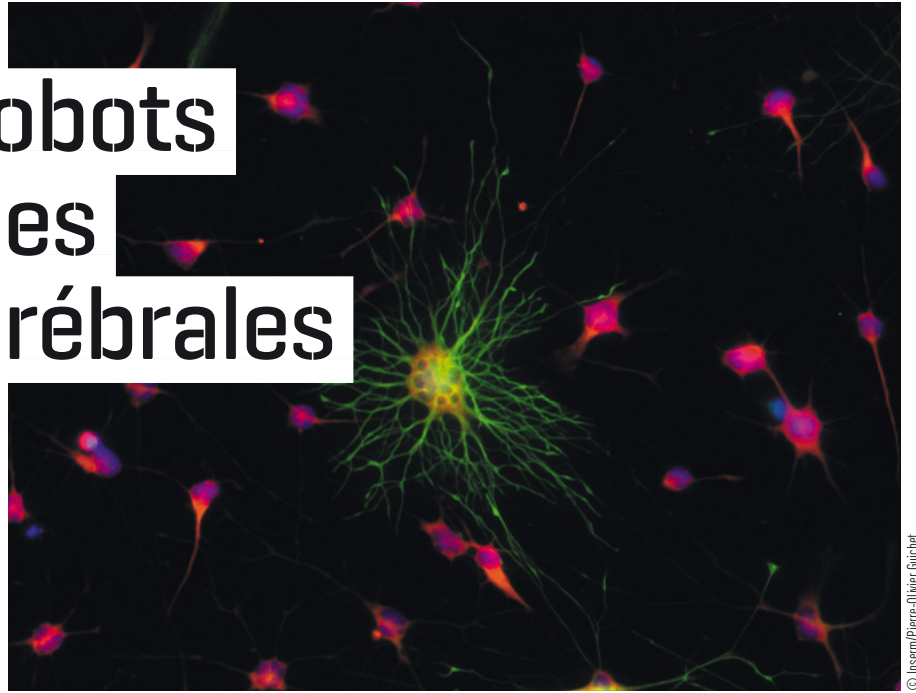


CANCER

Des microrobots
à l'assaut des
tumeurs cérébrales

Le glioblastome multiforme est un cancer du cerveau très agressif dont on ne peut véritablement guérir à l'heure actuelle. Mais demain, il sera peut-être soigné par des nanoparticules magnétiques dirigées à distance pour le détruire de l'intérieur.



© Inserm/Pierre-Olivier Guichet

Imaginez des microrobots qui, une fois injectés dans le sang, sont téléguidés vers le cerveau pour atteindre une tumeur cérébrale. Ils pénètrent alors dans les cellules cancéreuses et y déposent un traitement qui les détruit de l'intérieur. De la science-fiction ? Peut-être plus pour longtemps. Un tel projet vient en effet d'être sélectionné pour bénéficier d'un financement du plan Cancer de l'Inserm sur trois ans. Coordonné par **Joël Eyer**, directeur de recherche Inserm à l'université d'Angers, il implique aussi deux équipes de l'Institut national des sciences appliquées (INSA) Centre-Val de Loire. Ensemble, ces chercheurs vont associer leurs savoir-faire afin de développer cette solution thérapeutique innovante contre le glioblastome multiforme. Faute de traitement efficace, ce type de cancer

du cerveau très agressif réduit en effet à quinze mois en moyenne l'espérance de vie des quelques 3 000 personnes diagnostiquées chaque année en France.

Un peptide très sélectif

L'origine de ce projet ambitieux remonte aux travaux de Joël Eyer et de son équipe sur des éléments essentiels du cytosquelette[∴] des neurones : les neurofilaments. Ces chercheurs ont notamment mis en évidence qu'un constituant de certains neurofilaments, un peptide composé d'une quinzaine d'acides

« Nous avons eu l'idée d'utiliser ce peptide pour injecter des produits anticancéreux dans les cellules de glioblastome »

aminés, pénètre les cellules de glioblastome in vitro mais aussi in vivo dans des modèles expérimentaux de ce cancer du cerveau.* « Ce peptide s'introduit dans les cellules cancéreuses mais il ne pénètre pas dans les neurones sains, précise Joël Eyer. Nous avons alors eu l'idée de l'utiliser pour injecter des produits anticancéreux spécifiquement dans les cellules de glioblastome et ainsi épargner les tissus non touchés. » Dans ce but, les chercheurs ont développé des

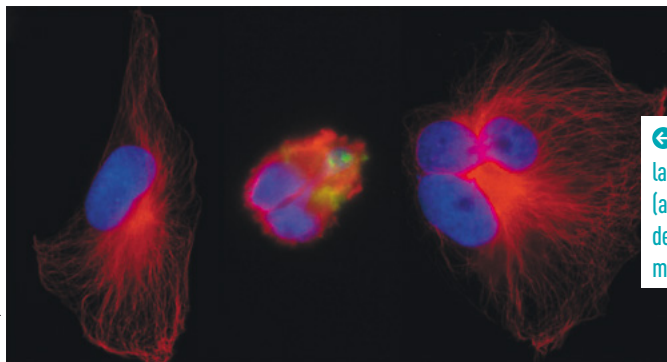
nanocapsules. Ces sortes de gélule de taille nanométrique – soit mille fois plus petites que l'épaisseur d'un cheveu – sont composées d'une enveloppe de lipides qui renferment des substances thérapeutiques. L'ajout du peptide à leur surface leur permet de pénétrer plus facilement les cellules du glioblastome. Des

* Voir S&S n° 8, Découvertes « Cancer du cerveau : un peptide tueur », p. 8

∴ **Cytosquelette.** Réseau de filaments protéiques à l'intérieur des cellules qui leur confère leur structure et leurs propriétés mécaniques

Joël Eyer : unité 1066 Inserm/CNRS/Université d'Angers – CHU d'Angers, Micro et nanomédecines translationnelles (MINT)

R. Berges *et al. Mol Ther.*, 10 avril 2012 ; doi : 10.1038/mt.2012.45



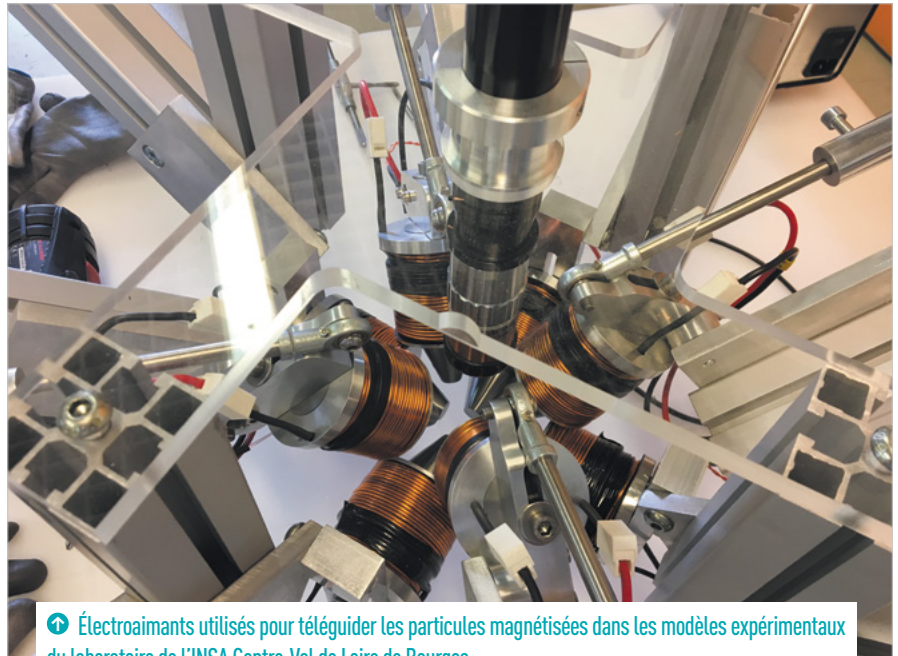
← Le peptide (en vert) dans la cellule de glioblastome (au centre) provoque une destruction du réseau de microtubules (en rouge).

travaux sur des souris modèles de ce type de cancer ont d'ailleurs confirmé que lorsque ces nanocapsules présentent ce peptide à leur surface, un plus grand nombre d'entre elles pénètrent les cellules cancéreuses, ce qui réduit d'autant plus la taille des tumeurs de ces rongeurs.

Aujourd'hui ce projet lauréat du plan Cancer de l'Inserm consiste à amener ces nanocapsules jusqu'au site de la tumeur dans le cerveau de manière peu invasive. C'est là qu'entre en jeu l'équipe de nanorobotique d'Antoine Ferreira de l'INSA Centre-Val de Loire de Bourges. « *Les systèmes robotisés que nous avons développés permettent en effet le contrôle du mouvement de particules magnétiques dans un fluide biologique* », précise Antoine Ferreira. Fondés sur le principe de la résonance magnétique, notamment exploité par l'imagerie médicale, leurs appareils utilisent des électroaimants pour faire varier finement un champ magnétique dans toutes les directions de l'espace et ainsi déplacer les particules aimantées qui s'y trouvent. L'équipe de Joël Eyer cherche donc à conférer des propriétés magnétiques aux nanocapsules qu'ils ont développées pour qu'elles puissent être téléguidées dans la circulation sanguine. Ce qui peut être fait en intégrant par exemple au cœur de celles-ci de la magnétite, un oxyde de fer naturellement aimanté. Par ailleurs, pour maximiser les chances de réussite, les chercheurs ne misent pas tout sur le même cheval. En parallèle, une équipe de l'INSA Centre-Val de Loire de Tours dirigée par Gaël Gautier développe en effet un autre type de nanoparticules à base de silicium poreux, un élément biocompatible qui se dissout lentement dans l'organisme. « *Le silicium présente l'avantage d'être photoluminescent, ce qui permet de le localiser dans les tissus par une méthode non invasive* », poursuit Gaël Gautier. Par ailleurs, « *la surface de ce type de particules peut être facilement modifiée pour incorporer des molécules telles que le peptide découvert par l'équipe de Joël Eyer*. » Et à l'image des nanocapsules lipidiques, leurs propriétés magnétiques peuvent être ajustées grâce à des particules de fer.

Un guidage en temps réel

« *Les premiers tests de téléguidage de ces deux types de nanocapsules magnétisées devraient avoir lieu sur des rats en début d'année prochaine* », poursuit Antoine Ferreira. Concrètement, le rongeur, placé au centre des électroaimants, se verra injecter les



© Antoine Ferreira

↑ **Électroaimants utilisés pour téléguider les particules magnétisées dans les modèles expérimentaux du laboratoire de l'INSA Centre-Val de Loire de Bourges**

nanoparticules magnétiques par voie intraveineuse. Celles-ci seront alors guidées vers le cerveau le long d'une trajectoire dans le réseau sanguin préalablement cartographiée à l'aide d'IRM et de rayons X. Leur déplacement sera suivi en temps réel par échographie ou par fluorescence, ce qui permettra de rattraper les possibles erreurs de trajectoire. Une fois arrivées dans le cerveau, les nanocapsules devront traverser la barrière hémato-encéphalique, cette interface physiologique qui protège notre cerveau des substances toxiques et des agents pathogènes potentiellement présents dans le sang. « *Il est possible d'échauffer localement les particules*

par résonance magnétique, affirme le nanoroboticien. *L'élévation de température occasionnée dilatera les pores de la barrière hémato-encéphalique, ce qui devrait faciliter le passage des nanocapsules.* » Une fois passée cette barrière, elles devraient alors pénétrer préférentiellement dans les cellules du glioblastome pour y libérer les substances thérapeutiques qu'elles contiennent. Grâce à ces études sur des modèles expérimentaux, les chercheurs sauront prochainement si ces microrobots pourront remplir pleinement leur mission. Dans ce cas, le degré de toxicité du peptide devra alors être établi avant d'envisager des essais cliniques. D'ici trois années, pense Joël Eyer, qui espère ainsi apporter sa contribution au combat contre ce cancer. Mais pas seulement. Car si ce concept fait ses preuves, il pourra trouver de nombreuses applications en médecine, par exemple dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer ou encore dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Simon Pierrefixe

↓ **Particules de silicium poreux, élément qui peut facilement incorporer le peptide utilisé pour cibler les cellules cancéreuses.**



© GREMAN

Antoine Ferreira : équipe d'accueil 4229/INSA Centre-Val de Loire de Bourges/Université d'Orléans, Laboratoire pluridisciplinaire de recherche en ingénierie des systèmes, mécanique, énergétique (PRISME)

Gaël Gautier : UMR 7347 CNRS/INSA Centre-Val de Loire de Tours/ Université François Rabelais de Tours, Matériaux, microélectronique, acoustique, nanotechnologies (GREMAN)

J. Balzeau et al. *Biomaterials*, 4 février 2013 ; doi : 10.1016/j.biomaterials.2013.01.068