

Stratégie thérapeutique de l'hépatocarcinome (CHC) : pertinence de la vectorisation ?

Flavien Delaporte sous la direction du Dr Camille Savary

Présidente : Mme Catherine Passirani-Malleret
Directrice : Mme Camille Savary
Membre : Mr Jérôme Boursier
Membre : Mr Gaël Le Roux
Membre : Mr Matthew Burbank

**Contexte
CHC**

**Les
nanoparticules**

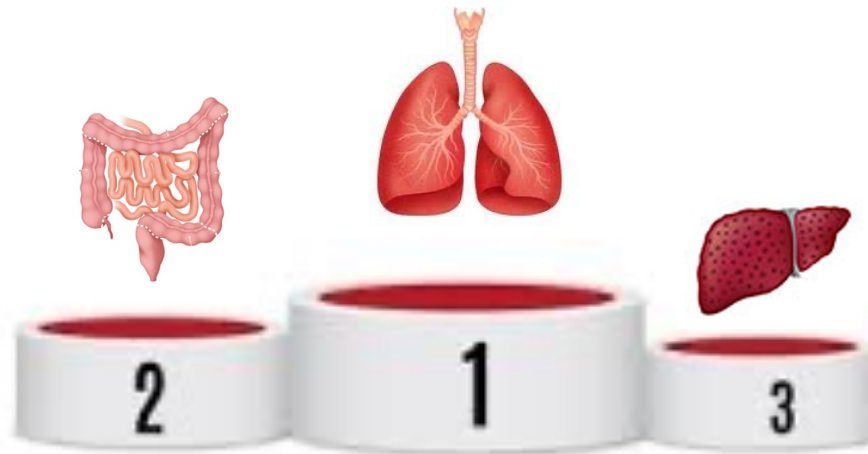
**Étude
préliminaire**

Conclusion





Létalité parmi les cancers



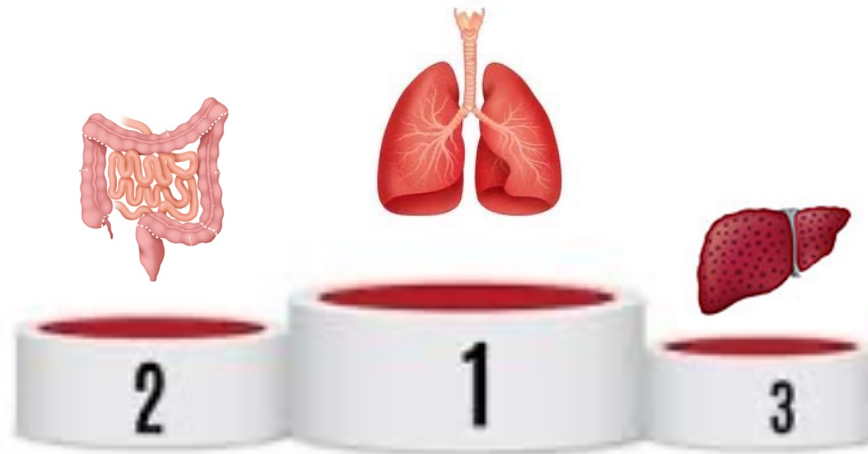
906 000 nouveaux cas / an

830 000 décès / an

Incidence_{hommes} > Incidence_{femmes}



Létalité parmi les cancers



906 000 nouveaux cas / an

830 000 décès / an

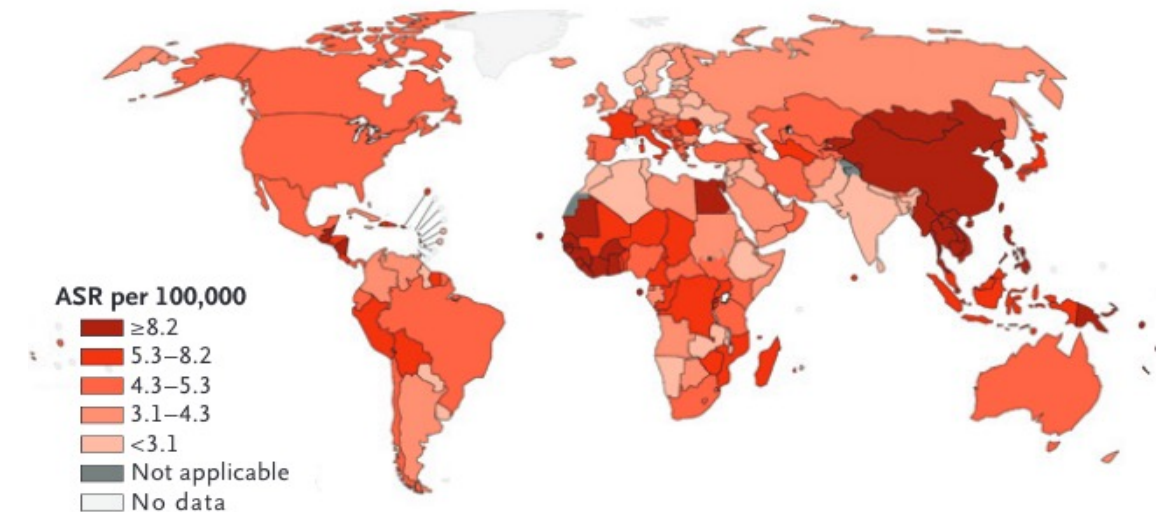
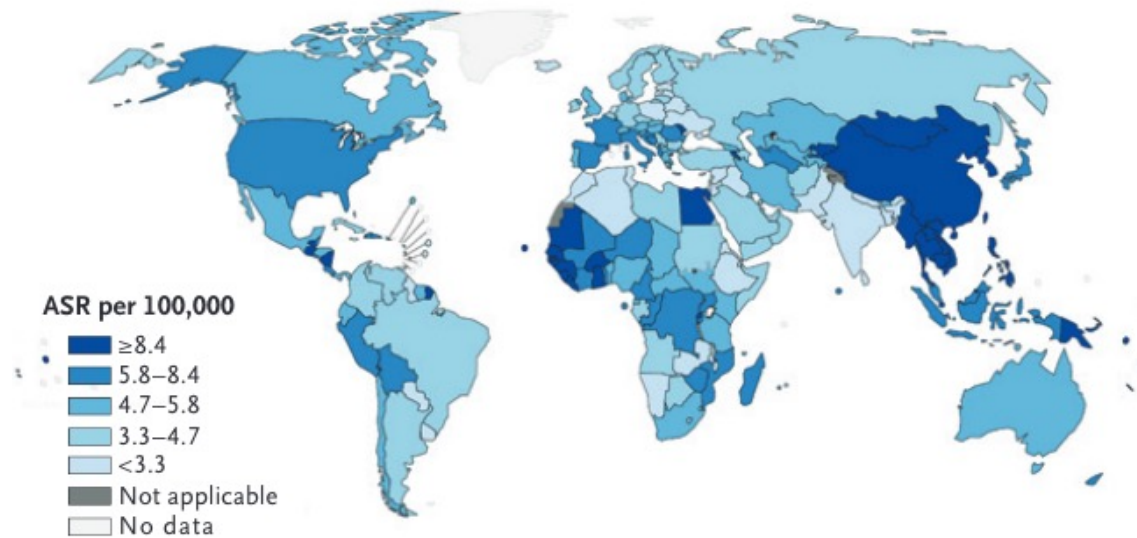
Incidence_{hommes} > Incidence_{femmes}

Problème de santé publique majeur



Incidence

Mortalité



Disparités d'incidence et de mortalité → **Accès aux traitements** & facteurs étiologiques

Augmentation CHC dans les pays développés à économie de marché due aux facteurs de risques +++
(diabète, obésité, alcool)

**Contexte
Facteurs de
risque**

**Les
nanoparticules**

**Étude
préliminaire**

Conclusion



Hépatocarcinome



Hépatites virales (VHB/VHC)



Hépatocarcinome



Hépatites virales (VHB/VHC)



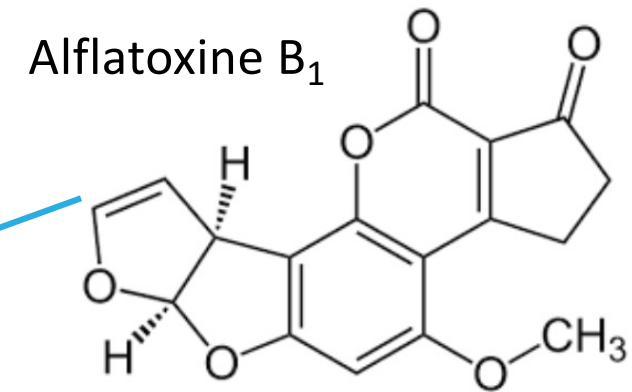
Hépatocarcinome

Alcool





Hépatites virales (VHB/VHC)



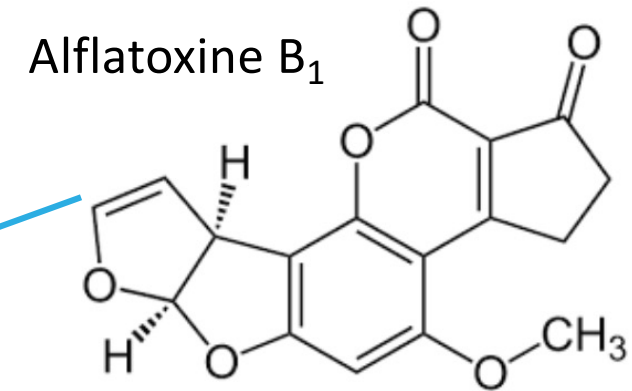
Hépatocarcinome

Alcool

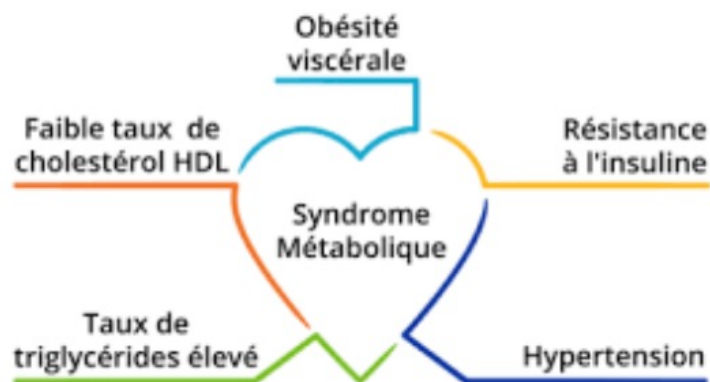




Hépatites virales (VHB/VHC)



Hépatocarcinome



Alcool

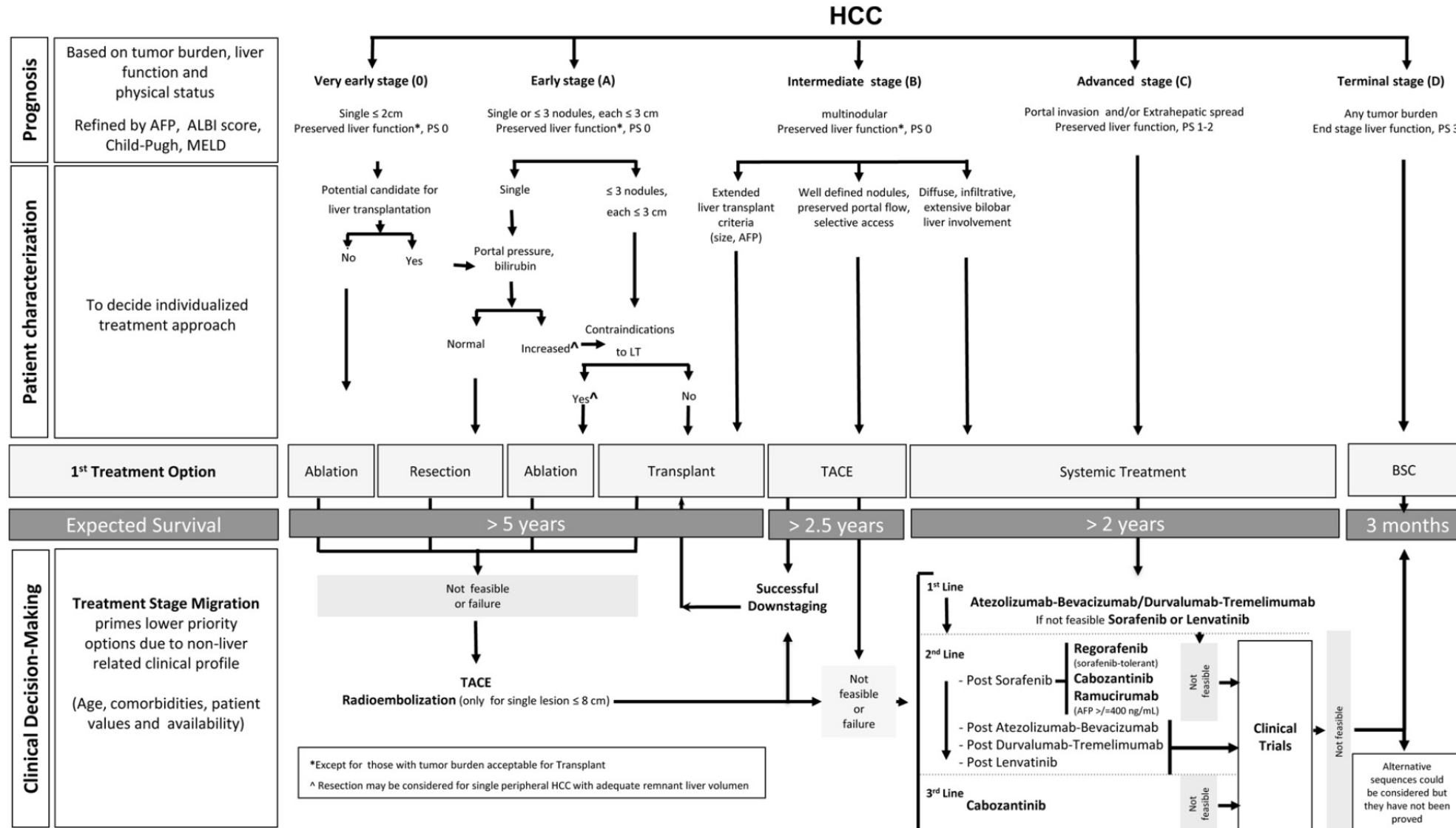


Contexte Prise en charge

Les nanoparticules

Étude préliminaire

Conclusion

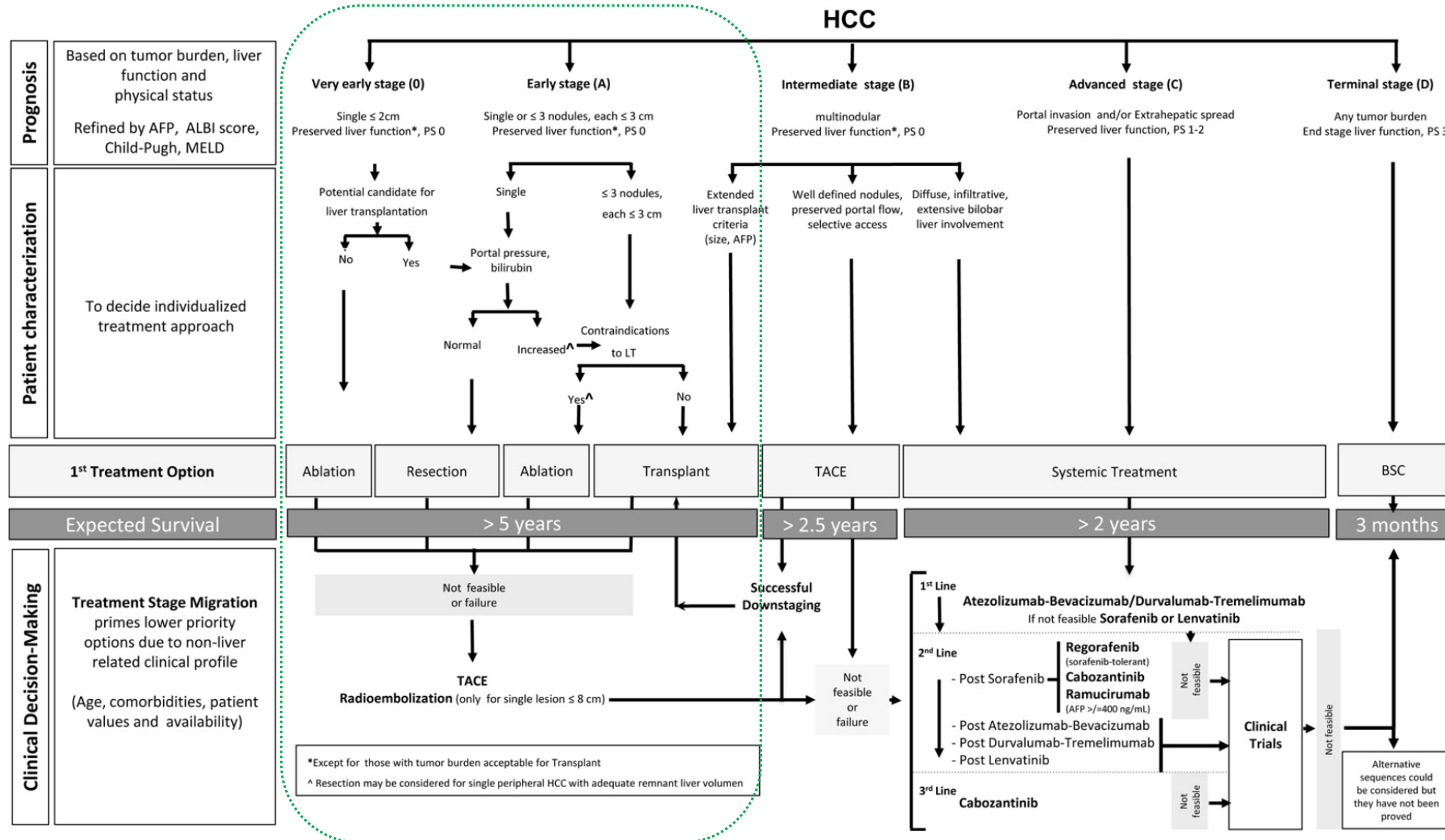


Contexte Prise en charge

Les nanoparticules

Étude préliminaire

Conclusion



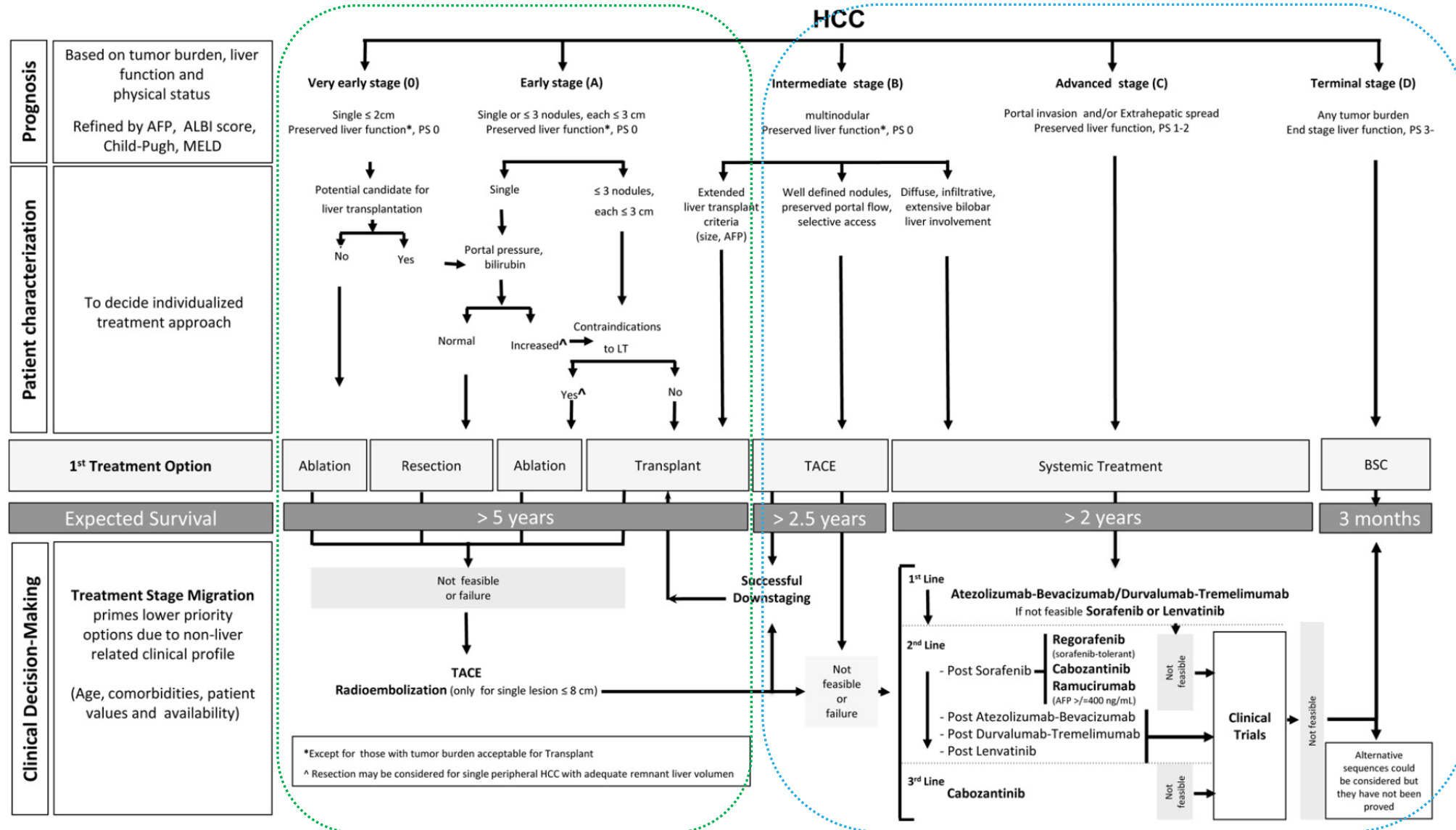


Contexte Prise en charge

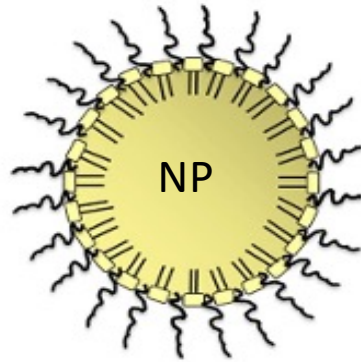
Les nanoparticules

Étude préliminaire

Conclusion



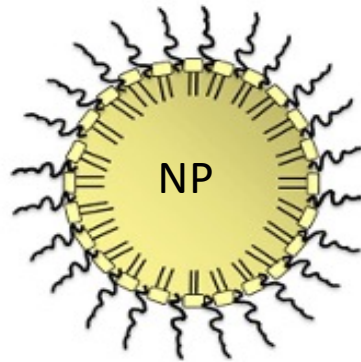
OBJECTIF DE LA THÈSE



Intérêt dans le traitement du CHC ?



OBJECTIF DE LA THÈSE



Intérêt dans le traitement du CHC ?

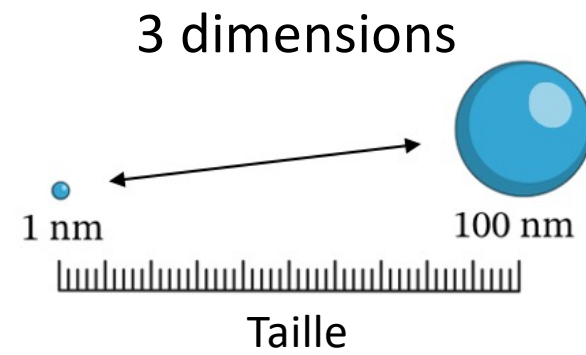


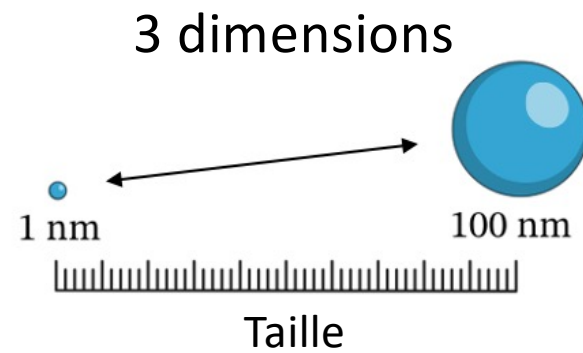
→ Avantages NCL vs. formulations classiques (littérature)

→ Preuve du concept (étude préliminaire)

Données de toxicité/biocompatibilité

Données cinétiques





Amélioration biodisponibilité

Limitation des effets indésirables

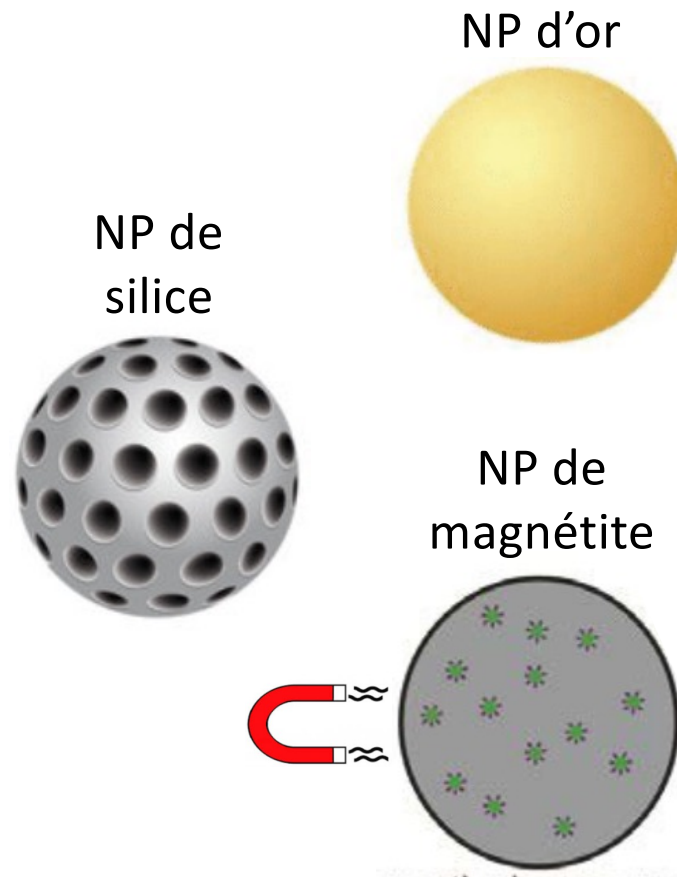
Contexte

Les nanoparticules Introduction

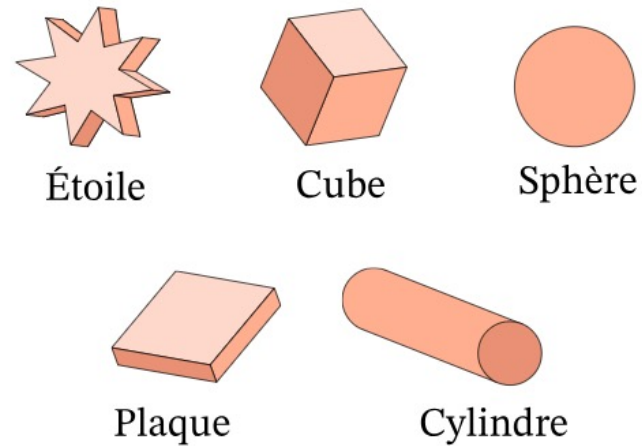
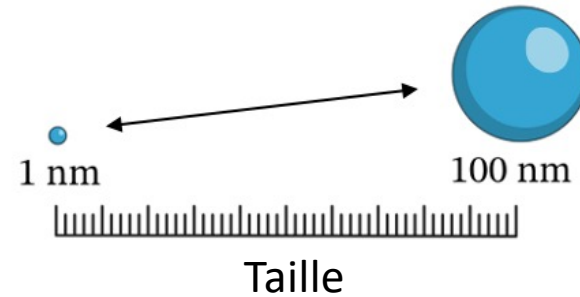
Étude préliminaire

Conclusion

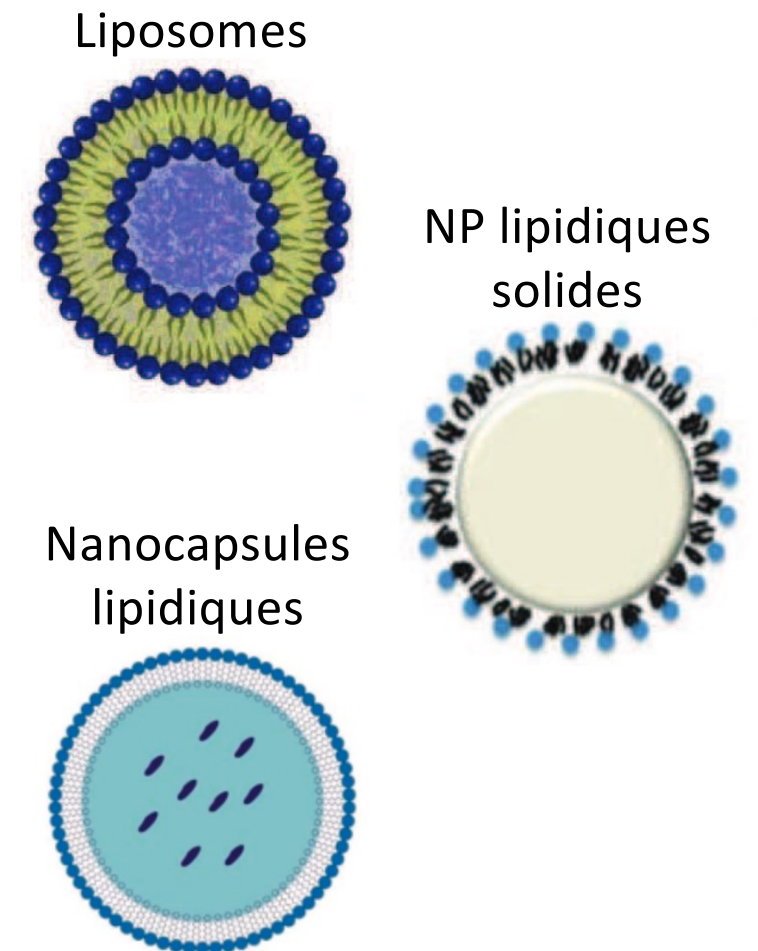
NP inorganiques



3 dimensions



NP organiques



Contexte

Les
nanoparticules
dans le CHC

Étude
préliminaire

Conclusion



NP d'or





NP d'or



Effet **anti-angiogénique**
(VEGF-FGF)

Effet **anti-inflammatoire**
(IL-1 β -IL-6-TNF α)

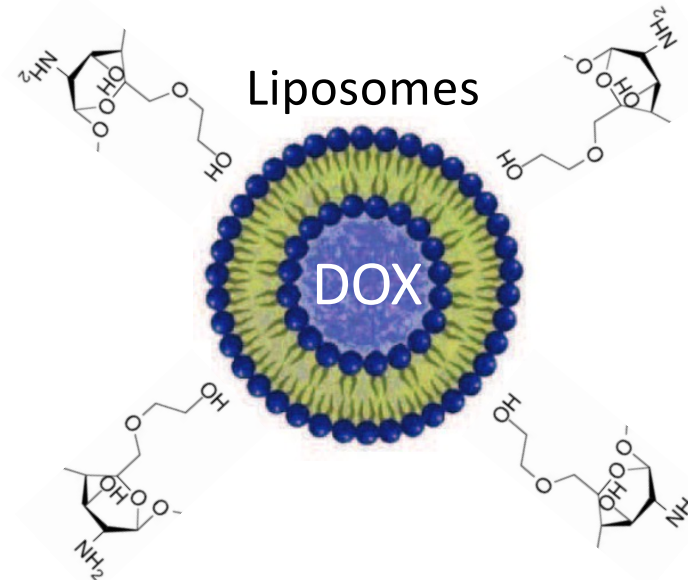
Contexte

Les nanoparticules dans le CHC

Étude préliminaire

Conclusion

NP d'or



Effet **anti-angiogénique**
(VEGF-FGF)
Effet **anti-inflammatoire**
(IL-1 β -IL-6-TNF α)

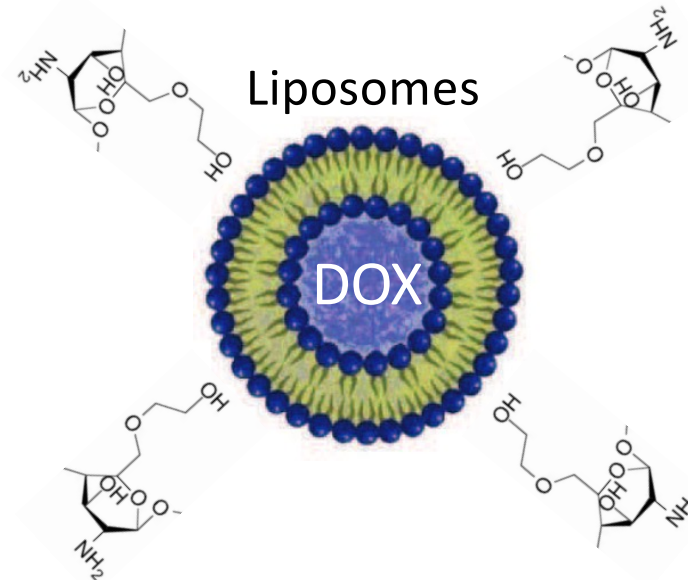
Contexte

Les nanoparticules dans le CHC

Étude préliminaire

Conclusion

NP d'or



Effet **anti-angiogénique**
(VEGF-FGF)
Effet **anti-inflammatoire**
(IL-1 β -IL-6-TNF α)

Meilleur ciblage tumoral
fonctions chitosan
→ Amélioration **efficacité
thérapeutique**

Contexte

Les nanoparticules dans le CHC

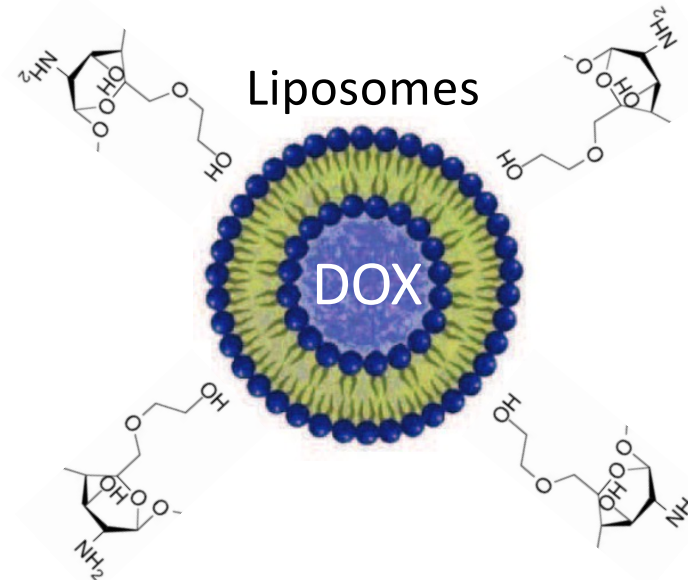
Étude préliminaire

Conclusion

NP d'or

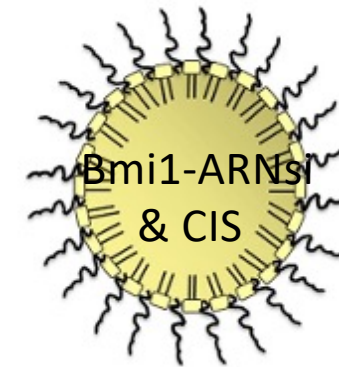


Effet **anti-angiogénique**
(VEGF-FGF)
Effet **anti-inflammatoire**
(IL-1 β -IL-6-TNF α)



Meilleur ciblage tumoral
fonctions chitosan
→ Amélioration **efficacité
thérapeutique**

Nanocapsules
lipidiques



Contexte

Les nanoparticules dans le CHC

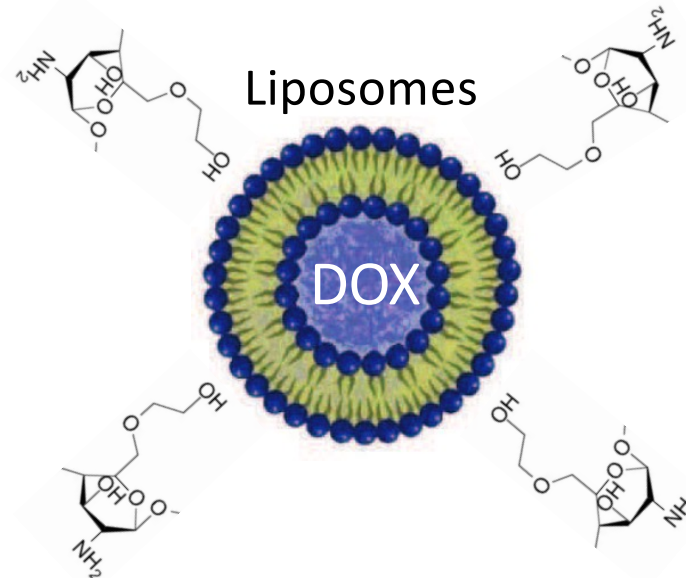
Étude préliminaire

Conclusion

NP d'or

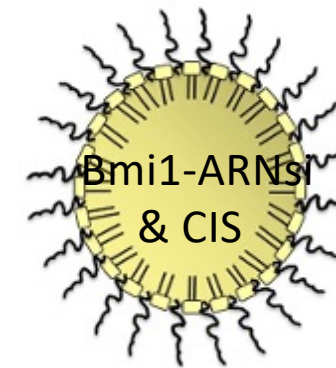


Effet **anti-angiogénique**
(VEGF-FGF)
Effet **anti-inflammatoire**
(IL-1 β -IL-6-TNF α)



Meilleur ciblage tumoral
fonctions chitosan
→ Amélioration **efficacité
thérapeutique**

Nanocapsules
lipidiques



In vitro → spécificité
ciblage cellules souches
In vivo → amélioration
Activité antitumorale

Contexte

Les nanoparticules dans le CHC

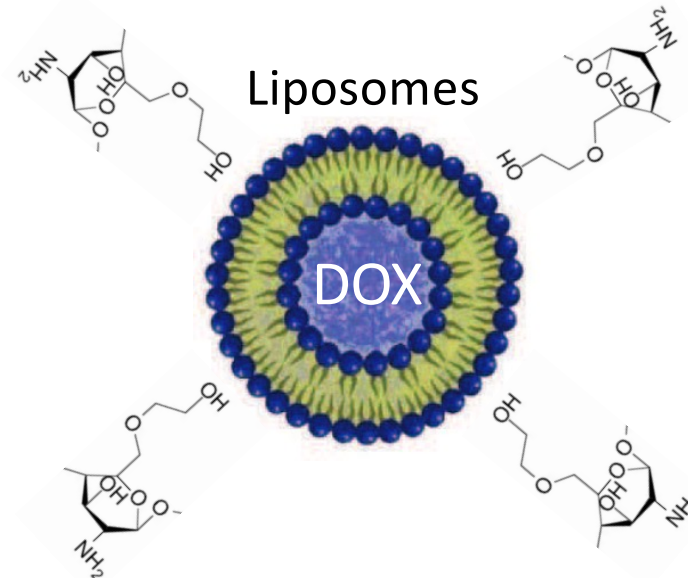
Étude préliminaire

Conclusion

NP d'or

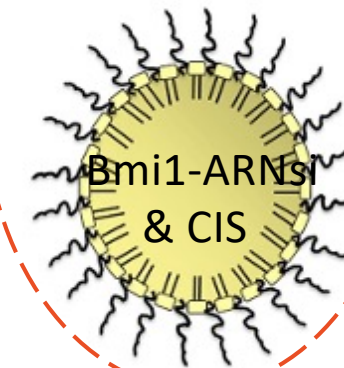


Effet **anti-angiogénique**
(VEGF-FGF)
Effet **anti-inflammatoire**
(IL-1 β -IL-6-TNF α)



Meilleur ciblage tumoral
fonctions chitosan
→ Amélioration **efficacité
thérapeutique**

Nanocapsules
lipidiques



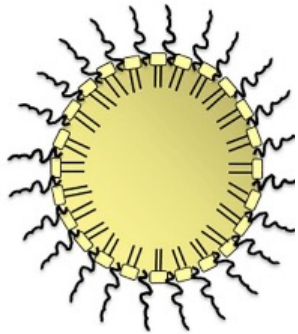
In vitro → spécificité
ciblage cellules souches
In vivo → amélioration
Activité antitumorale

Contexte

Les
nanoparticules

Étude
préliminaire
Introduction

Conclusion



NCLs

Contexte

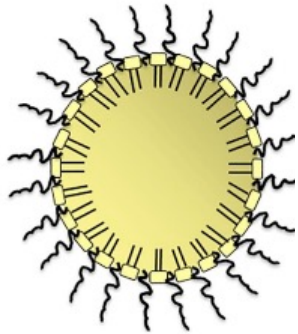
Les
nanoparticules

Étude
préliminaire
Introduction

Conclusion



Amélioration biodisponibilité
Limitation des effets indésirables



NCLs

Contexte

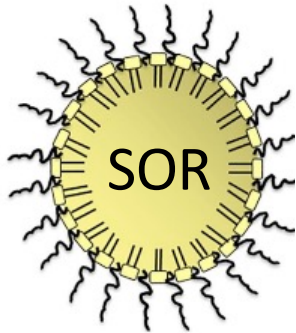
Les
nanoparticules

Étude
préliminaire
Introduction

Conclusion



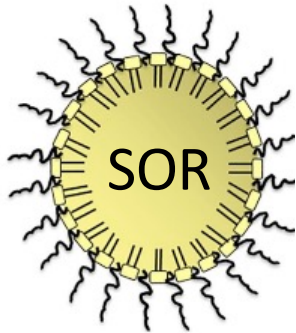
Amélioration biodisponibilité
Limitation des effets indésirables



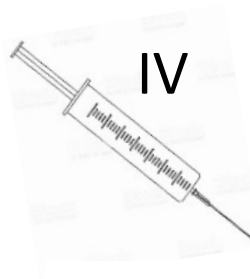
NCLs



Amélioration biodisponibilité
Limitation des effets indésirables



NCLs



Contexte

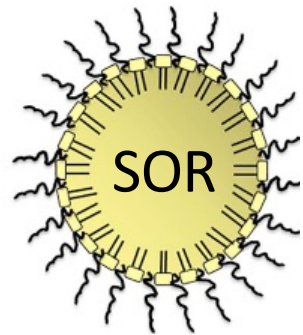
Les nanoparticules

Étude préliminaire Introduction

Conclusion



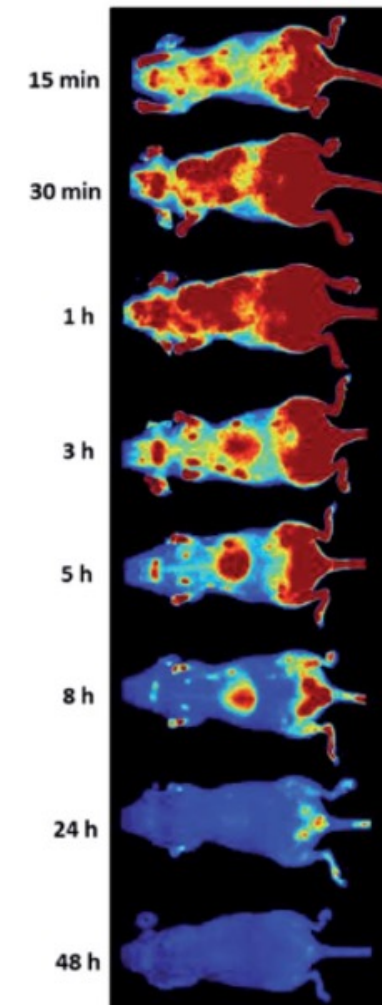
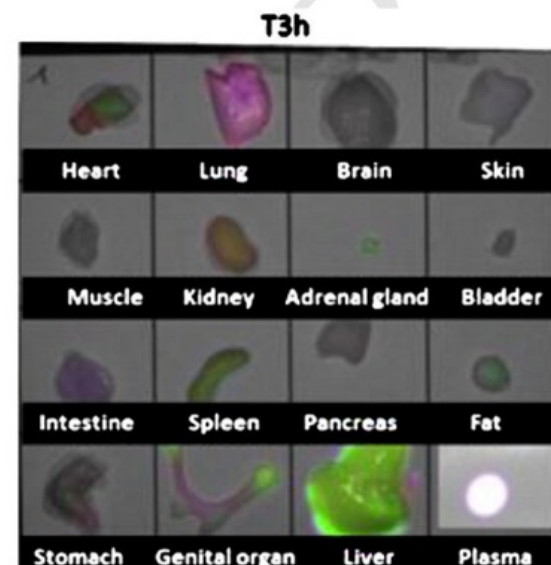
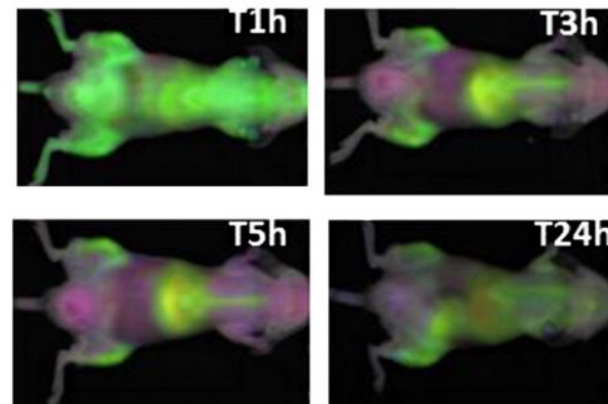
Amélioration biodisponibilité
Limitation des effets indésirables

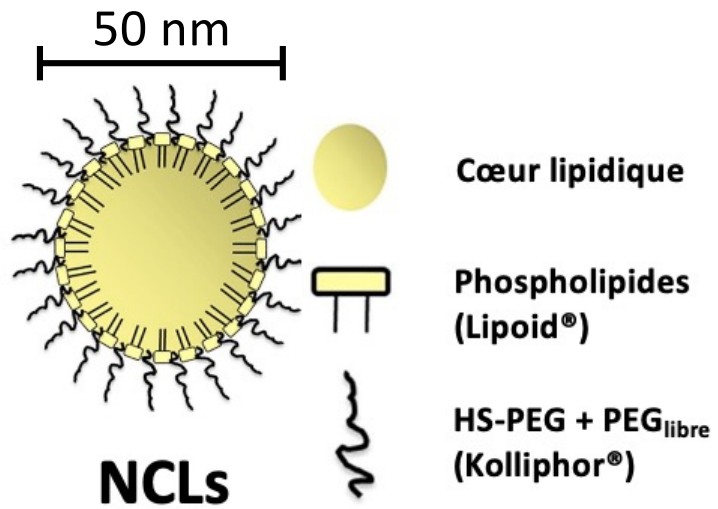


NCLs



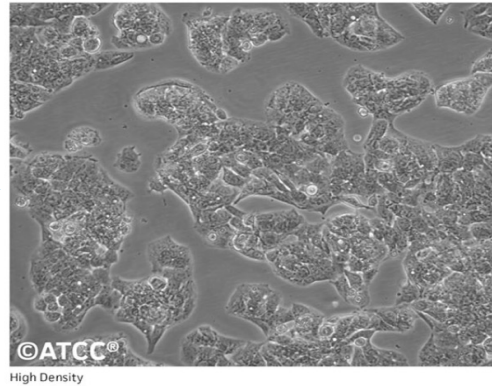
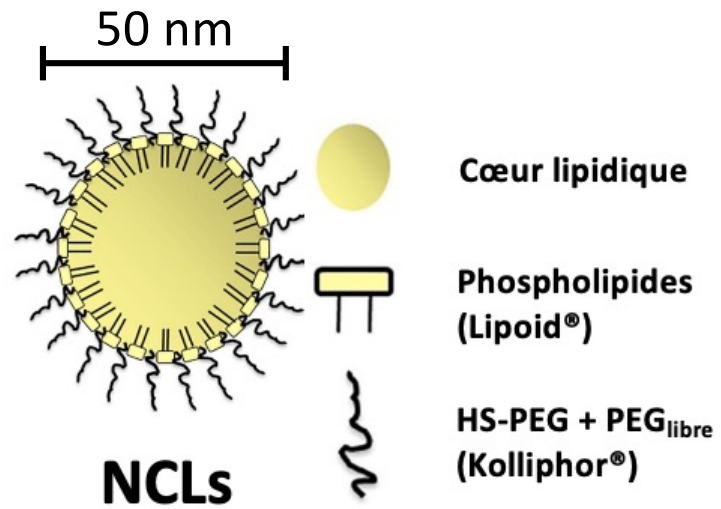
Accumulation hépatique





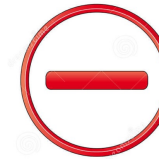
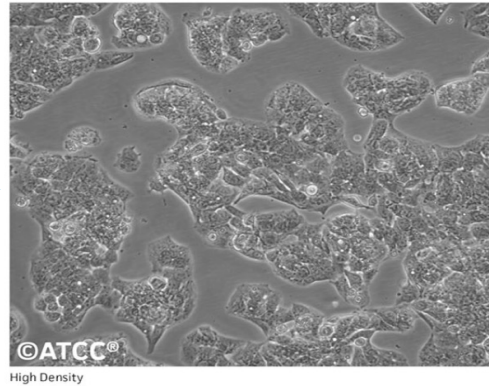
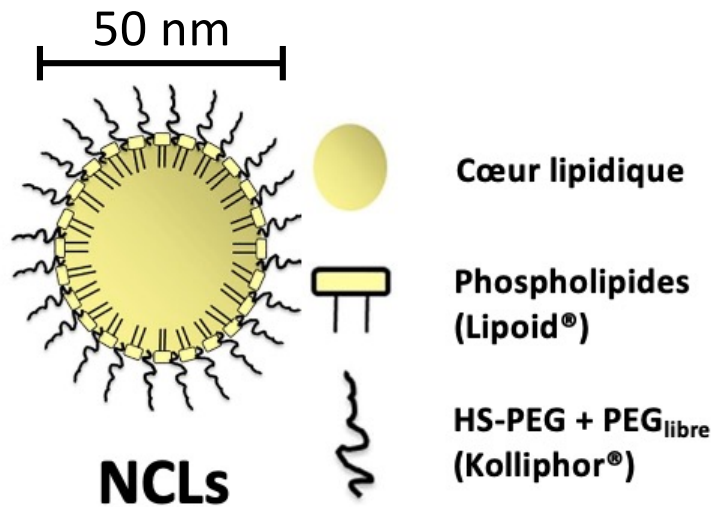


HepG2





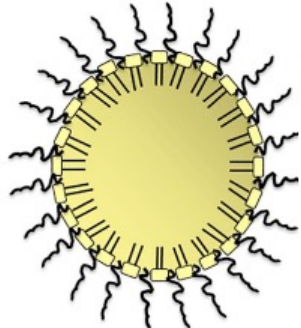
HepG2



- Faible activité métabolique
- Etudes chroniques impossibles



50 nm



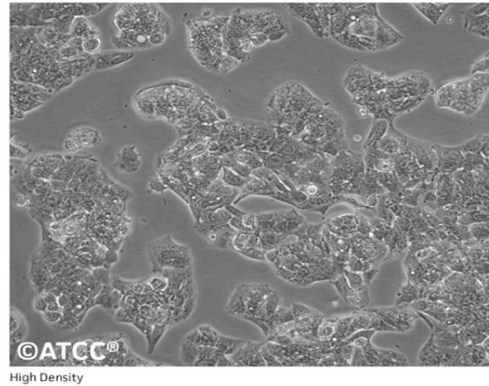
NCLs

Cœur lipidique

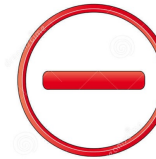
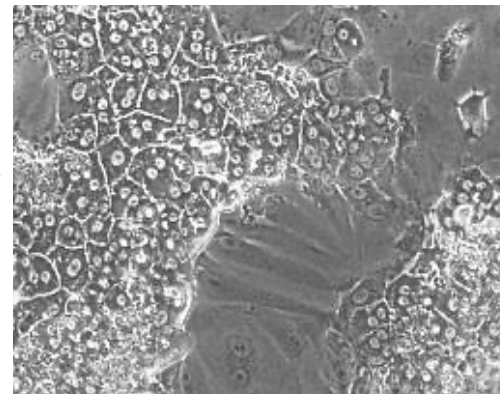
Phospholipides
(Lipoid®)

HS-PEG + PEG_{libre}
(Kolliphor®)

HepG2



HepaRG



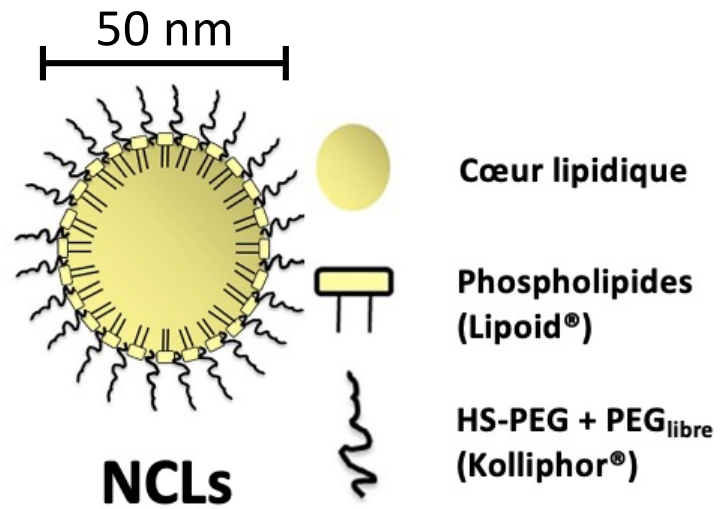
- Faible activité métabolique
- Etudes chroniques impossibles

Contexte

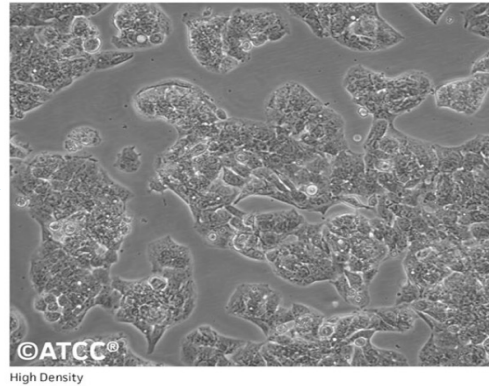
Les nanoparticules

Étude préliminaire Introduction

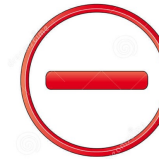
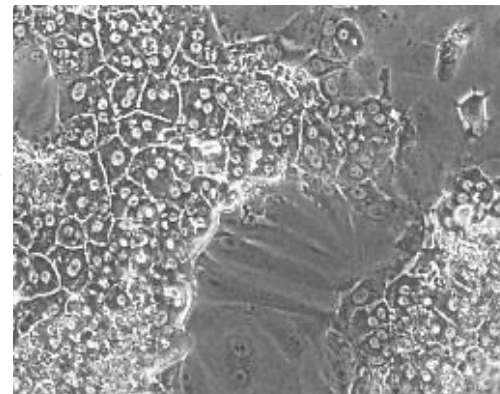
Conclusion



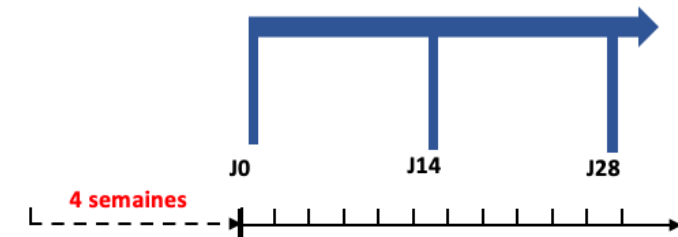
HepG2



HepaRG



- Faible activité métabolique
- Etudes chroniques impossibles





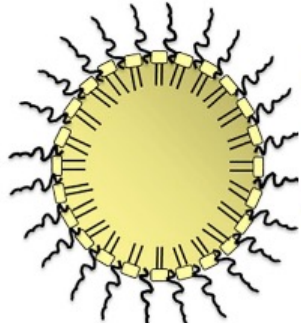
Contexte

Les nanoparticules

Étude préliminaire Introduction

Conclusion

50 nm



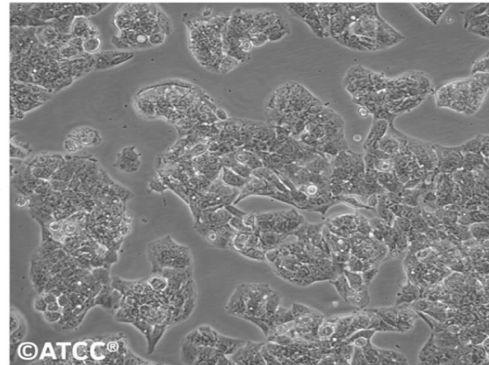
NCLs

Cœur lipidique

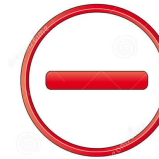
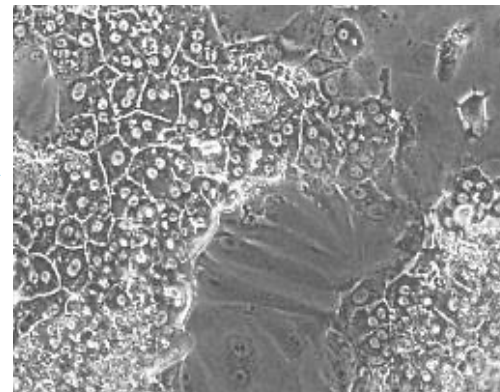
Phospholipides
(Lipoid®)

HS-PEG + PEG_{libre}
(Kolliphor®)

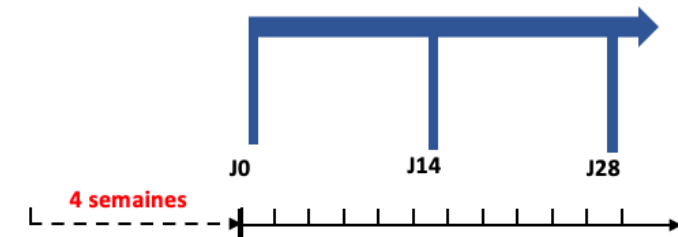
HepG2



HepaRG



- Faible activité métabolique
- Etudes chroniques impossibles

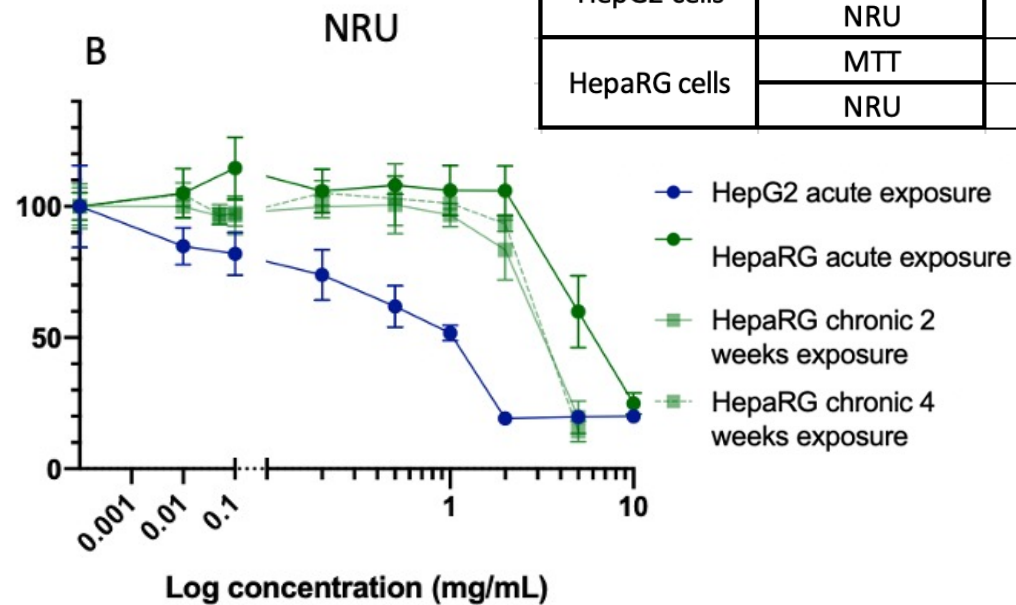
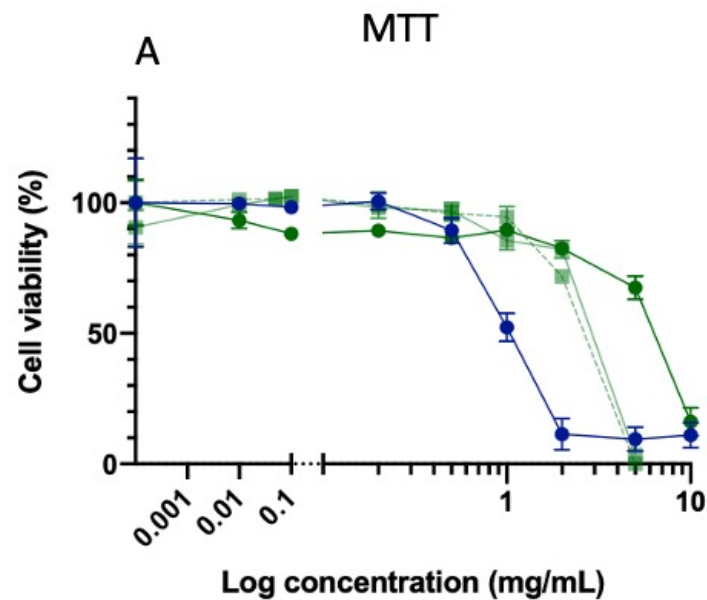


- Modèle proche des hépatocytes humains en culture primaire
- Stable pendant un mois



→ Évaluation de la toxicité/biocompatibilité

CL50

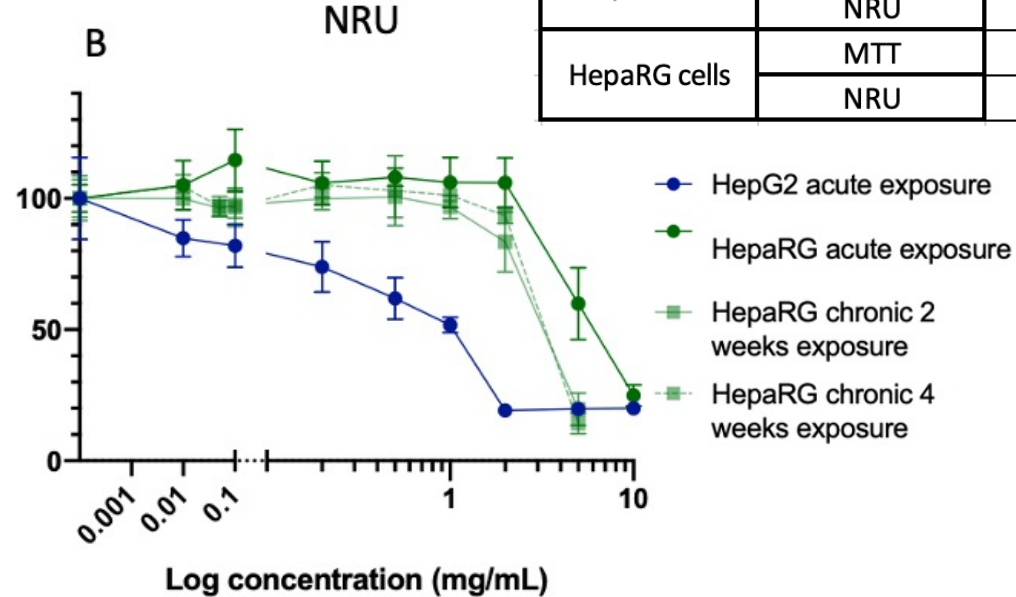
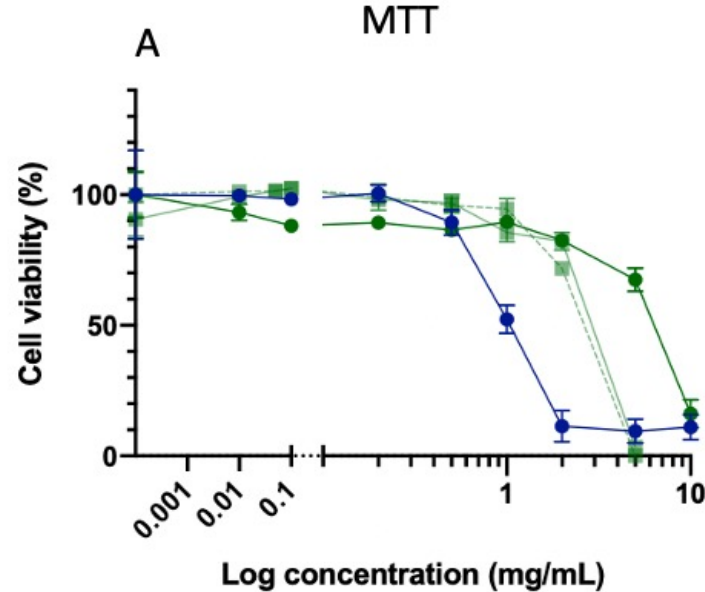


Cell line	Type of assay	Time of exposure (days)		
		1	14	28
HepG2 cells	MTT	0.91 ± 0.02 *		
	NRU	0.77 ± 0.21 *		
HepaRG cells	MTT	6.37 ± 0.82 *	3.30 ± 0.16 +	2.40 ± 0.28 +
	NRU	6.91 ± 1.25 *	3.25 ± 0.91 +	3.68 ± 0.70 #



→ Évaluation de la toxicité/biocompatibilité

CL50



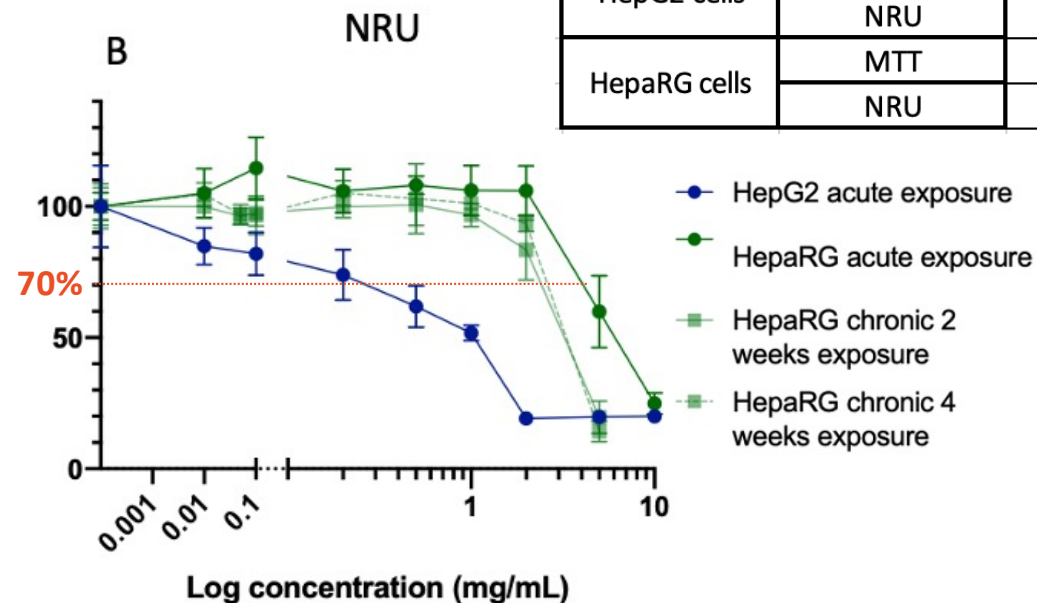
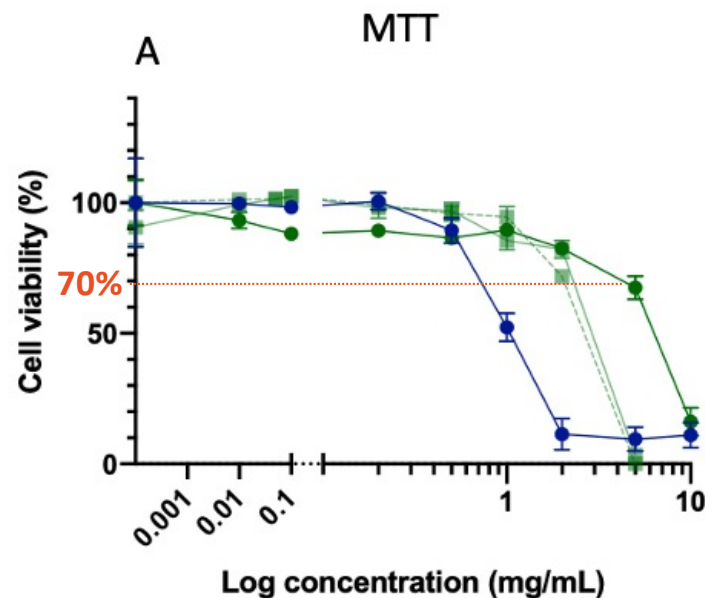
Cell line	Type of assay	Time of exposure (days)		
		1	14	28
HepG2 cells	MTT	0.91 ± 0.02 *		
	NRU	0.77 ± 0.21 *		
HepaRG cells	MTT	6.37 ± 0.82 *	3.30 ± 0.16 +	2.40 ± 0.28 +
	NRU	6.91 ± 1.25 *	3.25 ± 0.91 +	3.68 ± 0.70 #

Toxicité plus importante
sur la lignée cancéreuse :
cellules **HepG2 plus
sensible aux NCLs** que
HepaRG



→ Évaluation de la toxicité/biocompatibilité

CL50



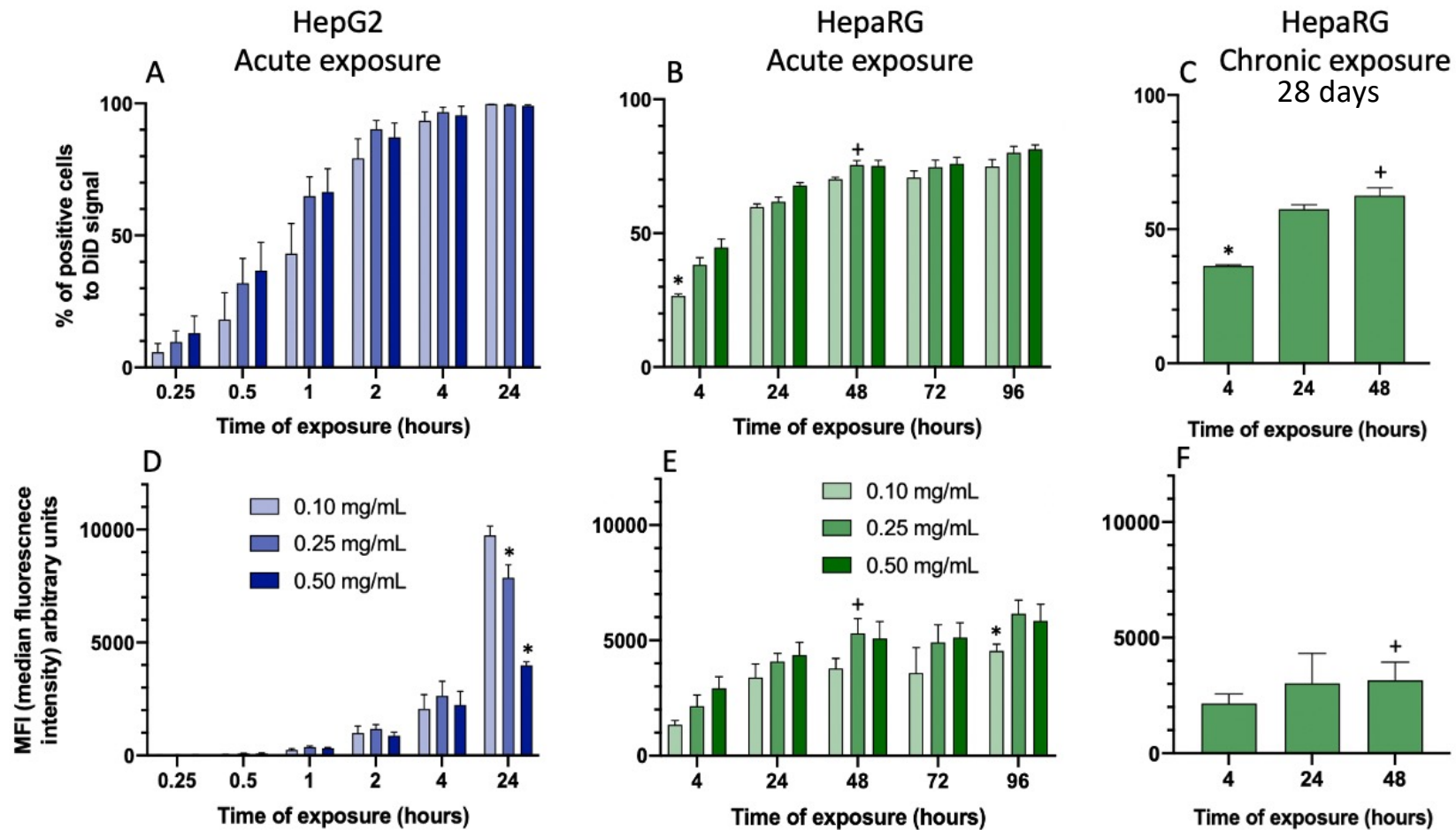
Cell line	Type of assay	Time of exposure (days)		
		1	14	28
HepG2 cells	MTT	0.91 ± 0.02 *		
	NRU	0.77 ± 0.21 *		
HepaRG cells	MTT	6.37 ± 0.82 *	3.30 ± 0.16 +	2.40 ± 0.28 +
	NRU	6.91 ± 1.25 *	3.25 ± 0.91 +	3.68 ± 0.70 #

Toxicité plus importante
sur la lignée cancéreuse :
cellules **HepG2 plus
sensible aux NCLs** que
HepaRG

Biocompatibilité des NCLs sur les cellules **HepaRG** à de fortes doses, jusqu'à **28 jours d'exposition**

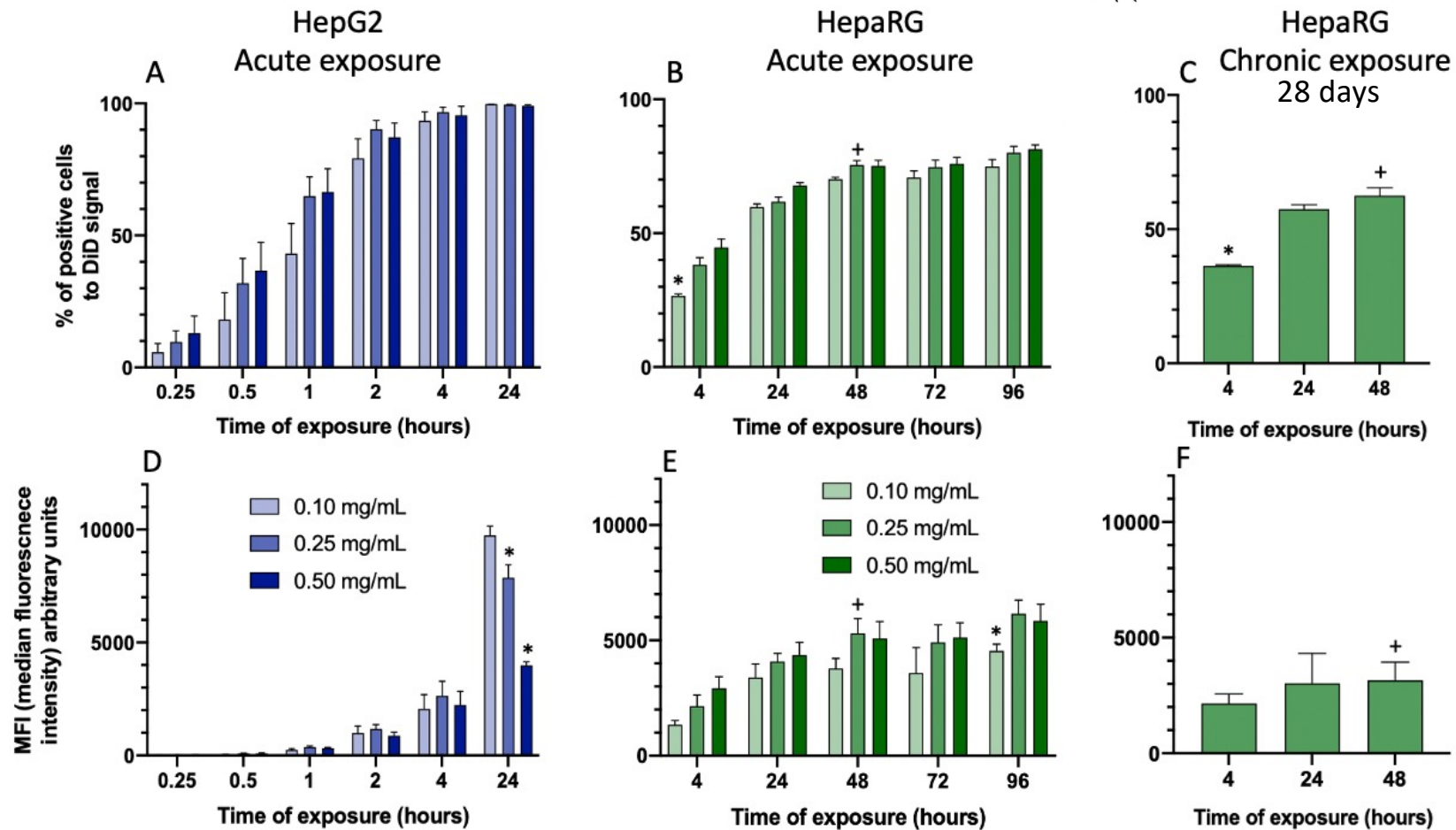
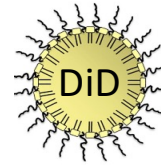


→ Évaluation des cinétiques d'internalisation



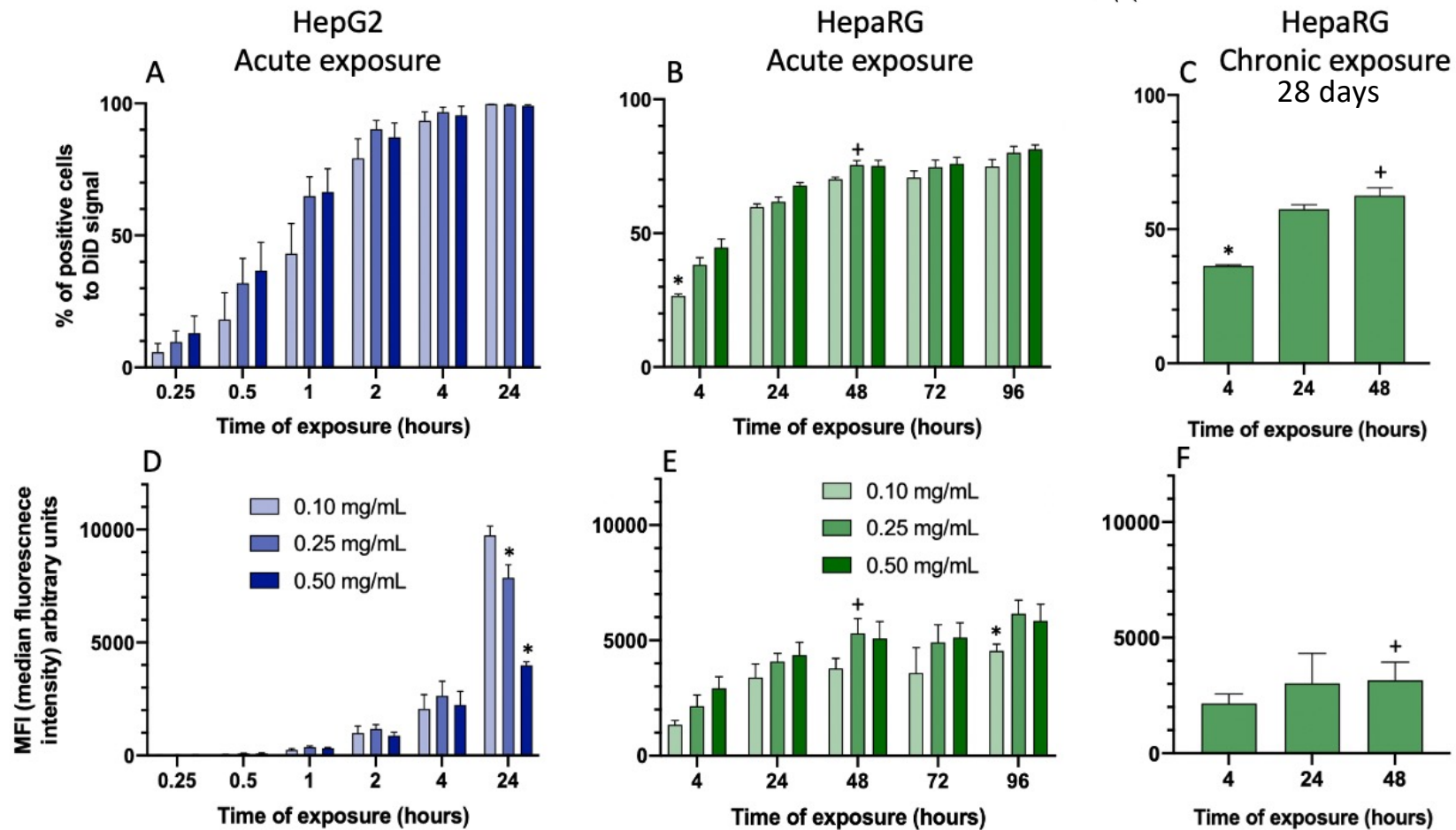
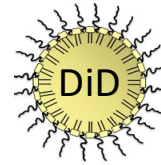


→ Évaluation des cinétiques d'internalisation





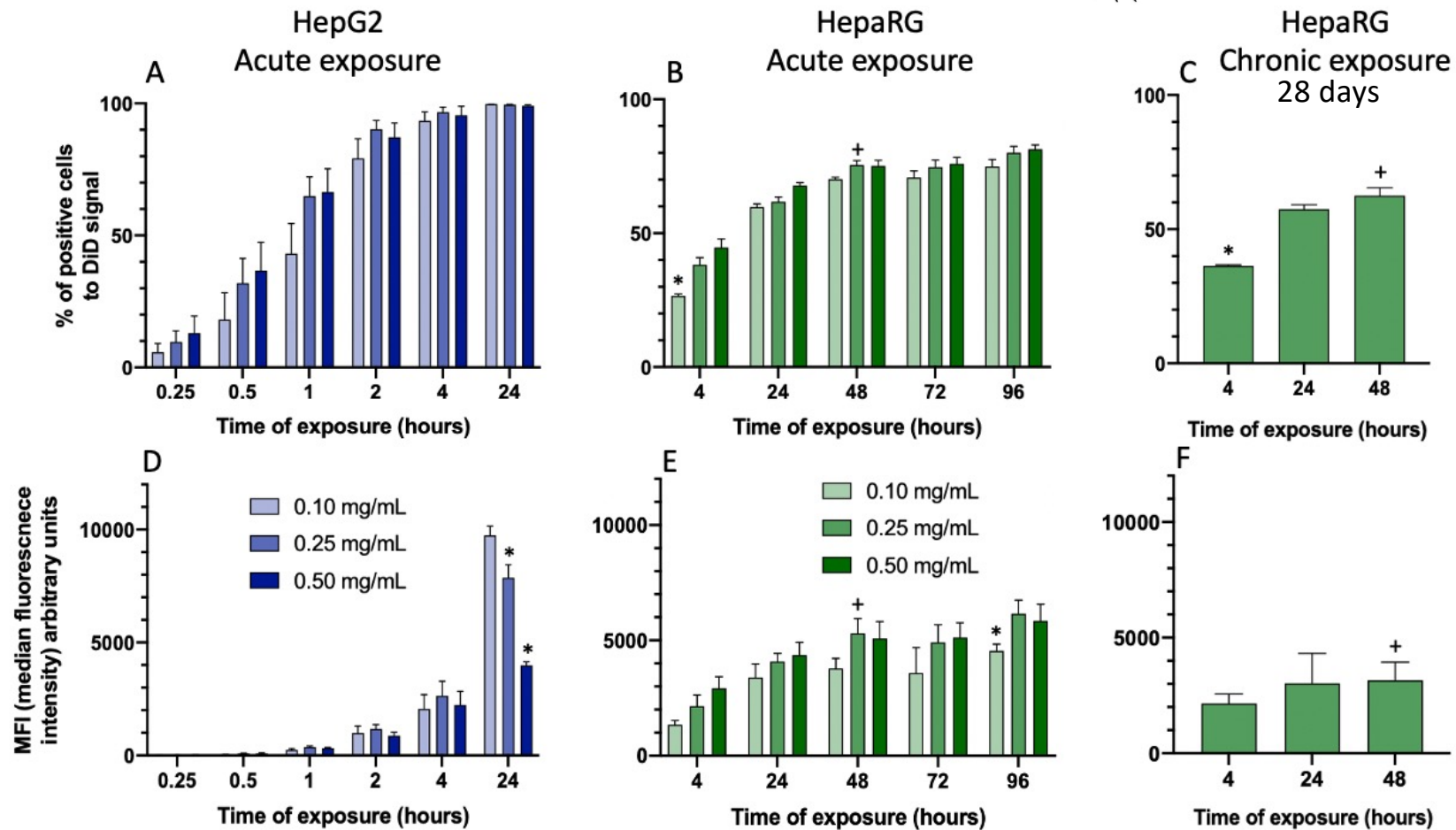
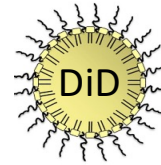
→ Évaluation des cinétiques d'internalisation



HepG2
Internalisation **rapide**
& **complète**
Forte accumulation
intracellulaire



→ Évaluation des cinétiques d'internalisation



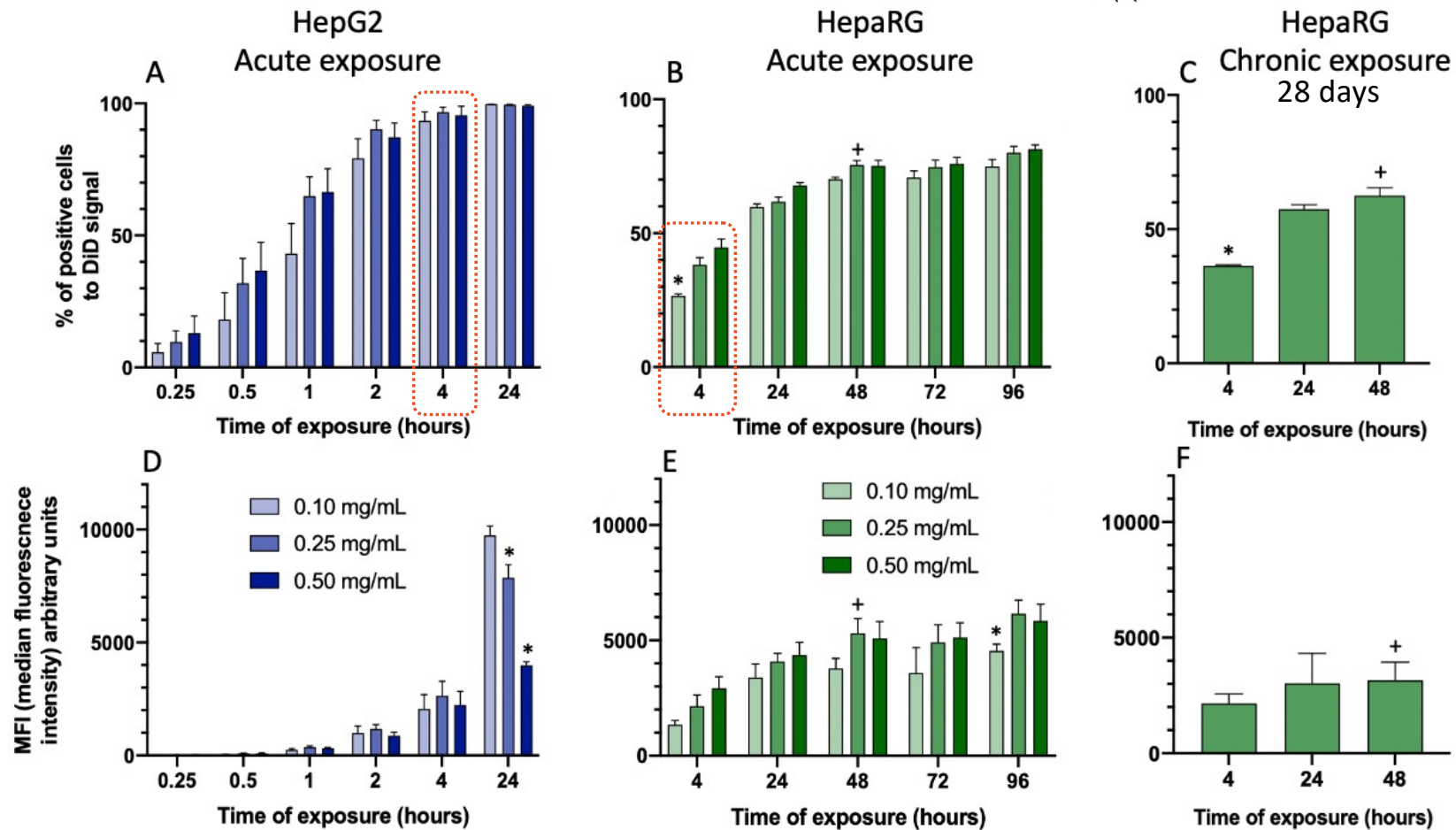
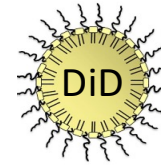
HepG2
Internalisation **rapide**
& **complète**
Forte accumulation
intracellulaire

VS.

HepaRG
Internalisation **lente**
& **saturable**
Accumulation
Intracellulaire saturable



→ Évaluation des cinétiques d'internalisation



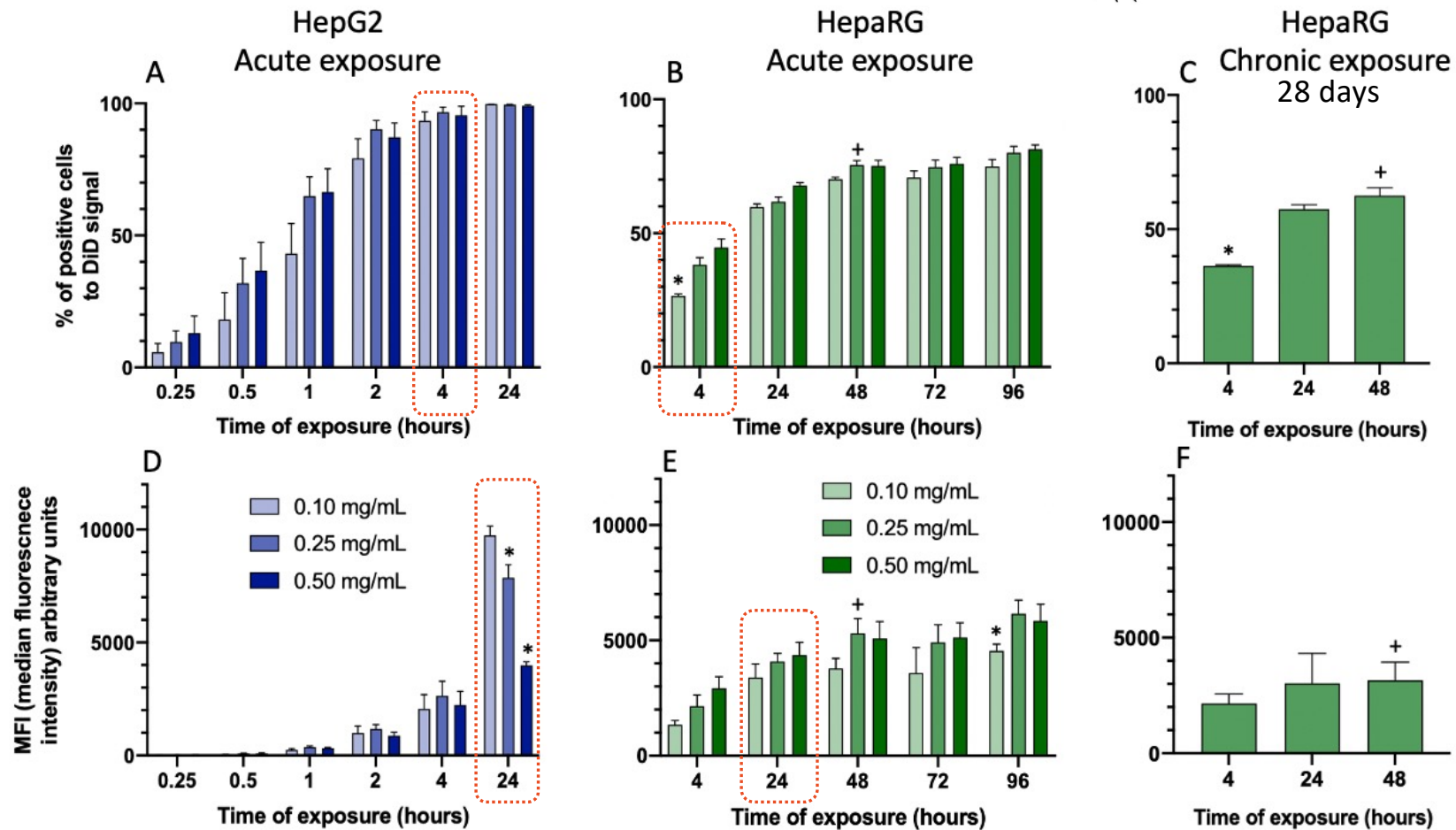
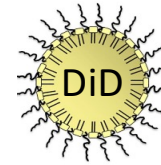
HepG2
Internalisation **rapide**
& **complète**
Forte accumulation
intracellulaire

VS.

HepaRG
Internalisation **lente**
& **saturable**
Accumulation
Intracellulaire saturable



→ Évaluation des cinétiques d'internalisation



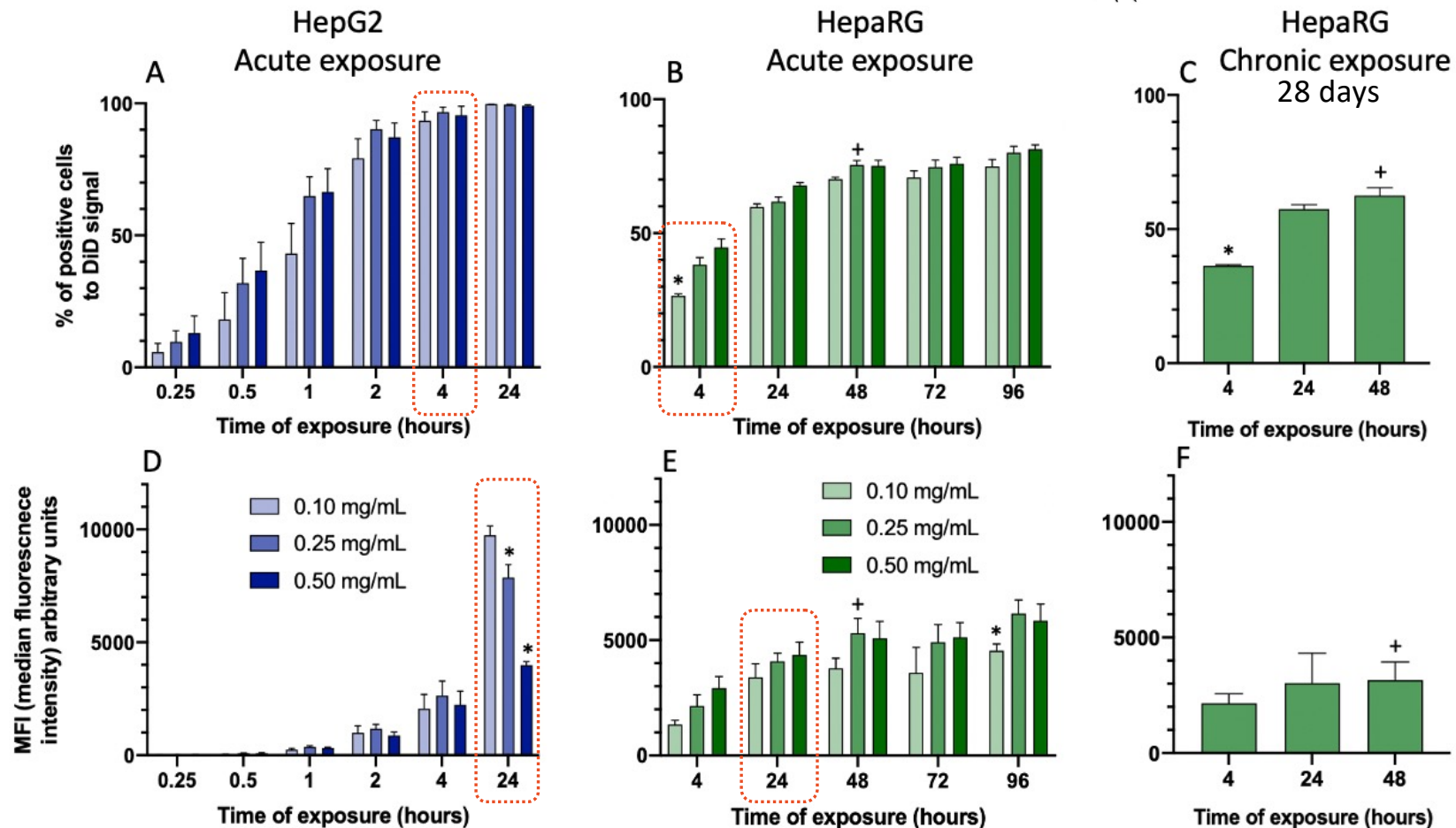
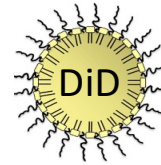
HepG2
Internalisation **rapide**
& **complète**
Forte accumulation
intracellulaire

VS.

HepaRG
Internalisation **lente**
& **saturable**
Accumulation
Intracellulaire saturable



→ Évaluation des cinétiques d'internalisation



HepG2
Internalisation **rapide**
& **complète**
Forte accumulation
intracellulaire

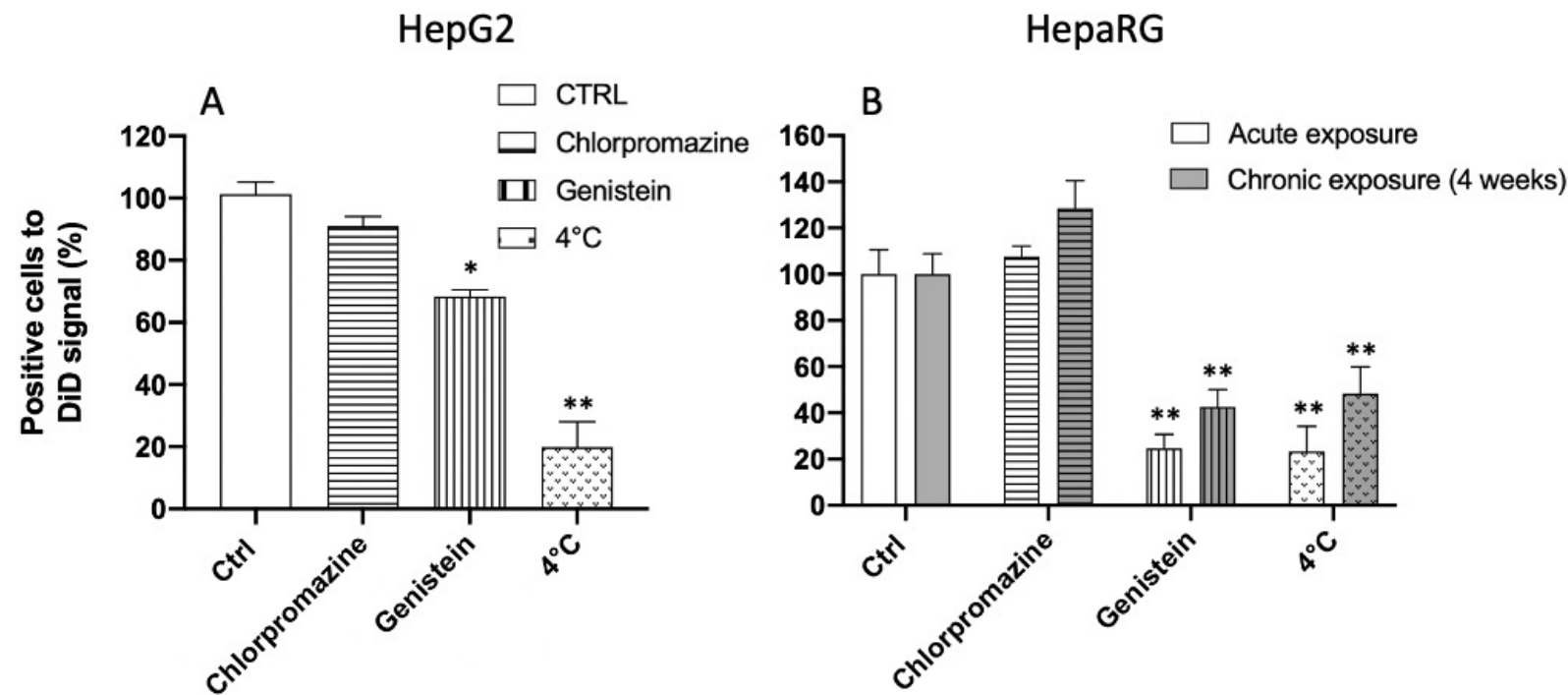
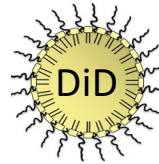
VS.

HepaRG
Internalisation **lente**
& **saturable**
Accumulation
Intracellulaire saturable

HepaRG
Moindre accumulation
intracellulaire après
exposition chronique



→ Exploration des voies d'internalisation



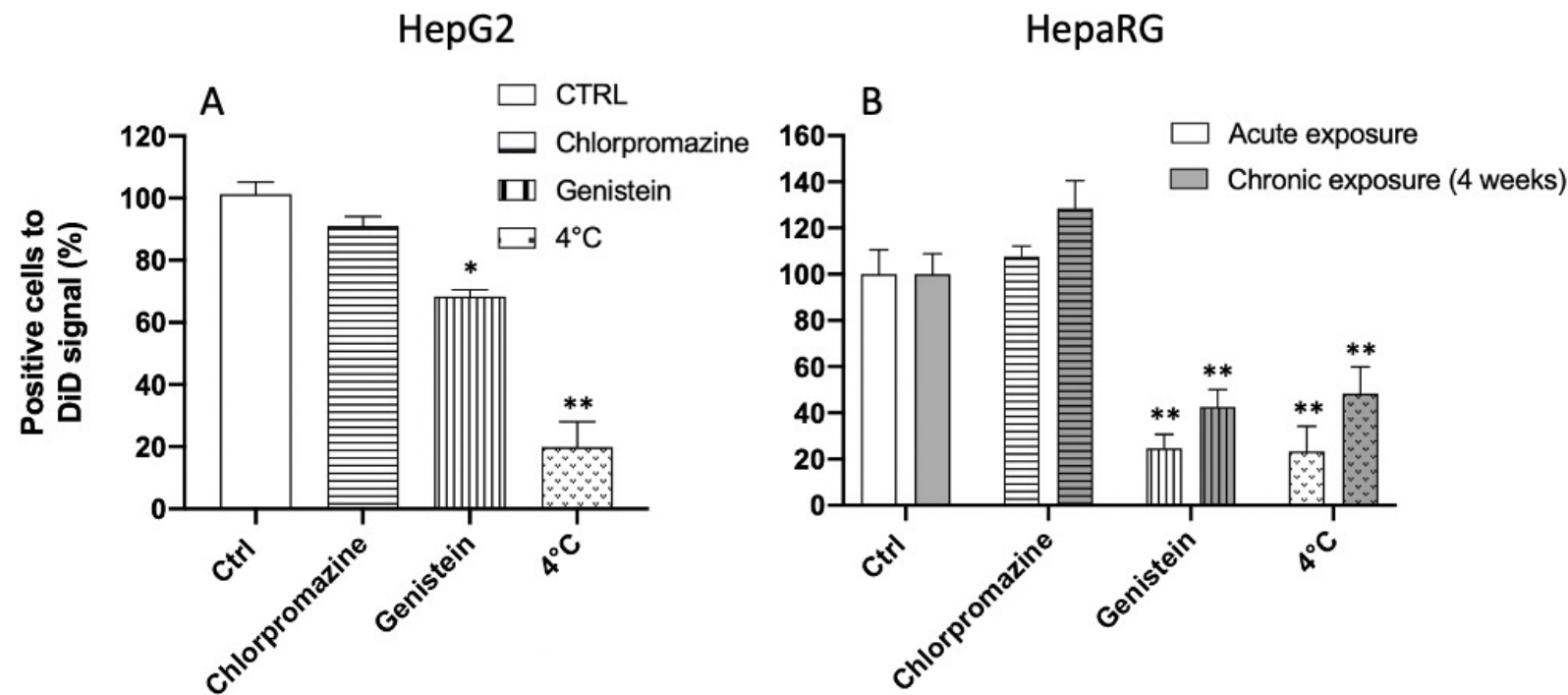
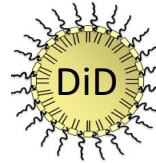
Chlorpromazine = inhibiteur de l'endocytose clathrine-dépendante

Génistéine = inhibiteur de l'endocytose cavéoline-dépendante

4°C = diminue fortement le métabolisme & rigidifie les membranes



→ Exploration des voies d'internalisation



Chlorpromazine = inhibiteur de l'endocytose clathrine-dépendante
Génistéine = inhibiteur de l'endocytose cavéoline-dépendante
4°C = diminue fortement le métabolisme & rigidifie les membranes

**Internalisation
active via
endocytose
cavéoline-
dépendante**

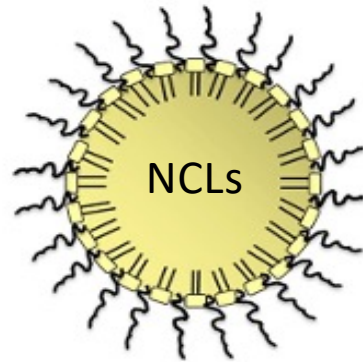
**Temps
d'exposition
n'influence pas les
voies
d'internalisation**

Contexte

Les nanoparticules

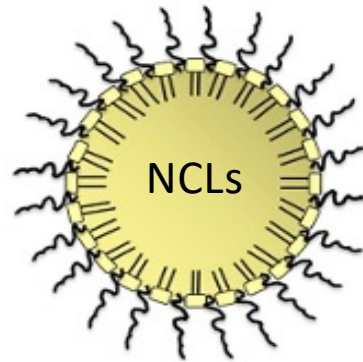
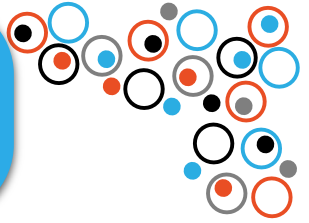
Étude préliminaire

Conclusion



Intérêt dans le traitement du CHC ?





Intérêt dans le traitement du CHC ?



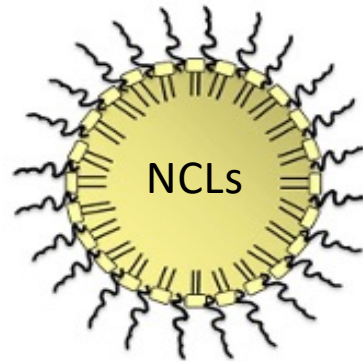
Taux d'encapsulation élevés de
divers anticancéreux (SOR, CIS, DOX)
&
**diminution des effets indésirables +
augmentation de la biodisponibilité**

Contexte

Les nanoparticules

Étude préliminaire

Conclusion



Intérêt dans le traitement du CHC ?



Taux d'encapsulation élevés de
divers anticancéreux (SOR, CIS, DOX)
&
**diminution des effets indésirables +
augmentation de la biodisponibilité**

Ciblage rapide et passif des cellules
cancéreuses hépatiques (HepG2) :
pertinence du ciblage ?

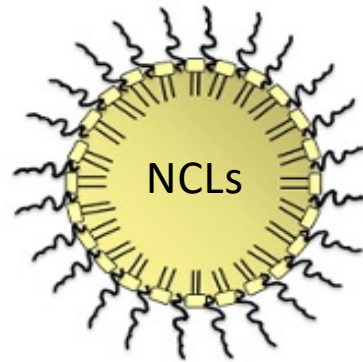


Contexte

Les nanoparticules

Étude préliminaire

Conclusion



Intérêt dans le traitement du CHC ?



Taux d'encapsulation élevés de
divers anticancéreux (SOR, CIS, DOX)
&
**diminution des effets indésirables +
augmentation de la biodisponibilité**

Ciblage rapide et passif des cellules
cancéreuses hépatiques (HepG2) :
pertinence du ciblage ?

Bonne **biocompatibilité** *in vitro*
après **exposition aiguë** et **chronique**





Merci pour votre attention

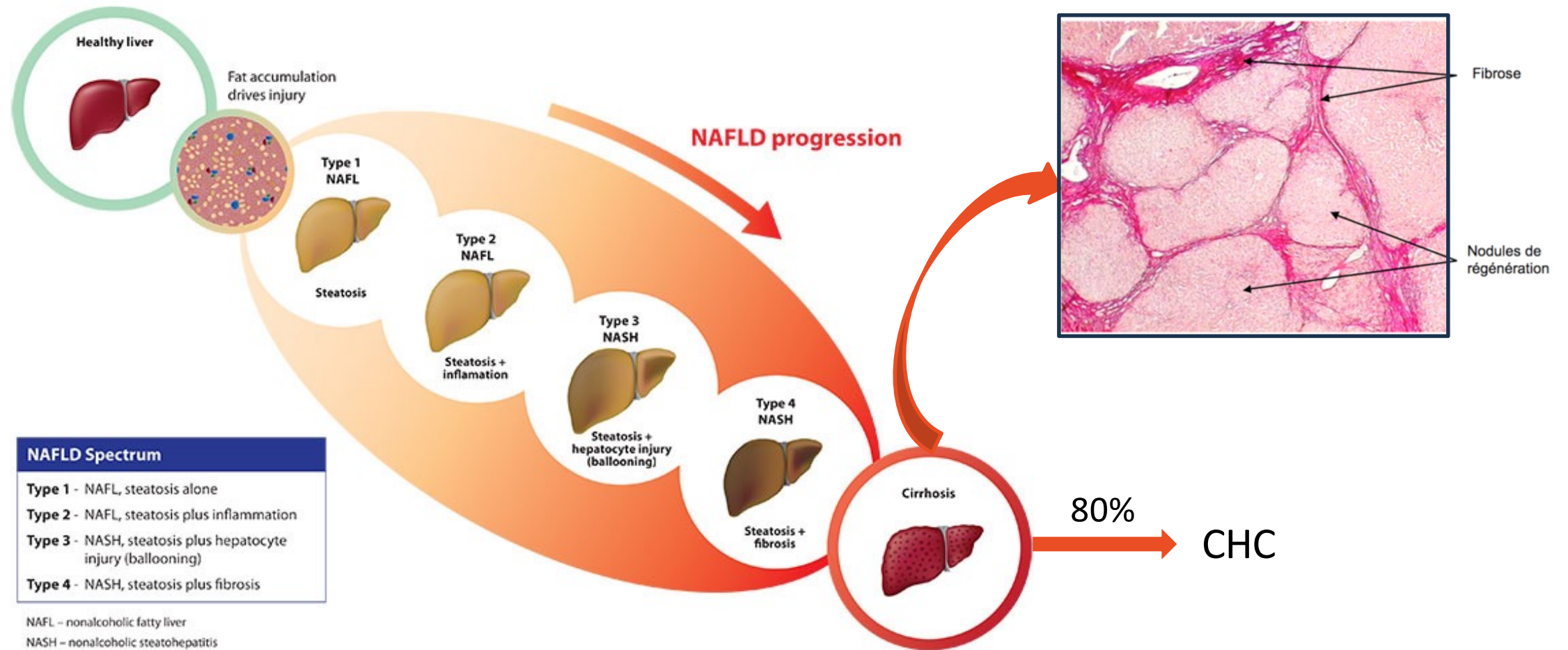
Q & A

Contexte Évolution du CHC

Les nanoparticules

Résultats préliminaires

Conclusion



Contexte

Les nanoparticules

Résultats préliminaires

Perspectives

