

Des nanoparticules naturelles au service d'une santé plus durable

En remplaçant les agents de contraste classiques par des magnétosomes naturels, MTBiocare propose une alternative éco-conçue pour l'imagerie et le traitement du cancer. Cette innovation biotechnologique allie performance théranostique et réduction de la toxicité, au service d'une médecine de précision plus responsable et durable.

Ingénieure-chercheuse au sein de l'équipe de Microbiologie Environnementale et Moléculaire du BIAM (Institut de Biosciences et Biotechnologies d'Aix-Marseille), Sandy Payan est à l'initiative du projet MTBiocare. À la croisée de la microbiologie et des biotechnologies, ce projet bénéficie de l'expertise de Sandra Prévéral, chercheuse au CEA de Cadarache et spécialiste reconnue des bactéries magnétotactiques et de leurs applications biomédicales. Intégré au programme Magellan du CEA en juillet 2024 en phase de pré-maturation, MTBiocare poursuit désormais son développement en phase de maturation depuis janvier 2025.

Un savoir-faire unique en ingénierie des magnétosomes

Au cœur de la technologie développée par MTBiocare se trouvent les magnétosomes bactériens, des nanoparticules produites naturellement par des bactéries de l'environnement, appelées bactéries magnétotactiques. Ces micro-organismes synthétisent de minuscules cristaux d'oxyde de fer – entre 40 et 60 nanomètres de diamètre – entourés d'une membrane protéolipidique issue de la bactérie. Formés par invagination de la membrane cellulaire, suivie d'un processus de nucléation du fer, ces magnétosomes sont ensuite organisés en chaînettes au sein de la cellule.

L'équipe maîtrise l'extraction des magnétosomes par lyse bactérienne suivie d'une séparation magnétique, un protocole actuellement optimisé à l'échelle laboratoire, en bioréacteurs de 5 litres. Cette méthode garantit la préservation de l'intégrité structurale, des propriétés magnétiques et des fonctions membranaires de ces nanoparticules.

L'un des atouts majeurs de MTBiocare réside dans sa capacité à modifier génétiquement ces magnétosomes. Leur formation étant sous contrôle génétique, l'équipe a développé des outils permettant d'ingénier leur surface de manière ciblée. Il devient ainsi possible d'y greffer différents éléments, tels que des biomarqueurs tumoraux, des molécules thérapeutiques ou encore des fonctions chimiques spécifiques. Cette capacité de personnalisation ouvre la voie à de nombreuses applications, en particulier dans le domaine biomédical.

Vers de meilleures performances en IRM

Des études comparatives montrent que les magnétosomes purifiés, en raison de leur relaxivité intrinsèque, offrent une efficacité jusqu'à 20 fois supérieure à celle des agents de contraste conventionnels à base de gadolinium, pour une quantité de métal équivalente injectée. Ces résultats soulignent tout le potentiel des magnétosomes pour améliorer la précision de l'IRM.

À la différence des agents non spécifiques, les magnétosomes peuvent être conçus pour cibler les tissus tumoraux, optimisant ainsi leur accumulation et prolongeant leur temps de résidence *in vivo*. Les premiers résultats indiquent une rétention jusqu'à cinq fois plus élevée, associée à un contraste renforcé et à une persistance du signal pouvant aller jusqu'à 24 heures.

Parmi les premiers ligands testés figure le peptide RGD, qui cible les intégrines surexprimées à la surface de nombreuses cellules tumorales ainsi que des néovaisseaux. Cette capacité de ciblage confère aux magnétosomes une large applicabilité, notamment pour le mélanome et plusieurs cancers solides tels que les cancers colorectaux, prostatiques ou mammaires. À ce stade, ces performances ont été validées par des preuves de concept solides sur modèles animaux.

De belles promesses en théranostique

Au-delà de leurs performances en imagerie, les magnétosomes ouvrent des perspectives particulièrement prometteuses en théranostique. En exploitant les propriétés de leur membrane protéolipidique pour y fixer des agents thérapeutiques, il devient possible de combiner diagnostic et traitement, tout en tirant profit de leur rétention tumorale accrue pour maximiser l'efficacité de la délivrance ciblée.

Une fois ciblés, les magnétosomes peuvent également être activés par des stimuli externes pour combiner des effets thérapeutiques : par photothermie, hyperthermie magnétique, ou radiosensibilisation. Dans ce dernier cas, ils agissent comme des amplificateurs, permettant de réduire la dose de rayons X tout en renforçant l'efficacité du traitement ce qui minimise les effets secondaires pour les patient-e-s.

Au-delà de l'oncologie, ces technologies laissent entrevoir de nombreuses autres applications. L'équipe explore leur potentiel dans d'autres types de maladies

Une innovation à impact positif pour la santé et l'environnement

Le projet MTBiocare se positionne comme une alternative prometteuse et innovante au gadolinium, en apportant des bénéfices à la fois écologiques et stratégiques.



Production des magnétosomes grâce aux cultures de bactéries magnétotactiques en bioréacteurs © CEA-BIAM



Remise du Grand Prix concours iPhD © CEA

Composés de fer, un élément naturellement présent dans l'organisme, les magnétosomes modifiés présentent un profil biologique particulièrement favorable. Après administration, ils sont progressivement dégradés puis éliminés par le foie et la rate, avant de rejoindre le pool de fer circulant. Ce comportement contraste nettement avec celui du gadolinium, dont l'usage fait débat en raison de sa rétention dans les tissus.

La production des magnétosomes repose par ailleurs sur des procédés de bioproduction, reconnus pour leur faible empreinte environnementale par rapport aux méthodes de production chimique conventionnelles. Dans le même temps, la présence croissante de gadolinium dans les eaux usées soulève des enjeux environnementaux majeurs, que cette nouvelle approche pourrait contribuer à atténuer.

Enfin, au-delà de ses atouts scientifiques et environnementaux, cette innovation répond également à un enjeu de souveraineté. Le gadolinium étant un métal rare non produit en France, le développement d'une solution alternative locale permet de réduire la dépendance aux importations et de renforcer l'autonomie nationale dans le domaine de la santé.

Du laboratoire à l'industrie

À ce stade, le principal défi pour MTBiocare réside dans l'optimisation et le passage à l'échelle du procédé de production des magnétosomes, afin d'atteindre les exigences du grade pharmaceutique et d'ouvrir la voie à une production industrielle. L'équipe s'appuie déjà sur des partenaires spécialisés pour les accompagner sur les volets réglementaires et de bioproduction, notamment sur les aspects CMC (Chemistry, Manufacturing and Control).

Soutenu par un financement à parts égales du programme Magellan du CEA et du BIAM, le projet bénéficie d'une stratégie de propriété intellectuelle rigoureuse. Les expertises biomoléculaires et génétiques sont sécurisées par le CEA, pour permettre ensuite leur future exploitation par la startup.

En parallèle du programme Magellan, l'équipe bénéficie de l'accompagnement du dispositif i-PhD, qui lui permet de renforcer ses compétences entrepreneuriales, de conduire une étude de marché et de structurer son business model. La feuille de route se concentre notamment sur le recrutement d'un futur CEO et le renforcement des effectifs en R&D, ainsi que sur une recherche active de financements et de partenaires stratégiques pour accélérer le développement du candidat médicament.

Pour en savoir plus :

MTBiocare

Sandy Payan - sandy.PAYAN@cea.fr

Sandra Prévéral - sandra.preveral@cea.fr

www.cite-des-energies.fr/mtbiocare-grand-prix-i-phd/