

Les lamas et la médecine. Si en apparence aucun lien n'existe entre les deux, ces dernières années, ces animaux emblématiques des Andes, et plus largement l'ensemble des camélidés (chameaux, alpagas, dromadaires), suscitent un intérêt croissant dans la recherche médicale. Ces espèces ont la particularité de produire de petits anticorps dont on peut isoler des fragments - appelés « nanocorps » - capables de traverser la barrière hémato-encéphalique, qui protège les cellules du cerveau. Un atout qui les distingue des autres mammifères, y compris de l'être humain. De la maladie d'Alzheimer à la schizophrénie, en passant par le cancer, les lamas seront-ils une clé dans la course à l'armement thérapeutique des pathologies incurables ?

Découverts par hasard au début des années 1990 par une équipe belge, les nanocorps de camélidés se distinguent avant tout par leur aspect : ils sont dix fois plus petits que les anticorps « classiques » d'autres mammifères et ne possèdent qu'un seul domaine protéique capable de reconnaître les protéines de surface de cellules cibles. « Cette structure atypique les rend plus compacts, plus stables, mais aussi capables de se glisser dans des cavités des protéines inaccessibles aux anticorps traditionnels », souligne Benoît Delatour, directeur de recherche CNRS au sein de l'Institut du cerveau. « Une fois la cible reconnue, ils vont pouvoir agir comme un médicament, en activant ou en inhibant cette cible », précise le chercheur.

« La structure atypique des anticorps de camélidés les rend plus compacts, plus stables, mais aussi capables de se glisser dans des cavités des protéines inaccessibles aux anticorps traditionnels »

Benoît Delatour
Directeur de recherche CNRS à l'Institut du cerveau

Autre atout : grâce à leur petite taille, on peut aisément les modifier génétiquement ou les combiner. C'est d'ailleurs par de telles manipulations que plusieurs équipes sont parvenues à amener deux nanocorps sur le marché. Le premier, le caplacizumab, est commercialisé en Europe depuis six ans contre une forme rare de thrombose, le purpura thrombocytopenique, une pathologie auto-immune qui provoque la destruction des plaquettes du sang. « Ce nanocorps issu d'anticorps de camélidés est conçu pour bloquer un facteur de coagulation et cible ainsi très spécifiquement la maladie », explique Benoît Delatour.

Le second, autorisé seulement au Japon dans la polyarthrite rhumatoïde, cible quant à lui le TNF-alpha, une protéine impliquée dans l'inflammation. « Pour

Les anticorps des lamas pourront-ils soigner les maladies du cerveau ?

Elisa Doré

Les camélidés sont les seuls mammifères connus à ce jour pour produire des mini-anticorps capables de pénétrer et de se diffuser dans le cerveau.



Leur petite taille permet aussi aux anticorps des camélidés d'être aisément génétiquement modifiables et combinables. Deux traitements ont ainsi vu le jour, l'un contre une forme rare de thrombose, l'autre contre la polyarthrite rhumatoïde.

prolonger sa durée d'action, les chercheurs ont associé ce mini-anticorps qui cible le TNF-alpha à un second qui se fixe sur l'albumine du sang, ce qui permet au nanocorps "thérapeutique" de rester plusieurs jours dans la circulation avant d'être éliminé par le rein », détaille Jean-Philippe Pin, directeur de recherche au CNRS à l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier.

Mais, aujourd'hui, c'est dans le champ des neurosciences que Jean-Philippe Pin voit le potentiel des anticorps de lama. Avec son équipe, il cherche depuis une dizaine d'années à adapter ces anticorps au traitement de maladies psychiatriques, à commencer par la

schizophrénie. « Dans cette pathologie, le glutamate, un neurotransmetteur majeur, se retrouve souvent en excès à cause d'une trop faible activité des récepteurs glutamatergiques au niveau des neurones », explique le chercheur. Nous avons donc conçu un nanocorps issu d'anticorps de lama qui cible spécifiquement un de ces récepteurs. »

Les résultats précliniques de leurs travaux, parus en juillet dernier, signent une première victoire : injectés par milliers chez des modèles de souris malades, une quantité suffisamment importante est parvenue à franchir la barrière hémato-encéphalique, puis à se fixer durablement sur les récepteurs glutamatergiques.

« C'était un grand défi, car tous les scientifiques étaient convaincus que ces anticorps ne pouvaient atteindre le cerveau d'autres mammifères », souligne Jean-Philippe Pin.

Les chercheurs ont ensuite démontré que les nanocorps utilisent la même porte d'entrée cérébrale que certaines hormones intestinales, comme le GLP-1, qui dialoguent naturellement avec le cerveau. « En suivant le cheminement des nanocorps avec des marqueurs colorés, nous avons vu qu'ils entraient dans le cerveau en empruntant, à l'image des hormones intestinales, les vaisseaux sanguins fenestrés (dont la paroi est percée de « micropores » laissant passer les liqui-

des, NDLR) avant d'être pris en charge par des transporteurs de cellules spécialisées situées à la base du cerveau, les tanyocytes », explique Jean-Philippe Pin. Ces transporteurs permettent aux anticorps de diffuser plus largement dans le cerveau, où ils vont se fixer et activer les récepteurs glutamatergiques impliqués dans la schizophrénie. Résultats : par rapport aux souris témoins, celles traitées avec ces nanocorps ont vu leurs fonctions cognitives s'améliorer nettement dès la première injection et pendant plus d'une semaine.

Dès lors, ces travaux ouvrent de nouvelles pistes de recherche. « Nous travaillons à développer une série de nanocorps pour cibler d'autres sous-populations de récepteurs cérébraux impliqués dans l'anxiété, les troubles bipolaires ou encore Alzheimer », indique le Pr Pin. En 2016, les travaux de Benoît Delatour et de ses collègues de l'Institut Pasteur (les Drs Pierre Lafaye et Sylvie Bay) avaient déjà mis en évidence le potentiel des anticorps de lama dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, en les utilisant pour rendre visibles des lésions cérébrales caractéristiques de la maladie, les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires. « Aujourd'hui, nous travaillons davantage sur le volet thérapeutique, avec l'idée de pouvoir un jour délivrer les traitements de référence dans le cerveau en utilisant ces anticorps comme agents thérapeutiques », souligne Benoît Delatour.

« On ouvre une grande porte pour le traitement des maladies psychiatriques et neurodégénératives, et plus généralement de nombreuses pathologies »

Benoît Delatour
Directeur de recherche CNRS à l'Institut du cerveau

Dans le domaine du cancer aussi, ces nanocorps pourraient aider les médecins à repérer des cellules cancéreuses et à s'en servir comme vecteurs pour délivrer des molécules thérapeutiques au cœur des tumeurs, dans l'optique de renforcer l'efficacité des immunothérapies. À cet effet, plusieurs essais précliniques sont en cours, par exemple sur des cancers gynécologiques et sur les lymphomes.

Toutefois, d'éventuelles applications cliniques restent à ce jour incertaines. Des décennies de recherche pourraient être nécessaires. « Avec mon équipe, on n' imagine pas d'essais cliniques avant cinq à six ans, puis encore autant d'années pour une mise sur le marché », tempère Jean-Philippe Pin, soulignant par ailleurs qu'une phase préalable d'optimisation des nanocorps pourrait prendre quatre ans. Mais l'enjeu est immense : « On ouvre une grande porte pour le traitement des maladies psychiatriques et neurodégénératives et plus généralement de nombreuses pathologies », souligne Benoît Delatour. ■

La pollution de l'air en cause dans la maladie à corps de Lewy

Des chercheurs trouvent comment les particules fines peuvent déclencher cette pathologie neurodégénérative.

Alors que l'implication des pesticides est clairement démontrée dans le développement de la maladie de Parkinson et que la pollution est plus largement soupçonnée de faire le terrain de maladies neurodégénératives, des résultats viennent apporter un argument supplémentaire au rôle délétère de la pollution sur le cerveau. Dans des travaux publiés dans *Science*, une équipe a mis en évidence un mécanisme par lequel l'exposition aux particules fines pourrait contribuer à l'accumulation d'agrégats d'alpha-synucléine, une protéine responsable de la maladie à corps de Lewy. Cinq ans après la découverte de micropolluants dans le système nerveux de patients souffrant de cette pathologie, qui emprunte à la fois des symptômes aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson, « notre étude ajoute la maladie à corps de Lewy à la liste croissante des maladies chroniques graves associées à une mauvaise qualité de l'air », souligne Xiaobo Mao, chercheur au département de neurologie de l'université Johns Hopkins, aux États-Unis, qui a dirigé ces travaux.

Ce projet de recherche est né d'un constat inquiétant : en passant au crible

les données de santé de plus de 56 millions de patients américains âgés de plus de 65 ans, l'équipe a constaté que dans les zones où la pollution aux particules fines est plus élevée, le risque d'hospitalisation pour maladie à corps de Lewy augmente nettement. Une association qui était par ailleurs plus significative pour cette pathologie que pour la maladie de Parkinson, « ce qui laisse penser une vulnérabilité particulière - ou un mécanisme pathologique spécifique - propre à la maladie à corps de Lewy », soulignent les auteurs. Autre indice qui tend à renforcer ce lien : pour de nombreux patients, des agrégats de protéines alpha-synucléine, la signature biologique de la maladie à corps de Lewy, se retrouvaient non seulement dans le cerveau mais aussi dans le bulbe olfactif... la porte d'entrée des particules fines dans l'organisme.

Si ces observations ne suffisent pas à incriminer ces micropolluants, les scientifiques sont venus confirmer le lien entre pollution et troubles cognitifs en laboratoire. Ils ont exposé des souris aux PM2,5, des particules fines de moins de 2,5 micromètres. Il en ressort que, par rapport aux souris du groupe témoin, les animaux exposés à la pollu-

tion ont développé une atrophie cérébrale, des troubles de la mémoire et surtout des dépôts de protéine alpha-synucléine. Or, lorsque le gène qui code pour cette protéine était inhibé, les animaux ne développaient plus ces symptômes même après une exposition chronique aux PM2,5. Un résultat « qui vient de façon convaincante confirmer nos craintes », estime le professeur Frédéric Blanc, gériatre, neurologue, chef de service au pôle GERMINED du CHU de Strasbourg et chercheur, coresponsable de l'équipe IMIS du laboratoire ICube à l'université de Strasbourg et au CNRS.

Un avertissement sérieux

Mais les scientifiques sont encore allés plus loin en caractérisant le mécanisme sous-jacent. Ils ont exposé en laboratoire des agrégats d'alpha-synucléine humaine, issus de la protéine purifiée, à des échantillons de particules fines collectées aux États-Unis, en Chine et en Europe. Résultats : les PM2,5 ont accéléré l'agrégation d'alpha-synucléine en modifiant la conformation des protéines. La nouvelle forme obtenue - appelée PM-PFF - s'est révélée plus compacte et résistante à la dégradation

enzymatique. « Elle s'agrègeait plus vite, se propageait mieux entre les neurones et induisait une toxicité accrue sur des cultures cellulaires », explique le Pr Mao.

Plus encore, lorsqu'ils ont injecté ces PM-PFF dans le cerveau de souris modifiées (exprimant l'alpha-synucléine humaine), les animaux ont développé avant tout des troubles cognitifs liés à la mémoire ou à la reconnaissance d'objets, alors que les formes protéiques classiques (PFF) entraînent plutôt des troubles moteurs. « À en croire ces résultats, les particules fines de type PM2,5 semblent de façon alarmante façonner une souche d'alpha-synucléine spécifique, très proche de celles observées dans la maladie à corps de Lewy, et favoriseraient ainsi les troubles cognitifs et psychiatriques », estime le Pr Blanc.

Si les auteurs restent prudents et soulignent l'importance de valider ce mécanisme, les spécialistes considèrent déjà ces résultats comme un avertissement sérieux. « Ces résultats sont loin d'être anodins. S'ils restent à confirmer, ils plaident contre l'idée d'une simple coïncidence », insiste Frédéric Blanc. D'autres travaux avaient en effet déjà mentionné, en 2018, que la pollu-

tion atmosphérique favorisait la présence de lésions de synucléopathie dans le bulbe olfactif de sujets jeunes à Mexico ou encore que les particules fines engendraient une perte prématurée de mémoire équivalente à un vieillissement de 4 ans. Sur la maladie à corps de Lewy, d'autres sources de pollution, comme les phalates, ont également été pointées par les travaux du Pr Blanc.

Pour les scientifiques, ces preuves croissantes portent un message de santé publique clair : l'urgence d'intensifier la lutte contre la pollution atmosphérique pour limiter les répercussions sanitaires au-delà des risques cardio-vasculaires et respiratoires. « Si notre étude s'est focalisée sur la maladie à corps de Lewy, les processus délétères initiés par la pollution de l'air - neuro-inflammation, stress oxydatif, induction du mauvais repliement des protéines - sont impliqués dans un large éventail de maladies neurodégénératives », rappelle le Pr Mao. Bien que les mécanismes de ces pathologies soient complexes et multiples, « il est hautement plausible que les polluants puissent aussi agir comme catalyseurs de ces pathologies », conclut le chercheur. ■

E.D.