

Intitulé du Sujet de Thèse : Ciblage actif de l'ARNm TCTP par le PSMA comme nanothérapie innovante pour le traitement personnalisé des cancers de la prostate résistants à la castration

Laboratoire : CINaM

Equipe : RNAnoTher

Directeur de thèse : Michel Camplo

Co-encadrants : Palma Rocchi, Frédéric Garzino

email : michel.camplo@univ-amu.fr

Contexte de l'étude

Le cancer de la prostate est la troisième cause de décès par cancer chez les hommes. Après un traitement initial par ablation androgénique, de nombreux patients développent une forme résistante appelée cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC), avec de faibles résultats malgré des chimiothérapies supplémentaires.

Afin d'améliorer la thérapie pour le CRPC, notre stratégie est de cibler les gènes amplifiés après la privation androgénique. L'inhibition est réalisée par des oligonucléotides antisens (ASO) puisque cette stratégie peut être utilisée pour la thérapie humaine et peut inhiber spécifiquement les gènes cibles, en particulier ceux qui sont difficiles à cibler avec des petits inhibiteurs de molécules ou des anticorps neutralisants. Afin d'améliorer leur stabilité, leur livraison et leur biodisponibilité, ces molécules sont modifiées par des groupes hydrophobes pour leur donner des propriétés amphiphiles. De cette manière, les ASO conjugués par des chaînes lipidiques (LASO : oligonucléotide antisens lipidique) ont une auto-organisation en micelles. Les LASO réduisent ainsi l'expression des protéines cibles et sont associés à une diminution significative de la viabilité et à une augmentation de l'apoptose des cellules de CRPC.

Les approches théranostiques, combinant la fonctionnalité à la fois de la thérapie et de l'imagerie, ont montré un potentiel dans la nanomédecine du cancer et la médecine personnalisée.

Descriptif du projet

L'objectif du projet est de développer une nouvelle nanoparticule lipidique intelligente à base d'oligonucléotides antisens (LASO), de fractions de ciblage (PSMA) et d'un chélatant pour la radiothérapie, appliqué à la théranostique du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC).

La nanoparticule (NP) développée est basée sur la structure des nanoparticules LASO et est construite avec 3 constituants qui forment une nanomicelle après auto-assemblage (Figure 1).

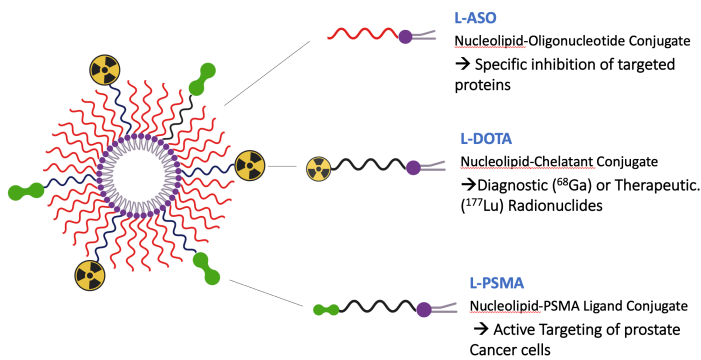


Figure 1. Schéma de la structure de la nanomicelle théranostique.

Les constituants sont les suivants :

1. Le conjugué lipidique de l'ASO de Menin capable de réduire l'expression de Menin, une protéine clé impliquée dans le CRPC.
2. Le conjugué lipidique marqué par PSMA capable de cibler les CRPC exprimant le PSMA (ciblage actif).
3. Le conjugué lipidique chélatant DOTA capable de transporter des isotopes diagnostiques (^{68}Ga) ou thérapeutiques (^{90}Y , ^{177}Lu).

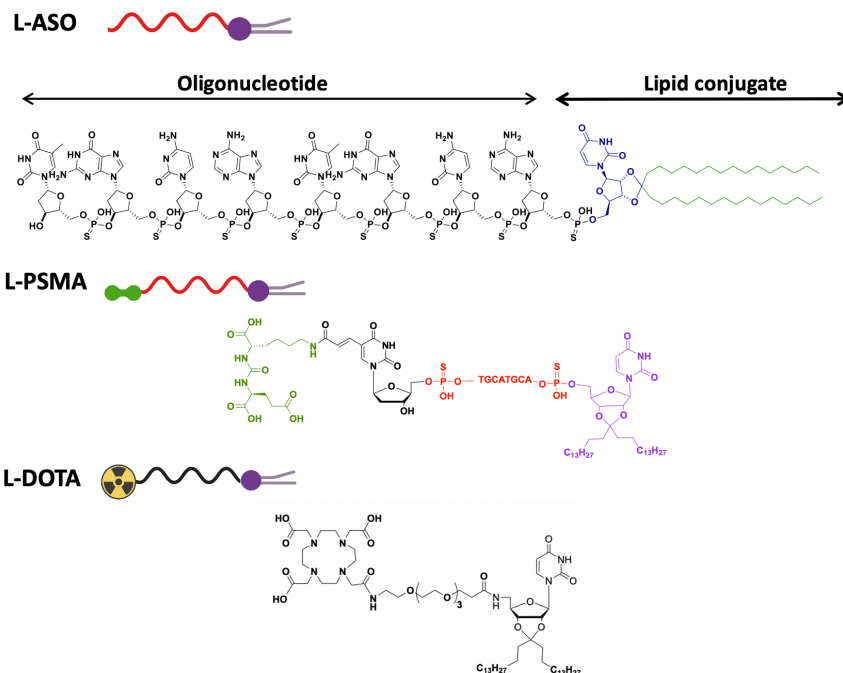


Figure 2. Structures chimiques des constituants de la micelle.

Les nanoparticules obtenues par auto-assemblage des nucléolipides seront caractérisées par DLS, HPLC et TEM.

Références Bibliographiques

Cherif, C., Nguyen Dang, T., Paris, C., Carbuccia, N., Finetti, P., El kaoutari, A., Birnbaum, D., Fazli, L., Gleave, M., Bertucci, F., Barthélémy, P., Mohamed Manai, M., Taïeb, D. and ROCCHI, P. Menin as novel HSP27 ubiquitine-proteasome regulated partner and prostate cancer progression and treatment resistance driver through its oncogenic functions. *Oncogene**, 2022. *IF2021=9,867

Robson, F., Shahed, K., Le, K., Paris, C., Demirbag, S., Barfuss, P., ROCCHI, P. and Wai-Lung N. Coronavirus RNA proofreading: a potential target for anti-SARS CoV-2 therapeutics. *Molecular Cell**, 2020. 79(5):710-727. *IF2019=17,970

Dong, Y., Yu T., Ding, L., Laurini, E., Huang, Y., Zhang, M., Weng, Y., Lin, S., Chen, P., Marson, D., Jiang, Y., Giorgio, S., Pricl, S., Liu, X., ROCCHI, P. and Peng, L. A dual targeting dendrimer-mediated siRNA delivery system for effective gene silencing in cancer therapy. *J Am Chem Soc**, 2018. 140 (47):16264-74. *IF2021=14,33

Taïeb, D., Foletti, J.M., Bardiès, M., ROCCHI, P., Hicks, R.J. and Haberkorn, U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy and salivary gland toxicity: why does it matter? *Journal of Nuclear Medicine**, 2018. 59(5):747-748. *IF2021=10,057

Karaki, S., Benizri, S., Mejías, R., Baylot, V., Branger, N., Nguyen, T., Vialet, B., Oumzil, K., Barthélémy, P. and ROCCHI, P. Lipid-oligonucleotide conjugates improve cellular uptake and efficiency of TCTP-antisense in castration-resistant prostate cancer. \$Corresponding author. *J Control Release**, 2017. 258:1-9. *IF2021=9,776