

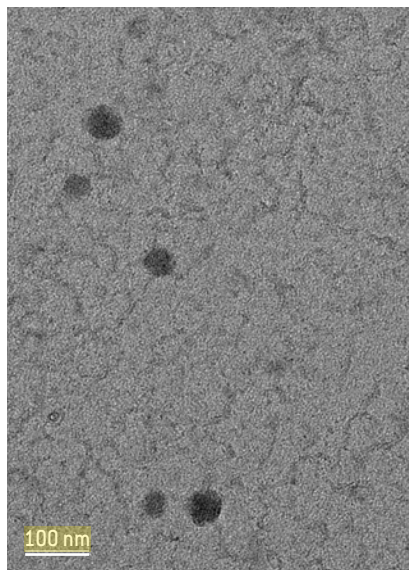
l'évolution de la maladie, avec le risque de ne servir qu'à maintenir les personnes traitées à un stade de démence avancé.

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.

la barrière hémato-encéphalique *via* le récepteur des lipoprotéines LDL. Sur des cultures de neurones, ils ont montré que la toxicité due à l'agrégation du peptide bêta-amyloïde est encore plus inhibée par ces nanovecteurs que par la curcumine libre.

D'autres résultats plus étonnants montrent que le peptide bêta-amyloïde aurait de l'affinité pour les nanoparticules elles-mêmes. En 2008, Celia Cabaleiro-Lago, de l'University College Dublin, en Irlande, et ses collègues, ont proposé l'utilisation de nanoparticules de 40 nanomètres préparées à partir d'un copolymère (PNIPAAm-co-PBAM) pour retarder l'agrégation du peptide bêta-amyloïde. Ils ont observé que ces particules perturbent l'agrégation en retardant, voire en bloquant, l'amorçage (la nucléation) des agrégats. Plus récemment, en 2012, notre équipe a mis en évidence que des nanoparticules recouvertes de PEG ont une affinité pour le peptide bêta-amyloïde et sont capables de le capturer, même dans un environnement aussi riche que du sérum (le sang dont on a ôté les cellules).

Tous ces résultats, même s'ils ont été en général obtenus *in vitro* et nécessitent

des confirmations *in vivo*, devraient aider à mieux comprendre l'agrégation du peptide bêta-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer et à identifier et concevoir des nanoparticules avec des propriétés de surface optimales pour obtenir un effet bénéfique sur les patients atteints de la maladie.

Diagnostiquer plus tôt la maladie

Les nanoparticules pourraient aussi faciliter la mise en place d'un diagnostic plus précoce des maladies cérébrales. Elles sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic de diverses maladies. Des nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer servent déjà, par exemple, d'agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique du foie.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, un diagnostic précoce, avant que les symptômes cliniques ne se manifestent, est critique pour agir avant la formation des lésions irréversibles des neurones qui conduisent à la démence. Et ce d'autant plus que peu de méthodes existent pour examiner le cerveau humain vivant. La

formation des agrégats de peptide bêta-amyloïde étant le premier phénomène visible de la maladie, beaucoup d'efforts ont été dirigés vers la détection et l'identification *in vivo* des plaques amyloïdes par l'imagerie avec des nanoparticules, telles celles d'oxyde de fer ciblant le peptide bêta-amyloïde, mises au point en 2005 par Jolanda de Vries, du Centre des sciences de la vie moléculaires de Nimègue, aux Pays-Bas, et ses collègues. Une autre approche est fondée sur la détection et la quantification des biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer, le peptide bêta-amyloïde et la protéine tau. Pour l'heure, cependant, seules des nanoparticules métalliques (en or, par exemple) ont été décrites comme des outils potentiels pour cette approche.

Ainsi, de par leur biocompatibilité, leur biodégradation et leur capacité de ciblage, les nanoparticules représentent une piste prometteuse pour améliorer le traitement et le diagnostic de certaines maladies cérébrales, telle la maladie d'Alzheimer. Toutefois, nous sommes encore loin de disposer d'une formulation à base de vecteurs colloïdaux pour traiter cette maladie. ■



LES { Partagez les savoirs } RENDEZ-VOUS DU MUSÉUM

Entrée gratuite

COURS PUBLICS

Cycle : "Évolution animale et humaines : de l'Histoire à l'actualité des sciences"

Jeudi 10 octobre – 18h
Les Humains : une longue histoire, puis un retour à la nuit des temps ?
A. Langaney, Professeur au Muséum

Grand Amphithéâtre du Muséum — 57 rue Cuvier — Paris 5°

BAR DES SCIENCES

Dimanche 13 octobre – 16h30 : Bicentenaire de la naissance de Claude Bernard
Intervenants : R. Fischmeister, physiologiste, Inserm, M. Goyffon, toxicologue, attaché honoraire, Muséum, W. Rostène, spécialiste de neurosciences, Inserm, P. Wise, médecin, auteur de *Un défi sans fin – la vie romancée de Claude Bernard*

Café restaurant la Baleine — 47 rue Cuvier — Paris 5°

CONFÉRENCE EXCEPTIONNELLE

Bicentenaire de la naissance de Claude Bernard
Lundi 21 octobre – 18h : Claude Bernard et la pharmacologie d'aujourd'hui
J.-P. Changeux, professeur honoraire au Collège de France et à l'Institut Pasteur, membre de l'Académie des Sciences

Grand Amphithéâtre du Muséum — 57 rue Cuvier — Paris 5°

MÉTIER DU MUSÉUM

Dimanche 27 octobre – 15h : Écologie des champignons, M.-A. Selosse

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution — 36 rue Geoffroy St-Hilaire — Paris 5°

Au Jardin des Plantes

Détails sur jardindesplantes.net, dans "l'agenda du jardin"

