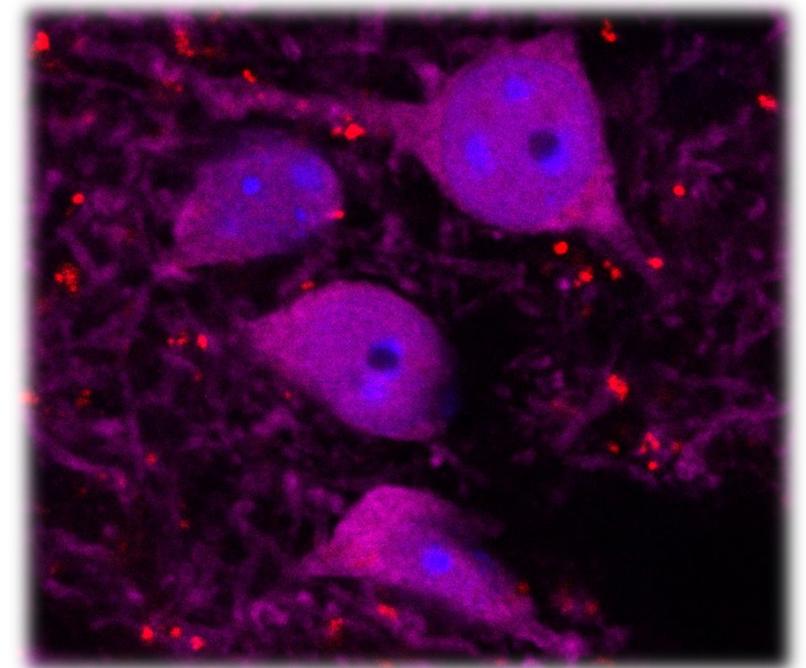


LES POLYMÈRES BIOMIMÉTIQUES COMME ALLIÉS DES NEUROSCIENCES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES NEUROTECHNOLOGIES

Dr. Clémentine Bosch-Bouju
Laboratoire NutriNeuro, Neurocampus Bordeaux
Ensmac, Bordeaux INP

Chaire annuelle Innovation Technologique Liliane Bettencourt, Pr S. Lecommandoux
17 mars 2025



SOMMAIRE

- Contexte : quelles approches pour cibler les zones cérébrales pathologiques ?
- Le projet PHOTOBRAIN
 - Principe du projet
 - Résultats préliminaires
 - Quelles applications ? Focus sur le glioblastome
 - Quelles perspectives de développement ?

Un peu de contexte...

- Unités INSERM U114 puis U667 au Collège de France
- de la **neuropharmacologie** à l'**électrophysiologie**

Science

Dopaminergic Terminals in the Rat Cortex

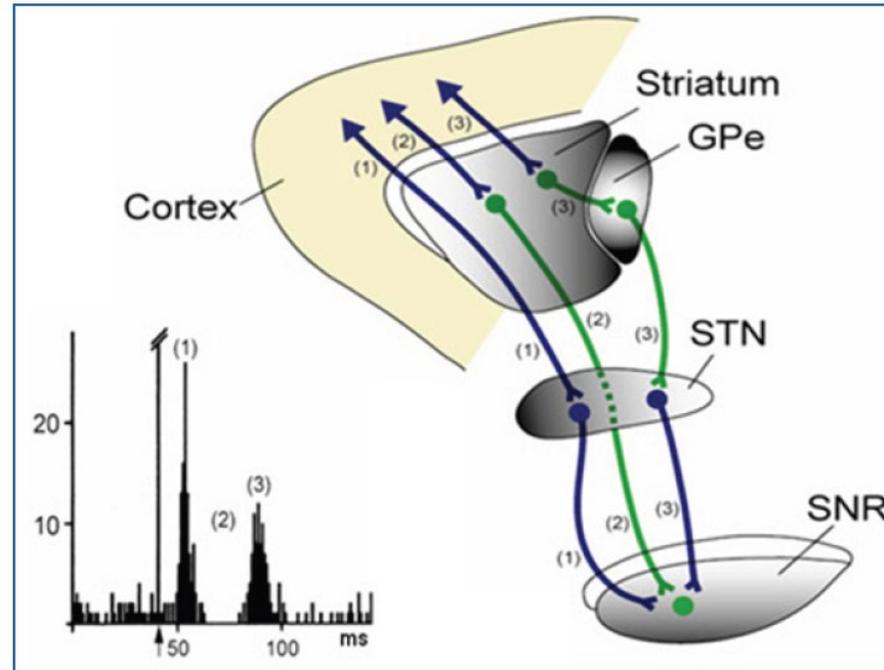
A. M. Thierry, G. Blanc, A. Sobel, L. Stinus and J. Glowinski

Science **182** (4111), 499-501.
DOI: 10.1126/science.182.4111.499

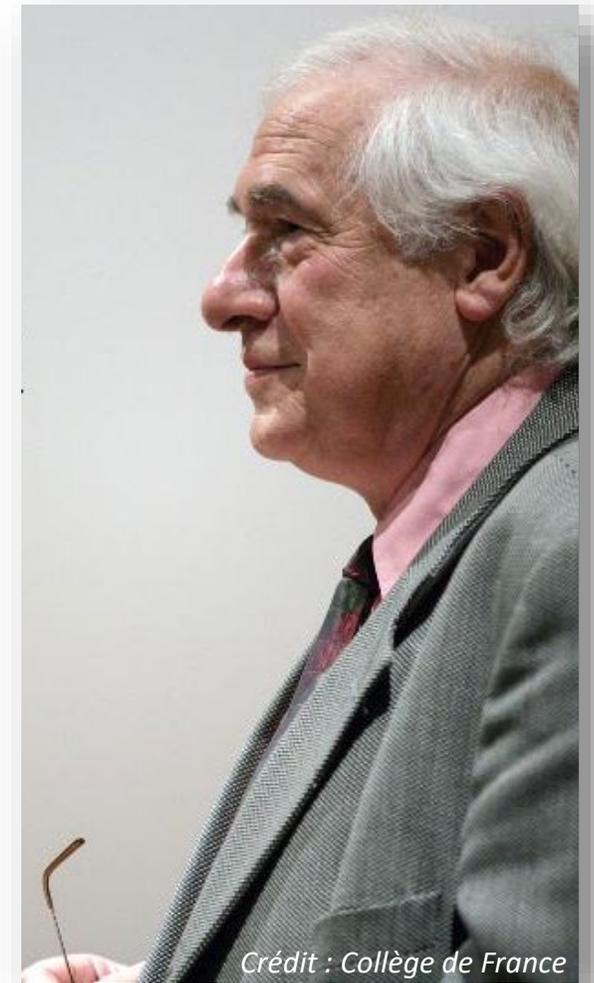
Dopaminergic Terminals in the Rat Cortex

Abstract. The destruction of ascending noradrenergic pathways by bilateral microinjections of 6-hydroxydopamine made laterally to the pedunculus cerebellaris superior completely abolished the *in vitro* synthesis of [³H]norepinephrine from L-[³H]tyrosine in slices and in synaptosomes of the rat cortex. However, normal [³H]dopamine synthesis could still be observed in both cortical preparations from animals with lesions. These results provide the first biochemical support for the existence of dopaminergic terminals independent of noradrenergic terminals in the rat cortex.

La Lettre des Neurosciences
Supplément N°60



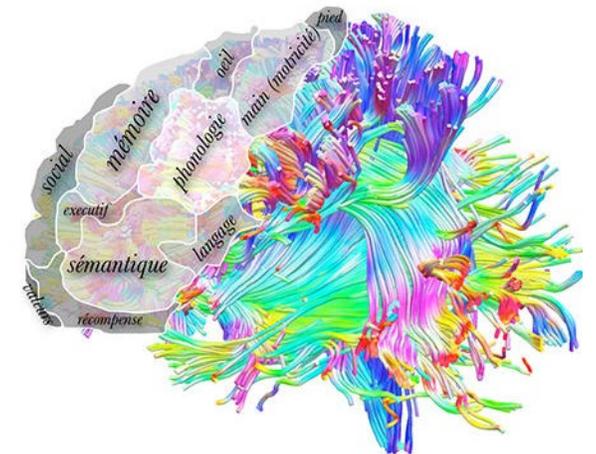
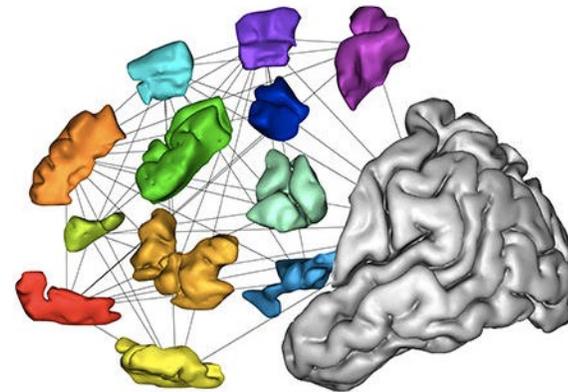
Maurice N, Deniau JM, Glowinski J, Thierry AM, 1999



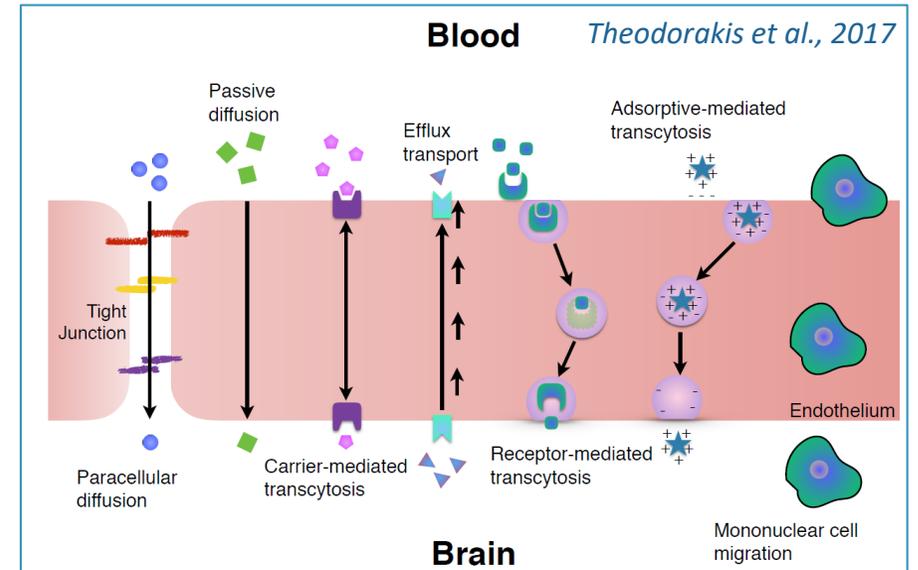
Crédit : Collège de France
Jacques Glowinski

Quels défis pour les maladies cérébrales chroniques ?

- L'accès au cerveau est très contrôlé par les barrières biologiques
- De nombreuses pathologies du cerveau sont localisées dans une zone précise
- Les besoins en traitement ne sont pas continus dans le temps
- Le cerveau est un organe **électrique** et **chimique**



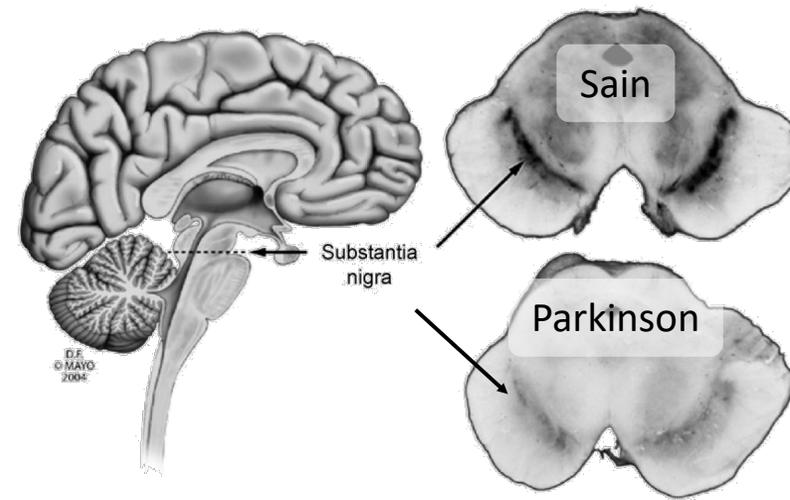
© Michel Thiebaut de Schotten / ICM / CNRS Photothèque



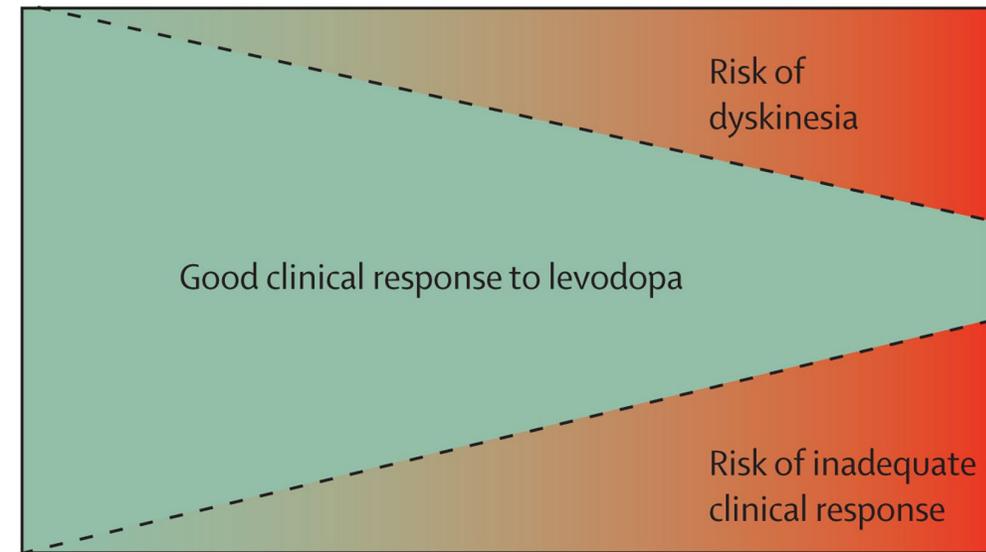
-> **Contraintes spatiales et temporelles MAJEURES**

Exemple de la maladie de Parkinson

- La maladie de Parkinson est la 2^{ème} maladie neurodégénérative après Alzheimer
- Symptômes moteurs et non-moteurs
- Les traitements pharmacologiques existent **mais** :
 - Ils sont source d'effets secondaires
 - Leur efficacité diminue avec l'avancée de la pathologie



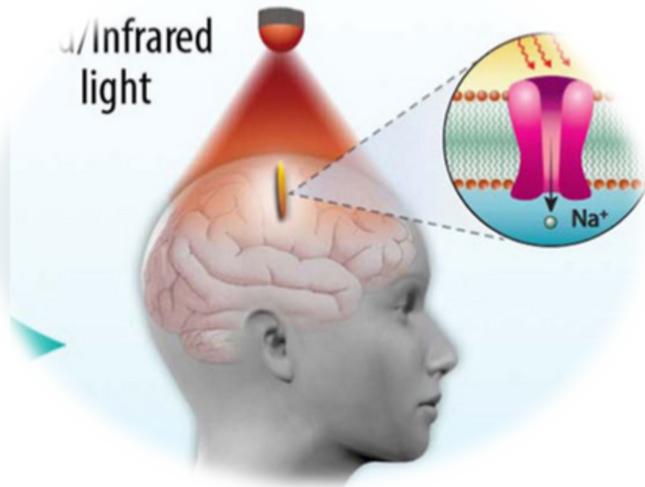
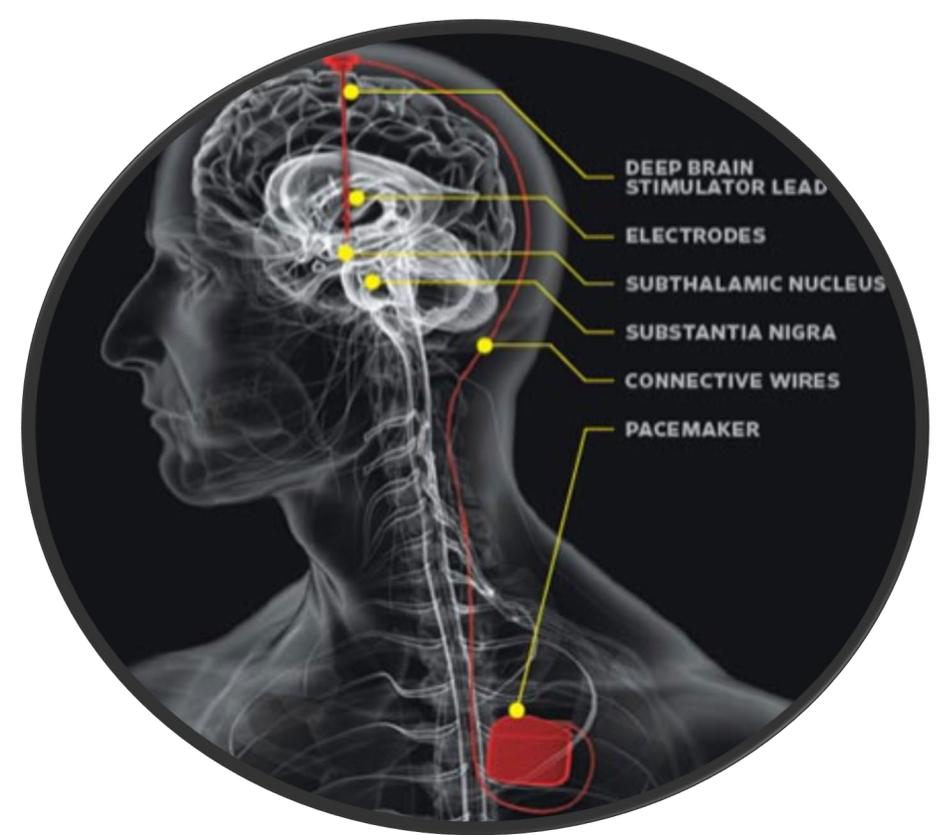
Levodopa treatment duration and dopaminergic denervation →



Time (years) Calabresi et al., 2010

Alternative thérapeutique : les neuroprothèses

- La stimulation cérébrale profonde est une alternative thérapeutique depuis les années 1990, **mais** :
 - Elle ne s'applique qu'à peu de patients
 - Elle n'atténue qu'une partie des symptômes
 - Son mécanisme d'action reste débattu
- Fort développement des neuroprothèses
- Arrivée des technologies de stimulation optique
- **Mais** pas de contrôle sur la libération de molécules



Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy

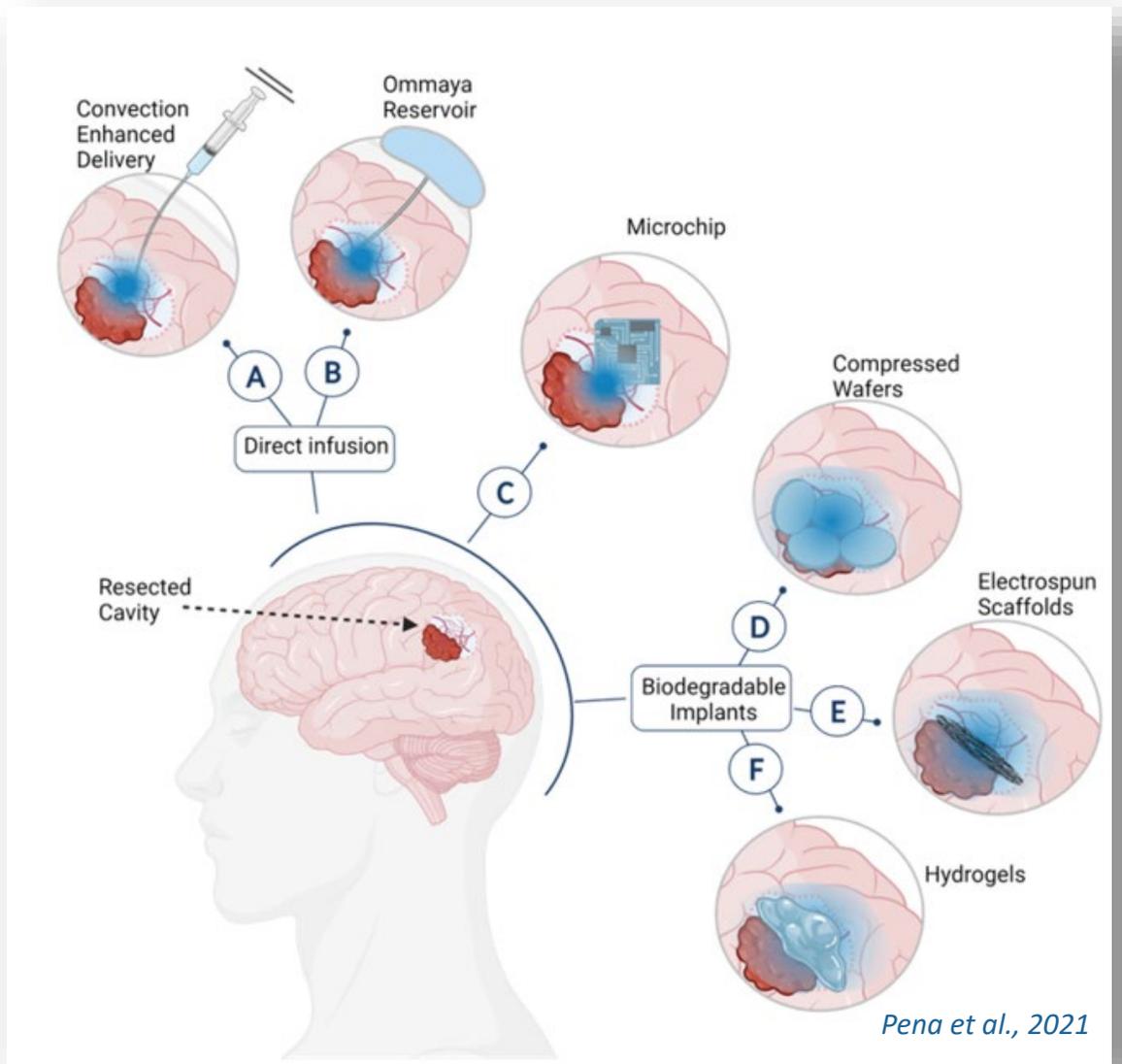
José-Alain Sahel^{1,2,3,4}, Elise Boulanger-Scemama^{3,4}, Chloé Pagot⁵, Angelo Arleo¹, Francesco Galluppi⁶, Joseph N. Martel², Simona Degli Esposti⁷, Alexandre Delaux¹, Jean-Baptiste de Saint Aubert¹, Caroline de Montleau⁵, Emmanuel Gutman⁵, Isabelle Audo^{1,3}, Jens Duebel¹, Serge Picaud¹, Deniz Dalkara¹, Laure Blouin⁶, Magali Tael⁶ and Botond Roska^{8,9}

Alternative thérapeutique : la pharmacologie intra-crâniale

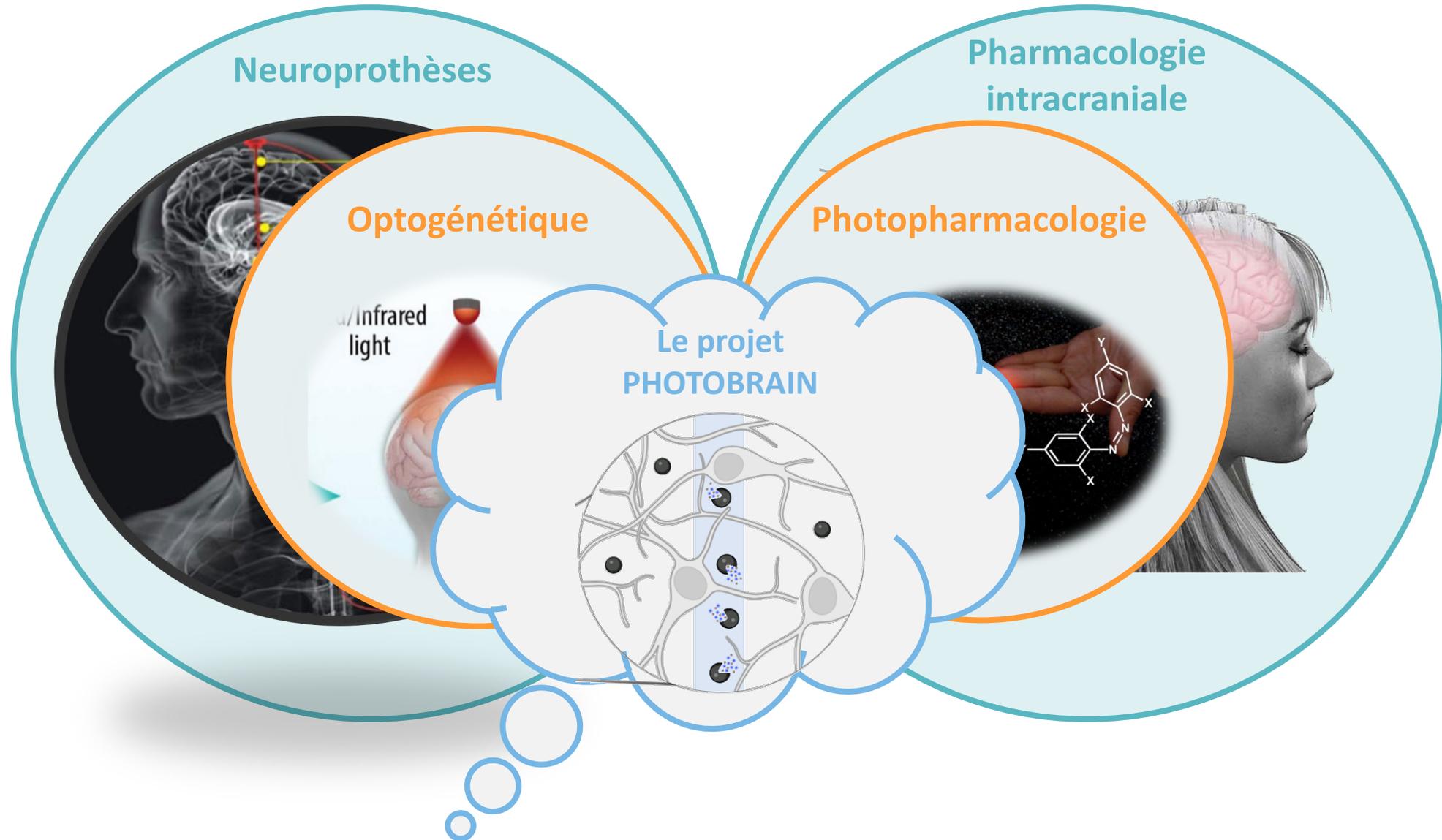
- Véritable option thérapeutique pour certaines maladies
 - Epilepsies, glioblastomes
 - **Mais** peu de contrôle temporel de la libération
- Prochain saut d'innovation : l'utilisation de la photopharmacologie



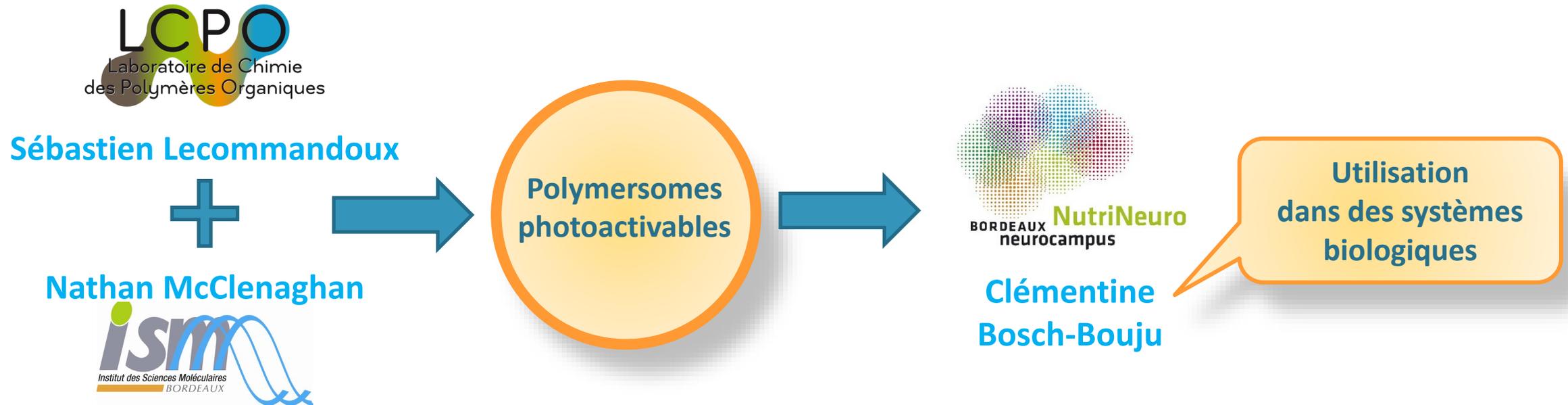
- **Mais** La photopharmacologie est restreinte à certaines molécules, le plus souvent à visée toxique



Prothèses cérébrales : Résumé des technologies actuelles et à venir



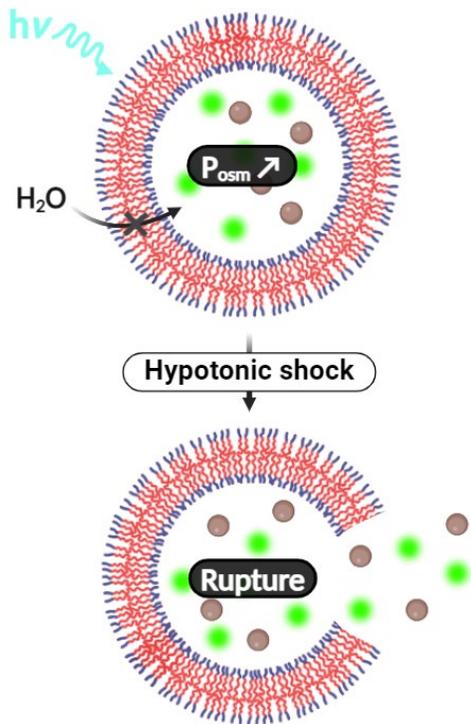
Objectif du projet PHOTOBRAIN : développer des polymersomes photoactivables pour la libération contrôlée (lieu, temporalité, concentration) de molécules bioactives dans le cerveau.



Comment utiliser les polymersomes pour le cerveau ?

Le Principe est de combiner la **précision spatiale** de la pharmacologie intra-crâniale avec la **précision temporelle** de la stimulation optique par l'utilisation de **polymersomes photoactivables**.

LES POLYMERSOMES PHOTOACTIVABLES



Stimulation lumineuse

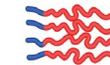
Rupture du photoactivateur

\nearrow Pression osmotique

Rupture du polymersomes

ENCAPSULATION

Copolymères amphiphiles



Photoactivateurs

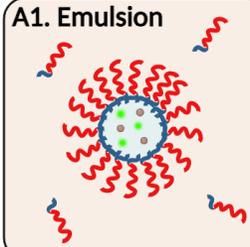


Molécules d'intérêt

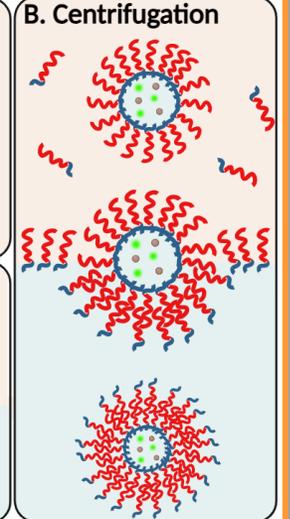


Emulsion-Centrifugation

A1. Emulsion



B. Centrifugation

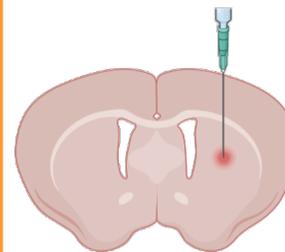


A2. Interface w/o

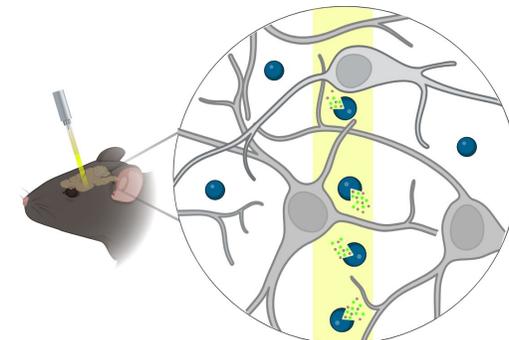


INJECTION

polymersomes

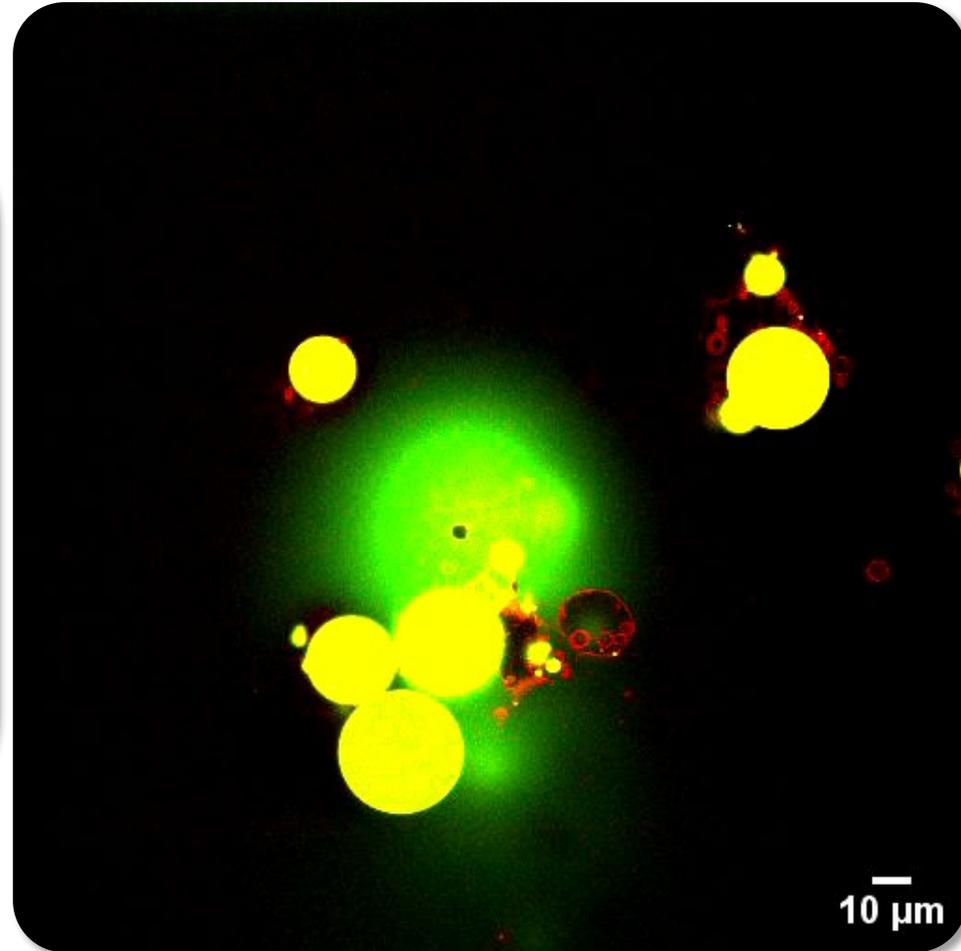


PHOTOLIBERATION CONTROLLEE



LES ÉTAPES CLÉS DE LA MISE AU POINT DU DISPOSITIF

- ▶ Quels polymersomes ?
- ▶ Quelle biocompatibilité ?
- ▶ Quelle efficacité *in vivo* ?
- ▶ Quelles applications ?



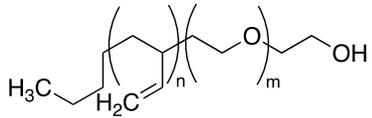
Camille Ruffier,
doctorante

1. Quels Polymersomes ?

○ Définition des contraintes :

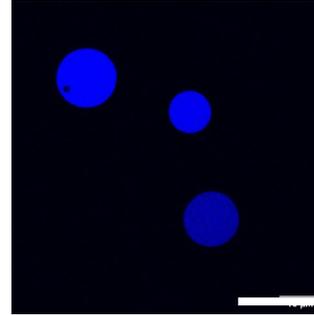
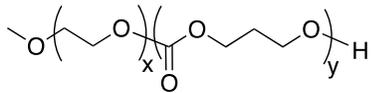
- Toxicité
- Taille
- Osmolarité
- Longueur d'onde
- Imperméabilité

PBut₁₂₀₀-*b*-PEG₆₀₀



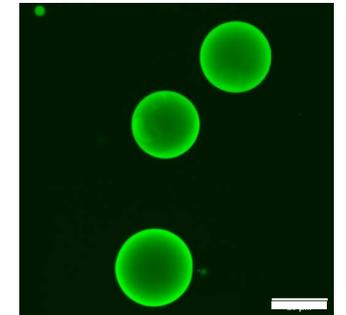
PEG₂₂-*b*-PTMC₅₁

PEG₄₄-*b*-PTMC₁₂₀



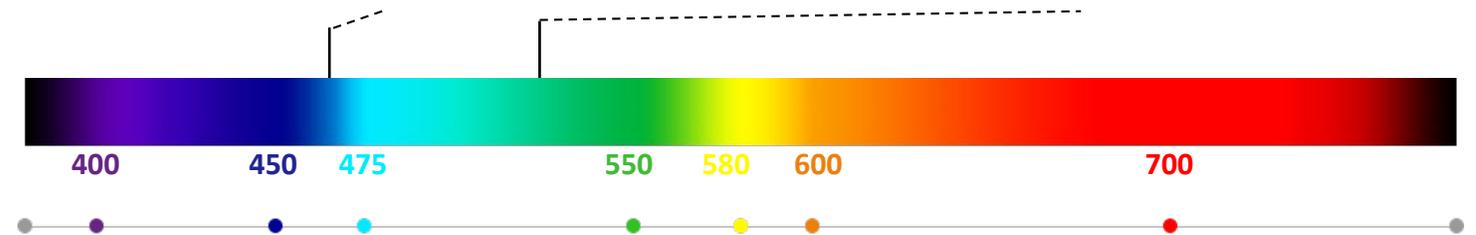
Thiocoumarine

$\lambda_{\text{exc}} = 465 \text{ nm}$



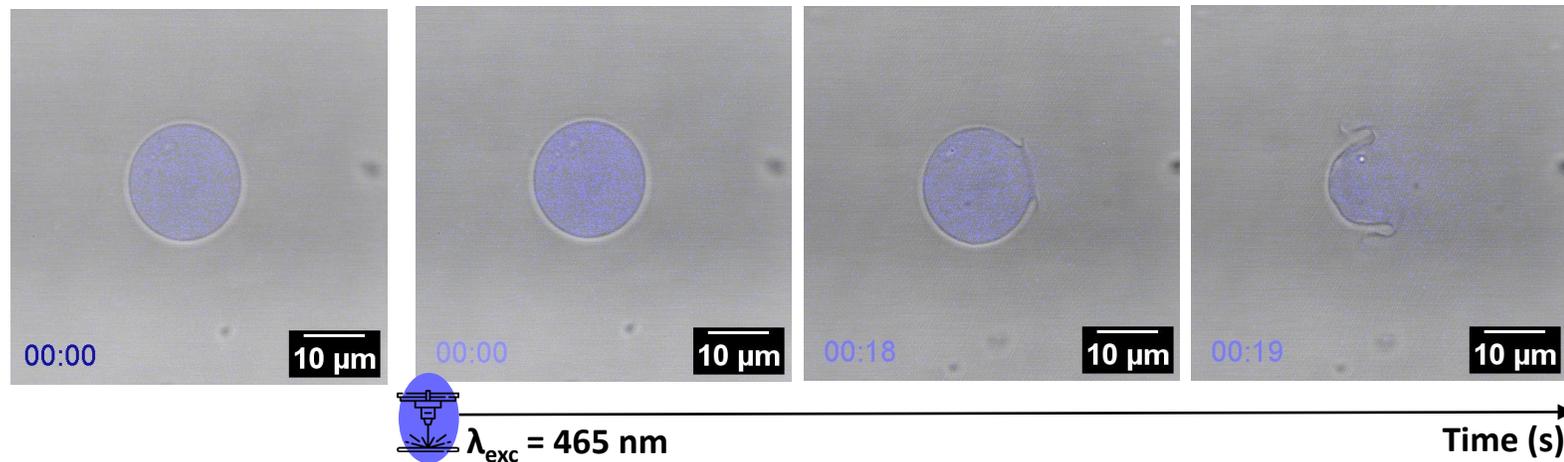
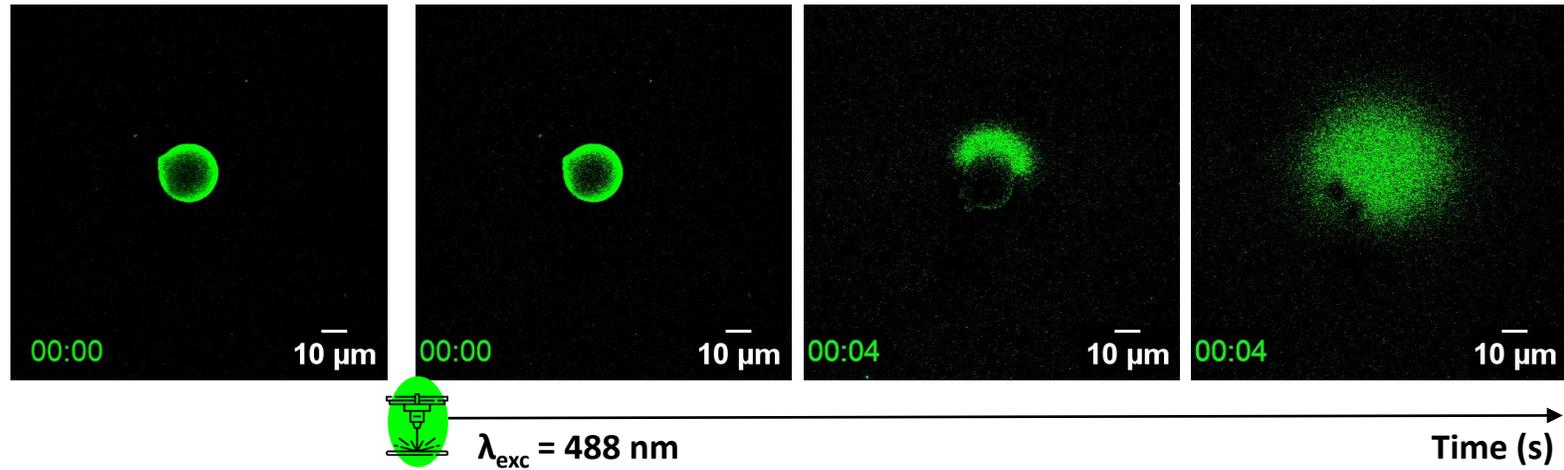
Calcéine

$\lambda_{\text{exc}} = 488 \text{ nm}$



► Développement de polymersomes biocompatibles chargés de thiocoumarine

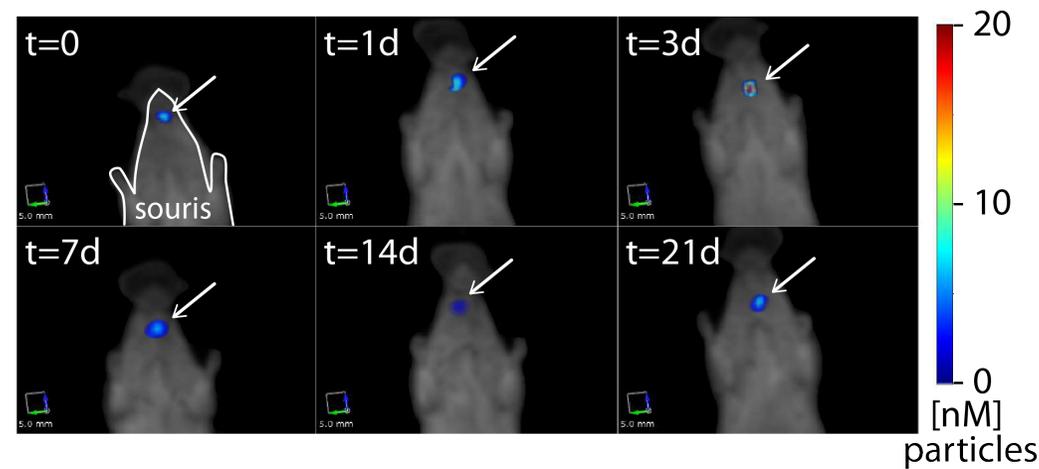
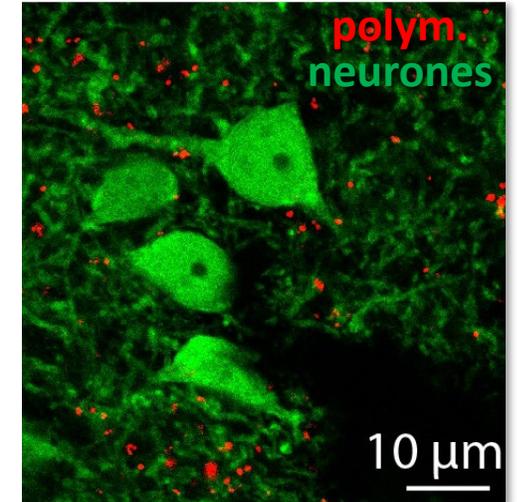
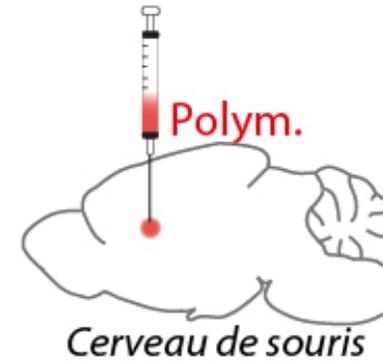
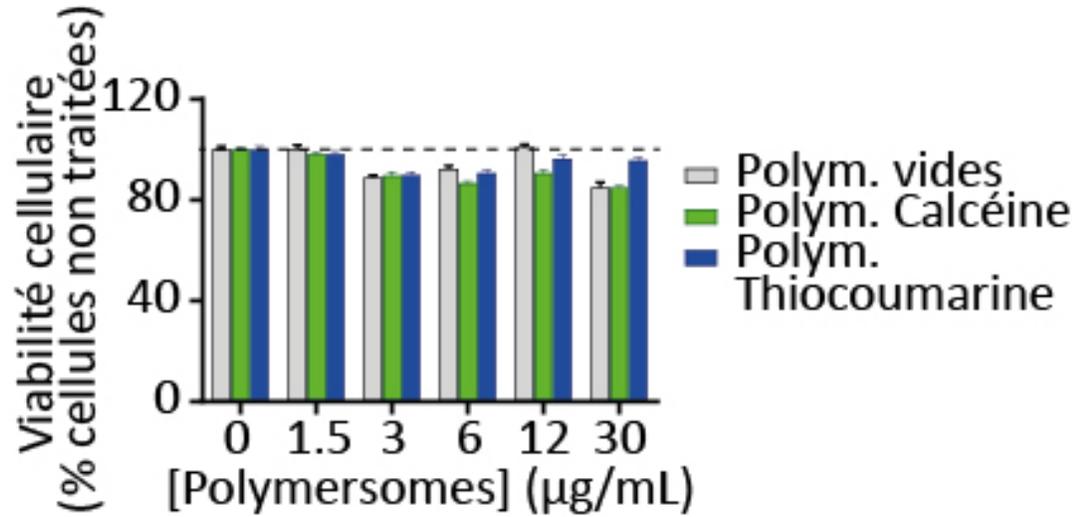
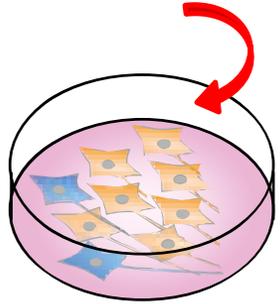
1. Quels Polymersomes ?



► Validation de nouveaux polymersomes photoactivables

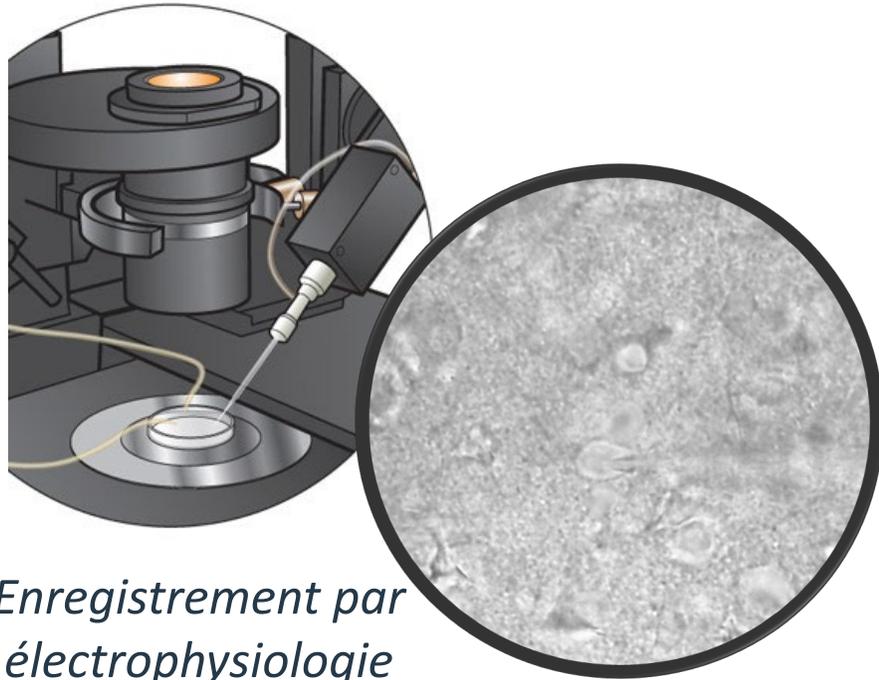
2. Quelle biocompatibilité ?

+ Polymersomes

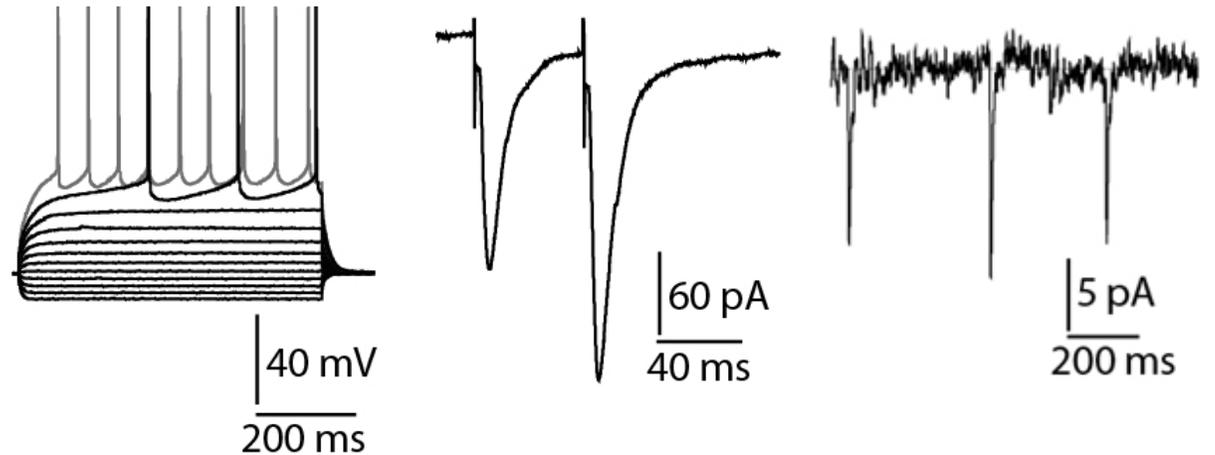


► Bonne biodisponibilité et pas de toxicité détectable

2. Quelle biocompatibilité ?



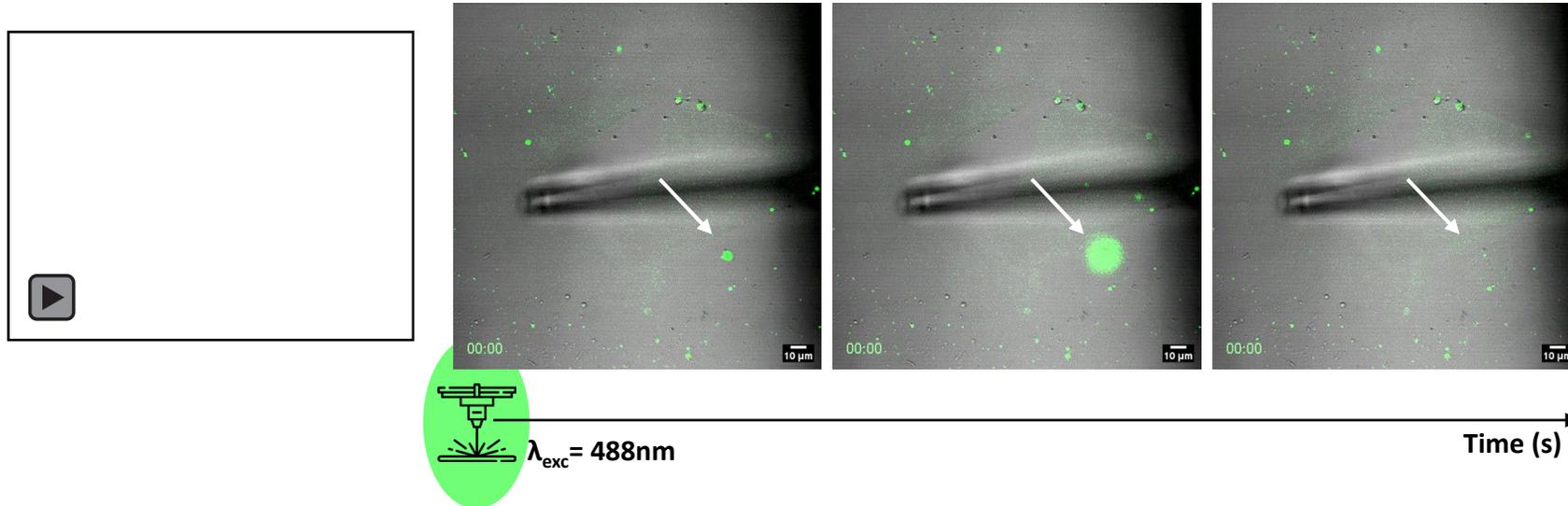
*Enregistrement par
électrophysiologie
patch-clamp*



- ▶ La présence des polymersomes n'a pas d'impact sur la physiologie des neurones

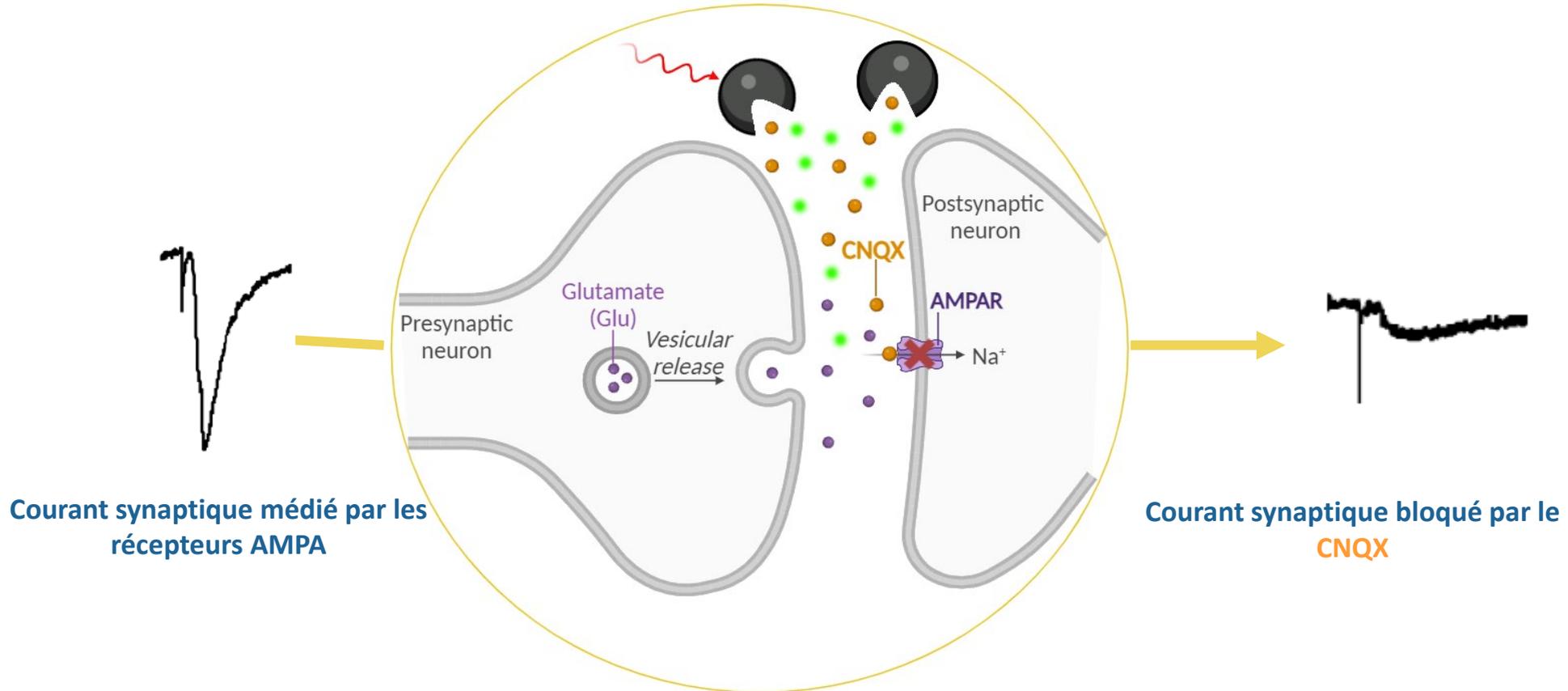
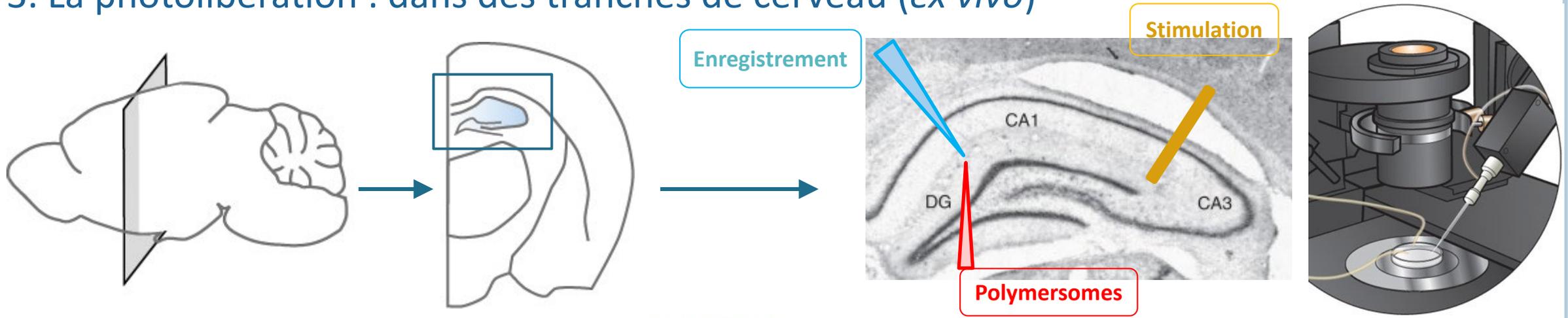
3. La photolibération : en milieu contraint

Photolibération dans des gels ('brain phantoms')

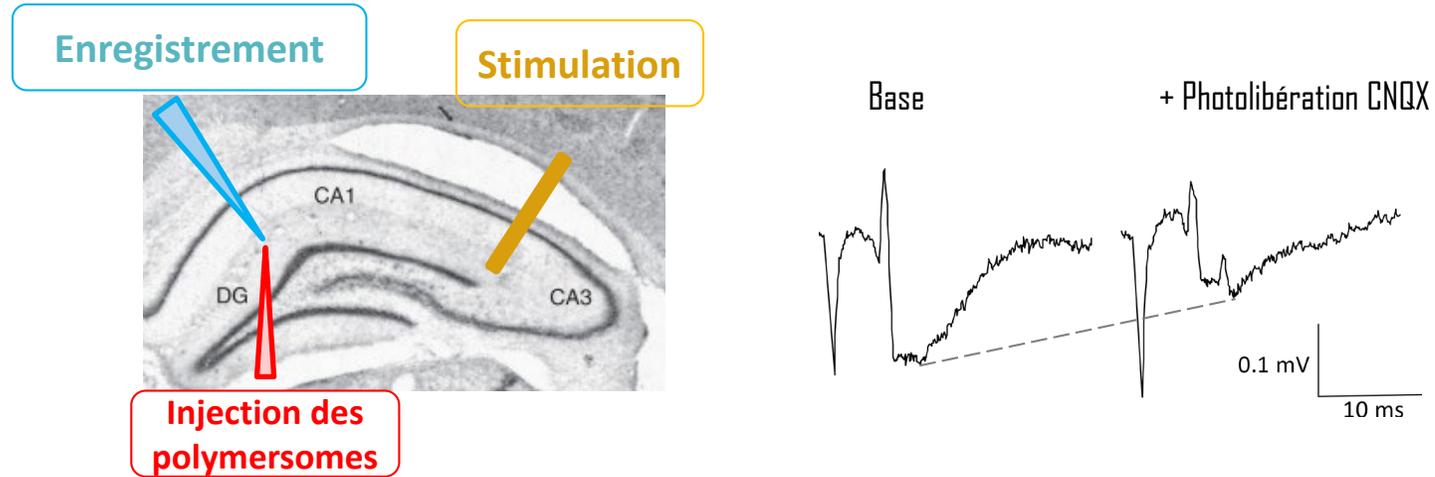


► On retrouve les mêmes propriétés de photolibération qu'en solution (c'est une première !)

3. La photolibération : dans des tranches de cerveau (*ex vivo*)



3. La photolibération : dans des tranches de cerveau (*ex vivo*)



► La photoactivation des polymersomes dans les tranches de cerveau permet de libérer efficacement le CNQX, avec un effet biologique significatif.

3. Quelles applications ? Le traitement du glioblastome

o Le glioblastome en quelques chiffres /mots :

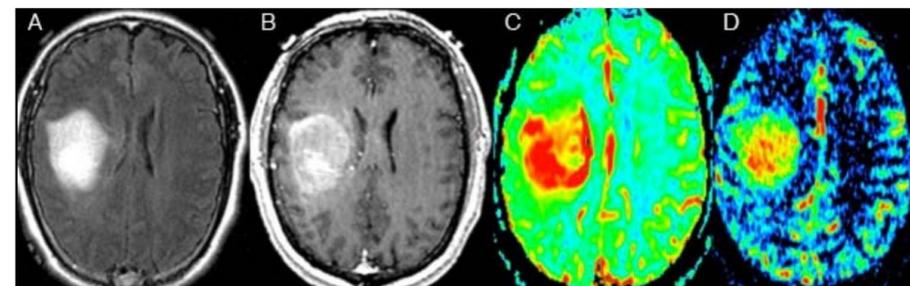
- Cancer du cerveau le plus agressif
- Traitement possible par chirurgie et radiothérapie mais rechute quasi-systématique
- Peu d'agents de chimiothérapie efficaces et qui pénètrent le cerveau

➤ Pathologie qui pourrait bénéficier d'un traitement pharmacologique ciblé à long terme

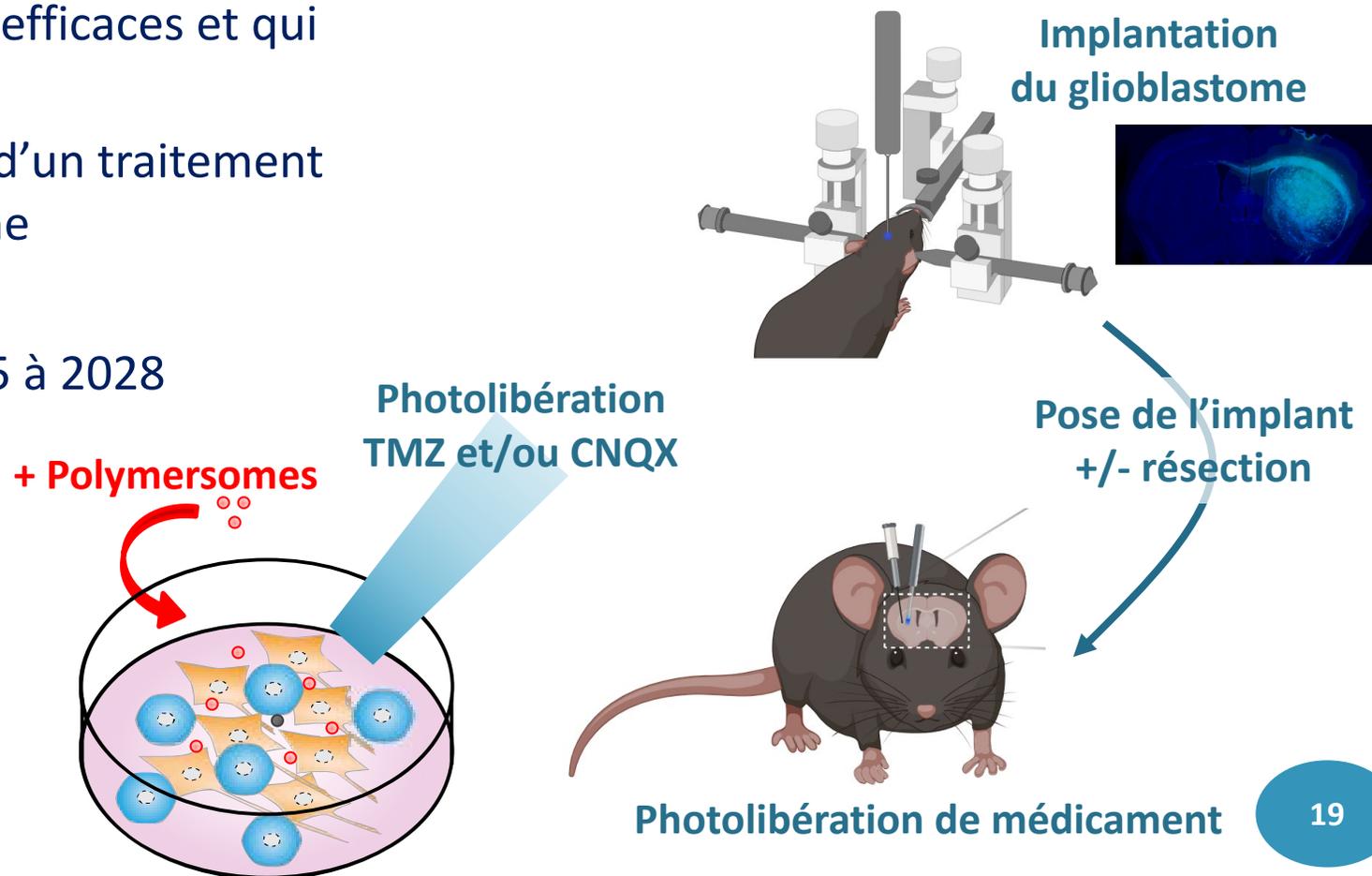
➤ Projet d'ANR PHOTOBRAIN de 2025 à 2028



Thomas Daubon, IBGC



Daily science



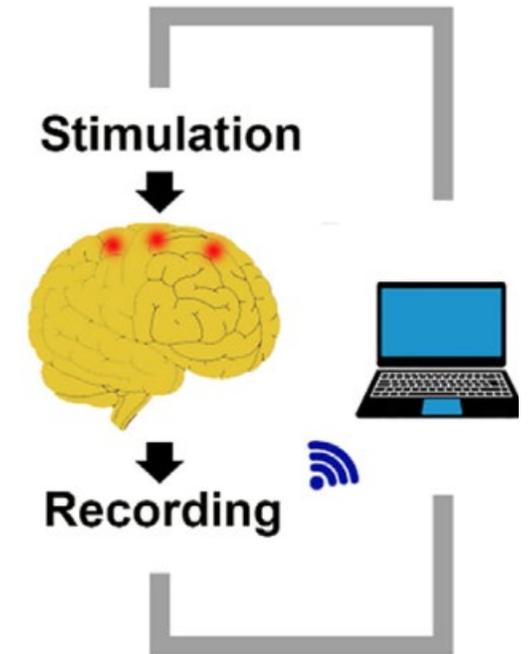
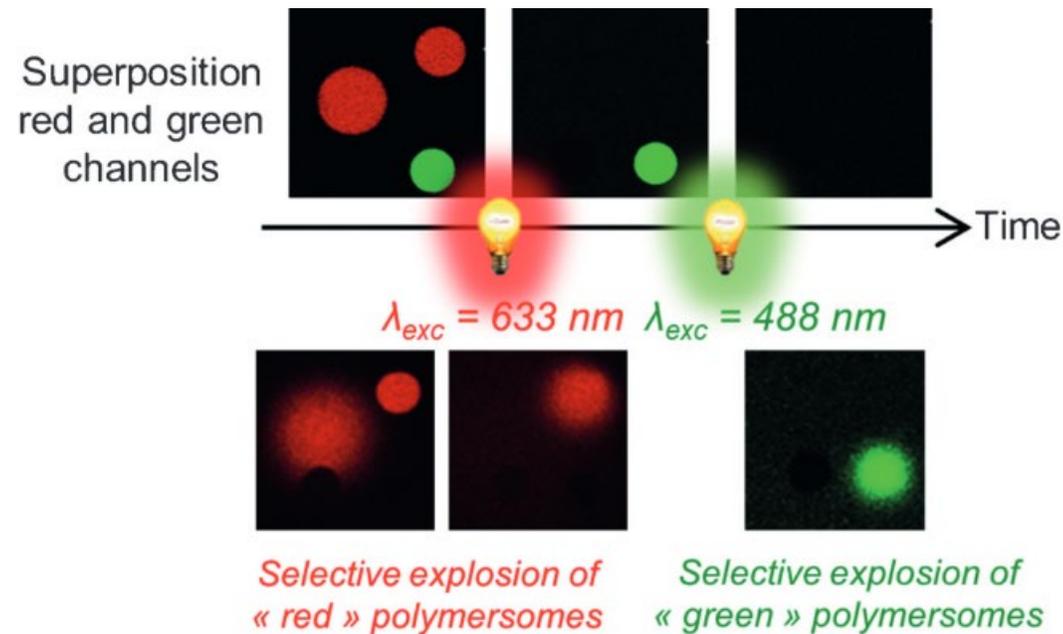
Quelques perspectives...

- Encapsuler des objets biologiques :

- Virus
- ARNm/ADN
- Vésicules extracellulaires
- Anticorps
- Peptides bioactifs
- ...

- Multiplexer la libération photocontrôlée

- Utiliser un système en boucle fermée pour contrôler la libération



Lee et al., 2022

Peyret et al., 2017

Remerciements



Equipe FoodCircus

Camille Ruffier, Jean-Christophe Helbling,
Florenca Angelo, Pierre Trifilieff,
Guillaume Ferreira

INRAE

université
de **BORDEAUX**

BORDEAUX
INP Ensmac

LCPO & ISM

Sebastien Lecommandoux

Nathan McClenaghan

Emmanuel Ibarboure

Matthieu Kamierzac

Anouk Martin



BIC
Bordeaux Imaging Center



Sébastien Marais
Jérémy Teillon

Coralie Genevois

Merci pour votre attention !

anr ©
agence nationale
de la recherche
AU SERVICE DE LA SCIENCE



BORDEAUX
INP