

Un nanomédicament au rôle neuroprotecteur

Un nanomédicament au rôle neuroprotecteur vient d'être identifié par l'équipe de Patrick Couvreur à l'Institut Galien (Université Paris-Sud/CNRS), en collaboration avec une équipe de l'Université Hacettepe (Ankara, Turquie). Ce nanomédicament a été réalisé à partir du couplage de l'adénosine (molécule neurocompétente) au squalène (lipide naturel et biocompatible) permettant par assemblage supramoléculaire l'obtention de nanoparticules. Le rôle neuroprotecteur de ce nanomédicament a été démontré dans un modèle d'ischémie cérébrale¹ chez la souris et de traumatisme de la moelle épinière chez le rat. Ces travaux viennent d'être mis en ligne sur le site de la revue *Nature Nanotechnology*.

Contact Presse :

Université Paris-Sud
Cécile Pérol
01 69 15 41 99
06 58 24 68 44
cecile.perol@u-psud.fr

Les maladies du système nerveux central représentent un enjeu médical majeur. En particulier, avec une victime toutes les quatre minutes, les accidents vasculaires cérébraux représentent la 4^e cause de décès dans les pays développés tandis que d'importantes séquelles peuvent perdurer chez les patients qui ont survécu. Si cette pathologie touche les sujets plutôt âgés, le traumatisme de la moelle épinière est, quant à lui, à l'origine de troubles moteurs et sensitifs parfois irréversibles et qui surviennent à la suite d'un accident chez des sujets souvent plus jeunes.

La délivrance de médicaments efficaces pour le traitement des maladies du système nerveux central constitue un défi important en raison de la métabolisation et l'élimination rapides dans le plasma de nombreuses molécules thérapeutiques. Celles-ci diffusent généralement mal à travers les barrières hématoencéphalique et hémato-spinale qui isolent, respectivement, le cerveau et la moelle épinière de la circulation générale. Une autre difficulté résulte de la complexité des pathologies du système nerveux central qui mettent en jeu de nombreux mécanismes et interactions entre le tissu cérébral et l'unité neurovasculaire.

Cette problématique est illustrée par l'adénosine, un nucléoside endogène, qui peut théoriquement induire une activité pharmacologique dans de nombreuses maladies neurologiques, en raison de sa capacité à agir sur plusieurs récepteurs centraux et périphériques. Cette molécule n'a toutefois jamais été utilisée dans le traitement de pathologies cérébrales, en raison de son temps de demi-vie plasmatique très court après administration (moins d'une minute), de ses effets secondaires potentiels et de son inaptitude à diffuser à travers la barrière hématoencéphalique. En couplant le squalène² (lipide naturel et biocompatible utilisé comme vecteur) à l'adénosine (molécule neurocompétente) et en formulant le bioconjugué sous forme de nanoparticules de 120 nm, l'équipe de Patrick Couvreur a montré que ce nanomédicament était capable de

¹ Arrêt de l'apport de sang au niveau d'une artère du cerveau qui est responsable de lésions cérébrales irréversibles en cas d'interruption prolongée.

² Mises au point par Patrick Couvreur et son équipe en 2006, les nanoparticules de squalène ont déjà une large palette d'applications médicales, notamment contre les cancers et les maladies infectieuses.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

protéger l'adénosine de la métabolisation rapide. Il induit également un effet neuroprotecteur spectaculaire dans des modèles pré-cliniques d'ischémie cérébrale et de traumatisme de la moëlle. De plus, les chercheurs n'ont pas observé d'effets secondaires au niveau du cycle du sommeil et de la prise alimentaire ni de toxicité générale (hématologique, cardiovasculaire ou hépatique).

Grâce à la synthèse de nanoparticules d'adénosine squalène possédant un double marquage radioactif, il a été possible de suivre leur biodistribution chez l'animal après administration intraveineuse. Les chercheurs de l'Institut Galien ont ainsi démontré que les nanoparticules d'adénosine-squalène jouent un rôle de réservoir d'adénosine dans le compartiment sanguin, ce qui facilite l'interaction avec les récepteurs au niveau des cellules endothéliales cérébrales, conduisant à une protection cérébrovasculaire.

La délivrance de l'adénosine sous forme de nanoparticules squalénées a permis de mettre en évidence un effet neuroprotecteur dans l'ischémie cérébrale et le traumatisme de la moëlle. Cette découverte ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles dans le domaine des neurosciences ; elles devront toutefois être confirmées sur d'autres modèles animaux avant d'être appliqués en médecine humaine.

Référence : Gaudin A, Yemisci M, Eroglu H, Lepêtre-Mouelhi S, Turkoglu OF, Dönmez-Demir B, Caban S, Sargon MF, Garcia-Argote S, Pieters G, Loreau O, Rousseau B, Tagit O, Hildebrandt N, Le Dantec Y, Mougín J, Valetti S, Chacun H, Nicolas V, Desmaële D, Andrieux K, Capan Y, Dalkara T, Couvreur P "Squalenoyl Adenosine Nanoparticles provide Neuroprotection after Stroke and Spinal Cord Injury" Nature Nanotechnology, doi: 10.1038/NNANO.2014.274 (2014).

Patrick Couvreur est lauréat de la médaille de l'innovation 2012 du CNRS pour ses recherches qui l'ont conduit à concevoir de nouveaux systèmes d'administration et de vectorisation des médicaments.