

# Influence du microenvironnement tumoral sur la captation de nanoparticules

**A propos de l'auteur :** Louison Rambault – Master Biologie-Gestion – Université de Rennes 1.

**Synthèse encadrée par :** Pascal Loyer – Inserm – UMR 1241 – Université de Rennes 1

On peut définir le cancer comme un ensemble de pathologies caractérisées par la prolifération anarchique de cellules, qui forment une ou plusieurs tumeurs primaires envahissant le ou les tissus d'origine, et qui se répandent dans l'organisme en générant des métastases ou tumeurs secondaires. En 2015 en France, on estime le nombre de décès dû au cancer à 149 500. Son incidence cette même année est à plus de 385 000 nouveau cas par an. Ce chiffre augmente chaque année depuis 30 ans : le cancer est la première cause de mortalité prématurée en France. Les traitements d'aujourd'hui sont curatifs ou palliatifs (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie), et sont souvent associés à des effets indésirables parfois graves. En effet, la plupart des médicaments de chimiothérapie notamment ne s'accumulent pas spécifiquement au site d'intérêt et vont aller provoquer des effets délétères sur les organes sains, dégradant ainsi l'état de santé général de l'individu.

## **La nanothérapie :**

Depuis plusieurs décennies maintenant, on observe l'avènement de la nanothérapie qui s'efforce de trouver des moyens d'augmenter la biodistribution des médicaments et le ciblage spécifique des tumeurs, et ainsi contrer ces effets indésirables à court et long terme<sup>1</sup>. La nanothérapie se définit par l'injection de particules de taille nanométrique (allant jusqu'à 500 nm), appelées « nanoparticules » couplé à des médicaments anti-cancéreux ou diagnostics, permettant des traitements mieux adaptés, plus ciblés et plus personnalisés. Dû à leurs petites tailles, les nanoparticules sont capables de traverser les membranes sans provoquer de réponse immunitaire de l'organisme. Elles ont donc une absorption et une diffusion cellulaire améliorées, un profil pharmacocinétique et une distribution supérieures et donc une efficacité thérapeutique optimale. On trouve aujourd'hui une variété de système tels que les nanoparticules virales, les nanoparticules inorganiques ou les nanoparticules organiques<sup>2</sup>.

On peut qualifier le cancer par bien plus que sa tumeur solide : le microenvironnement est clairement indissociable de cette dernière. On comprend par

microenvironnement tumoral l'étendu de la matrice extracellulaire (fibres, substance fondamentale, glycoprotéines, etc), le tissu conjonctif, la vascularisation intra et extra tumorale, la présence de cellules infiltrantes comme des cellules immunitaires et fibroblastes, l'hypoxie et l'acidose environnant, ainsi que la réaction inflammatoire et le stress oxydant associés. Toute la complexité et l'hétérogénéité du microenvironnement tumoral est à prendre en compte dans la conception des nanoparticules. Le ciblage des tumeurs est influencé par cette variabilité et représente un challenge pour la nanothérapie.

### **Influence du microenvironnement :**

Les différentes caractéristiques du microenvironnement ont été étudiées pour comprendre comment les nanoparticules réagissent dans ce milieu particulier<sup>3</sup>.

Le pH acide a tendance à augmenter le diamètre des nanoparticules ainsi que sa charge de surface. Il a été montré qu'une taille inférieure à 400 nm et une charge de surface légèrement positive était une situation optimale pour une circulation prolongée et une accumulation améliorée dans les tissus tumoraux. Des nanoparticules sensibles au pH ont alors été mises au point pour subir des changements conformationnels en réponse au pH environnant et libérer un agent thérapeutique.

Le milieu hypoxique est un élément caractéristique du cancer, car le développement de la tumeur nécessite de grandes quantités d'énergie. Ce problème a été tourné en solution par des nanoparticules qui vont pouvoir répondre de manière spécifique à un milieu pauvre en oxygène. Les nanoparticules peuvent améliorer la distribution d'oxygène ou même produire de l'oxygène par la distribution d'agents connus pour leurs effets de transporteurs ou de générateurs d'oxygène.

Le système vasculaire tumoral est particulier : il dispose d'une distribution hétérogène dans sa taille et sa forme. Elle est aussi qualifiée de « fuyante », ce qui permet une accumulation plus accrue des nanoparticules. Il a été démontré que l'étendue et la grande taille des vaisseaux sanguins contribuaient à cette accumulation, mais qu'il n'y avait pas de corrélation avérée avec les autres caractéristiques du système vasculaire tumoral (architecture, ramifications, etc). Les microvaisseaux intra-tumoraux sont aussi impliqués dans le ciblage : l'administration est plus efficace avec des microvaisseaux à forme irrégulière et uniformément répartis.

La matrice extracellulaire des tumeurs est en général dense, rigide, constituée de fibres fortement interconnectées pouvant devenir une barrière physique pour la

délivrance de nanoparticules. La teneur élevée en collagène et en glycosaminoglycanes en est la cause principale. La stratégie repose alors sur des nanoparticules capables de remodeler la matrice extracellulaire et ainsi améliorer la spécificité du ciblage, la diffusion et l'accumulation des nanoparticules.

Un milieu cancéreux est soumis à des conditions d'inflammation et de stress oxydant qui favorisent l'invasion métastatique. L'inflammation a été identifiée comme un évènement précoce dans le développement tumoral, des nanoparticules marquées ont donc été développées pour permettre une identification anticipée du cancer. Dans le cas du stress oxydant, des nanoparticules avec des propriétés antioxydantes intrinsèques ont été mises au point, pouvant piéger les radicaux libres responsables de ce stress ; et des nanoparticules génératrices d'espèces réactives de l'oxygène pouvant engendrer une mort cellulaire par apoptose.

### **Conclusion :**

Les caractéristiques intrinsèques de la tumeur et de son environnement peuvent affecter les propriétés des nanovecteurs. Toute la difficulté réside dans la compréhension de ce microenvironnement complexe : il n'existe encore que très peu de recherche sur le rôle du microenvironnement sur les propriétés physique et biochimique des nanoparticules. Malgré tout, les axes de recherche se base sur le remodelage du microenvironnement pour améliorer la distribution et le ciblage des nanoparticules.

Aujourd'hui, sur plus de 385 000 nouveaux cas annuels recensés, un cancer sur deux est guéri, notamment grâce aux progrès de la recherche.

[1] Blanco, E., Shen, H., Ferrari, M., 2015. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 33, 941. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>

[2] Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., Huwyler, J., 2015. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *J. Controlled Release* 200, 138–157. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.030>

[3] Yhee, J.Y., Jeon, S., Yoon, H.Y., Shim, M.K., Ko, H., Min, J., Na, J.H., Chang, H., Han, H., Kim, J.-H., Suh, M., Lee, H., Park, J.H., Kim, K., Kwon, I.C., 2017. Effects of tumor microenvironments on targeted delivery of glycol chitosan nanoparticles. *J. Controlled Release.* <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.015>

*Version destinée à des étudiants de licence avec des connaissances scientifiques.*