Développement d'une thérapie innovante pour le carcinome corticosurrénalien par nanovectorisation d'inhibiteurs de microARN via les Lipidots®

N. Cherradi*[a] (Dr), S. Reda El Sayed[b] (Dr), J. Denis[b] (Mme), L. Guyon[b] (Dr), F. Navarro[c] (Dr), O. Chabre[b] (Pr)

[a] U1292 INSERM-CEA-Université Grenoble Alpes, Grenoble Cedex, FRANCE ; [b] U1292 INSERM-CEA-Université Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE ; [c] Département Technologies pour la Biologie et la Santé-LETI-CEA, Grenoble, FRANCE ; [d] Service d'Endocrinologie-CHU Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE

01 Introduction

Le carcinome corticosurrénalien (CCS) est une tumeur rare de mauvais pronostic. Les options thérapeutiques pour ce cancer restent à ce jour très limitées. L'analyse de l'expression des microARN dans le CCS a révélé qu'ils sont dérégulés dans les tumeurs et le sérum des patients. Les microARN (miRs) sont de petits ARN non codants d'une vingtaine de nucléotides qui répriment l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel. Nous avons démontré que la surexpression de deux miRs, miR-483-5p et miR-139-5p, est impliquée dans l'agressivité du CCS.

03 Objectif

Evaluer miR-139-5p et miR-483-5p comme cibles thérapeutiques dans le CCS par nanovectorisation de leurs antimiRs respectifs via des Lipidots

02 Contexte

Le ciblage de miRs dérégulés dans les tumeurs s'est avéré une stratégie thérapeutique prometteuse qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques. Cependant, la délivrance de miRs thérapeutiques présente encore des limites pour leur adressage sécurisé au foyer tumoral. Nous avons développé des nanoparticules lipidiques cationiques pour améliorer le transfert spécifique et ciblé de ces traitements vers la tumeur.

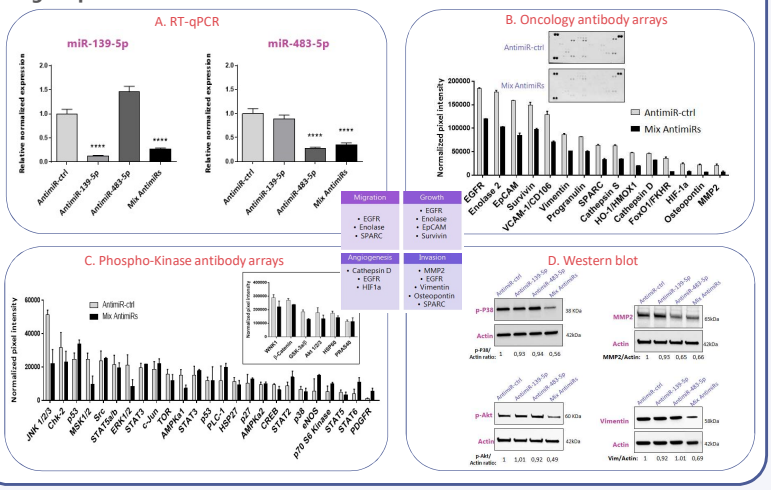
Lipidots: Nanoparticules Lipidiques (LNP)

04 Stratégie

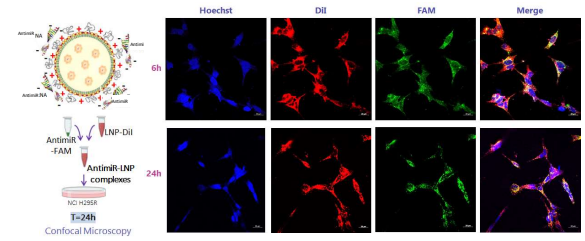
1. **AntimiRs nus *in vitro***
   Validation de miR-483-5p et miR-139-5p comme oncomiRs dans les cellules de CCS H295R
2. **Complexes AntimiRs-LNP *in vitro***
   Internalisation et effets des antimiRs-Lipidots sur le phénotype des cellules H295R
3. **Complexes AntimiRs-LNP *in vivo***
   Evaluation des antimiRs-Lipidots dans un modèle sous-cutané de CCS chez la souris

05 Résultats

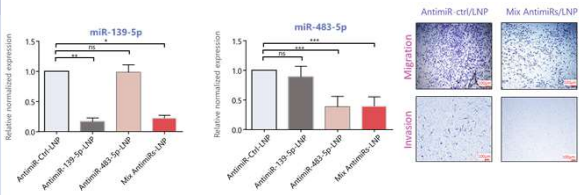
05.1. La répression de miR-139-5p et de miR-483-5p altère plusieurs voies oncogéniques dans les cellules H295R



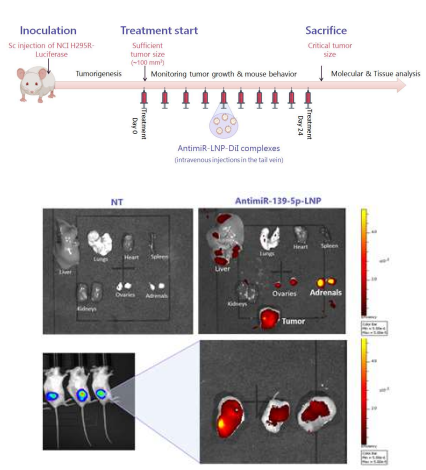
05.2. Les complexes AntimiRs-Lipidots sont massivement internalisés dans les cellules H295R

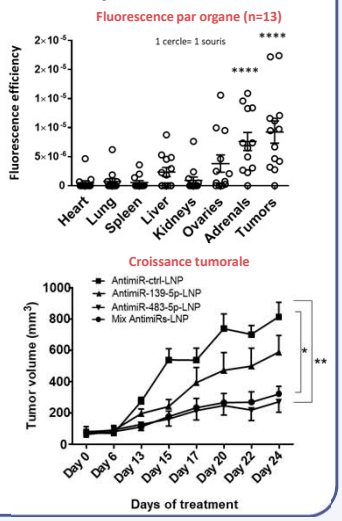


05.3. Les AntimiRs-Lipidots sont fonctionnels dans les cellules H295R et inhibent la migration et l'invasion cellulaires

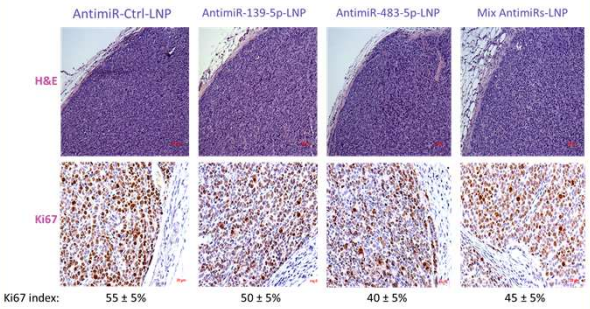


05.4. L'injection systémique de nanoparticules AntimiRs-Lipidots *in vivo* inhibe la croissance tumorale

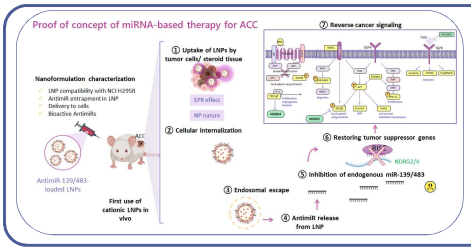




05.5. Les AntimiRs-Lipidots diminuent l'index de prolifération tumorale (Ki67)



06 Conclusion



- L'inhibition de miR-139-5p et de miR-483-5p dans le CCS inhibe l'expression d'oncogènes et la phosphorylation de kinases clés de la signalisation pro-tumorale.
- Les nanoparticules AntimiRs-Lipidots sont internalisées avec succès par les cellules de CCS *in vitro* et *in vivo* sans cytotoxicité observée.
- MiR-139-5p et miR-483-5p contribuent à la croissance tumorale. Le ciblage des miRNA ouvre des perspectives prometteuses pour le traitement du carcinome corticosurrénalien.

nadia.cherradi@cea.fr