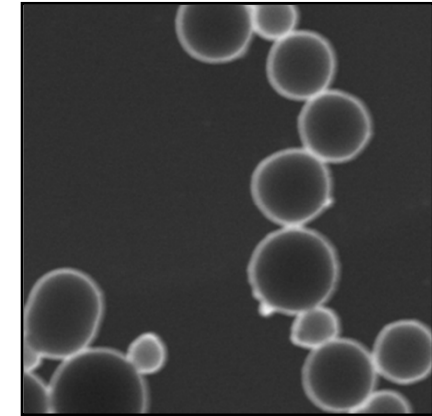
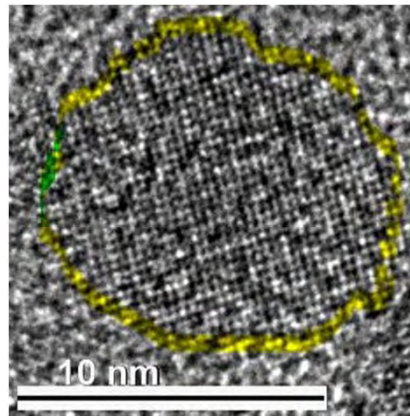
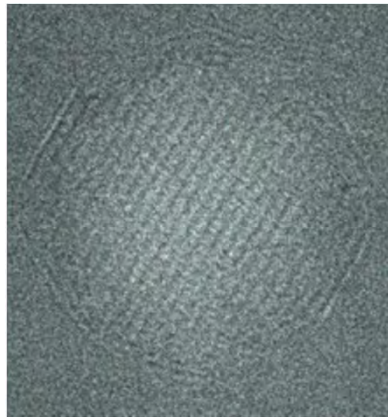
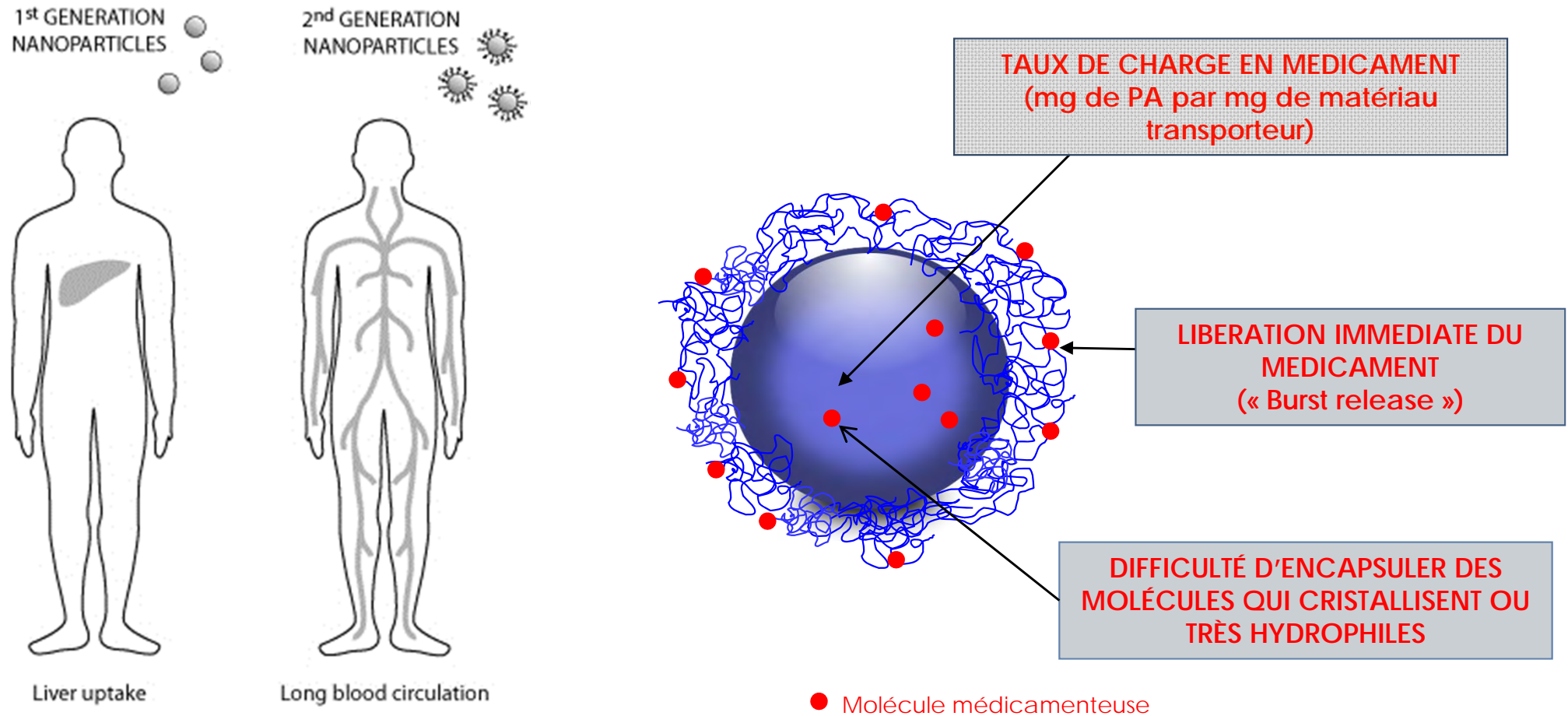


Flagship NANOMED

« Nanomédicaments pour le traitement des maladie graves »



DE GRANDS PROGRES ONT ÉTÉ FAITS POUR LE DEVELOPPEMENT DE NANOTECHNOLOGIES POUR LE MEDICAMENT...MAIS D'IMPORTANTES VERROUS TECHNOLOGIQUES DEMEURENT

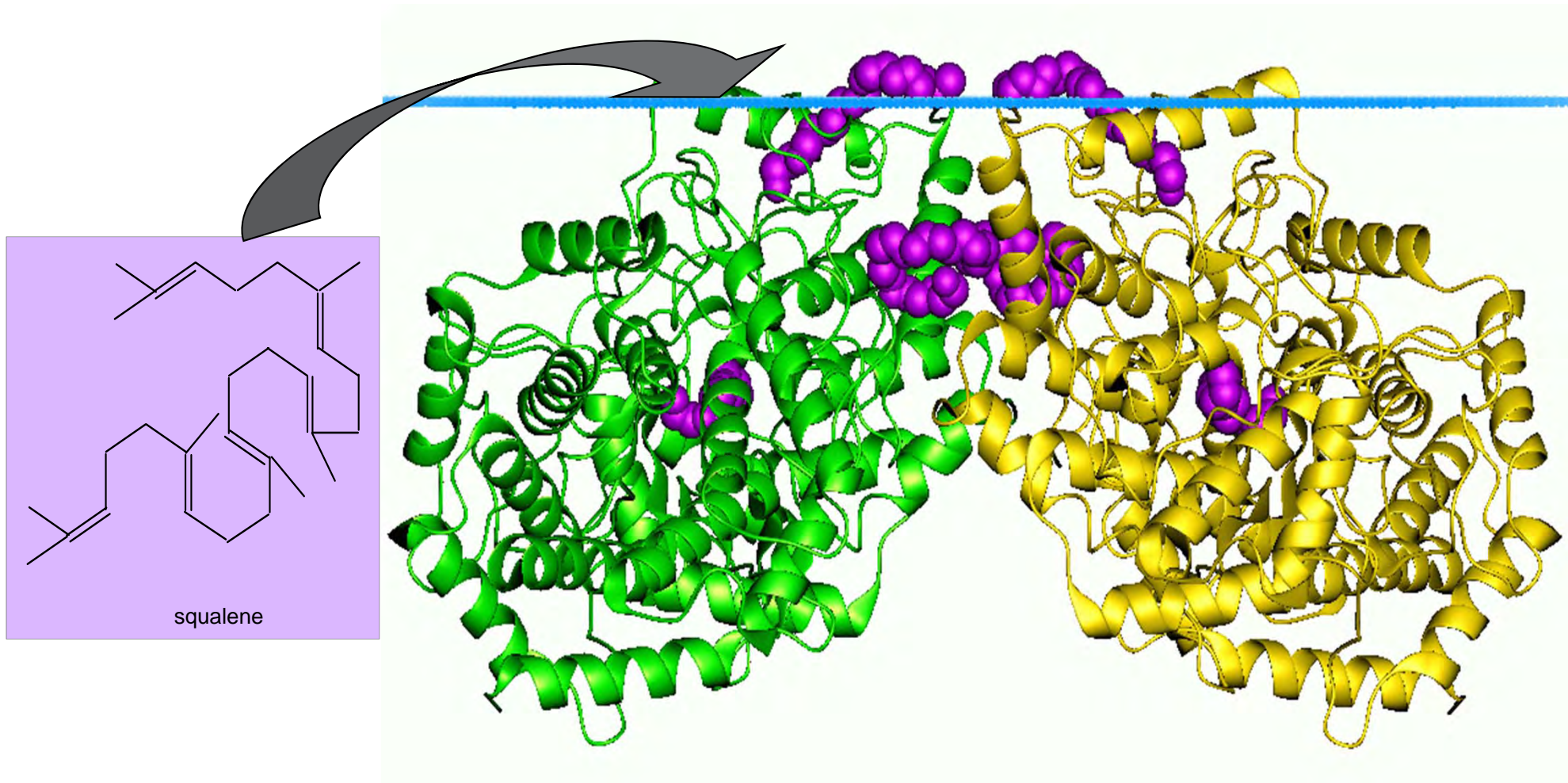


Nécessité de découvrir de nouveaux (bio)matériaux plus efficaces et moins toxiques

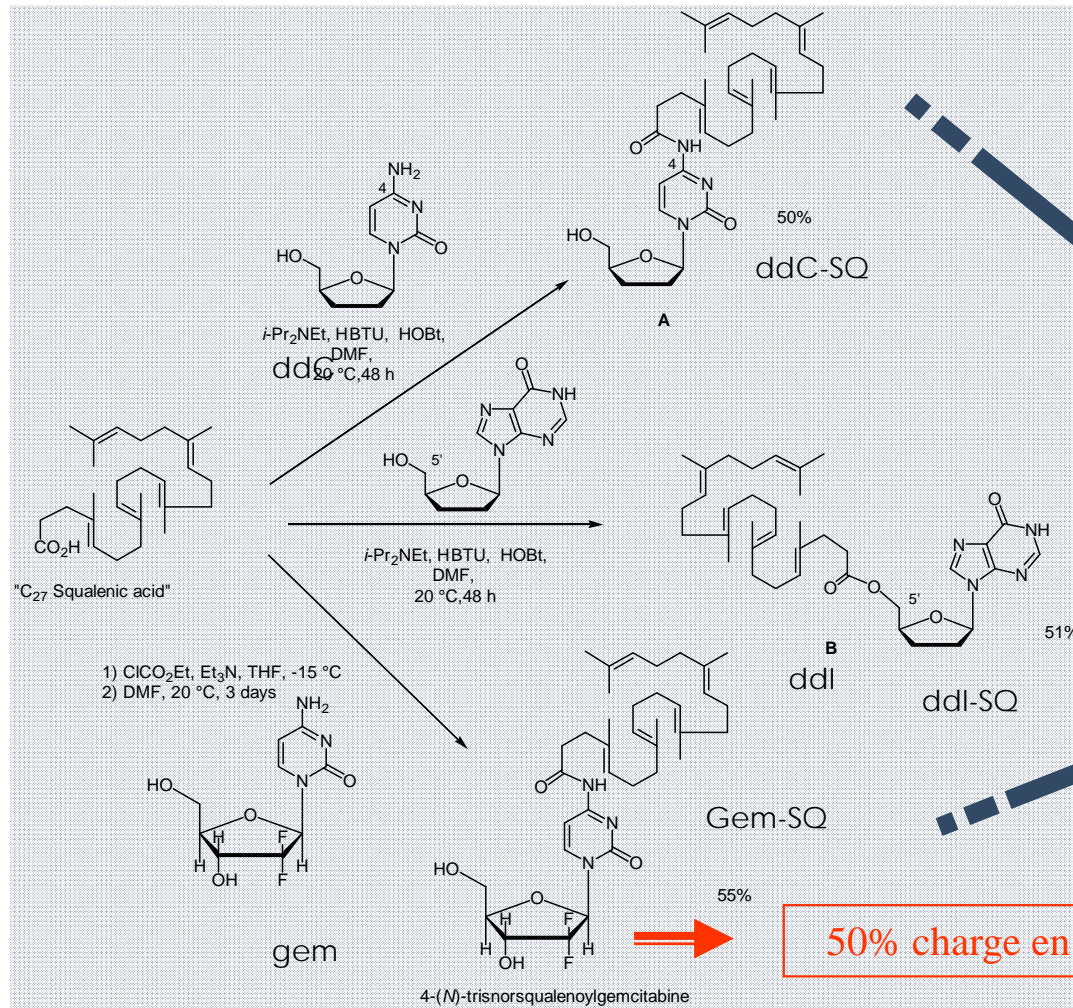
PARTENAIRES DU PROJET: PLURIDISCIPLINARITE

- » **Partner 1 : « Nouvelles stratégies de ciblage appliquées au cancer et maladies du système nerveux central » (P. Couvreur, UMR CNRS 8612)**
- » **Partner 2 : « Protéines et nanotechnologies en sciences séparatives » (M. Taverna, UMR CNRS 8612)**
- » **Partner 3 : « Laboratoire interdisciplinaire sur l'organisation nanométrique supramoléculaire » (P. Guenoun, UMR CEA-CNRS 3299, LIONS)**
- » **Partner 4 : « Solides poreux » (C. Serre, Institut Lavoisier, UMR CNRS 8180)**
- » **Partner 5 : « Micro-Nanofluidique » (A-M Haghiri-Gosnet C2N, IEF/LPN, UPR CNRS 20)**
- » **Partner 6 : « NanoBiophotonique » (JM Lourtioz, N. Hildebrant C2N, IEF/LPN, UMR CNRS 8622)**
- » **Partner 7 : « Chimie des Surfaces et Interfaces » (S. Palacin, CEA)**
- » **Partner 8 : « Tissus et Fibres Biologiques » (J. Doucet, Laboratoire de Physique du Solide, UMR CNRS 8502)**
- » **Partner 9 : « Vectorisation de molécules fragiles » (E. Fattal, UMR CNRS 8612)**

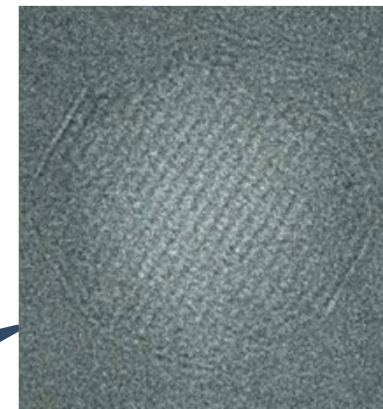
A BIOMIMETIC APPROACH: THE « SQUALENOYLATION »



LE CONCEPT DE "SQUALENIZATION": APPLICATION AUX ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES ANTICANCEREUX ET ANTIVIRAUX



Couvreur et al., Nano Letters, **6**, 2544-2548 (2006)
 Couvreur et al., Small, **4**, 247-253 (2008)
 Aoun et al., Adv Funct. Mater., **18**, 1-11 (2008)
 Harivardhan et al., Mol. Pharm., **6**, 1526-1535 (2009)
 Arias et al., ASC Nano, **22**, 1513-1521 (2011)

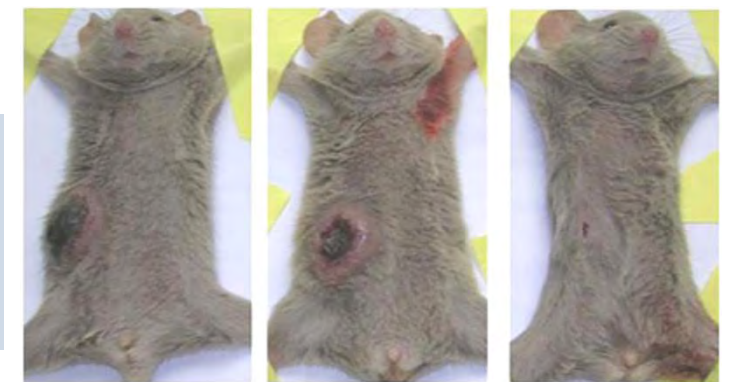


Nanoparticles
100-150 nm

50% charge en PA !

Aussi AZT, ARA-C, Thymidine...

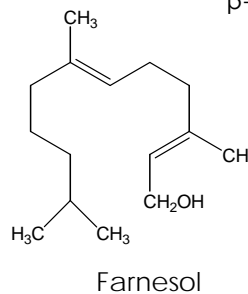
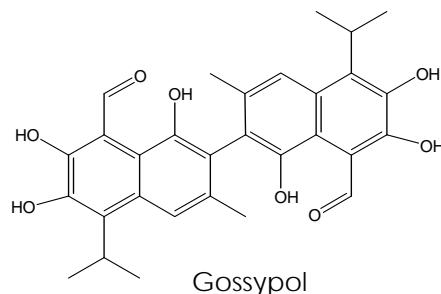
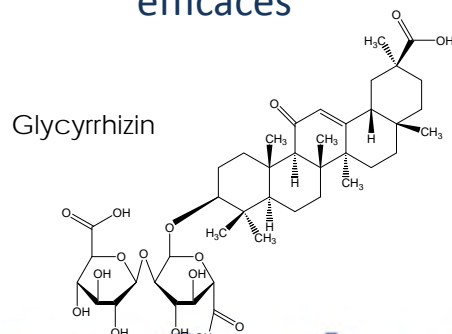
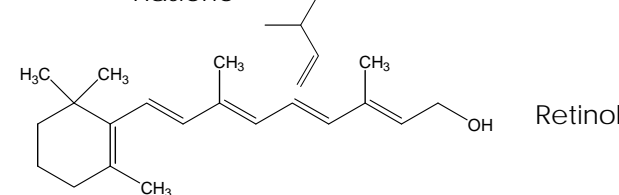
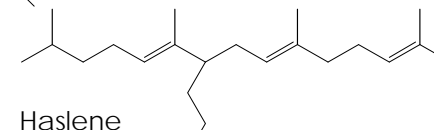
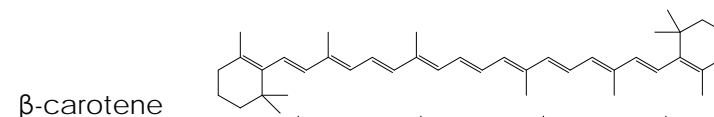
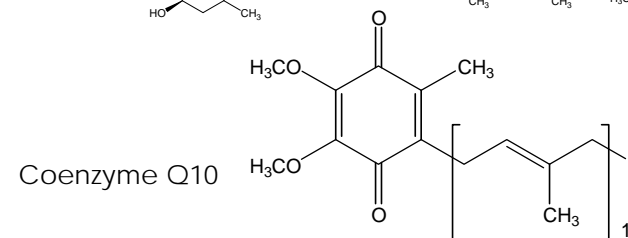
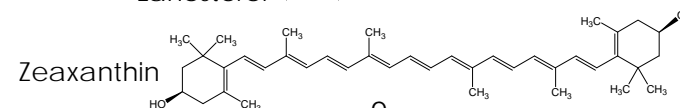
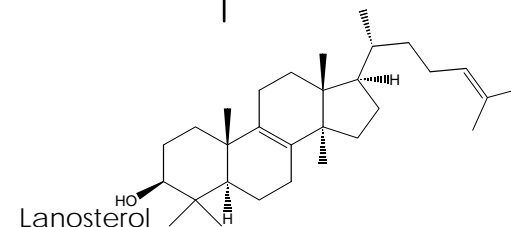
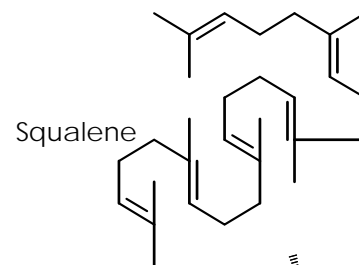
Leucémie L1210 iv et sc
 Leucémie P388 iv et sc
 Cancer du pancréas humain Panc-1, Capan-1, BxPc3



control gem SQgem

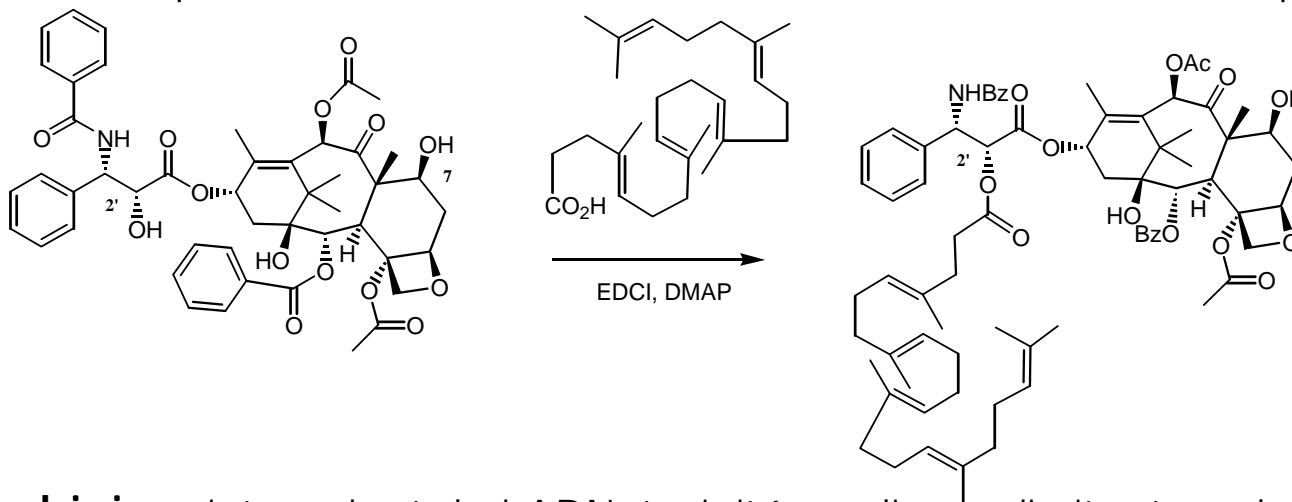
ELARGIR LE CONCEPT DE « SQUALENISATION »

- » A d'autres (poly)terpènes naturels ou synthétiques ayant des caractéristiques physico-chimiques variées (hydrophilie, PM etc.)
- » A d'autres agents anticancéreux, en adaptant le terpène aux caractéristiques physicochimiques de l'agent anticancéreux
- » En fonctionnalisant les nanoparticules qui en résultent → ciblage sélectif des cibles pharmacologiques
- » Les résultats attendus sont:
 - Une connaissance des relations structure/activité permettant d'identifier les couples médicament/terpène capables de former des nano-assemblages dont l'étude structurale sera entreprise (phases hexagonales, cubiques etc.)
 - Une plate-forme universelle pour la découverte de nouveaux nanomédicaments anticancéreux plus efficaces

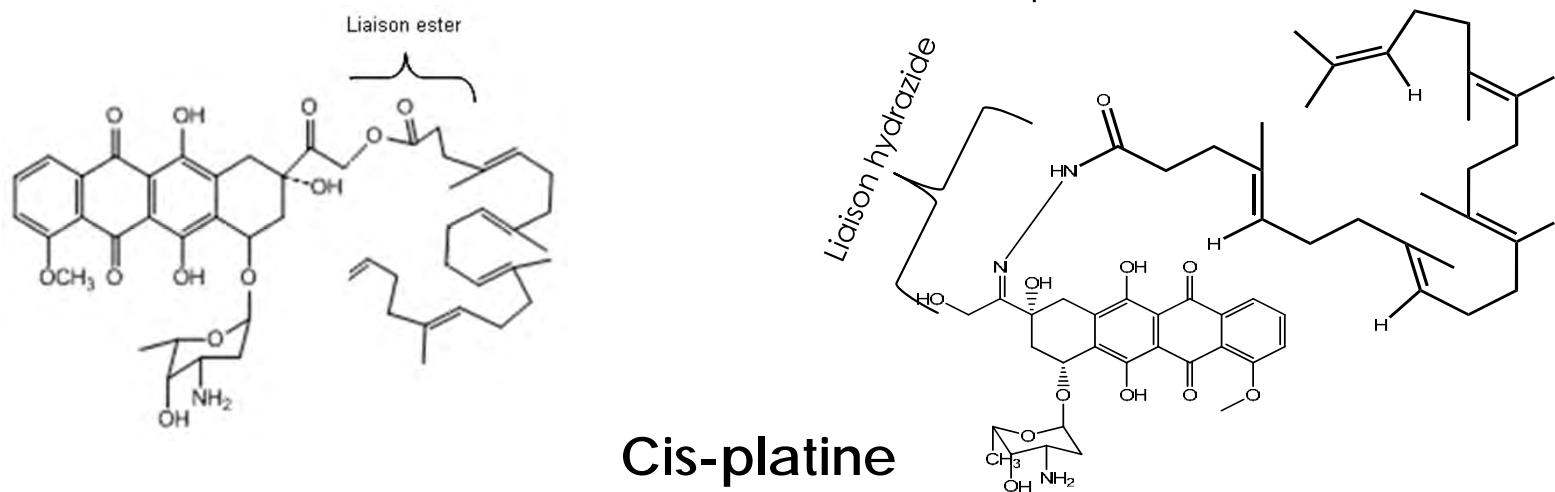


APPLICATION AUX PETITES MOLECULES ANTICANCEREUSES

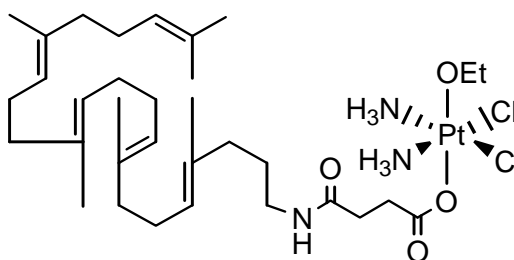
Paclitaxel: poison du fuseau-insoluble-nécessité d'utiliser du crémophore



Doxorubicine: intercalant de l'ADN- toxicité cardiaque limitante- substrat de la pgP



Cis-platine



APPLICATION AUX siRNA ORIENTES CONTRE LES ONCOGENES DE JONCTION

-Sarcome d'Ewing EWS-Fli1 (collaboration C. Malvy, IGR)

ACG GGG CAG CAG A AC CCC UUC UU

EWS

Fli-1

-Carcinome papillaire de la thyroïde ret/PTC (collaboration L. Massade, IGR)

AGC GTT ACC ATC GAG GAT CCA AAG TGG GAA TTC CCTC G

H4

RET

Ces bioconjugués forment-ils des nanostructures et avec quels terpènes et si oui, lesquelles?

Raouane et al., J Med Chem, **54**, 4067–4076 (2011)

CONCEPTION DE « NANOTHERANOSTICS »

Agent de Contraste

+

Agent Pharmacologique

=

Nanotheranostics

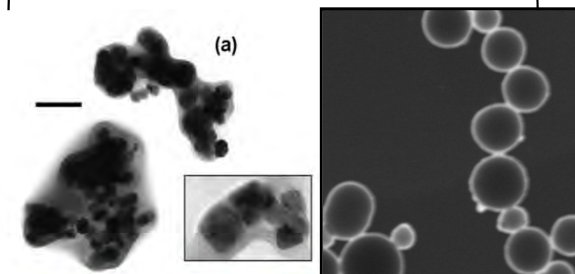
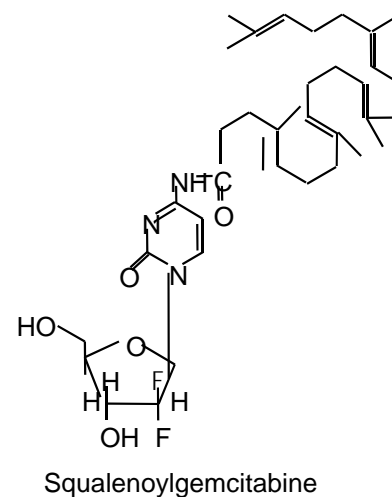
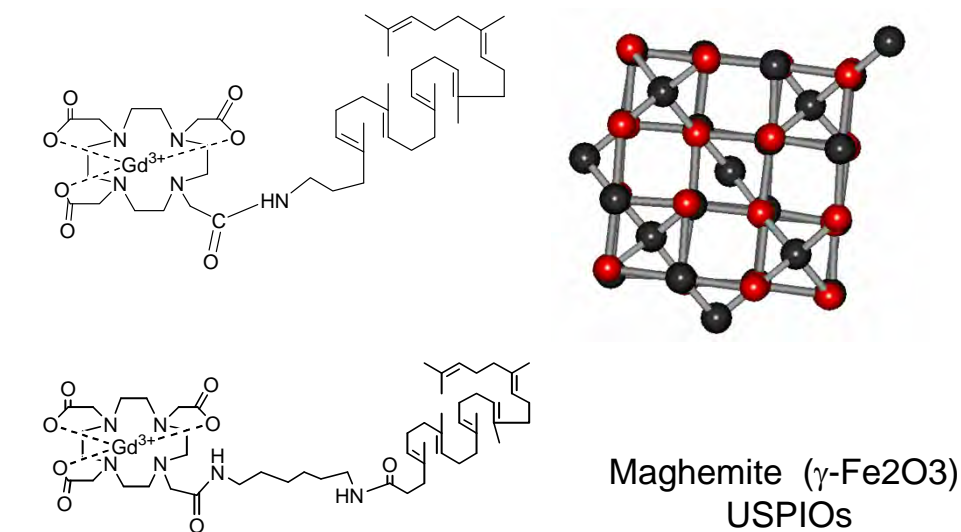
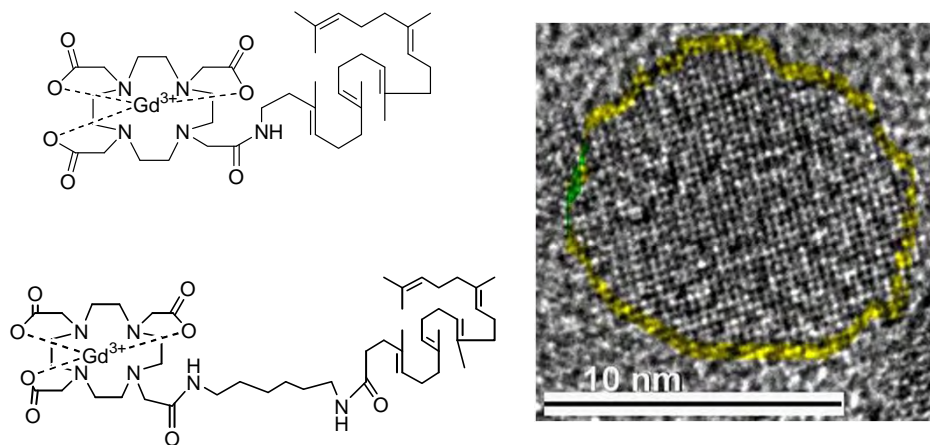
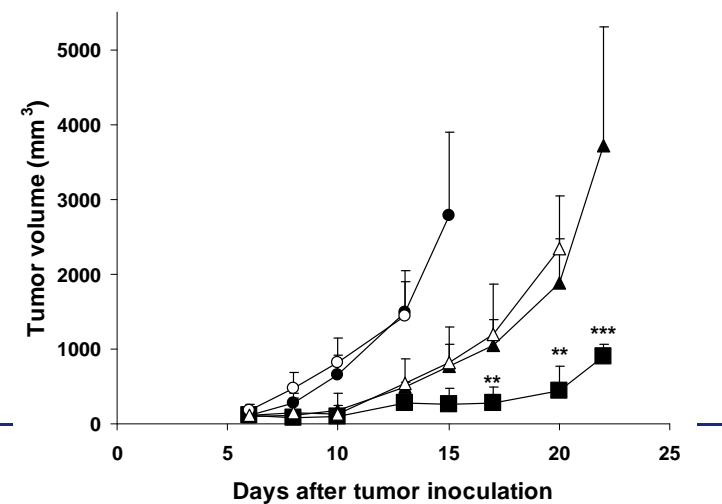
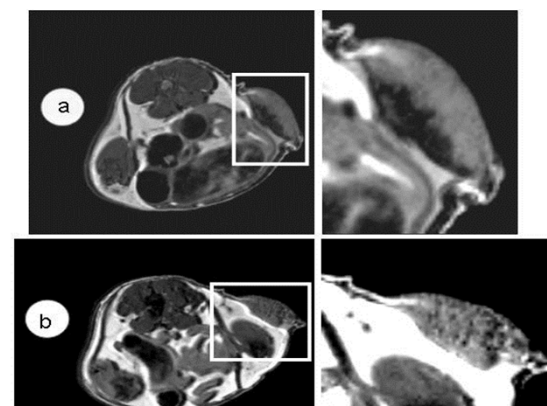
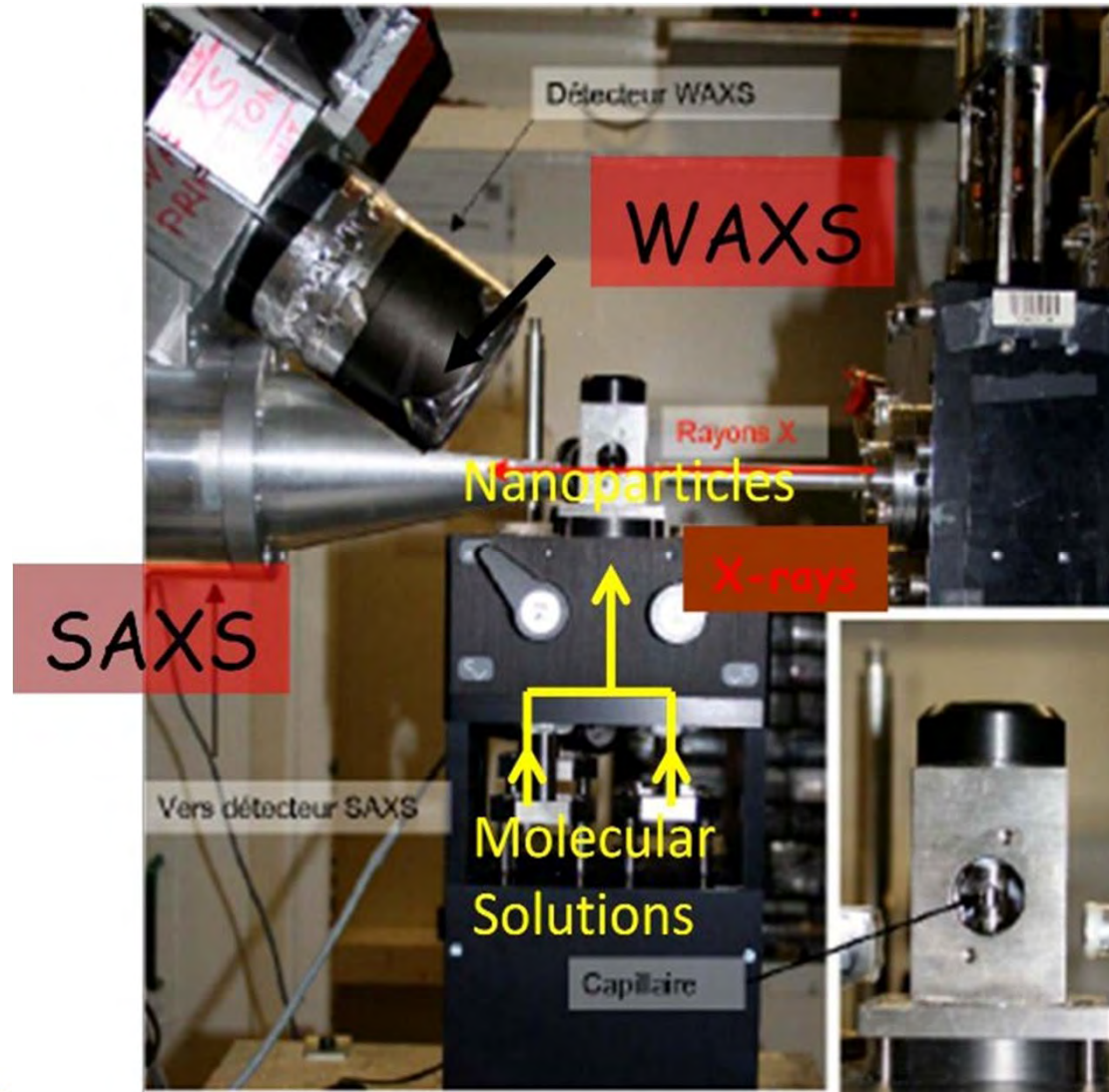


FIGURE 4



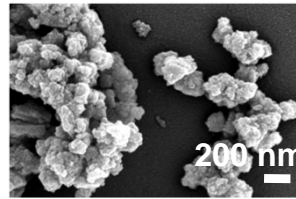
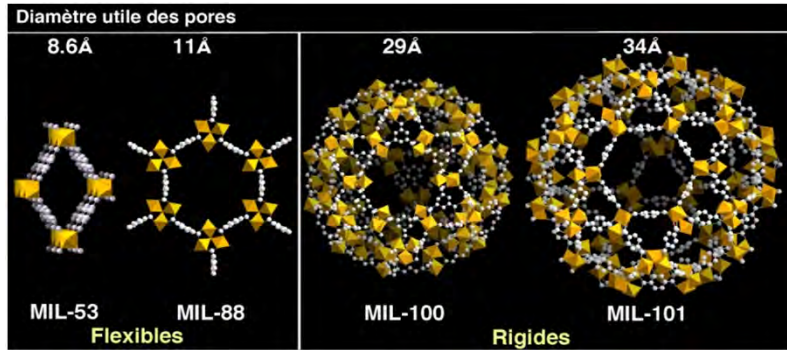
Suivre la formation des nanoparticules en temps réel par couplage stopped-flow- diffusion de rayons X aux petits angles

→ Exposé O. Spalla et D. Desmaële

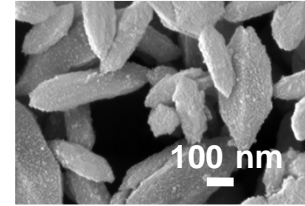


NANOSOLIDES HYBRIDES POREUX (NanoMOFS «METAL ORGANIC FRAMEWORKS »)

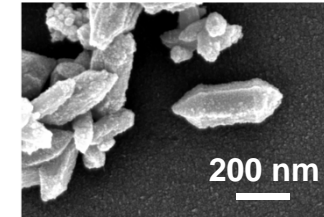
Horcajada et al., Nature Materials, 9, 172-178 (2010)



MIL-100



MIL-88A

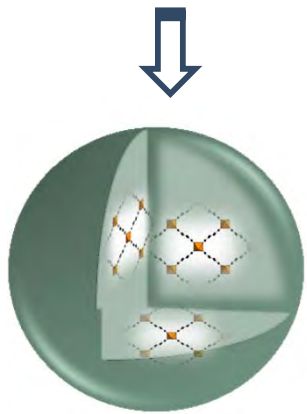


MIL-88A-PEG



MIL Material
Institut Lavoisier

→ Exposé C. Serre



MIL-89	MIL-88A	MIL-100	MIL-101_NH2	MIL-53
muconic acid	fumaric acid	trimesic acid	Amino terephthalic acid	terephthalic acid
11Å	6Å	29Å	29Å 34Å	8.6Å

BUSULFAN (25%
MIL-100)

AZI-TP (42% MIL-101-
NH2)

NanoSaclay

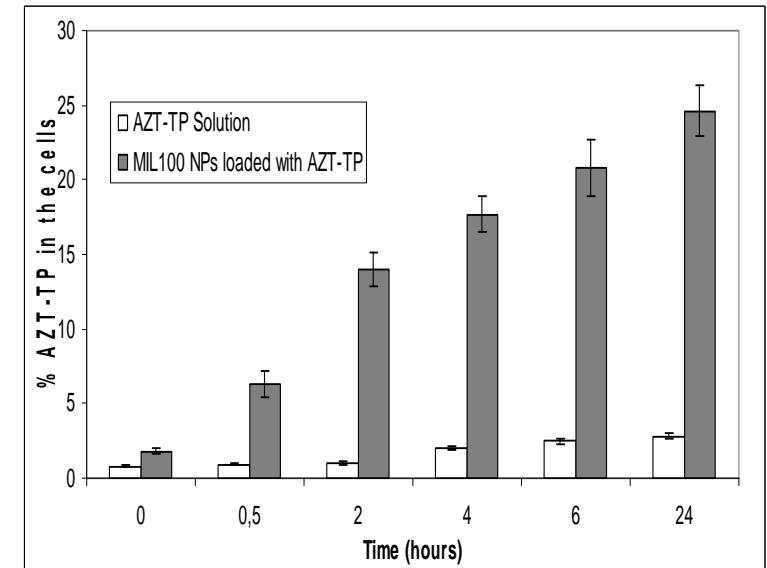
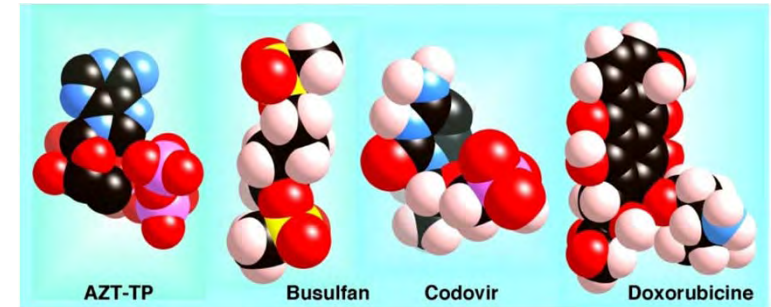
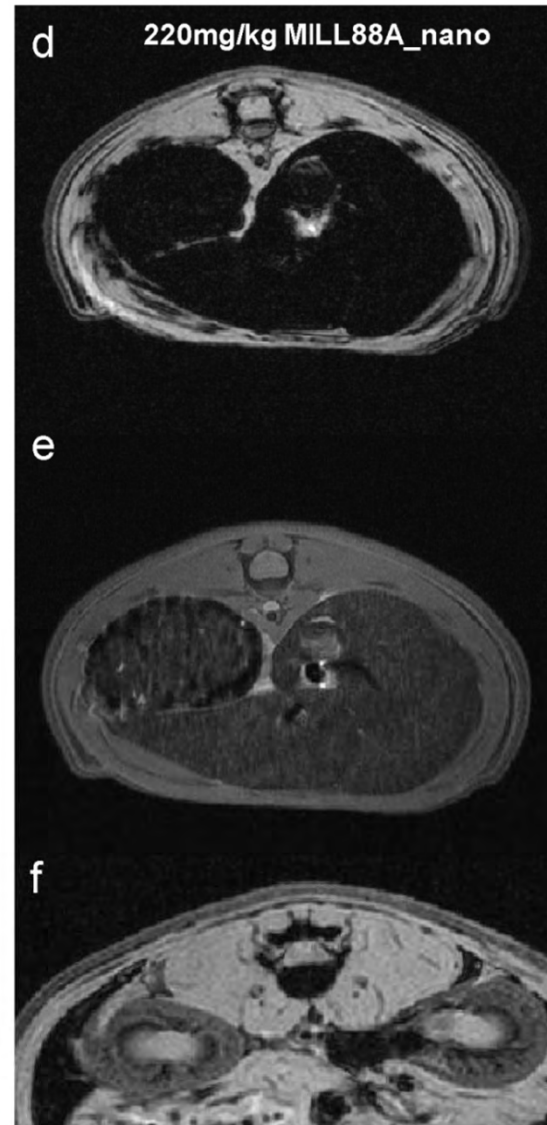
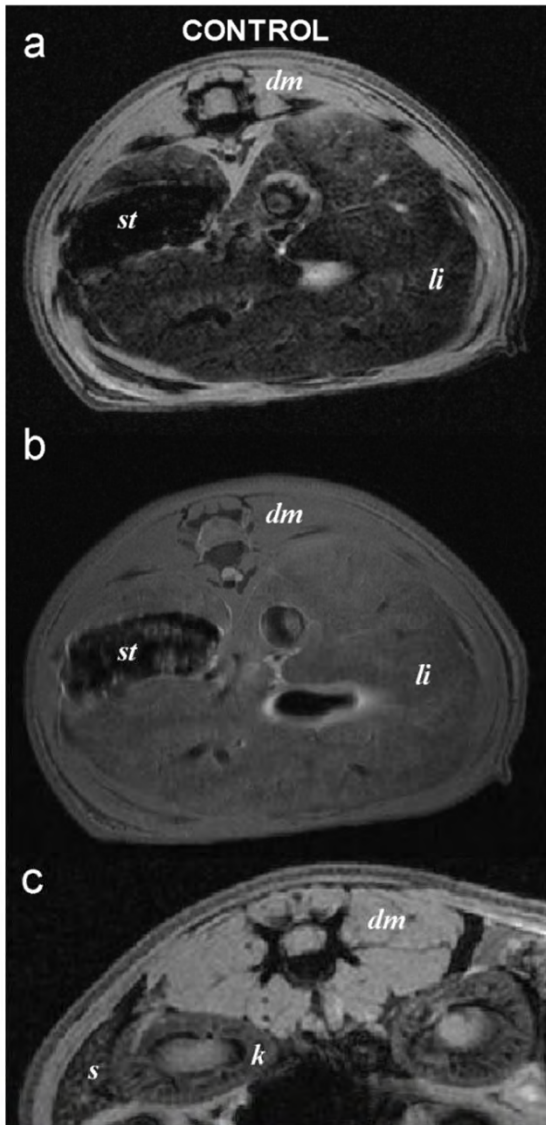
Laboratoire d'Excellence
en Nanosciences et Nanotechnologies

Partenaires 4, 1 et 7

COMBINATION OF NMR IMAGING AND DELIVERY OF A PHARMACOLOGICALLY ACTIVE AGENT

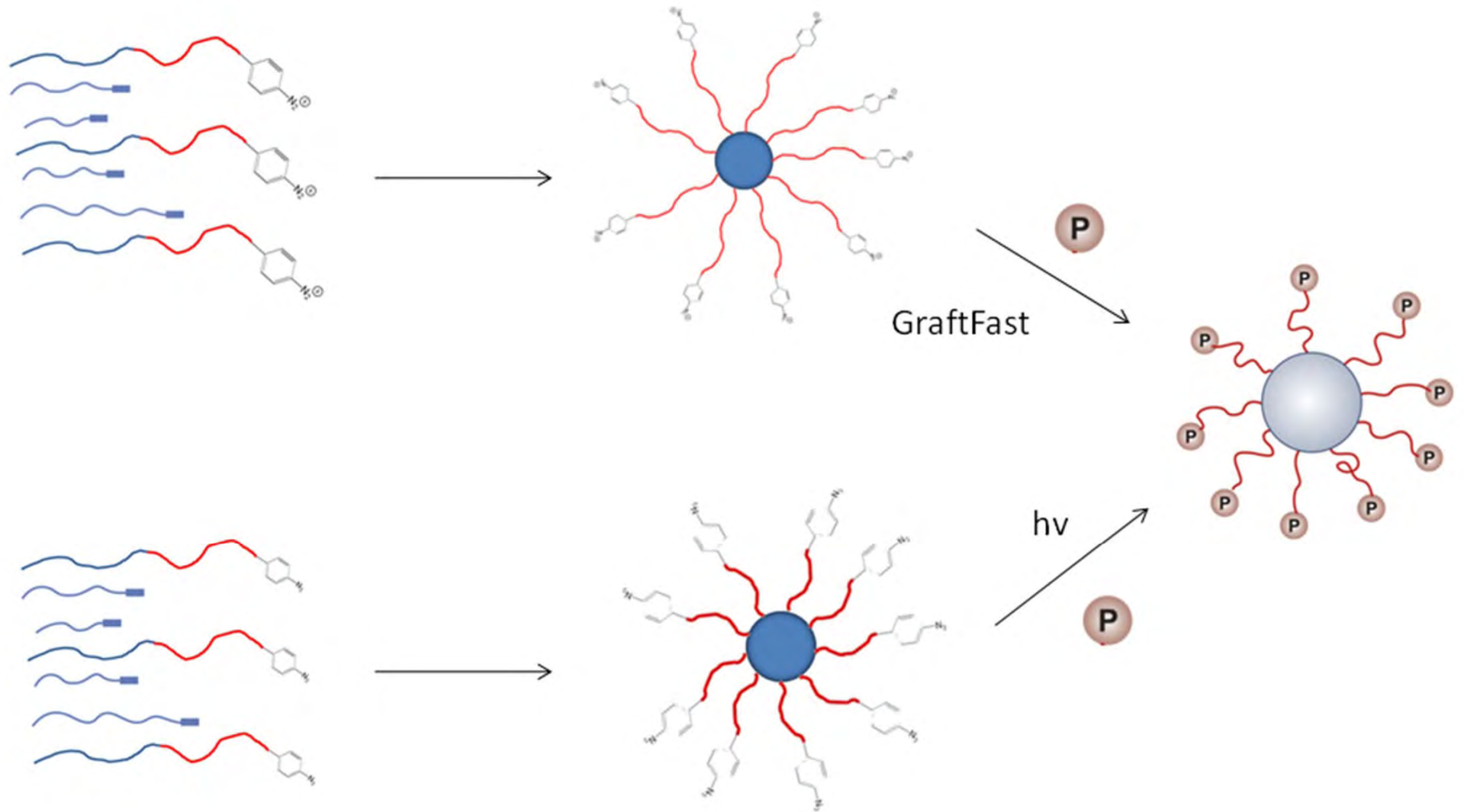
Horcajada et al., Nature Materials, **9**, 172-178 (2010)

Mc Kinley et al., Angew Chem Int Ed Engl. , **23**, 6260-6266 (2010)



→ Exposé R. Gref

FONCTIONNALISATION DES NANOPARTICULES PAR CHIMI-GREFFAGE OU PHOTOGREFFAGE



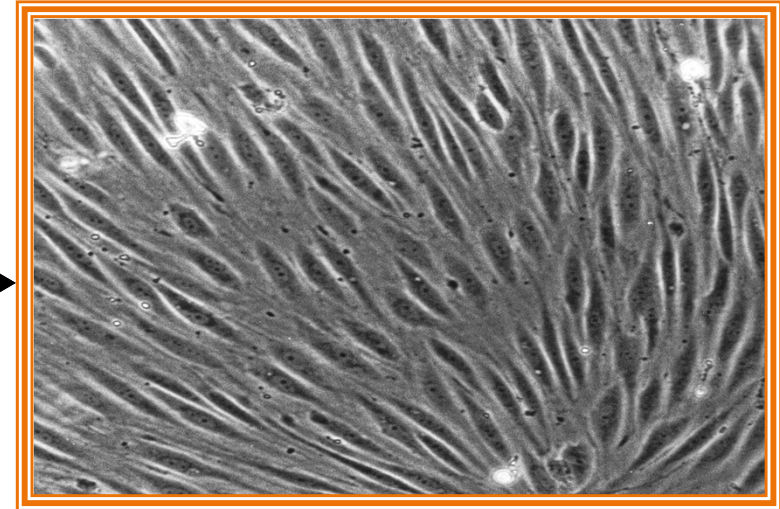
→ Exposé T. Berthelot

-Toxicité hépatique (voie intraveineuse) et pulmonaire (voie aérosol) seront des cibles toxicologiques privilégiées

-Mise au point de modèles cellulaires de co-culture HepG2/J774 macrophages (foie) et calu3/macrophages alvéolaires (poumons) et étude des phénomènes de passage/translocation ("cell on chips")

-Evaluation de la toxicité aiguë et chronique in vivo (réponse inflammatoire, stress oxydant), toxicité spécifique due à une modification de distribution des principes actifs

→ Exposé H. Hillaireau et JC Gallas



NANOMED A FAIT L'OBJET D'UNE DEMANDE D'EQUIPEX

Double objectif:

- Permettre l'installation de 2 équipes de l'UMR CNRS 8612 sur le site de Nano-Innov/C2N (NANOMEDLAB) pour créer une plate-forme de Nanomédecine sur le plateau
- Mutualiser des équipements (NANOMEDMUT) avec les autres équipes qui s'installeront sur Nano-Innov/C2N (Spectro de masse, RMN, Microscopie confocale, AFM etc).

