

MÉDICAMENTS

Jamais sans mes
nanoparticules
magnétiques

Les nanoparticules ne cessent d'inspirer de nouvelles recherches en biomédecine. Seraient-elles la clé des grandes avancées cliniques de demain ? Elles ouvrent en tout cas une nouvelle voie thérapeutique pour les maladies de la rétine, comme le montrent les travaux de Vincent Marion, qui a eu l'audace de marier, dans l'œil, nanoparticules et champ magnétique.

Depuis dix ans, plusieurs maladies génétiques de la rétine ont fait l'objet de découvertes thérapeutiques majeures... qui n'ont jamais pu être appliquées en clinique. C'est le cas, par exemple, de la rétinopathie pigmentaire liée au syndrome de Bardet-Biedl, une maladie génétique rare et dégénérative qui conduit presque toujours à la cécité. En 2012, l'équipe de Vincent Marion, au Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg, en isolait le mécanisme principal : une surcharge de protéines source d'un important stress cellulaire – qui aboutit à la mort des photorécepteurs, les neurones sensibles à la lumière que sont les cônes et les bâtonnets. L'équipe a montré qu'il était possible de ralentir considérablement ce processus grâce à un traitement à base d'acide valproïque, un antiépileptique, et de guanabenz, habituellement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les lenteurs
de l'administration

Mais comment administrer ce cocktail ? Pas par voie orale, en tout cas : ces composants pourraient avoir des effets sur

d'autres organes que leur cible, en particulier le cerveau et le foie. Localement, alors ? « Allez expliquer à des parents qu'il faudrait, chaque mois, injecter un traitement palliatif directement dans l'œil de leur enfant ! Ce n'est pas envisageable et difficile à défendre sur le plan éthique ; en outre, le risque d'effets indésirables est important », souligne le chercheur. La découverte thérapeutique semblait bel et bien bloquée par la nécessité, éminemment contradictoire, d'atteindre la rétine par un procédé non invasif. Jusqu'à ce que l'équipe opte pour une nouvelle approche : les nanotechnologies.

En 2015, un consortium européen baptisé OcuTher, coordonné par Arto Urtti, chercheur à l'université de l'est de la Finlande, est monté autour des maladies rétinienne. Dans ce cadre, à l'occasion de son doctorat, Daniel Roberto Ajoy Moreno, initié à Strasbourg des recherches de pointe sur les nanoparticules, sous la supervision d'Hélène Dollfus, directrice du Laboratoire de génétique médicale. Le jeune chercheur collabore étroitement avec la société marseillaise OZ Bioscience, spécialiste de l'introduction de molécules étrangères dans les cellules. Rapidement, les

équipes obtiennent des résultats prometteurs, qui ont bénéficié de l'expertise d'Arto Urtti en biodistribution oculaire : pour mettre au point une technique de délivrance du médicament à l'échelle nanométrique, il faut comprendre comment les molécules thérapeutiques se répartissent au sein de l'œil, depuis l'application locale du produit jusqu'à sa destination cible, la rétine.

Une aura magnétique

Or, pour contrôler précisément la trajectoire de ces molécules, les chercheurs proposent d'utiliser... un champ magnétique. D'autres techniques de guidage de nanomolécules existent, telles que le champ électrique. Mais elles dégagent une énergie importante, qui s'avère délétère pour les tissus de l'œil. L'équipe de Vincent Marion se contente d'un champ magnétique faible, pour peu qu'il soit uniforme et réparti sur toute la surface de l'œil. « La capacité du traitement à pénétrer les tissus ne vient

Vincent Marion, Daniel Roberto Ajoy Moreno, Hélène Dollfus : unité 1112 Inserm/Université de Strasbourg

A. Mockel et al. *J Biol Chem.*, 26 octobre 2012 ; doi : 10.1074/jbc.M112.386821



pas de la force du champ, qui donne une direction, mais des nanoparticules elles-mêmes, précise Vincent Marion. C'est leur grand intérêt : elles traversent les barrières biologiques ! »

Les souris y voient clair

Les essais menés sur modèles murins démontrent ainsi l'applicabilité et l'efficacité de cette technique : dans 20 % des cas traités, la rétine répond à la présence de lumière par un signal électrique, qui remonte au cerveau par le nerf optique. Pour le chercheur, « *c'est une avancée prometteuse, même si nous n'en sommes pas aux 30 % d'efficacité que réclament les ophtalmologues pour qualifier le progrès de significatif. Au niveau de la recherche, c'est très encourageant : la preuve de concept est faite, puisqu'on constate une amélioration de la vision après une seule administration !* » Pour perfectionner le traitement, il faut maintenant jouer sur la fréquence d'administration du produit, sa concentration ou sa composition. « *Nous utiliserons désormais des modèles d'animaux plus gros, comme le lapin, dont l'œil présente un diamètre similaire à celui de l'humain* », annonce Vincent Marion.

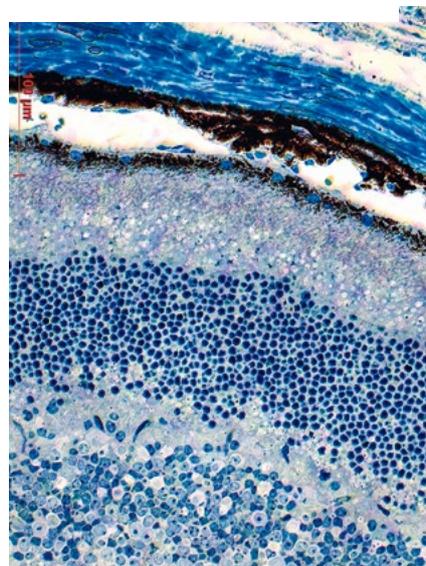
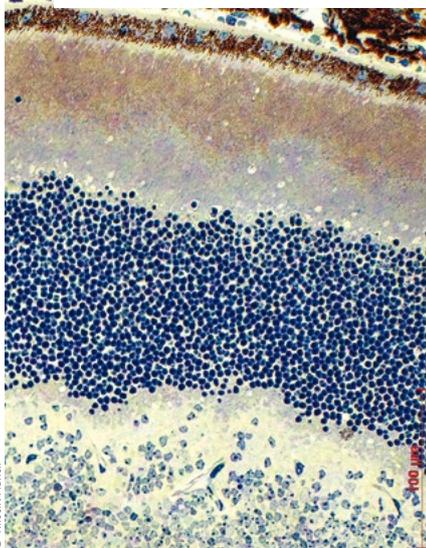
Si ce mode d'administration s'avérait efficace pour le syndrome de Bardet-Biedl, il pourrait être aussi utilisé dans

d'autres maladies. En outre, il présente l'avantage de ne pas être toxique : les nanoparticules sont constituées d'un cœur ferrique, protégé par un revêtement de polymères. « *Le corps est une machine d'absorption du fer, rappelle Vincent Marion. Il le métabolise pour une multitude d'usages, comme la production d'hémoglobine, le fonctionnement du système immunitaire et de la rate.* » Ces petits vaisseaux de fer peuvent ainsi transporter sans danger tout « cargo » de molécules thérapeutiques qu'on lui affecterait. Afin de recueillir davantage de données, l'équipe envisage désormais de postuler aux grands appels européens de financement de la recherche. « *Il s'agit maintenant d'amorcer un mouvement vers la recherche clinique* », s'enthousiasme le chercheur. À petite et à grande échelle, l'œil mérite bien tous égards.

Nicolas Rigaud

↳ M. Bassetto *et al. Pharmaceutics*, 9 octobre 2021 ;
doi : 10.3390/pharmaceutics13101650

⬇️ Coupes de rétine de souris saines (à gauche) et de souris présentant un syndrome de Bardet-Biedl (à droite). Chez ces dernières, on observe un amincissement des couches de photorécepteurs, qui dénote la mort cellulaire.



Les nanotechnologies porteuses d'espoir

Les nanotechnologies sont mieux connues du grand public depuis la mise au point des vaccins contre la Covid-19 dont l'ARN messager (ARNm) est protégé par des liposomes à l'échelle nanométrique. « *Mais elles existent depuis longtemps*, explique Vincent Marion. *Les agents contrastants utilisés en imagerie à résonance magnétique, par exemple, sont des nanoparticules de fer !* » « *La nanomédecine développe désormais, dans de nombreux domaines, de nouvelles techniques de diagnostic et de thérapie fondées sur l'exploitation des propriétés physiques, chimiques et biologiques des matériaux à l'échelle nanométrique*, renchérit **Palma Rocchi**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche en cancérologie de Marseille. *Ceci afin d'améliorer la prise en charge personnalisée des maladies.* » Son équipe a mis au point des nanoformulations d'acides nucléiques thérapeutiques, qui ciblent l'ARN messager. Encapsulés dans une enveloppe lipidique, les acides nucléiques thérapeutiques sont particulièrement stables. Tels des vaisseaux miniatures, ces molécules hybrides libèrent leur substance active au contact des cellules malades, sans induire de toxicité chez les cellules saines. Dans le cadre de ce projet, elles permettent d'inhiber l'expression de l'ARNm du gène Hsp27, pour bloquer la croissance tumorale dans les cancers de la prostate résistants aux traitements, et restaurer la sensibilité de l'organisme aux thérapies anticancéreuses conventionnelles*. « *Ces techniques innovantes sont une source d'espoir très concret* », conclut la chercheuse.

↳ **Liposome**. Vésicule lipidique artificielle servant à encapsuler des protéines ou du matériel génétique

Palma Rocchi : unité 1068 Inserm/CNRS/Aix-Marseille université/Centre de lutte contre le cancer

* Voir *Magazine de l'Inserm* n° 49, C'est pour demain,

« Nanomédicaments. Les acides nucléiques thérapeutiques : du cancer à la Covid-19 », p. 16-17