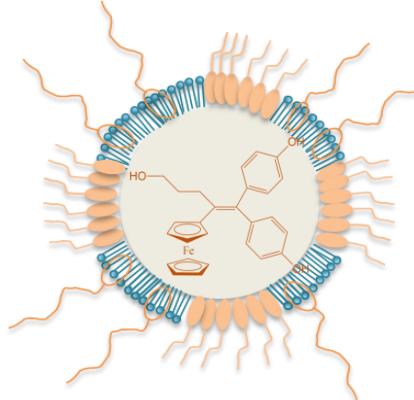


- Contrôle
- ▼ P53-LNCs furtives
- ◆ Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatine + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatine + Paclitaxel + P53-LNCs furtives

# Efficacité *in vivo*

→ P53-LNCs furtives (65 mg/kg)

**Modèle « Low OXPHOS »  
OV21**

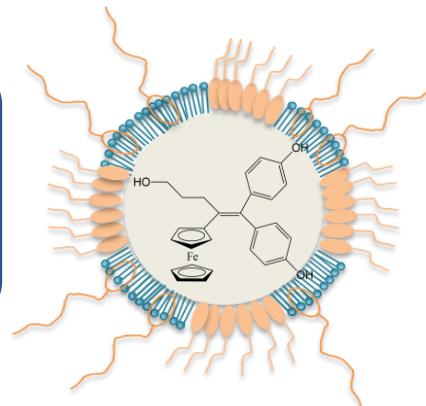


Potentialisation de la chimiothérapie avec P53-LNCs furtives

# Efficacité *in vivo*

→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

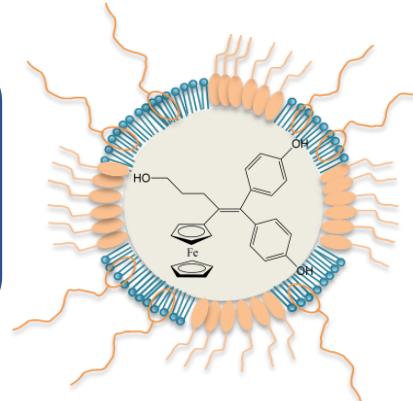
Modèle « Low OXPHOS »  
OV21



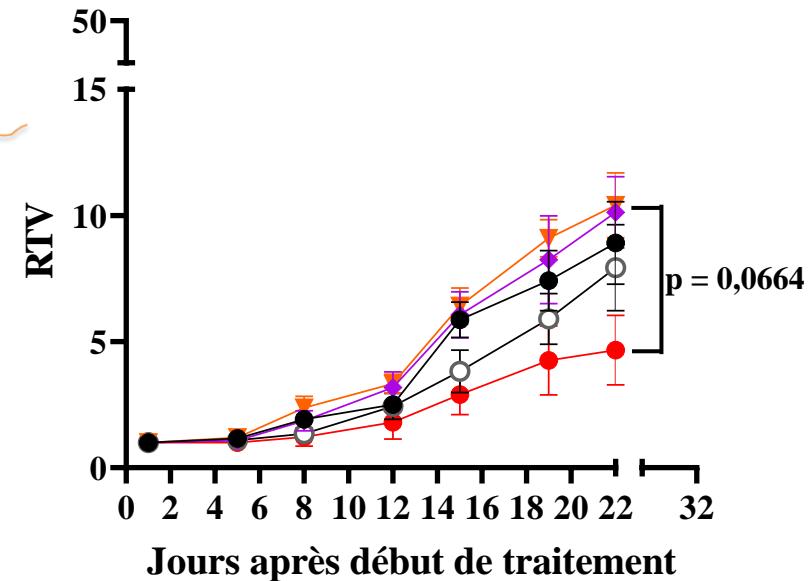
# Efficacité *in vivo*

→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

Modèle « Low OXPHOS »  
OV21



OVA21-DMT, Low OXPHOS

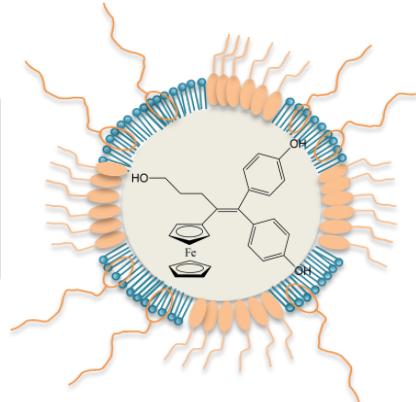
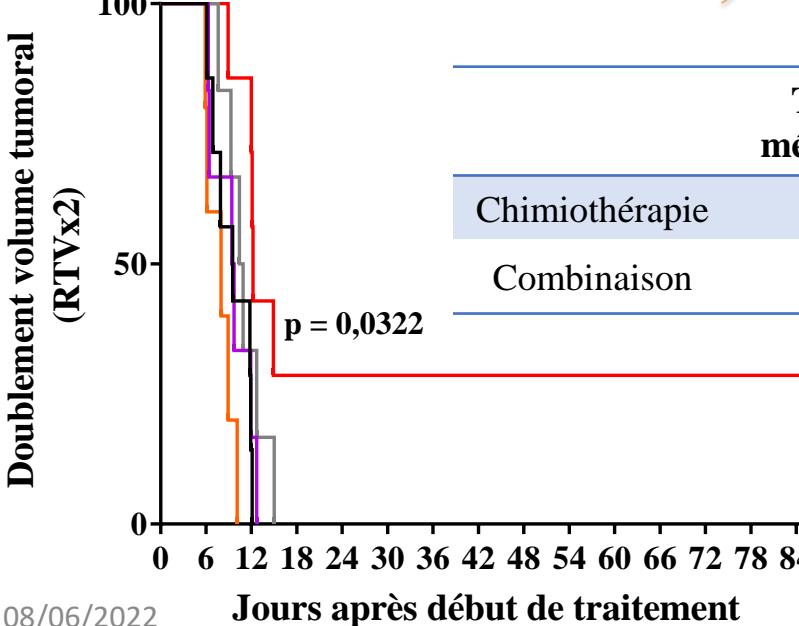


- Contrôle
- ▼- P722-LNCs furtives
- ◆- Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatin +Paclitaxel+ LNCs blanches furtives
- Carboplatin +Paclitaxel+ P722-LNCs furtives

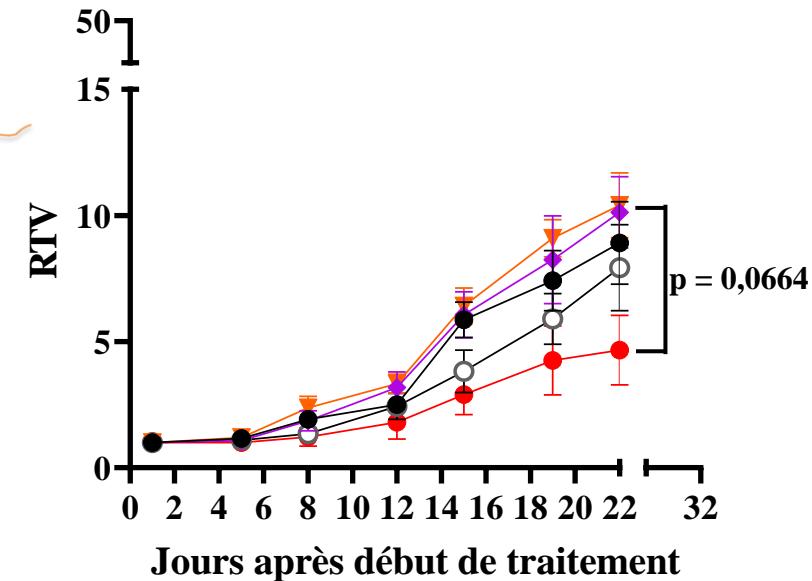
# Efficacité *in vivo*

→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

**Modèle « Low OXPHOS »  
OV21**



OVA21-DMT, Low OXPHOS

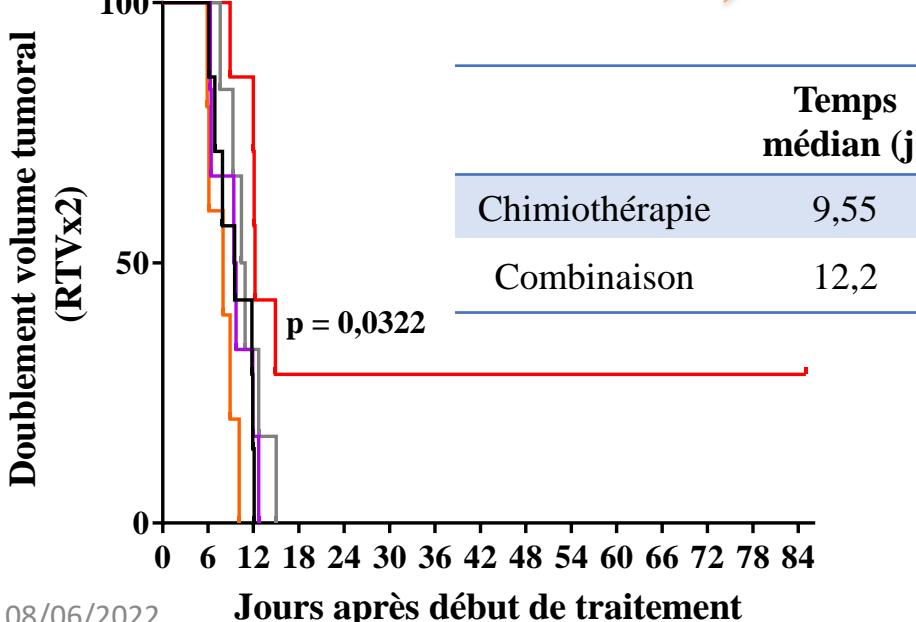


- Contrôle
- ▼ P722-LNCs furtives
- ◆ Carboplatin + Paclitaxel
- Carboplatin + Paclitaxel + LNCs blanches furtives
- Carboplatin + Paclitaxel + P722-LNCs furtives

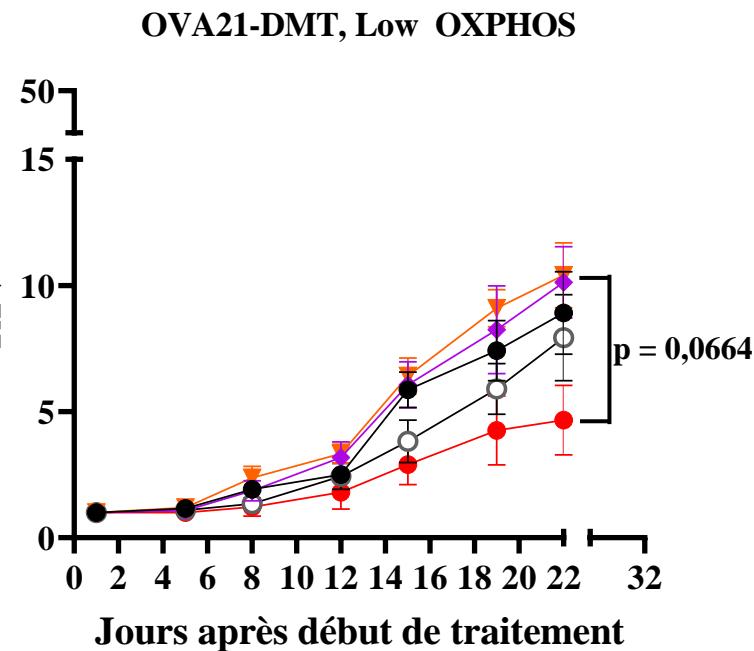
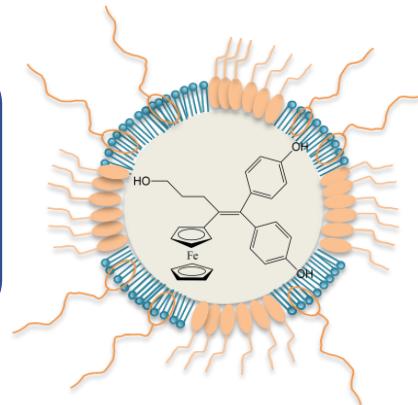
# Efficacité *in vivo*

→ P722-LNCs furtives (8 mg/kg)

**Modèle « Low OXPHOS »  
OV21**



08/06/2022



Potentialisation de la chimiothérapie avec P722-LNCs furtives

RTV: Test de Mann-Whitney  
 RTVx2: Test Log-rank Mantel-Cox

## CONCLUSIONS

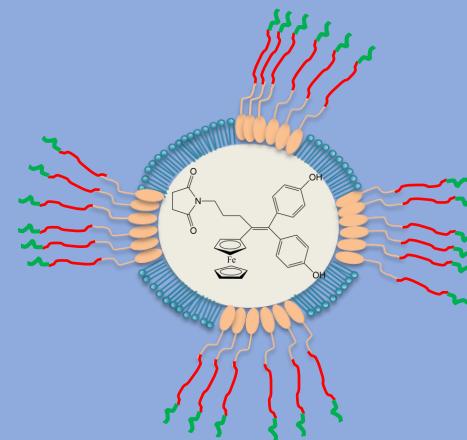
- Encapsulation de P53 et P722
- Formulation ferrocifène-LNCs furtives monodisperses (50 nm)
- Effet de P53-LNCs furtives combinées à la chimiothérapie
- En étant **8 x moins** concentrées, P722-LNCs furtives améliore (significativement) la chimiothérapie

## 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 !!

Unité mixte Inserm 1066 - CNRS 6021  
 34 personnels      10 doctorants



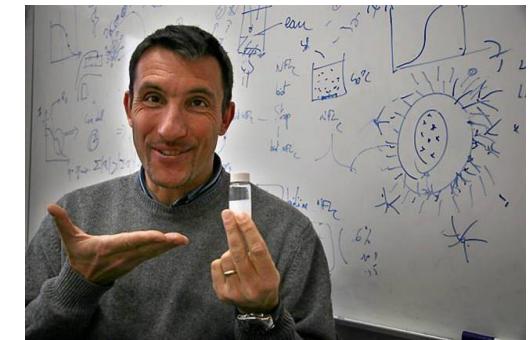
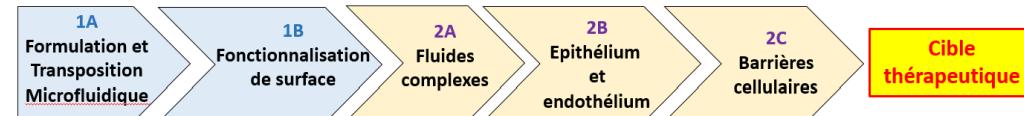
08/06/2022



Institut national  
 de la santé et de la recherche médicale

## Secteurs d'activité

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



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

*Institut de Biologie Santé  
 IBS - CHU*

