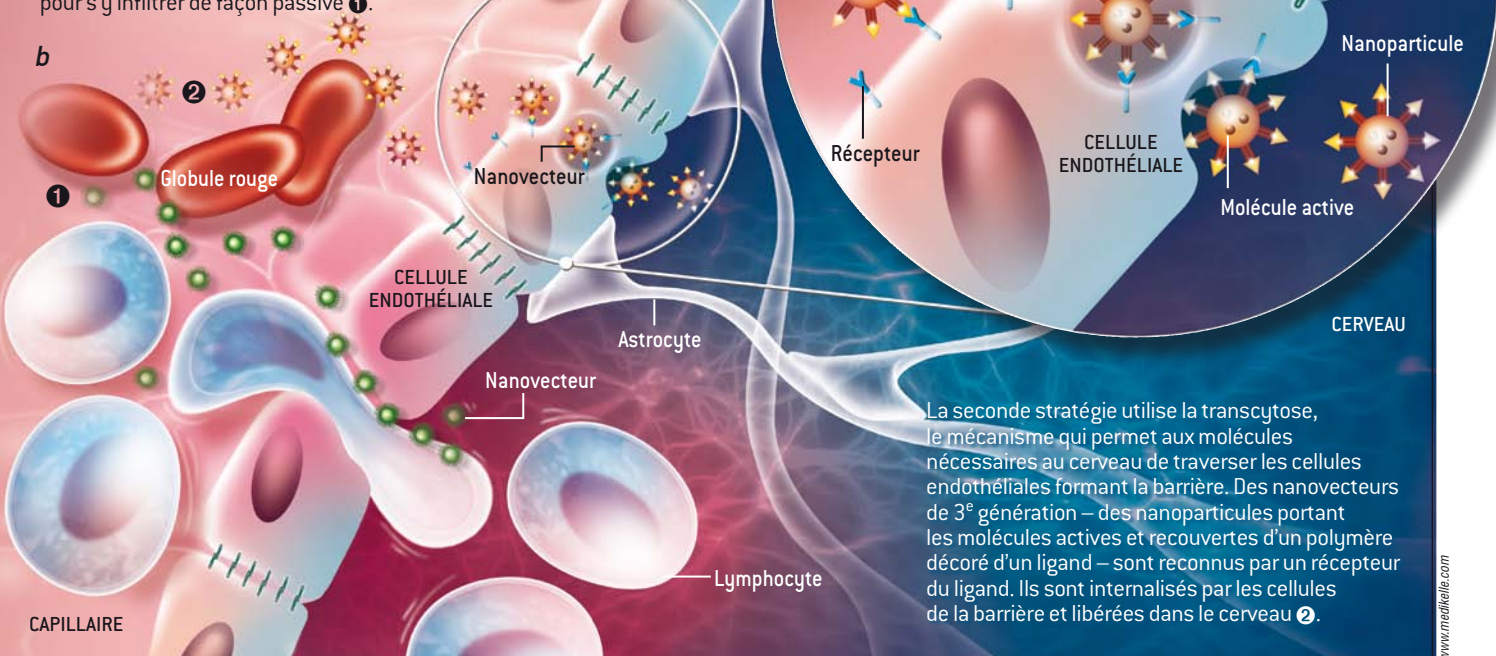


LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE

Deux stratégies sont envisagées pour franchir la barrière hémato-encéphalique. En présence d'une tumeur ou d'un foyer infectieux, la barrière laisse passer des cellules de l'immunité (lymphocytes) du sang vers le cerveau. Des nanovecteurs furtifs (2^e génération) pourraient profiter de cette perméabilisation de la barrière pour s'y infiltrer de façon passive ①.



La seconde stratégie utilise la transcytose, le mécanisme qui permet aux molécules nécessaires au cerveau de traverser les cellules endothéliales formant la barrière. Des nanovecteurs de 3^e génération – des nanoparticules portant les molécules actives et recouvertes d'un polymère décoré d'un ligand – sont reconnus par un récepteur du ligand. Ils sont internalisés par les cellules de la barrière et libérées dans le cerveau ②.

hydrophobe. Lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, ils se lient fortement et très vite, par interactions dites hydrophobes, avec certaines protéines du plasma (immunoglobulines de type G, fibronectine, etc.), rassemblées sous le nom d'opsonines. Les opsonines sont reconnues par des récepteurs spécifiques portés par une famille de cellules immunitaires, les macrophages. Ainsi, quelques minutes après leur administration, les vecteurs colloïdaux, décorés par les opsonines qui se sont adsorbées à leur surface, sont capturés par les macrophages, principalement du foie et de la rate, qui les internalisent et les dégradent.

Cette distribution des vecteurs dans le foie et la rate s'explique par la structure de l'endothélium vasculaire, particulièrement discontinu dans ces tissus, ce qui favorise le passage des colloïdes (liposomes et nanoparticules). Elle a été mise à profit pour transporter des molécules d'intérêt thérapeutique vers le foie et la rate, visant à diagnostiquer (particules d'oxyde de fer Endorem®) et traiter (nanoparticules polymériques actuellement testées en phase

clinique par la société Bioalliance) différentes pathologies, notamment certains cancers tels que les hépatocarcinomes et les métastases hépatiques.

Des nanoparticules furtives

En revanche, si l'on veut éviter que les vecteurs n'atteignent le foie, on peut modifier leur surface à l'aide de polymères hydrophiles et flexibles comme les polyéthylène-glycols (PEG), les polysaccharides, les poloxamers ou les poloxamines. Ceux-ci empêchent certaines protéines, en particulier les opsonines, de s'adsorber à la surface de ces nanovecteurs dits de deuxième génération par un effet de répulsion stérique (les protéines n'ont plus assez de place pour accéder – donc se lier – au vecteur).

Après administration intraveineuse, ces vecteurs, dits pégylés, persistent plus longtemps dans le plasma et sont moins capturés par le foie et la rate. Ils sont aussi dits furtifs, car ils sont moins reconnus, ou identifiés avec retard, par les macrophages

du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Ce caractère est d'autant plus prononcé que les vecteurs sont de petite taille. En conséquence, parce qu'ils circulent longtemps dans le sang, ils ont une probabilité importante de traverser les endothéliums vasculaires ayant une perméabilité accrue, tels ceux localisés près des tumeurs ou des foyers infectieux, où règne une importante inflammation. Cet effet de perméabilité et de rétention tissulaire permet ainsi le ciblage passif de tissus localisés hors du territoire hépato-splénique, telles les tumeurs.

Tous les endothéliums vasculaires, notamment la barrière hémato-encéphalique, sont concernés. Celle-ci peut être rendue perméable au contact de tumeurs telles que les gliomes, et de nombreuses recherches fondées sur les vecteurs de deuxième génération tentent d'exploiter cette propriété. Il est aussi probable qu'en présence d'une forte inflammation qui accompagnerait les stades avancés d'une maladie neurodégénérative, la barrière hémato-encéphalique serait modifiée, voire plus perméable. Toutefois, cette approche interviendrait trop tard dans

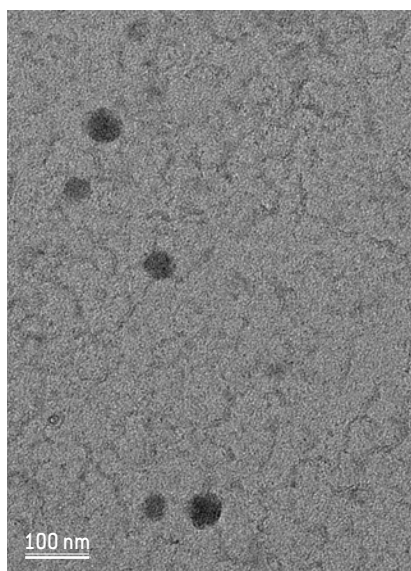
l'évolution de la maladie, avec le risque de ne servir qu'à maintenir les personnes traitées à un stade de démence avancé.

Néanmoins, certains vecteurs de deuxième génération ont montré leur capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique intacte grâce à l'adsorption à leur surface d'une protéine impliquée dans le transport de lipides dans le sang, l'apolipoprotéine E. En temps normal, cette protéine et d'autres s'assemblent avec des lipides, formant une lipoprotéine (LDL) qui circule dans le sang et apporte au cerveau les lipides nécessaires à son fonctionnement. Les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique présentent de nombreux récepteurs des lipoprotéines qui reconnaissent l'apolipoprotéine E. En imitant les lipoprotéines, les nanoparticules pégylées décorées de l'apolipoprotéine E seraient reconnues par ces récepteurs et franchiraient ainsi la barrière hémato-encéphalique par transcytose, à l'instar des lipoprotéines.

Quand les vecteurs de deuxième génération sont décorés de ligands (anticorps, peptides, sucres, etc.), ils deviennent capables de reconnaître de façon sélective des antigènes ou des récepteurs qui sont surexprimés à la surface des cellules cibles (cellules cancéreuses, cellules infectées ou cellules endothéliales cérébrales). La conception de ces vecteurs dits de troisième génération est donc fondée sur la construction d'objets supramoléculaires composés d'un cœur de type liposome ou nanoparticule, d'une couche de polymères hydrophiles et flexibles (par exemple le PEG) pour limiter la reconnaissance par le foie et la rate, et d'un ligand à l'extrémité de certaines chaînes de PEG.

Si le site visé est cérébral, plusieurs cibles localisées à la surface des cellules endothéliales cérébrales peuvent être mises à profit, tels le récepteur de la transferrine (transporteur d'ions fer) ou celui des lipoprotéines LDL, qui y sont plus abondants que dans d'autres cellules. Par exemple, des ligands tels que la transferrine ou un anticorps dirigé contre son récepteur ont été greffés à la surface de nanoparticules et de liposomes afin de leur permettre de traverser la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette stratégie dans le traitement d'un modèle animal d'ischémie cérébrale (arrêt de l'apport d'oxygène dû, par exemple, à l'obturation d'un vaisseau sanguin).

Ainsi, les vecteurs de deuxième et troisième génération offrent la possibilité de



3. NANOPARTICULES BIODÉGRADABLES de deuxième génération composées de copolymère d'alkylcyanoacrylate et de polyéthylène glycol, observées en microscopie électronique à transmission.

traverser la barrière hémato-encéphalique et de véhiculer dans le cerveau des molécules actives pour un traitement ou des agents de contraste pour un diagnostic. Ces vecteurs ont l'avantage d'être biocompatibles, peu toxiques, faciles à préparer et capables de contrôler la libération des principes actifs encapsulés, grâce à la biodégradation connue des vecteurs dans les fluides biologiques.

Les premiers travaux expérimentaux sur l'animal sont en cours. Par exemple, en 2008, Barnabas Wilson, du Collège de pharmacie JSS à Ooty, en Inde, et ses collègues ont proposé d'encapsuler de la rivastigmine dans des nanoparticules polymériques de poly(*n*-butyl cyanoacrylate) ou PBCA recouvertes de polysorbate 80 (contenant du PEG), afin d'augmenter le passage de la rivastigmine dans le cerveau et de diminuer ses effets secondaires. Ce système leur permet d'augmenter de 3,8 fois la capture de la rivastigmine dans le cerveau après injection intraveineuse chez le rat, avec une réduction des effets secondaires.

Cibler le peptide bêta-amyloïde

Parmi ces recherches, nombre d'entre elles visent à utiliser, comme cible principale des approches thérapeutiques et diagnostiques, un peptide neuronal dont l'agrégation anormale en plaques semble jouer un rôle majeur dans la maladie d'Alzheimer, le peptide bêta-amyloïde (voir l'encadré page 35). L'objectif est de construire des vecteurs de troisième génération capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et de cibler le peptide bêta-amyloïde. Pour ce faire, différentes molécules connues comme ligands du peptide ont été testées.

La curcumine, notamment, est une molécule thérapeutique potentielle, car non seulement elle interagit *in vitro* avec le peptide, mais, ce faisant, elle inhibe son agrégation. Toutefois, cette molécule fragile est vite dégradée en milieu biologique, ce qui limite fortement son action. En la protégeant contre la dégradation et en la conduisant jusqu'au cerveau, son encapsulation dans des vecteurs colloïdaux pallierait cette difficulté.

C'est ce qu'ont proposé en 2010 Rohit Mulik et ses collègues, de l'Université Bharati Vidyapeeth, en Inde, en préparant des nanosphères de PBCA chargées en curcumine et décorées d'apolipoprotéine E3 pour exploiter la transcytose à travers

■ BIBLIOGRAPHIE

D. Brambilla *et al.*, **Pegylated nanoparticles bind to and alter amyloid-beta peptide conformation : towards engineering of functional nanomedicines for Alzheimer's disease**, *ACS Nano*, vol. 6, pp. 5897-5908, 2012.

D. Brambilla *et al.*, **Nanotechnologies for Alzheimer's disease : diagnosis, therapy, and safety issues**, *Nanomedicine*, vol. 7, pp. 521-540, 2011.

H. Karatas *et al.*, **A nanomedicine transports a peptide caspase-3 inhibitor across the blood-brain barrier and provides neuroprotection**, *J. Neurosci.*, vol. 29, pp. 13761-13769, 2009.

E. Garcia-Garcia *et al.*, **Colloidal carriers and blood brain barrier (BBB) translocation : a way to deliver drugs to the brain ?**, *Int. J. Pharm.*, vol. 298, pp. 274-292, 2005.