

Nouvelles approches thérapeutiques pour atteindre le cerveau : Reaching the brain: new pharmaceutical approaches

Autor(en): **Delie, Florence**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden
= Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université**

Band (Jahr): **37 (2011)**

Heft 2

PDF erstellt am: **01.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-893916>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Nouvelles approches thérapeutiques pour atteindre le cerveau

Reaching the brain: new pharmaceutical approaches

Florence Delie*

Résumé

La barrière hémato-encéphalique (BHE) protège le système nerveux central de façon unique vis-à-vis des effets toxiques de nombreux xénobiotiques y compris les médicaments utilisés pour le traitement des affections neurologiques. Malgré les progrès récents des neurosciences, il n'existe aujourd'hui aucune stratégie efficace pour cibler le cerveau, en dehors de méthodes invasives qui pourraient induire des effets indésirables sévères pour les patients. Le développement de nouvelles stratégies pour surmonter la BHE est indispensable pour aborder le traitement des troubles neurologiques dont la fréquence augmente avec le vieillissement de la population. Cet article présente différentes stratégies déjà mises en œuvre en clinique et de nouvelles approches pour la vectorisation de médicaments vers le cerveau avec une attention particulière pour les vecteurs colloïdaux. Ces systèmes sont très prometteurs, car ils peuvent protéger les médicaments de la dégradation, prolongeant ainsi le temps de circulation sanguine, et assurant la promotion du transport à travers la BHE. En outre, des modèles cellulaires comme outils de screening sont rapidement décrits.

Abstract

The blood-brain-barrier (BBB) provides to the central nervous system (CNS) a unique protection against toxic effects of many xenobiotics including drugs needed for treating neurological pathologies. Despite recent advances regarding the physiology, there is nowadays no effective strategy to target the CNS compartment except by using invasive routes which potentially induce serious adverse effects in patients. The development of new strategies to overcome the BBB is mandatory to treat neurological disorders. This article presents different strategies already in use in clinics and new approaches for the delivery of drugs to the brain with a special interest to colloidal carriers. These drug delivery systems hold great promise as they can protect drugs from degradation, therefore prolonging blood-circulation time, as well as promoting transport through the BBB. Furthermore, cellular models as screening tools are also briefly described.

Bien que protégé de l'environnement extérieur, le cerveau peut être le terrain de nombreuses maladies qu'elles soient d'origines infectieuses, tumorales ou

dégénératives. Malgré de nombreuses avancées dans la connaissance en neurosciences et sur le développement des pathologies, le cerveau demeure un organe isolé et une cible quasi-inatteignable pour les principes actifs qui pourraient soulager, voire guérir les patients souffrants de ces affections. L'accès au cerveau reste pour l'industrie pharmaceutique et les pharmacologues un défi majeur.

La protection du cerveau est assurée par la présence d'une barrière extrêmement imperméable, la barrière hémato-encéphalique (BHE), localisée à l'interface entre le sang et le tissu cérébral. Cette barrière unique et sélective se compose d'une couche de cellules endothéliales polarisées étroitement liées entre elles par des jonctions serrées séparant le cerveau du système vasculaire. La qualité et les spécificités de cette couche cellulaire sont en directe relation avec l'étroite proximité d'autres cellules formant le complexe neurovasculaire, les astrocytes, les neurones et les péricytes ainsi que la lame basale sur laquelle repose les cellules endothéliales. Cet ensemble contrôle de façon dynamique l'homéostasie de la BHE. L'ensemble de ce réseau s'étend sur 600 km de longueur soit 20 m² en surface. Cette barrière régule la diffusion de substance que ce soit vers le cerveau ou à partir de celui-ci. Elle participe ainsi activement à la neuroprotection et le maintien d'un équilibre intracérébral constant. Cependant, quelques molécules de faible poids moléculaire et liposolubles peuvent diffuser passivement à travers les membranes cellulaires. L'approvisionnement du système nerveux central en nutriments et le passage des messagers biologiques se fait principalement par voie transcellulaire. Les cellules endothéliales cérébrales expriment de nombreuses protéines de transport à leur membrane afin de faciliter la pénétration de molécules essentielles telles que le glucose, la transferrine, l'insuline, les vitamines, les ions, les acides aminés et certains peptides. Par ailleurs, on trouve aussi à la surface

*Université de Genève Section des sciences pharmaceutiques, Technologie pharmaceutique, Quai Ernest-Ansermet 30, 1211 Genève 4

E-mail: florence.delie@unige.ch

Florence Delie, Docteur de l' Université Paris XI (mention Sciences Pharmaceutiques); Maître d'enseignement et de recherche, Section des sciences pharmaceutiques Université de Genève.

<http://www.unige.ch/sciences/pharm/fagal/page-perso/delie.php?id=12>

de ces cellules des pompes d'efflux, c'est-à-dire des transporteurs chargés d'excréter les produits du métabolisme cérébral, les molécules exogènes potentiellement toxiques. Ces pompes d'efflux sont aussi impliquées dans l'excrétion de certaines substances actives comme des agents anticancéreux, certains antiviraux, des analgésiques ou des antiépileptiques ; elles participent ainsi, entre autres, aux phénomènes de résistance aux traitements chimiothérapeutiques.

Par le rôle essentiel qu'il joue dans le corps et le maintien de l'homéostasie, le cerveau est l'organe le plus isolé et le mieux protégé du corps humain. Cependant, cette protection s'applique aussi aux molécules thérapeutiques destinées à guérir les affections cérébrales et aussi à soulager certains symptômes tels que la douleur. Cet article présente quelques unes des stratégies utilisées pour contourner cet obstacle au traitement de pathologies cérébrales avec une attention particulière pour les nanovecteurs colloïdaux. Cette revue succincte décrit les différentes approches développées, il ne s'agit en aucun cas d'une revue exhaustive de ce domaine.

On peut contourner la BHE en administrant les médicaments directement en intracérébral, en fin d'opération lors de l'ablation d'une tumeur par exemple. Cette méthode, très invasive, ne permet d'administrer que très localement la substance. Elle peut endommager les structures cérébrales adjacentes et faire courir le risque du développement d'une infection. Enfin, le médicament est éliminé rapidement en raison d'un drainage du fluide extracellulaire très efficace ; déterminant ainsi une durée d'action relativement brève.

Une autre voie alternative est de rompre temporairement la BHE. Différentes méthodes peuvent être appliquées, comme l'utilisation de solutions hyperosmotiques, de molécules vasoactives, ou encore les méthodes physiques par l'application d'ultrasons ou de champs électromagnétiques. Ces procédés peu spécifiques peuvent avoir de nombreux effets secondaires, en particulier, permettre l'accès au cerveau de molécules ou de pathogènes indésirables, des modifications de la pression intracrânienne et un stress important.

Le passage des molécules actives du sang vers le cerveau est corrélé à leurs propriétés physico-chimiques comme une lipophilie élevée, un faible poids moléculaire ou une similitude structurale avec un récepteur ou un transporteur nécessaire au passage de la BHE. Il est donc possible de favoriser la pénétration des médicaments dans le cerveau en modifiant leur structure chimique pour les rendre plus appropriés

au passage transendothélial sans pour autant supprimer leur activité pharmacologique. Ces changements structuraux ne sont pas possibles pour toutes les molécules et s'accompagnent souvent de diminution de l'activité et/ou de l'augmentation de la toxicité. C'est ce qui se fait avec la dopamine, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, qui ne franchit pas la barrière et pour laquelle on utilise son analogue, la L-DOPA.

L'amélioration de la pénétration des médicaments dans le compartiment cérébral peut aussi être obtenue en intervenant sur la formulation des molécules. Dans ce cas, l'approche vise à changer la façon dont la molécule est présentée aux cellules endothéliales pour en favoriser la pénétration. On utilise volontiers l'image du cheval de Troie. Cependant, les formulations galéniques conventionnelles ayant échoué, des formes plus modernes ont été proposées, en particulier, les vecteurs colloïdaux.

Les nanovecteurs colloïdaux sont des structures de différentes natures chimiques dont la taille est inférieure à 500 nm ayant la capacité d'encapsuler ou d'adsorber une quantité significative de principe actif avec la propriété de pouvoir modifier la biodisponibilité des substances qui leur sont associées. Ces vecteurs présentent de nombreux avantages parmi lesquels l'amélioration de la stabilité de la molécule au contact des milieux biologiques, la possibilité de formuler des suspensions pour les produits de faible solubilité en milieu biologique, l'amélioration de la biodisponibilité, un meilleur franchissement des barrières physiologiques, la restriction de la distribution de la substance à certains organes (donc moins d'effet secondaire), le retard de l'élimination ou du métabolisme, la prolongation de la durée d'action grâce au contrôle de la libération et un effet réservoir. Différents types de vecteurs ont été développés. Ils se distinguent par la nature de leurs constituants principaux (voir la figure). La nature des composants et les différentes méthodes de préparation de ces vecteurs permettent de s'adapter à la nature physico-chimique des principes actifs et permettent aussi de faire varier les propriétés de surface des nanovecteurs eux-mêmes : taille, charge électrique, morphologie qui vont influencer leur devenir après administration.

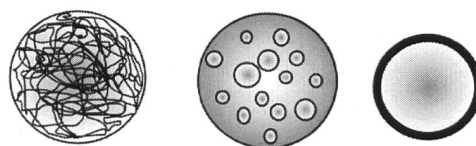
Pour atteindre l'organe ciblé, les vecteurs colloïdaux doivent être stables dans le sang et au contact des milieux biologiques, éviter les voies d'élimination en particulier le foie, les reins, le système réticulo-endothélial (SRE), responsable de l'élimination. *In vivo*, la présence de particules va stimuler les défenses immunitaires et provoquer leur élimination rapide par

le SRE ce qui explique le tropisme des nanovecteurs vers les organes riches en macrophages comme le foie, la rate ou les poumons. Les propriétés physico-chimiques des particules (taille, charge électrique et propriétés de surface) dictent leur interaction avec les cellules et les tissus biologiques. La modification chimique comme l'hydrophilisation de la surface permet d'éviter partiellement l'élimination par le SRE et ainsi prolonge le temps de circulation, favorisant ainsi l'interaction avec la cible. Ceci est décrit comme le ciblage passif car il est basé sur la seule contribution des propriétés physico-chimiques des vecteurs. Le ciblage peut être rendu spécifique par le greffage à la surface d'éléments de reconnaissance ayant une affinité particulière avec un composant de la cellule ou de l'organe cible que l'on cherche à atteindre. On parle alors de ciblage actif. La reconnaissance ligand-récepteur permet d'augmenter la concentration en substance active dans la proximité des cellules ciblées et dans certains cas, permet aussi leur internalisation cellulaire. Le plus souvent, les ligands sont des anticorps (Ac), des fragments d'Ac, des peptides ou des protéines ayant une affinité particulière pour un récepteur ou une protéine exprimés ou surexprimés par la cellule ou l'organe ciblé. Dans le cas du ciblage des cellules endothéliales de la BHE plusieurs stratégies ont été testées. En particulier, avec des anticorps reconnaissant la transferrine abondamment exprimée sur les cellules endothéliales, peptide RGD reconnaissant les intégrines leucocytaires, la glucosamine, des analogues des opiacées ou encore le peptide Tat du VIH.

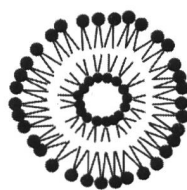
Les liposomes ont été parmi les premiers vecteurs médicamenteux utilisés. Ce sont des vésicules sphériques composées de bicouches phospholipidiques. Par leur structure, ils peuvent encapsuler des molécules hydrophobes ou hydrophiles. Ils présentent une faible stabilité en milieu biologique qui peut être améliorée par la présence de polymères hydrophiles. Certains sont déjà sur le marché, bien que dans des domaines différents des neurosciences (Doxyl®, Caelyx®, Ambisome®, Visudyne®). L'efficacité des liposomes pour le passage de la BHE a été étudiée par plusieurs équipes principalement pour l'amélioration des traitements anticancéreux. Pour augmenter encore la spécificité et le passage transmembranaire, des éléments de reconnaissance ont été greffés à ces liposomes, en particulier des anticorps contre le récepteur à la transferrine. Le peptide Tat, peptide de pénétration du virus du VIH a aussi été investigué avec succès dans ce but. Une étude intéressante a été menée en ciblant non pas les cellules de la BHE mais les leucocytes qui sont capable de traverser l'endothélium cérébral intact. Pour ce faire, un petit peptide permettant de reconnaître des molécules ex-

primées par les leucocytes a été associé aux liposomes et a permis d'augmenter la concentration intracérébrale par six par rapport à la substance libre et par trois par rapport aux liposomes non fonctionnalisés.

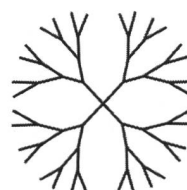
Les nanoparticules polymériques présentent l'avantage d'être plus stables et de nombreux polymères sont disponibles pour leur préparation offrant un large choix adapté aux différents types de molécules à encapsuler. On distingue les nanocapsules qui sont faites d'un film polymérique entourant une cavité liquide le plus souvent de nature lipidique (huile) et les nanosphères constituées d'une matrice de polymère solide. Le principe actif peut être présent dans la matrice ou le liquide composant les nanoparticules ou être adsorbé physiquement à leur surface. Ces particules peuvent être fabriquées à partir de polymères naturels (chitosan, gélatine, albumine...) ou synthétiques (acides polylactique et co-glycolique, polycyanoacrylates...). De nombreuses études ont été consacrées à l'évaluation de ces systèmes pour l'administration intracérébrale. Une grande partie de ces travaux a été conduite par une équipe de Francfort et a montré l'efficacité de particules préparées à partir d'un dérivé de cyanoacrylate dont l'augmentation de perméabilité serait en relation avec le tensioactif utilisé pour leur préparation, le polysorbate 80. Ces particules, ayant démontré leur efficacité avec différents principes actifs tels que des analgésiques (lopéramide, dalargine) ou la rivastigmine (pour le traitement de la maladie d'Alzheimer), ont la particularité de se lier au contact du sang avec un constituant les lipoprotéines, l'apolipoprotéine-E, qui favoriserait leur pénétration intracérébrale par



Nanoparticules: nanosphères et nanocapsules



Liposomes



Dendrimères



Micelles polymériques

Représentation schématique des différents types de nanovecteurs proposés pour l'administration à visée cérébrale

l'intermédiaire des récepteurs aux LDL (low density lipoprotein). Ces travaux ont été controversés et une étude a montré que l'effet observé était corrélé à une certaine toxicité sur la barrière endothéliale ! Des particules de chitosan fonctionnalisées avec des anticorps anti-amyloïde ont pu atteindre le compartiment cérébral et plus spécifiquement les plaques amyloïdes que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer et l'angiopathie amyloïde cérébrale. D'autres cible pour entrer dans le cerveau ont été testées. Par exemple, des peptides ayant une analogie structurale avec les opiacés montrant une meilleure activité lorsqu'un analgésique est associé aux particules par rapport à la substance libre.

Parmi les autres vecteurs colloïdaux, les particules lipidiques solides se composent de lipides et cires solides à température physiologique. Des résultats encourageants ont été obtenus par différentes équipes. En particulier, des particules préparées à partir de Solutol permettent d'allonger les temps de circulation et d'inhiber des pompes d'efflux. Ces mêmes particules lorsqu'elles sont conjuguées avec des Ac reconnaissant le récepteur à la transferrine permettent d'atteindre des concentrations en substance deux fois supérieures à celles obtenues avec les particules non fonctionnalisées. Ces particules ont aussi été étudiées pour l'administration d'anticancéreux et se sont révélées efficaces même après administration par voie orale.

Les micelles polymériques se composent de polymères amphiphiles. En milieu aqueux, à des concentrations supérieures à la concentration micellaire critique, les molécules amphiphiles s'orientent spontanément avec la partie hydrophile vers l'extérieur définissant une poche hydrophobe interne où les principes actifs peuvent se solubiliser. Les micelles sont thermodynamiquement stables et conservent leur structure au contact des milieux biologiques. Ces vecteurs ont été récemment étudiés comme transporteurs d'antibiotiques au niveau intracérébral. L'utilité de ces vecteurs a été mise en évidence grâce à un marqueur, la peroxydase du raifort, dont la trace a été retrouvée au niveau cérébral après administration chez le rat. Ces vecteurs peuvent aussi être modifiés par association et liaison avec le motif Tat du VIH. Une étude utilisant la fluorescéine comme agent marqueur a montré que de la fluorescence était observée uniquement après administration sous forme vectorisée et non sous forme libre.

Les dendrimères sont aussi des constructions intéressantes pour l'administration de médicaments. Ce sont des structures macromoléculaires dont les monomères s'associent selon un processus arborescent

pouvant présenter plusieurs fonctionnalités. Ces nanovecteurs ont été utilisés pour transporter des acides nucléiques au niveau intracérébral et l'expression de l'ADN a été deux fois plus importante que lorsque l'ADN était administré sous forme de simple complexe. De même, des dendrimères fonctionnalisés avec de la glucosamine et chargés en méthotrexate ont démontré une plus forte concentration en principe actif mais aussi une plus forte affinité pour les cellules cancéreuses implantées chez l'animal avec une concentration tumorale trois à cinq fois supérieure que dans les cellules non tumorales.

Donc, différentes stratégies ont été développées pour contourner l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique. Les vecteurs colloïdaux représentent une piste intéressante avec de grandes promesses. Cependant, le vecteur idéal n'a pas encore été mis au point alors que de nombreuses approches ont été proposées par les chercheurs. La modélisation de la BHE comme outil de screening pour les vecteurs colloïdaux est une étape essentielle pour pouvoir tester rapidement un grand nombre de vecteurs et identifier le plus pertinent. Les modèles *in silico*, basés par exemple sur des coefficients de partage ou le potentiel de liaison hydrogène sont peu applicables aux vecteurs. Les modèles *in vivo*, bien que permettant d'attester l'efficacité des systèmes étudiés, sont très consommateurs en animaux, requièrent des manipulations délicates et demandent aussi beaucoup de temps avant de pouvoir affirmer l'intérêt d'un système par rapport à un autre. De ce fait, l'utilisation de modèles *in vitro* sur culture cellulaire apparaît comme une alternative séduisante. Ces méthodes consomment moins de préparation pour un test et se programment sur de courtes périodes de temps. Les substances peuvent être analysées dans des milieux moins complexes et à des concentrations plus favorables pour des méthodes développées en laboratoire. Par ailleurs, ces modèles permettent aussi de mieux appréhender les mécanismes par lesquels les systèmes favorisent le passage des molécules à travers la membrane biologique. Evidemment, aucun modèle ne peut mimer la barrière physiologique, certainement en raison de sa complexité résultant des relations privilégiées de plusieurs types cellulaires. Cependant, quelques modèles s'avèrent dignes d'intérêt et sont régulièrement utilisés pour comparer différentes molécules.

Idéalement, un modèle cellulaire pour la BHE doit présenter des jonctions serrées efficaces mais il doit aussi exprimer les récepteurs, les transporteurs, le potentiel enzymatique des cellules endothéliales cérébrales ainsi que les pompes d'efflux. Différents types de culture ont été mis au point pour permettre

d'étudier la physiologie ou la pathologie de la BHE mais aussi pour pouvoir anticiper le passage d'une substance ou d'une série de molécules à travers les cellules endothéliales.

Les premiers essais ont été réalisés avec des capillaires isolés à partir de cerveaux humains ou animaux. Cette approche est très similaire à la situation *in vivo* car les capillaires restent métaboliquement actifs. Si ce modèle présente des avantages pour l'étude de la physiologie de la BHE il reste peu performant pour le screening de molécules ou de formulations.

L'isolement et la culture de cellules à partir de capillaires endothéliaux permet d'obtenir des cellules proches de cellules *in vivo*. Cependant, après culture, les cellules perdent leur spécificité, ce qui a permis de mettre en évidence le rôle primordial de l'interaction des autres types cellulaires (astrocytes, neurones, pericytes) dans le développement d'une BHE fonctionnelle. Pour recréer cet environnement, des co-cultures en présence d'astrocytes ont été mises au point. D'autres ont proposé de cultiver les cellules endothéliales en présence de milieu de culture conditionné par des astrocytes. Utilisant les propriétés d'immortalisation conférée aux cellules cancéreuses, un modèle basé sur des cellules extraites de gliome a aussi été proposé. Ce modèle suscite des controverses dans la mesure où il a été décrit comme étant plus sélectif que les cellules normales par certains et au contraire moins sélectif par d'autres. L'adjonction de certains adjuvants dans le milieu de culture permet de développer des propriétés voisines de celle de la BHE. Par ailleurs, ces techniques restent très délicates avec la nécessité de séparer les éléments vasculaires des éléments neuronaux puis l'isolement des cellules sans les endommager. De ce fait, des variations inter- et intra-préparation peuvent être observées et il est difficile d'établir des standards.

Des cellules immortalisées obtenues à partir de cellules primaires humaines ou animales ont aussi été développées après transformation, transfection et transduction. Ces lignées cellulaires sont stables et expriment bon nombre des transporteurs et marqueurs spécifiques des cellules endothéliales cérébrales. Par contre, les jonctions intercellulaires ne sont pas aussi serrées que dans le modèle physiologique.

Enfin, des modèles plus sophistiqués en trois dimensions existent. Ils offrent l'avantage d'être dynamiques en recréant la structure 3D d'un vaisseau au sein duquel la solution à étudier circule. Ces modélisations très innovantes et proches de la physiologie

présentent néanmoins le désavantage majeur d'être très délicates à mettre au point et à transférer d'un laboratoire à l'autre.

Jusqu'à présent, les modèles cellulaires ont surtout été utilisés pour étudier les conditions physiologiques et le passage de molécules en solution. Peu d'études mentionnent leur emploi pour comparer ou étudier le passage de nanovecteurs. Ces modèles sont pourtant d'un grand support non seulement pour attester l'intérêt d'un vecteur mais aussi pour en démontrer le mécanisme d'action et la spécificité d'interaction lorsque l'on pense aux vecteurs ciblés. Ces outils permettent aussi de pouvoir anticiper la toxicité de certaines molécules sur la barrière endothéliale.

En conclusion, le traitement des maladies cérébrales est grandement limité par la distribution défavorable des principes actifs dans cet organe en raison principalement de la présence de la BHE, élément de protection du cerveau lui-même. Si les connaissances récemment acquises sur l'anatomie et le fonctionnement de la BHE permettent de mieux comprendre comment la physiopathologie de certaines maladies touchant cet organe s'opère, il n'en est pas de même dans la mise au point d'approches permettant de contourner cet obstacle.

Le challenge reste d'obtenir *in situ* une concentration en principe suffisamment active pour engendrer une activité pharmacologique. Les progrès de la vectorologie moderne apportent des éléments séduisants. Dans les modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, les vecteurs colloïdaux ont montré leur efficacité. Ces nouvelles approches apparaissent comme très prometteuses pour le développement d'une alternative aux méthodes actuelles qui restent très invasives pour les patients. La mise au point d'une méthode permettant de franchir cette barrière nécessitera la collaboration d'experts provenant de plusieurs disciplines.

Enfin, l'aboutissement de la mise au point de méthodes validées pour le traitement pourront par la suite être adoptées pour l'imagerie médicale ouvrant ainsi les portes à de nouvelles avancées dans le domaine du diagnostic et la compréhension des atteintes cérébrales. ■

Voir p. 18 pour une bibliographie.

Pour en savoir plus

Craparo E. F., Bondi M. L., Pitarresi G., Cavallaro G., Nanoparticulate systems for drug delivery and targeting to the central nervous system. *CNS Neurosci Ther*, 16: 1–8, 2010.

de Boer A. G., Gaillard P. J., Drug targeting to the brain. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 47: 323–355, 2007

Garcel A., Martel S., Carrupt P-A., Doelker E., Delie F. In vitro blood brain barrier models as a screening tool for drug delivery colloidal systems. *Int. J. Biomedical Nanoscience and Nanotechnology*, 1 (2/3/4): 133–163, 2010.

Pasha S., Gupta K., Various drug delivery approaches to the central nervous system. *Expert Opin Drug Deliv*, 7 (1): 113–35, 2010

Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P. O., [Part I: Biology of the blood-brain barrier.]. *Rev Neurol.(Paris)*, 165 (11): 863–874, 2009.

Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P. O., [Part II: Implication of the blood-brain barrier in neurological diseases.]. *Rev Neurol.(Paris)*, 165 (12): 1010–1022, 2009.

Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P. O., The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1788 (4): 842–857, 2009.

Vereinigung der
Schweizerischen Hochschuldozierenden



Association Suisse
des Enseignant-e-s d'Université

Invitation	Einladung
à l'Assemblée générale ordinaire	zur ordentlichen Mitgliederversammlung
lundi 21 novembre 2011 à Fribourg	Montag, den 21. November 2011 in Freiburg

15:00–16:00

Grand Auditoire de chimie, Université de Fribourg, site de Pérolles

Événements publics	Öffentliche Veranstaltungen
---------------------------	------------------------------------

16:15–18.00

Grand Auditoire de chimie, Université de Fribourg, site de Pérolles

Conférences, dont le Prof. Carl Djerassi, inventeur de la pilule contraceptive et écrivain	Vorträge, u.a. von Prof. Carl Djerassi, Erfinder der «Antibabypille» und Schriftsteller
--------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

« What can the theatre do for science and vice versa? »

18:00

Apéritif

20:00

Theateraufführung / Représentation de théâtre (in English)

Aula Magna de l'université de Fribourg, site de Miséricorde,

« Oxygen »

de /von Carl Djerassi et Roald Hoffmann

For free tickets, VSH-AEU members should register with
the General Secretary by Friday, 11 November 2011.