

Nanovecteurs polymères pour le ciblage actif et l'induction de l'apoptose dans le cancer du pancréas utilisant un polyanion à base de gemcitabine et le polycation N6L

Laura Larue^{a*}, Blandine Brissault^a, Cléa Chesneau^a, Claire Houppé^b, Ilaria Cascone^b, Sabrina Belbekhouche^a

^a Université Paris-Est Créteil, CNRS, Institut de Chimie et Matériaux Paris-Est, UMR 7182, 2 rue Henri Dunant, 94320 Thiais, France

^b Université Paris-Est, Immunorégulation et Biothérapie, INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France

* laura.larue@u-pec.fr

Mots-clés : Cancer du pancréas, nanoparticules, complexes, vecteurs lipidiques, modification de surface layer-by-layer

Résumé :

Le cancer du pancréas est l'un des plus agressifs et meurtriers, avec une incidence en forte croissance et plus de 466 000 décès dans le monde en 2020¹. Sa prise en charge reste limitée, notamment en raison de l'absence de systèmes capables de cibler efficacement les cellules tumorales, entraînant des effets secondaires sévères². Nous avons développé une approche combinant la gemcitabine³, agent standard de chimiothérapie, et le pseudopeptide N6L⁴ (un polycation), capable d'induire l'apoptose et de cibler les nucléolines de surface des cellules cancéreuses (Figure 1).

Deux stratégies de formulation ont été explorées : (i) formations de complexes électrostatiques entre le N6L et le polyacide acrylique greffé à la gemcitabine (PAAGem) et (ii) modification de surface de nanovecteurs lipidiques via la technique layer-by-layer⁵. Les nanoparticules obtenues, de 100 à 300 nm, présentent une charge positive confirmant l'exposition du N6L en surface et un potentiel de ciblage efficace. Dans un modèle murin de cancer pancréatique, ces formulations ont significativement inhibé la survie cellulaire, démontrant leur potentiel antitumoral. L'intégration d'un peptide ciblant spécifiquement les cellules tumorales dans des nanovecteurs combinant plusieurs cytotoxiques pourrait permettre un ciblage actif efficace, réduire la toxicité systémique et ouvrir la voie à des thérapies plus précises et innovantes.

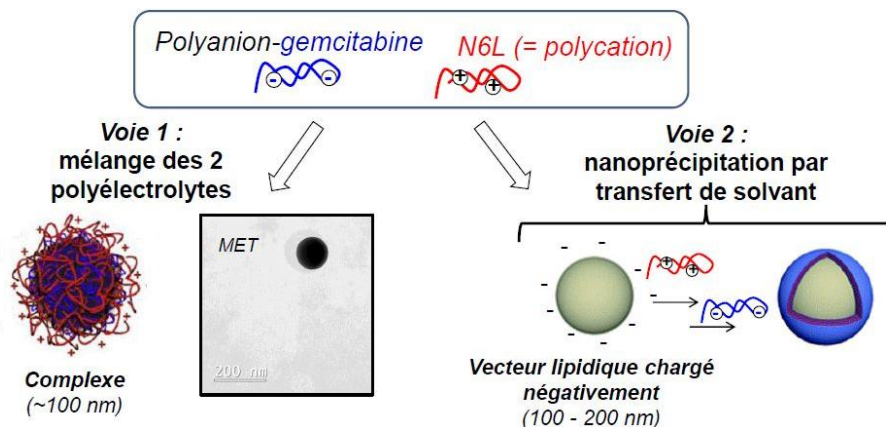


Figure 1 : Stratégies de conception des vecteurs fondées sur l'interaction électrostatique entre un polyanion fonctionnalisé avec la gemcitabine et le pseudopeptide N6L, un polycation.

Références :

- [1] : H. Sung; J. Ferlay; R. L. Siegel; M. Laversanne; I. Soerjomataram; A. Jemal; F. Bray; *CA; a cancer journal for clinicians*, 2021, **71(3)**, 209-249
- [2] : S. Belbekhouche; M. Cossutta; D. Habert; S. Hamadi; T. Modjinou; I. Cascone; J. Courty; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2020, **607**, 125461
- [3] : T. Conroy; F. Desseigne; M. Ychou; O. Bouché; R. Guimbaud; Y. Bécouarn ;...; and M. Ducreux, *New England journal of medicine*, 2011, **364(19)**, 1817-1825.
- [4] : D. Destouches; D. El Khoury; Y. Hamma-Kourbali; B. Krust; P. Albanese; P. Katsoris ;...; and A. G. Hovanessian, *PLoS one*, 2011, **3(6)**, e2518.
- [5] : R. Kurapati; T. W. Groth; A. M. Raichur; *ACS applied bio materials*, 2019, **2(12)**, 5512-5527.