

Christophe Vieu (cvieu@laas.fr)

Nanomédecine, état de l'art et perspectives

Nanobiotechnologies ou Nanomédecine ?

Echantillon humain ou pas ?

PLAN DE L'EXPOSE

- Le panorama de la « Nano-médecine »
- Le Diagnostic médical
- Les thérapies « nano » (vectorisation de médicaments)
- La Médecine régénérative
- Conclusions
- DISCUSSION

• Le panorama de la « Nano-médecine »

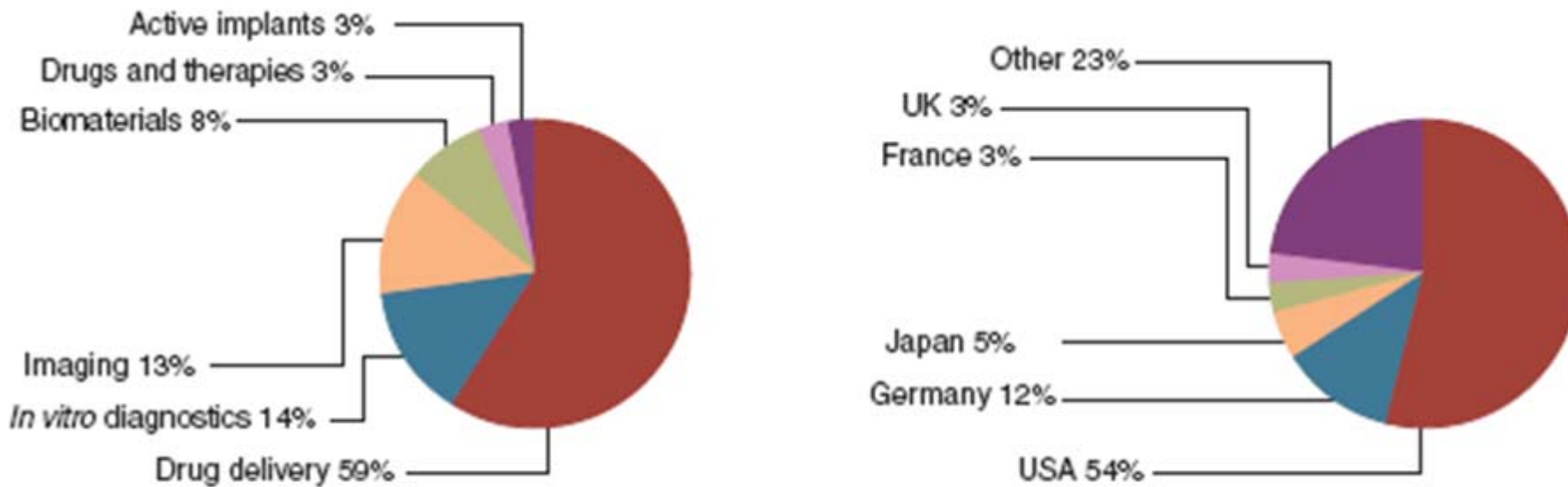


Figure 3 Sectorial and country breakdown of nanomedicine patent filings worldwide. Source: EPODOC database, 1993–2003, European Patent Office, Rijswijk, The Netherlands.

Nanodiagnostics timeline

2005

Quantum dots for molecular diagnostics and imaging

Point of care analytical device

Integrative lab-on-chip for in vitro diagnostics (incl. sample preparation)

2010

Multifunctional nanoparticles for drug release and imaging

Clinical cameras for whole-body images

Biomimetic sensors

Encapsulating contrast agents

Transfection nanodevice for therapeutic use

2015

Implantable device for continuous measurement of blood markers

Multimodal cameras for medical imaging

2020

Regenerative Medicine timeline

2005

In vitro engineered skin, cartilage

In vitro engineered bone

Cell therapy for myocardial regeneration

2010

Cartilage self-regenerating treatment for osteoarthritis

In vitro engineered organ patches

Intelligent biomaterials for in situ regeneration of bone

2015

Anti-cancer vaccines

Langerhans' islet regenerating therapy for diabetes

Intelligent biomaterials for in situ myocardial regeneration

Disease modifying treatment for Alzheimer's, Parkinson's disease

Nerve regeneration for spinal and limb repair

2020

Targeted drug delivery timeline

2005

Biomimetic polymers

Carbon nanotubes

Polymeric nanocapsules for drug delivery

On-command delivery systems

Self-regulating delivery systems interacting with the body

2010

Bio-engineered viruses and bacteria

Therapeutic magnetic and paramagnetic nanoparticles

Therapeutic dendrimers

Delivery systems of therapeutic peptides and proteins (biopharmaceutics)

2015

Nanoparticles for implantable devices and tissue engineering

Cell and gene targeting systems

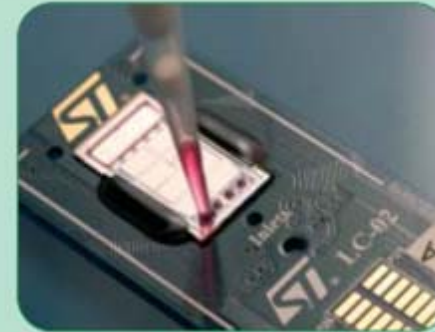
Combined therapy and medical imaging systems

Multi-reservoir drug delivery microchips

2020

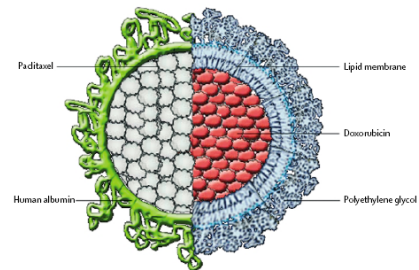
European Technology Platform on NanoMedicine

Nanotechnology for Health

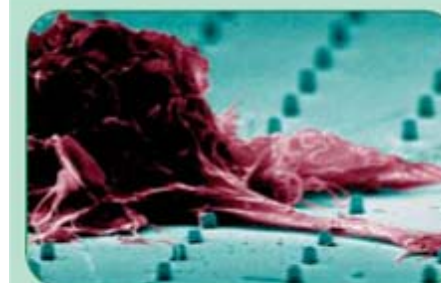


Filling channels with a mix for PCR analysis
© P. Stoppa, CEA

Lab on chip



Nanovecteurs

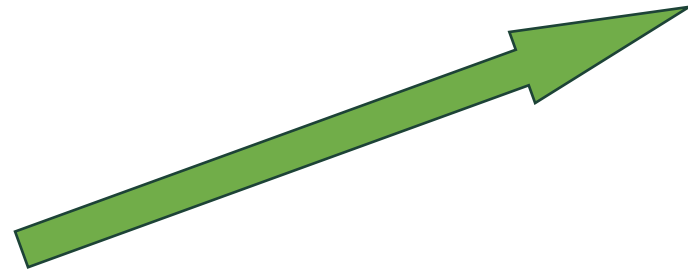


Fibroblast cell on nanostructured substrate
© Fraunhofer IBMT, St. Ingbert

Tissue engineering
Biomatériaux
Cellules souches

Le panorama de la « Nano-médecine »

In - Vitro



In - Vivo ?

Toxicité ?

PLAN DE L'EXPOSE

•Le Diagnostic médical

Biopuces et Laboratoires sur Puces

Technologies in-vitro pour le Diagnostic médical et le criblage pharmacologique

Biopatterning : Fixation de biomolécules sur une surface sans dénaturation, à très haute résolution spatiale

Détection biologique « Ultra-sensible » : Détection intégrée sur puce des interactions spécifiques entre biomolécules

Un défi typique en Oncologie :

Trier une cellule unique dans une biopsie

Analyser quantitativement l'expression d'une famille de protéines

Avec une sensibilité sub-femtogramme

Biodétection Ultra-sensible à base de nano-dispositifs

Idée de base : La zone active du détecteur est miniaturisée à l'échelle des biomolécules à détecter

- Détection Electrique : Miniaturisation des Transistors
- Détection mécanique : Miniaturisation des QCMicrobalances
- Détection Optique : Nouveaux concept en Nanophotonique

Bas coût, sans marquage

La détection à très haute sensibilité : jusqu'où peut-on aller ?

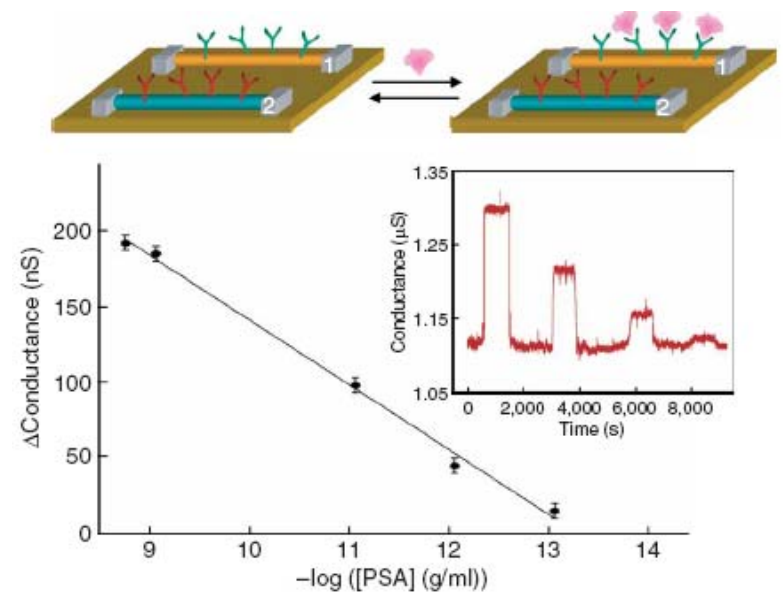
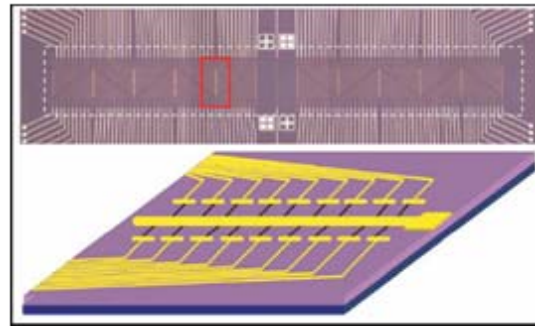
C.M. Lieber et al

Nature Biotech 2005

Nanofils

PSA détection dans du Sérum

0.9 pg/mL (femtoMolar concentration)



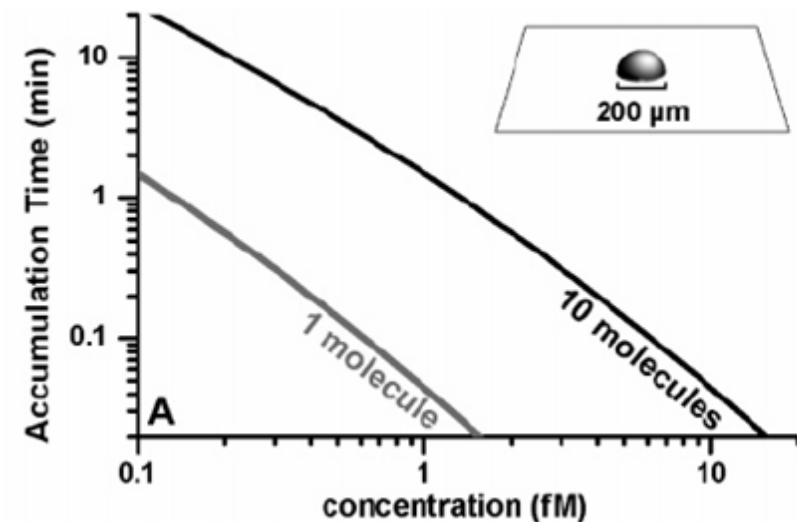
P.E. Sheehan et al

NanoLetters 2005

Trouver une sardine dans l'océan ?

Limite due à la diffusion dans l'analyte

fM Limite !



Opportunités et défis pour la nano-médecine

- Diagnostic prédictif

- Diagnostic précoce

- Théranostic

Démocratisation des biopuces

Analyse fine individuelle au niveau des gènes

- Près du patient

Avec

Quels biomarqueurs ?

Le LAAS dans tout cela ?

- Biopuces, Lab on chip
- Instruments de prélèvements (MEMS)
- Instruments chirurgicaux



Se coupler avec le milieu hospitalier

Ex → In-vivo

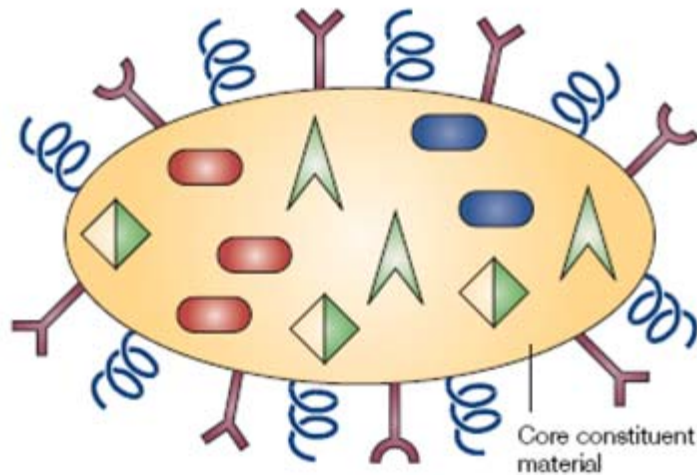
Implantable : suivi en temps réel, suivi de thérapies







PLAN DE L'EXPOSE

- Les thérapies « nano » (vectorisation de médicaments)

The « Magic Bullet » - Paul Ehrlich (1904)

La thérapie ciblée parfaite : Find, Fight and Follow



Therapeutic or imaging payload	Biological surface modifier
 Drug A	 PEG
 Drug B	 Targeting moieties
 Contrast enhancer	
 Permeation enhancer	

Le Nano-vecteur contient:

-Médicament

-Agent de contraste
(imagerie, IRM)

-Matériau activable ex-situ
(thérapie, Hyperthermie)

Nanoparticules inorganiques

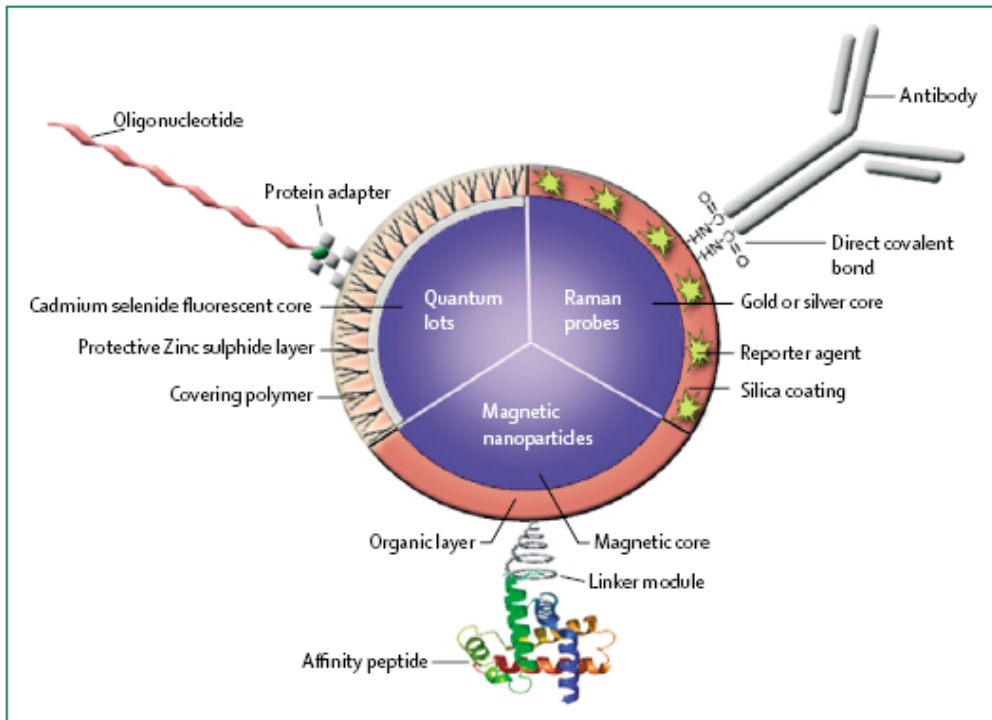


Figure 1: Basic structure of inorganic nanoparticles

Nanovecteurs organiques

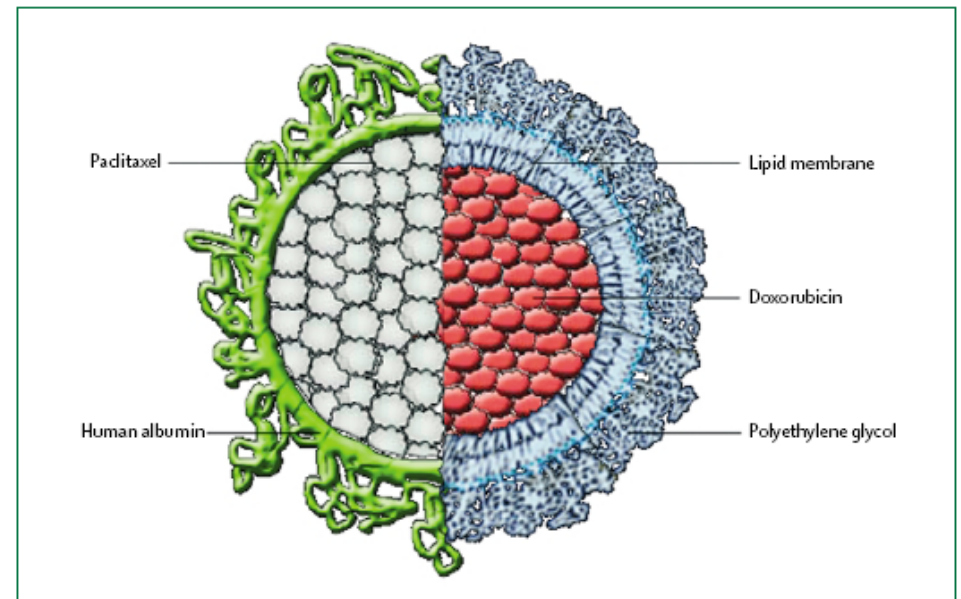
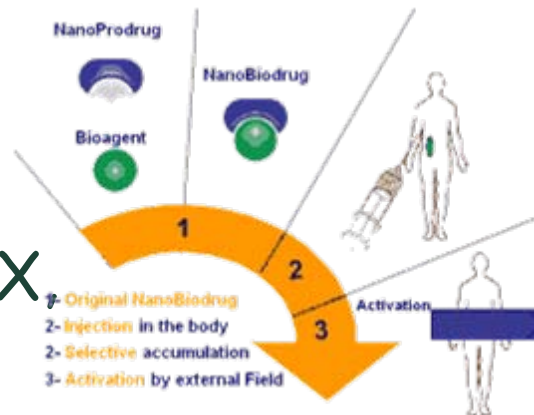


Figure 2: Basic structure of organic nanoparticles

Société Française
Nanobiotix

Activables IRM, RX
IR...



Plus de 1000 formulations à l'étude !

Boîtes quantiques pour le diagnostic in-vitro

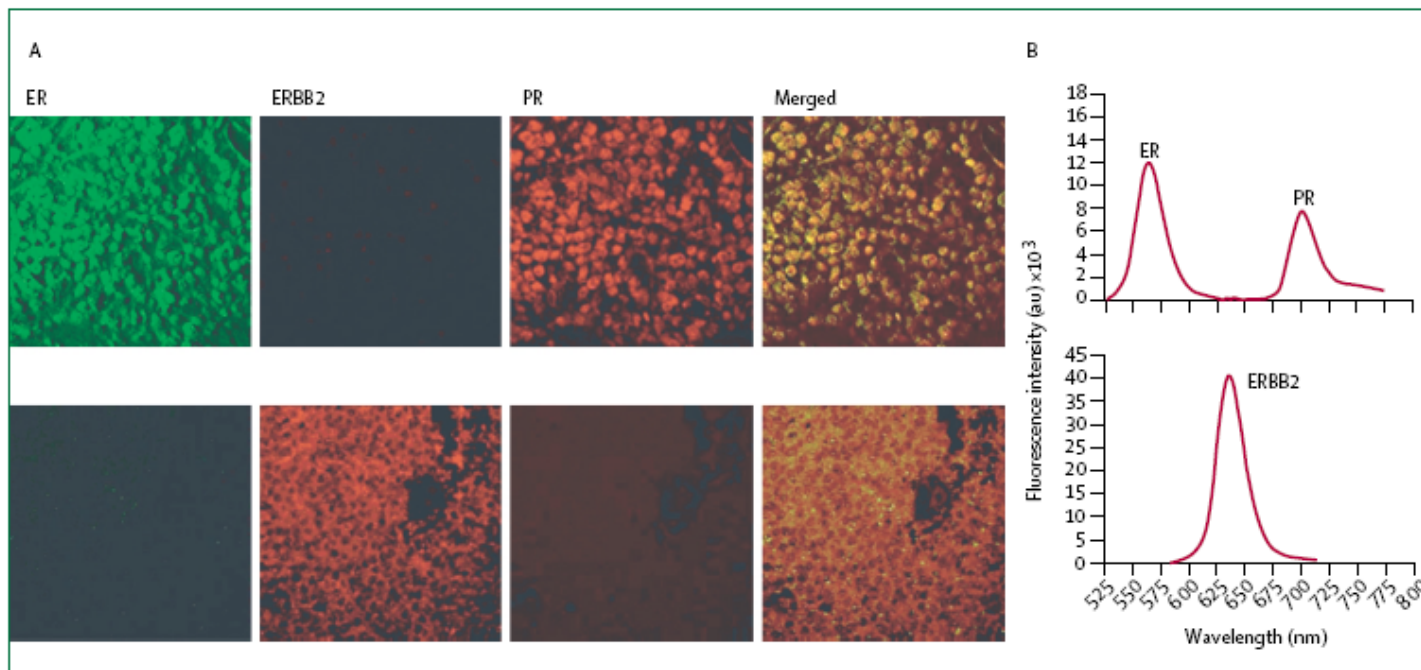


Figure 4: Use of quantum dots to detect protein expression in tumour expressing oestrogen receptor and progesterone receptor (top) or ERBB2 (bottom) (A) Paraffin-embedded human breast tumours stained with human antibodies against oestrogen receptor (ER), ERBB2, and progesterone receptor (PR) conjugated with quantum dots (565 nm, 655 nm, and 605 nm, respectively). (B) Fluorescent intensity from quantum dots shows level of labelled biomarker expression in each tumour. au=arbitrary units.

Boîtes quantiques pour l'imagerie in-vivo

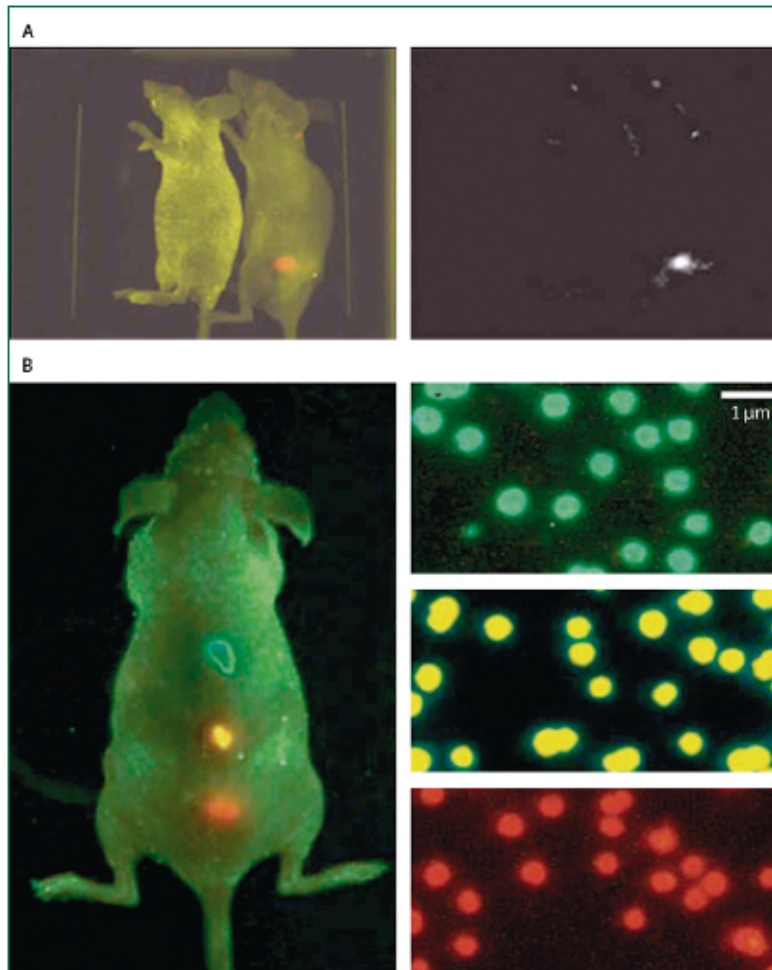
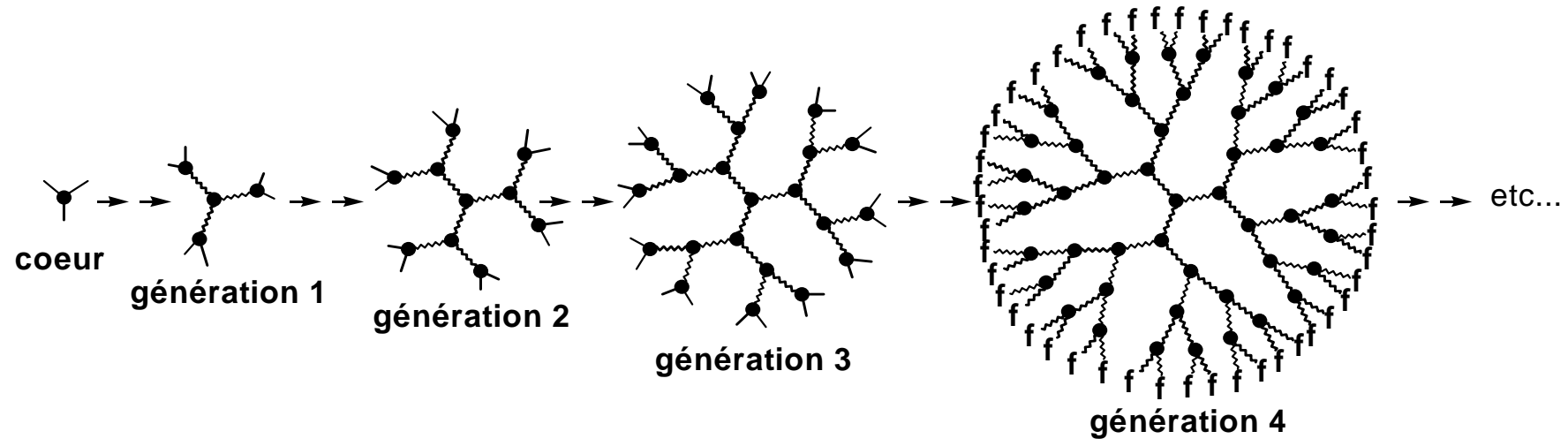


Figure 7: Quantum dots for tumour imaging in mice (A) Orange-red fluorescence signals show prostate tumour in live mouse on superimposed image (left) and unimbed quantum-dot image (right). (B) About 1–2 million beads in green, yellow, or red light (right) were injected subcutaneously at three adjacent locations in mouse and visualised with tungsten or mercury-lamp excitation (left). Reproduced with permission from ref 7.

Multi-couleurs
Pas d'extinction

Des Nano-objets pour transférer des gènes

Les dendrimères



Des cavités + des radicaux fonctionnels en surface

(greffage d'ADN, de protéines possible)

Transfection génique : HIV, Prion

Pénétration du matériel génétique dans la cellule hôte par phagocytose

Des Nano-objets pour transférer des gènes

Les Nanotubes de Carbone

Nature Methods 2, 449 - 454 (2005)

Published online: 20 May 2005; | doi:10.1038/nmeth761

Highly efficient molecular delivery into mammalian cells using carbon nanotube spearing

Here we report a highly efficient molecular delivery technique, named nanotube spearing, based on the penetration of nickel-embedded nanotubes into cell membranes by magnetic field driving. DNA plasmids containing the enhanced green fluorescent protein (EGFP) sequence were immobilized onto the nanotubes, and subsequently speared into targeted cells. We have achieved an unprecedented high transduction efficiency in Bal17 B-lymphoma, *ex vivo* B cells and primary neurons with high viability after transduction. This technique may provide a powerful tool for highly efficient gene transfer into a variety of cells, especially the hard-to-transfect cells.

Opportunités et défis pour la nano-médecine

- La Biodistribution
- Les barrières biologiques
- Trouver de bons marqueurs biologiques
- Les voies d'administration
- Toxicité sur le long terme ?
- Efficacité chez l'homme ?

Le LAAS dans tout cela ?

- Un nanovecteur téléguidé ?
- Liens avec la nanorobotique

PLAN DE L'EXPOSE

- La médecine régénérative, thérapie cellulaire

Des biomatériaux pour les implants

- Os, Cartilage

L'ingénierie Tissulaire

- Utiliser les potentialités des cellules souches afin de reconstituer des tissus ou des organes

Le LAAS dans tout cela ?

- Surfaces modèles pour étudier
- Adhésion cellulaire
- La différenciation ...
- Des systèmes à tissus ?



Recréer l'environnement 3D des cellules

Vers les Neurosciences

Les Maladies ciblées

-Cancer

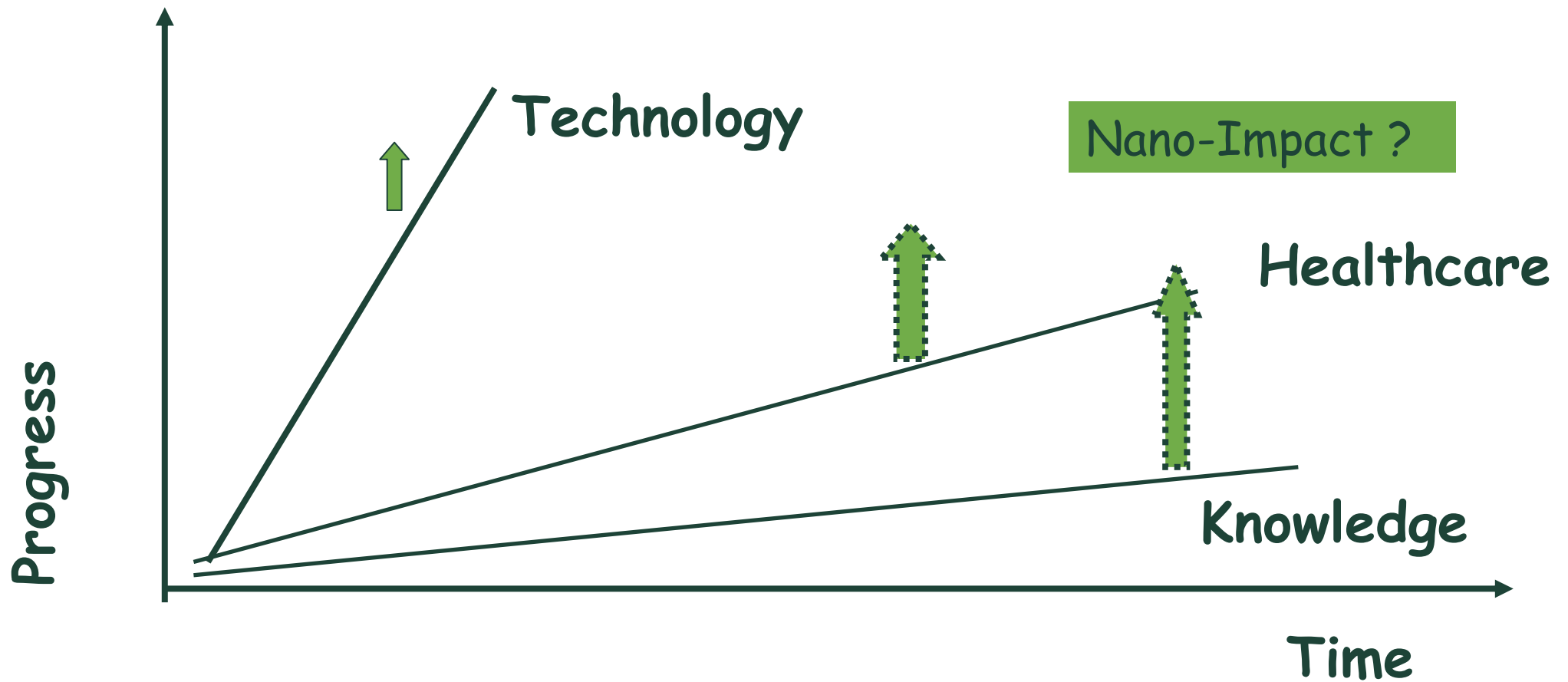
-Maladies cardio-vasculaires

-Diabète

-Maladies neuro-dégénératives

- Maladies infectieuses

Impact de la nanomédecine



Comment faire de la Nanomédecine sans médecins, sans patients ?

-ITAV

-Canceropole Languedoc

-InNaBioSanté Foundation

-Plateforme Européenne de nanomédecine

-Plateforme Française

-Un journal : Nanomedicine ...

Messages

- Beaucoup de Recherches

Fondamentale
Translationnelle

- Construire l'Interdisciplinarité

Adaptation de nos structures de recherche et de soin ?
Adaptation de notre système d'enseignement ?

- Ethique et Société

Médecine ou « trans-humanisme » ?
soigner ou « augmenter » ?