



université PARIS-SACLAY

ETUDE D'UNE NOUVELLE VOIE D'ADMINISTRATION PULMONAIRE D'OLIGONUCLÉOTIDES ANTISENS EN VUE D'UN TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

L'étude préclinique menée par Thérèse Deramaut et Marcel Bonay vient d'être publiée dans la revue NAR Molecular Medicine.

Organe ouvert sur le milieu extérieur, les poumons se caractérisent par une grande surface d'échange alvéolocapillaire permettant la diffusion sanguine de nombreuses molécules inhalées. Ils représentent ainsi une voie d'entrée prometteuse pour l'administration systémique de médicaments, les nanoparticules pouvant traverser l'épithélium alvéolaire de faible épaisseur pour atteindre le réseau sanguin, tout en contournant le premier passage hépatique. Les progrès de la nanotechnologie ont mis en évidence le potentiel de l'appareil respiratoire comme voie efficace d'administration d'une grande variété de thérapeutiques, notamment de petites molécules, d'acides nucléiques, de protéines et de peptides comme l'insuline par exemple.

Cette étude préclinique a évalué l'instillation intratrachéale (IT) comme voie alternative pour l'administration systémique d'oligonucléotides antisens tricyclo-ADN (tcDNA-ASO) ciblant la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). L'administration IT a été comparée

à l'injection intraveineuse (IV) chez la souris sauvage par l'analyse de la pharmacocinétique, la biodistribution, la localisation tissulaire et des effets immunologiques.

Les résultats ont montré :

- » que l'instillation IT permettait au tcDNA-ASO d'atteindre la circulation sanguine via la voie pulmonaire. Comparée à l'injection IV, l'administration IT entraînait des concentrations plasmatiques maximales plus faibles, une clairance plus lente et une détection prolongée
- » une accumulation plus importante dans le poumon mais des niveaux réduits dans le rein, le cœur et le diaphragme, indiquant un ciblage dépendant de la voie d'administration
- » une architecture pulmonaire préservée et l'absence d'inflammation significative après administration IT

En conclusion, une dose pulmonaire unique s'est révélée sûre et bien tolérée, sans effet délétère sur la structure pulmonaire ni effet immunitaire indésirable chez la souris. Ces données suggèrent l'utilisation de la voie pulmonaire comme une voie alternative non invasive envisageable pour l'administration systémique de tcDNAASO chez l'homme. L'équipe de Thérèse Deramaut et Marcel Bonay a pour projet d'explorer le potentiel thérapeutique de nouvelles voies d'administration chronique des tcDNAASO sur des modèles précliniques dans le cadre de l'Unité de recherche PHARMAColigo de l'UVSQ en collaboration avec SQY Therapeutics.

intratracheal route (IT) vs intravenous injection (IV)

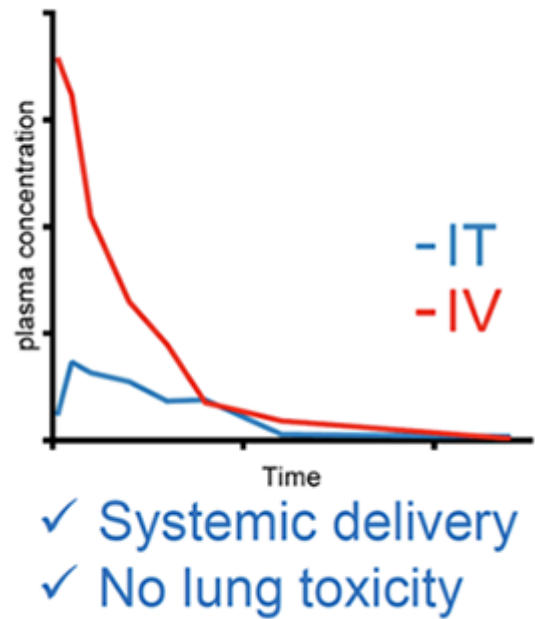


Figure : représentation schématique d'une souris traitée au tcDNA-ASO par instillation intratrachéale (IT) et par injection intraveineuse (IV).

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Référence

Jérémy Laurent, Therese B. Deramaudt, Romane Cloix, Valérie Robin, Cyriaque Beley, Luis Garcia, and Marcel Bonay. *NAR Molecular Medicine* (2026). Systemic distribution of tricyclo-DNA antisense oligonucleotide following intratracheal instillation in the mouse

Contact

Marcel Bonay marcel.bonay@uvsq.fr

Thérèse Deramaudt therese.deramaudt@uvsq.fr

> Communiqué de presse SQY Therapeutics et PHARMAColigo