

Discipline : Cancérologie

Sujet : Vectorisation par nanozéolithe d'un ARN thérapeutique anti-NDR2 à des cellules de cancer bronchiques

Acronyme : ZEON

Mots clés : Cancer bronchique, métastases cérébrales, Kinase NDR2, siARN, nanoparticules.

Direction de thèse : Levallet Jérôme, Levallet Guénaëlle

Unité de recherche : UMR6030 ISTCT

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 100% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : jerome.levallet@unicaen.fr guenaelle.levallet@unicaen.fr

Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer chez l'Homme en France. Près de 50% des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le plus fréquent des cancers bronchiques, développent des métastases cérébrales au cours de leur maladie ce qui assombrie davantage leur pronostic. Les traitements actuellement disponibles sont peu efficaces contre ces métastases cérébrales d'origine bronchique.

Nous avons montré que la progression tumorale et le développement métastatique des CBNPC est soutenue par la dérégulation d'une enzyme, la kinase NDR2, et que l'inhibition de son expression prévient et/ou ralentie la formation de ces métastases cérébrales dans un modèle murin. Aucun médicament inhibiteur de NDR2 existe, nous souhaitons donc développer une approche thérapeutique qui permettrait d'éteindre l'expression de NDR2 dans des cellules cancéreuses de patients atteints de CBNPC en délivrant sélectivement à ces cellules, un petit ARN non codant (siARN-antiNDR2) inhibant l'expression de NDR2. Ces siARN seront encapsulés, pour être protégés de la dégradation, dans des particules nanométrique (zéolithes). Ces particules seront également décorées de motif de reconnaissance des cellules cancéreuses afin de les cibler spécifiquement. Une fois transmis aux cellules tumorales, ces siARN pourront diffuser, au sein de la tumeur/métastase, via les communications intercellulaires, bloquer l'expression de NDR2 et donc la progression tumorale.

Nous espérons déterminer un protocole de vectorisation d'un siARN-antiNDR2 par nanoparticules de zéolithe pour prévenir le développement tumorigène et métastatique des cellules de CBNPC. Puis, nous confirmerons les résultats *in vivo* dans des modèles murins pré-cliniques de CBNPC primitif ou métastatique bien maîtrisés dans notre unité. Cette approche pourrait à terme offrir une nouvelle option thérapeutique dans le traitement des patients atteints de CBNPC.

Lung cancer is the leading cause of cancer death in men in France. Nearly 50% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), the most common form of lung cancer, will develop brain metastases, leading to worse prognosis. The treatments currently available are not very effective against these brain metastases of lung origin.

We have shown that the tumour progression and metastatic development of NSCLC is sustained by deregulation of an enzyme, the NDR2 kinase, and that inhibition of its expression

prevents and/or slows down the formation of these brain metastases in a mouse model. No drug inhibiting NDR2 exists. Therefore, we aim to develop a therapeutic approach that would make it possible to extinguish NDR2 expression in cancer cells from patients with NSCLC by selectively delivering to these cells a small non-coding RNA (siRNA-antiNDR2) that inhibits NDR2 expression. These siRNAs will be encapsulated in nanometric particles (zeolites) to protect them from degradation. These particles will also be decorated with cancer cell recognition motifs in order to target them specifically. Once delivered to tumour cells, these siRNAs will be able to diffuse within the tumour/metastasis via intercellular communications, blocking NDR2 expression and therefore tumour progression.

We hope to determine a delivery protocol for an anti-NDR2 siRNA using zeolite nanoparticles to prevent the tumorigenic and metastatic development of NSCLC cells. We will then confirm the in vivo results in pre-clinical mouse models of primary or metastatic NSCLC that are well controlled in our unit. This approach could ultimately offer a new therapeutic option in the treatment of NSCLC patients.