

de chercheurs à élaborer une nouvelle stratégie thérapeutique. « *Nous avons conçu, dans le cadre du projet européen NewDeal¹, une nanothérapie délivrée par voie orale, ciblant directement JAK 1 ou JAK 3, et ce au bon endroit, c'est-à-dire dans l'intestin* », précise l'expert, qui est aussi le coordinateur du projet. Ces deux enzymes sont impliquées dans l'activation de cellules de la réponse immunitaire, mais dans les Mici, elles sont exprimées en trop grand nombre dans l'intestin, causant les phénomènes inflammatoires observés.

ARN véhiculé par un Lipidot®

Pour les inactiver, les chercheurs ont choisi d'utiliser des petits morceaux d'ARN interférents, qui agissent spécifiquement en bloquant le processus de fabrication de chacune des protéines. Ces ARN, très fragiles, sont vite dégradés dans l'organisme. Tout l'enjeu a donc été de les amener intacts à bon port, grâce à un vecteur performant – le Lipidot® – inséré dans une enveloppe de protection. « *Il s'agit d'un système de délivrance innovant de molécules thérapeutiques conçu au CEA-Leti, sur lequel nous avons une expertise de près de quinze ans* », ajoute Fabrice Navarro. Ces particules sont des billes d'huile de taille nanométrique (10⁻⁹ m). Très stables et bien tolérées par l'organisme, elles ont la capacité de pénétrer aisément dans les cellules, par affinité avec les lipides de leurs membranes (voir focus).

Une stratégie thérapeutique efficace

C'est à la surface de ces Lipidots® que les petits brins d'ARN interférents, préparés et sélectionnés pour leur efficacité par le CEA-Irig, ont été disposés. Le tout a été inséré dans une capsule polymérique développée par l'industriel Septs Pharma, également partenaire du projet. Son rôle ? Passer sans encombre le milieu acide de l'estomac, puis se dissoudre dans l'intestin pour y délivrer ses « colis ». Après quatre années de R&D, le projet NewDeal livre des résultats très prometteurs, que Fabrice Navarro, enthousiaste, résume ainsi : « *Non seulement nous obtenons une délivrance de l'ARN au bon endroit, mais il y arrive intact et induit la réponse attendue* ». Des expériences *in vitro* ont notamment montré, grâce à un dispositif mimant le transit gastro-intestinal, la stabilité de la coque polymérique au passage des diffé-

« Nous avons conçu, dans le cadre du projet européen NewDeal, une nanothérapie délivrée par voie orale, ciblant directement les enzymes JAK 1 ou JAK 3, et ce au bon endroit, c'est-à-dire dans l'intestin. »

Fabrice Navarro,
chef de laboratoire
au CEA-Leti

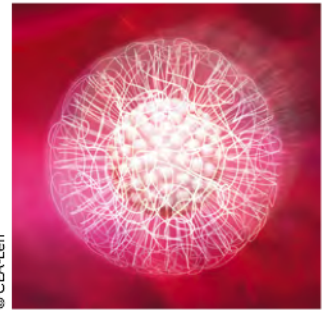
rents milieux, puis la livraison de l'ARN dans l'intestin. D'autres, conduites *in vivo* chez la souris, ont confirmé la capacité de la nanoparticule à traverser les différentes barrières biologiques, à entrer dans les cellules inflammatoires de l'intestin, puis à y délivrer les ARN interférents, dont l'efficacité sur l'inhibition de synthèse de la protéine JAK a elle aussi été démontrée.

Préparer le futur essai clinique

L'équipe a même testé son traitement sur un organoïde humain d'intestin proposé par l'hôpital clinique de Barcelone. « *Nous avons travaillé sur la protéine JAK 1. Nous obtenons bien une diminution notable de sa production et de l'inflammation associée. L'efficacité est donc ici prouvée, tout comme la très grande spécificité de la stratégie basée sur les ARN interférents* », conclut le chercheur.

Avec ces preuves de concept, la première marche sur le long chemin menant à l'élaboration d'un médicament est donc franchie. L'heure est désormais à la recherche d'un industriel partenaire pour financer et lancer l'étape suivante, celle de l'essai clinique, c'est-à-dire chez l'humain. Et pour se donner toutes les chances d'aboutir, l'équipe a déjà validé les études de toxicité chez le rongeur et préparé une première ébauche de dossier réglementaire pour le lancement de l'essai clinique. ●

1. Source : Inserm, chiffres de 2015.
2. NewDeal (2017-2021) : 12 partenaires, 5 pays, 4 ans, 6 M€ de budget.



© CEA-Leti

FOCUS

Lipidots® : 15 ans d'expertise

Les Lipidots®, technologie du CEA-Leti protégée par une quinzaine de brevets, sont des vecteurs de molécules thérapeutiques. Ces dernières sont de préférence encapsulées à l'intérieur des vecteurs, mais peuvent aussi être greffées à leur surface. L'un des développements les plus récents vise à élaborer un vaccin contre la Covid-19, par greffage sur les Lipidots® d'ARN messagers permettant la synthèse d'une des protéines de surface du virus SARS-Cov-2 (responsable de la maladie). Le CEA-Leti prépare également la montée en échelle de la production de ses Lipidots®. En partenariat avec GTP-Nano, un sous-traitant pour l'industrie pharmaceutique, il développe des procédés de fabrication en environnement industriel. Un premier pas a d'ores et déjà été franchi avec des lots allant jusqu'à 500 ml. Les étapes suivantes, comprenant des volumes de plusieurs litres, sont en préparation.



CEA-Leti
Laboratoire d'électronique
et de technologie de l'information
(Grenoble).

CEA-Irig
Institut de recherche
interdisciplinaire de Grenoble.