

## **Des oligonucléotides antisens dirigés contre un oncogène et vectorisés par de nouvelles nanosphères inhibent la croissance tumorale chez la souris.**

Andrei Maksimenko<sup>1</sup>, Jean-Remi Bertrand<sup>2</sup>, Valerie Polard<sup>1</sup>, Malam Aboubakar<sup>1</sup>, Marina Gottikh<sup>3</sup>, Claude Malvy<sup>2</sup>.

(1) Bioalliance Pharma SA, 59 bvd de M Valin, Paris 75015, France

(2) CNRS UMR 8121, Institut Gustave Roussy PR2, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

(3) Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Leniskie Gory, 119992 Moscow, Russia

Le gène de fusion EWS/FLI-1, résultant d'une translocation chromosomique t(11 ;22) joue un rôle déterminant dans la malignité du sarcome d'Ewing. Ce gène est constitué de la partie 5' du gène EWS sur le chromosome 22 fusionné à la partie 3' du gène FLI-1 sur le chromosome 11. Il a été montré auparavant en collaboration avec le Pr Patrick Couvreur que des oligonucléotides antisens dirigés contre des tumeurs xénotransplantées à des souris " nude " et dépendantes de EWS/FLI-1, inhibent la croissance de ces tumeurs s'ils sont vectorisés par des nanocapsules ou des nanosphères recouvertes de CTAB (a). Ce système est très spécifique puisque la cible EWS/Fli-1 ne se trouve que dans les cellules tumorales. Toutefois, le CTAB présente une toxicité intrinsèque le rendant peu utilisable pour des applications pharmacologiques. Dans ce travail nous avons utilisé deux nouveaux types de nanosphères stabilisées par du chitosan (1 et 2) pour vectoriser les oligonucléotides. Nous montrons que l'inhibition de la croissance tumorale *in vivo* dépend du type de nanosphère ainsi que de modifications chimiques de l'oligonucléotide. Avec les nanosphères de type 2 l'inhibition de la croissance tumorale est obtenue après injection intraveineuse. L'inhibition de croissance tumorale que nous avons observée pourrait être due à un effet immunostimulant du à la présence de séquences CpG dans l'oligonucléotide. Ce n'est pas le cas, car la méthylation des cytosines des séquences CpG ne diminue pas l'effet sur la croissance tumorale. Cet oligonucléotide fonctionne donc bien par un effet antisens. D'autre part de façon imprévue, l'oligonucléotide méthylé s'avère posséder un effet antitumoral *in vivo* plus important.

(a) A Maksimenko, C. Malvy, G. Lambert, J.R. Bertrand, E. Fattal, P. Couvreur: Particulate carriers are needed to inhibit tumor proliferation with antisense oligonucleotides. Pharmaceutical Research, (2003) 20, 10, 1565-1567