

BIOMATÉRIAUX

Un gel
ultrafixant

Comment restaurer la fonction de tissus sains lésés par une radiothérapie anticancéreuse ? Comment s'assurer que les cellules envoyées à la rescousse joueront leur rôle sur place ? « Grâce à un hydrogel », ont répondu l'unité Inserm RMeS et le laboratoire Régénération des tissus sains irradiés de l'IRSN. Le point sur cette technique prometteuse.

Si la radiothérapie a fait ses preuves contre le cancer, elle s'accompagne parfois d'effets indésirables, comme l'irradiation des tissus sains autour de la tumeur. Restaurer la fonctionnalité des organes ainsi lésés est donc un défi majeur. Dans le cas des cancers de la zone pelvienne (utérus, prostate, vessie...), ce sont souvent le côlon et le rectum qui font les frais des irradiations intempestives, principalement car « ce sont des organes radiosensibles et fixes dans l'organisme, qui ne peuvent être décalés lors des séances de radiothérapie. Leur struc-

ture est alors perturbée, ce qui entraîne des complications gastro-intestinales », explique Lara Moussa. Pendant son post-doctorat à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) et à l'unité Inserm 1229 – dans le cadre d'un projet coordonné par Noëlle Matthieu (IRSN) – la jeune femme a ainsi planché sur une stratégie pour contre-carrer ces effets.

En réalité, s'il n'existe pas de traitement curatif des complications radio-induites, la thérapie cellulaire, à base d'injection de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) donne déjà des résultats encourageants. Présentes dans de nombreux tissus, les CSM se caractérisent, après injection, par leur capacité à migrer vers des zones lésées. Elles agissent alors sur plusieurs aspects en sécrétant des molécules anti-inflammatoires, pro-angiogéniques et pro-régénératives. « Injectées en intraveineuse, elles améliorent la cicatrisation des zones ulcérées de l'intestin, mais l'effet n'est pas complet, regrette Lara Moussa. De plus, il faut en injecter beaucoup et de nombreuses fois. » En collaboration

avec le laboratoire Régénération des tissus sains irradiés de l'IRSN, l'unité Inserm RMeS dirigée par Jérôme Guicheux, à Nantes, a donc cherché à améliorer la technique tout en réduisant les coûts de l'intervention. « Pour nos travaux, nous avons choisi des CSM issues du tissu adipeux, plus faciles et plus rapides à obtenir que celles issues de la moelle osseuse, d'où elles sont plus généralement extraites. » Surtout, pour optimiser leur effet, les chercheurs les ont introduites directement au niveau de la lésion, par endoscopie. « En effet, quand elles sont injectées dans la circulation générale, peu de CSM parviennent jusqu'aux zones ulcérées, nombre d'entre elles restent bloquées au niveau des poumons », précise Lara Moussa. Mais, comment être certains que les CSM restent sur place ? Et comment s'assurer que le microenvironnement, où des macrophages – des cellules du système immunitaires – sont présents du fait de la lésion, ne va pas être hostile aux cellules de secours ? C'est là qu'intervient un biomatériau – un hydrogel – conçu, et breveté, dans le laboratoire nantais. « Le Si-HPMC (pour hydroxypropylméthyl cellulose silanisée), grâce à sa composition, offre certaines propriétés : il est liquide à pH basique, mais durcit à pH neutre, comme celui du corps humain », explique Jérôme Guicheux. Ainsi, les CSM peuvent être mélangées en phase liquide – hors du corps – puis après injection, elles sont maintenues sur place. Les études réalisées in vitro, puis in vivo sur des rats qui souffraient de lésions radio-induites de l'intestin, ont montré que les CSM injectées avec l'hydrogel s'implantaient correctement et restaient vivantes. « C'est la preuve que l'hydrogel assure un rôle protecteur vis-à-vis des CSM, se réjouit Lara Moussa. De plus, l'étude histologique de l'intestin a montré une amélioration de la structure de la muqueuse du côlon et de sa perméabilité. » Les prochains travaux viseront à vérifier la protection conférée par l'hydrogel vis-à-vis du système immunitaire. Avant de futurs essais cliniques sur l'Homme ? Julie Coquart

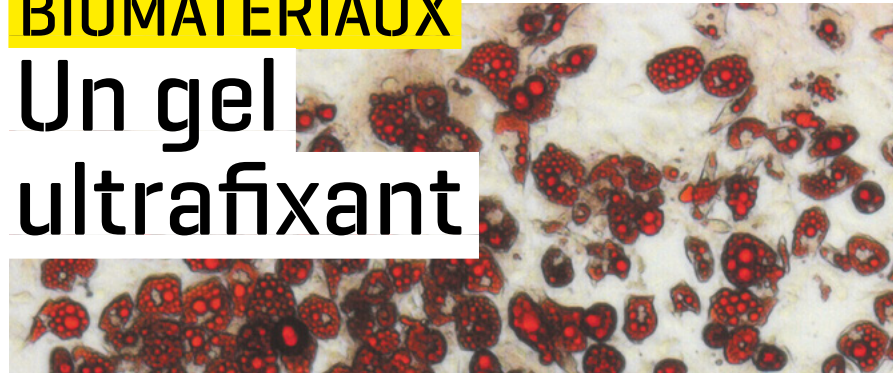
Lara Moussa : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS) et laboratoire de recherche en régénération des tissus sains irradiés (IRSN)

Jérôme Guicheux : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS)

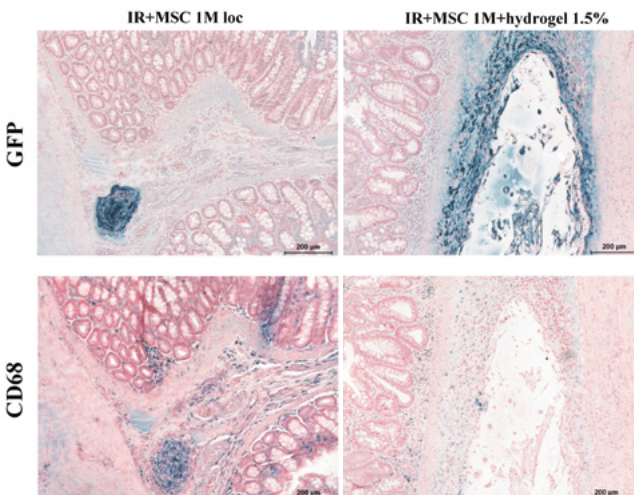
Pro-angiogénique. Qui favorise la formation de vaisseaux sanguins.

X. Bourges et al. *Adv Colloid Interface Sci.*, 2 décembre 2002 ; 99 (3) : 215-28

L. Moussa et al. *Biomaterials*, janvier 2017, doi : 10.1016/j.biomaterials.2016.11.017



© Inserm / Danièle Noël



☞ Coupe d'intestin de rats 7 jours après injection de CSM seules (à gauche) ou CSM encapsulées dans l'hydrogel (à droite). En haut, la coloration bleue montre que les CSM sont faiblement présentes, à gauche, et en plus grand nombre, à droite. En bas, la coloration bleue reflète la présence des macrophages : ils sont moins nombreux à droite, signe que les CSM encapsulées ne les attirent pas.

© Inserm 1229/IRSN / Lara Moussa