

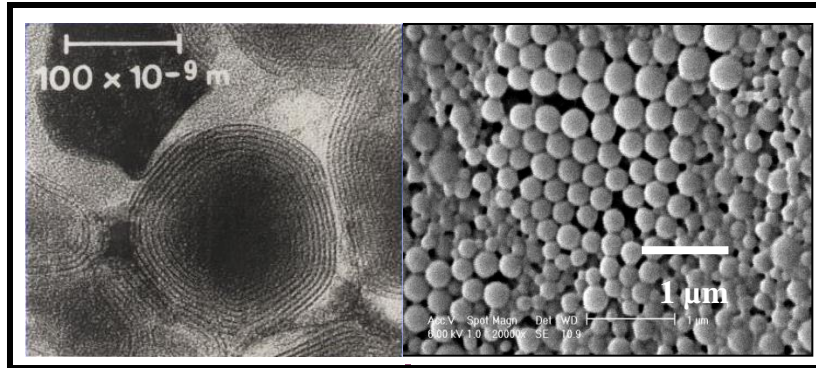
# Nanomédicaments: D'où venons-nous et où allons-nous?

Patrick COUVREUR  
Université Paris-Saclay



ACADÉMIE  
DES SCIENCES  
INSTITUT DE FRANCE

# Nanomédicament: une molécule biologiquement active + un nanovecteur

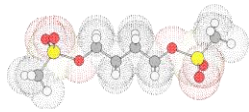


Même taille que les particules virales

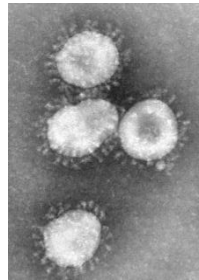
Atoms



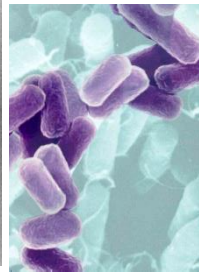
Small Molecule  
< 10 nm



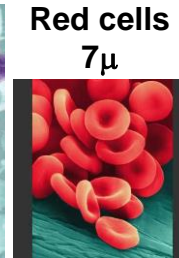
Protein  
10 - 20 nm



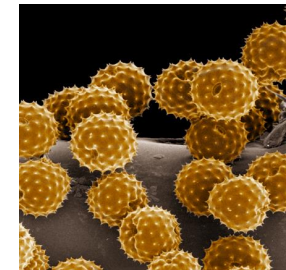
Virus  
20 - 400 nm



Bacteria  
500 nm - 10 μ



Red cells  
7 μ



Pollen  
10 - 100 μ

1 Å

1 nm

10 nm

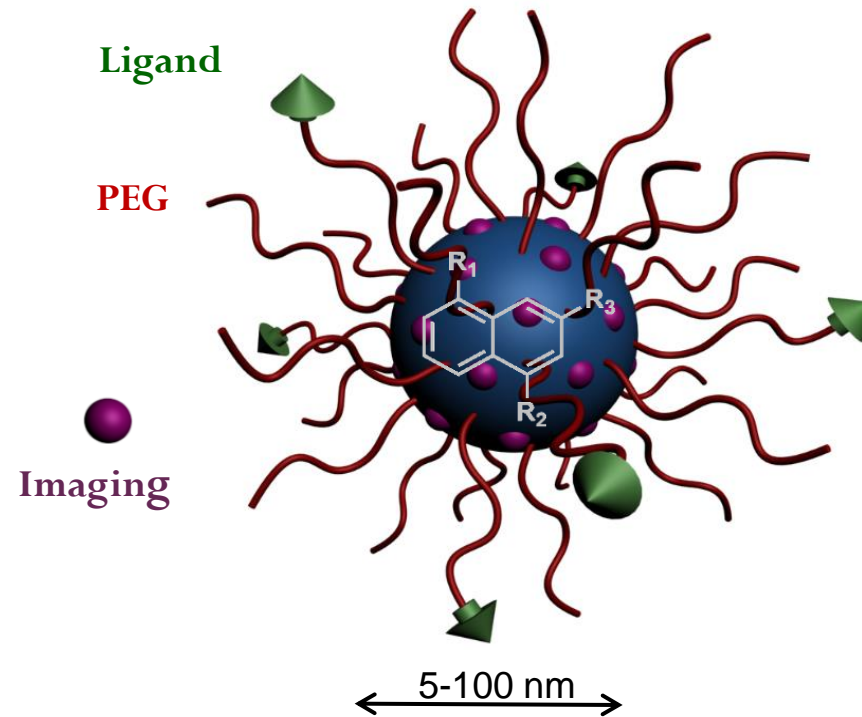
100 nm

1 μ

10 μ

100 μ

# Nanovecteurs pour une meilleure administration du PA

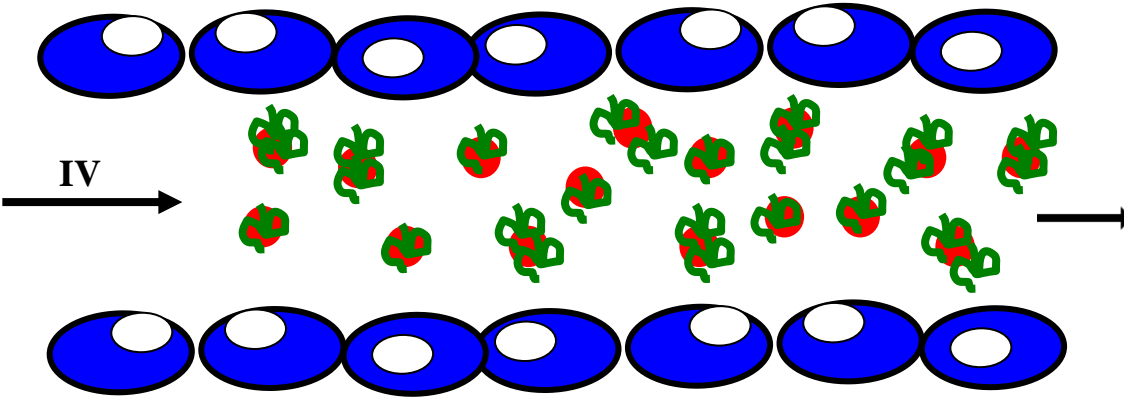


- Protection de la dégradation/métabolisation
- Pénétration intracellulaire accrue
- Ciblage cellulaire/tissulaire et même subcellulaire
- Contournement des mécanismes de résistance
- Fonctionnalités thérapeutiques et diagnostiques

# Nanovecteurs de 1<sup>ère</sup> Génération

Ciblage du système Réticulo-  
Endothélial (foie, rate)

# OPSONISATION



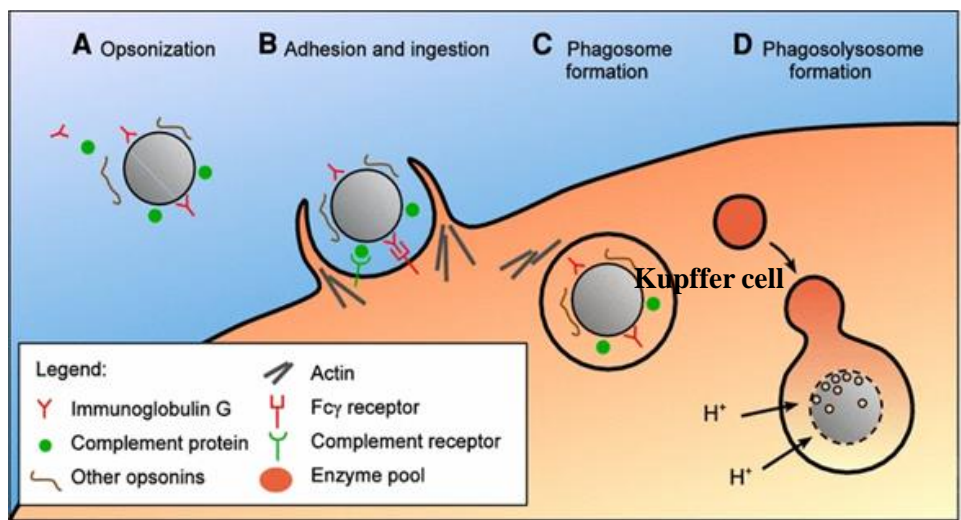
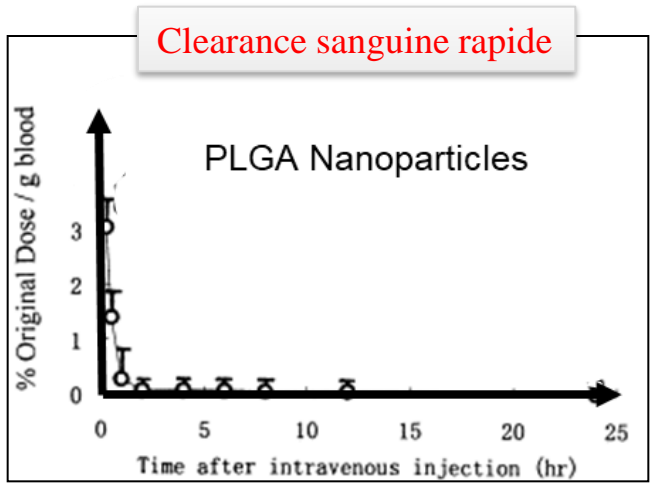
RES capture (liver and spleen)



● **Nanoparticles**

OPSONINES  
Fc Fragments of IgG, Fibronectin,  
Elements of the complement

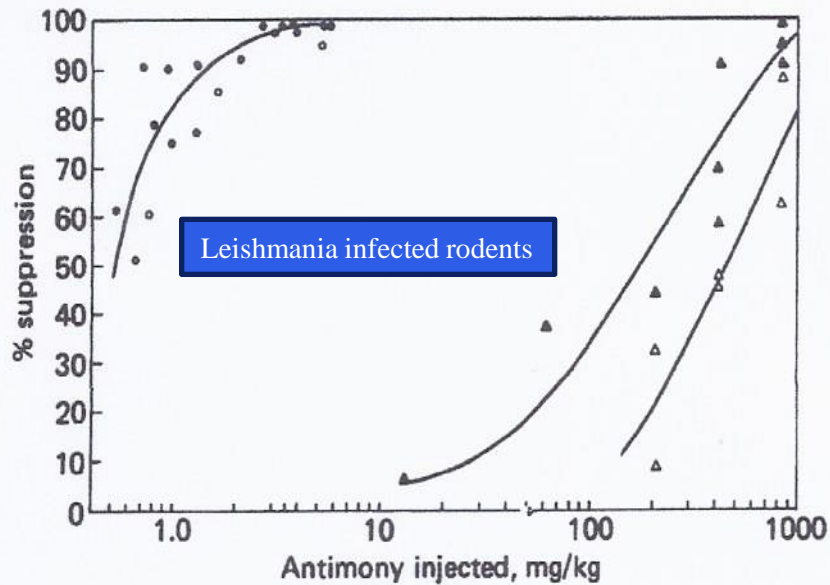
**RECEPTEURS**  
Fc R1, Fc R2, CR-1,  
MAC-4, Fibronectine



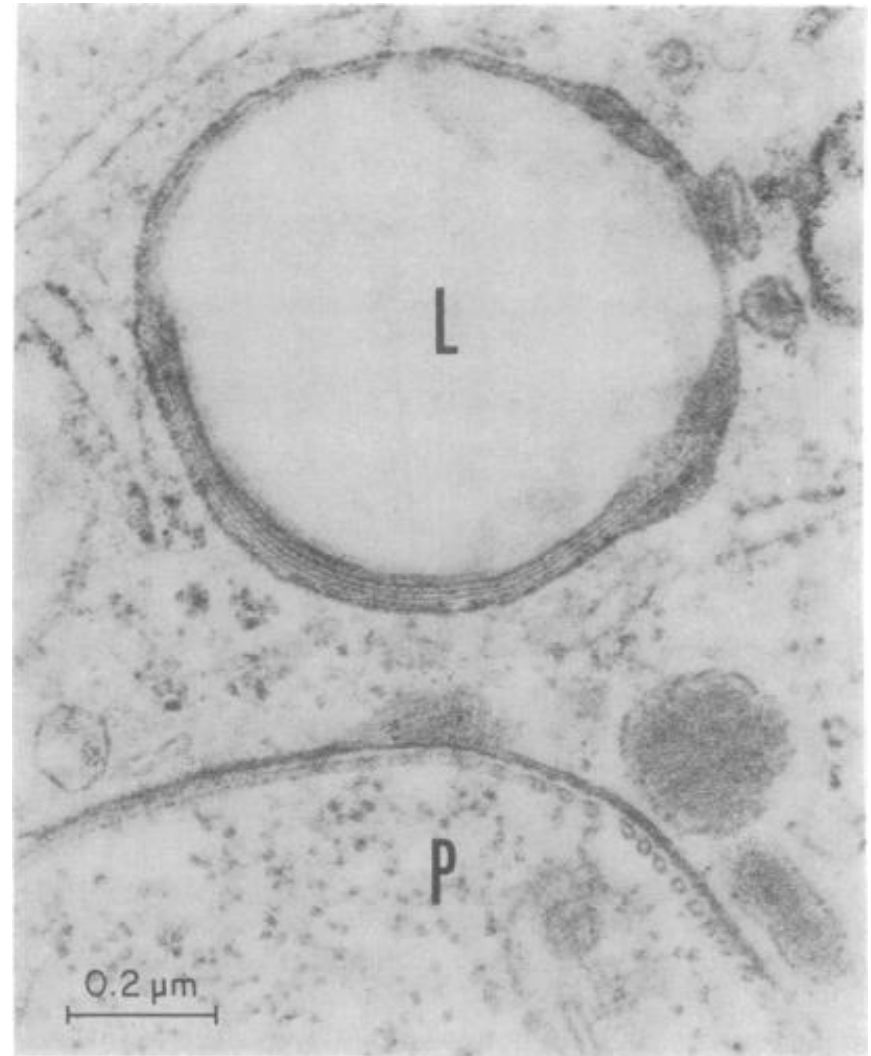
←

# Traitement de Maladies Parasitaires

Alving et al., PNAS, 1978



Liposomes de Méglumine → Elimination des Leishmanias avec une dose 100X plus faible qu'avec la Méglumine libre

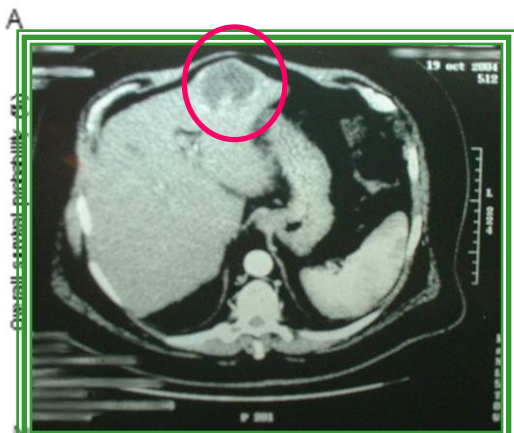
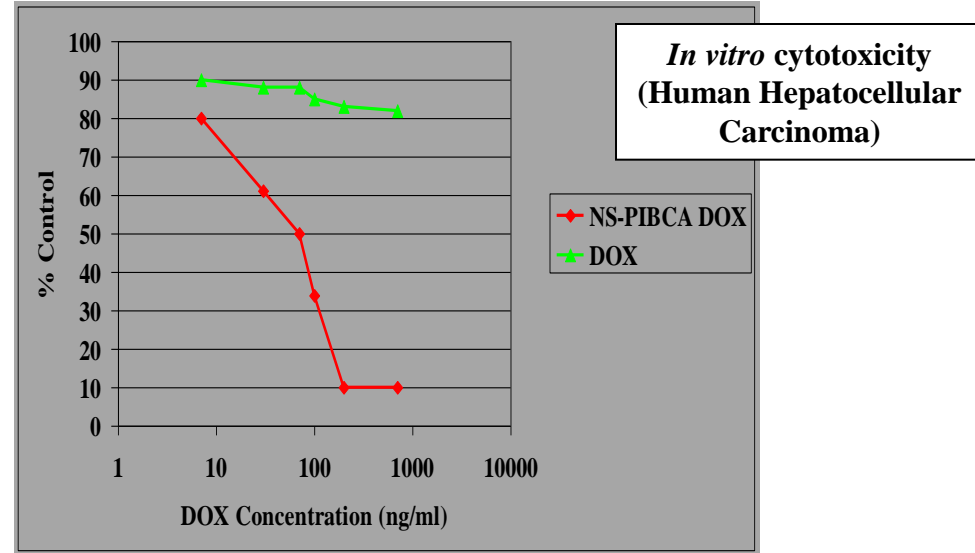
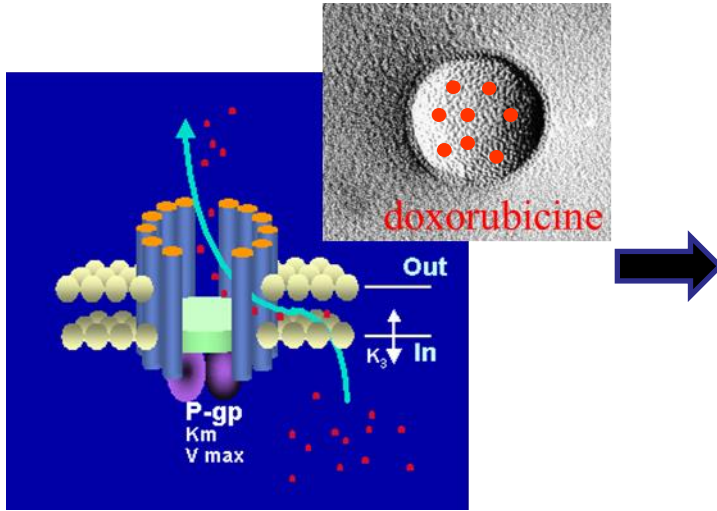


*Leishmania donovani*: un parasite intracellulaire des macrophages du SRE



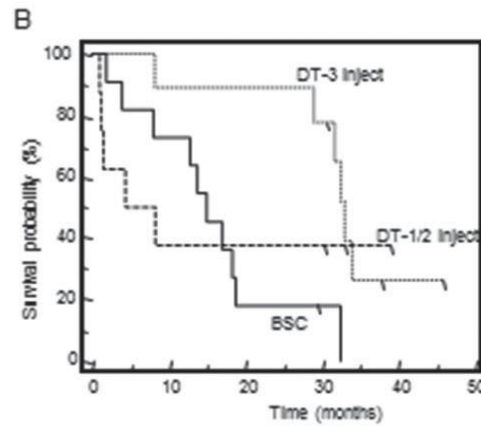
# Nanoparticules biodégradables pour le traitement du carcinome hépatocellulaire résistant

Barraud et al., Journal of Hepatology, 2005  
Merle et al., Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019



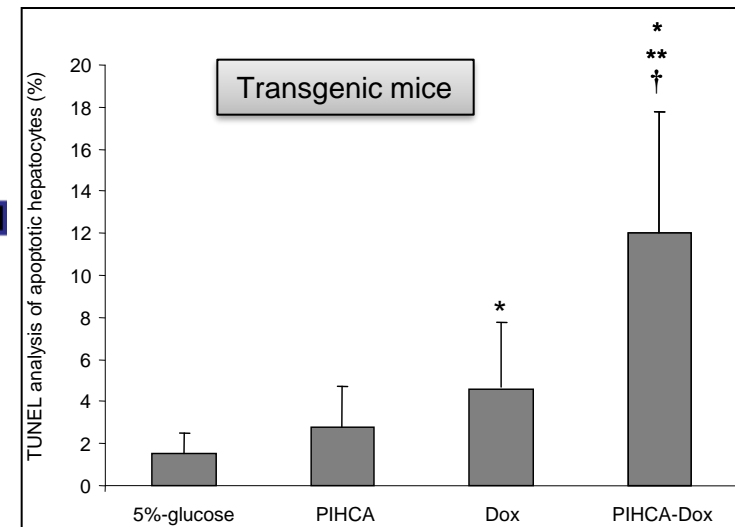
IRM: 4 weeks post treatment showing tumor necrosis

clinical trials



Number at risk

	0	10	20	30	40	50
BSC	11	8	2	1	0	0
T-1/2 Inject	8	3	3	3	0	0
DT-3 Inject	9	8	8	7	1	0

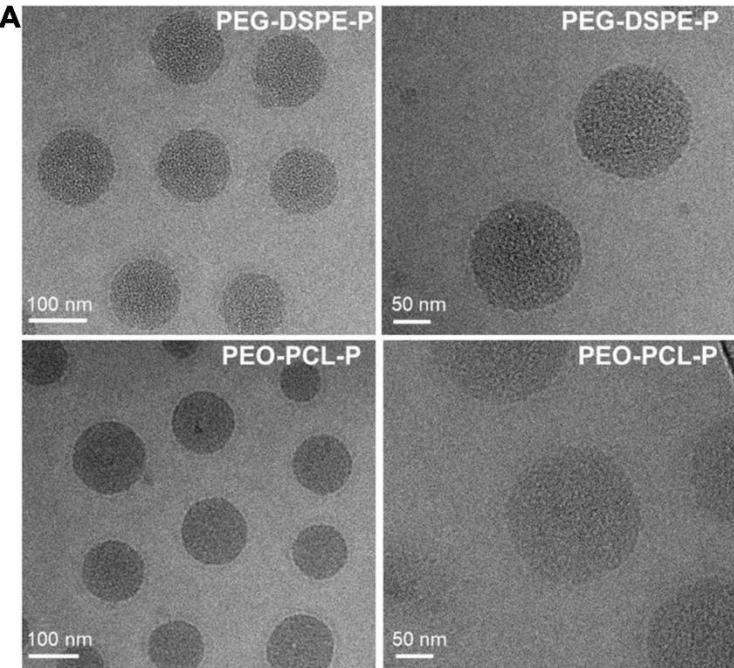


# Nanovecteurs de 2<sup>d</sup> génération

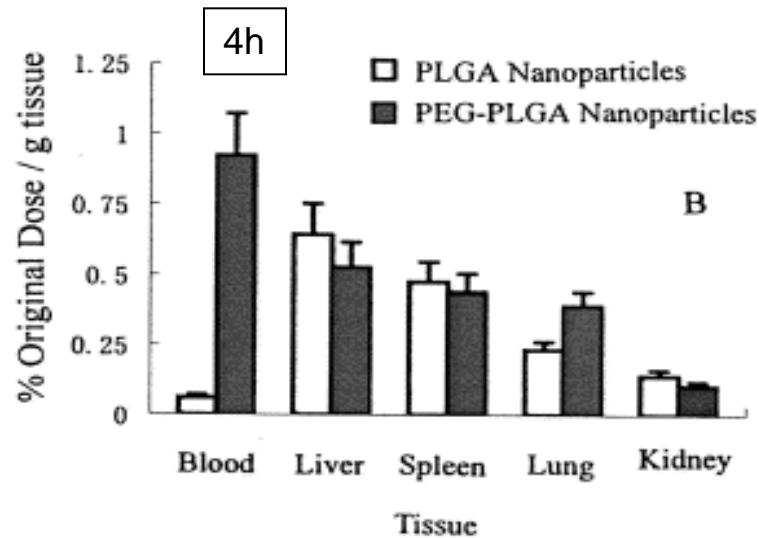
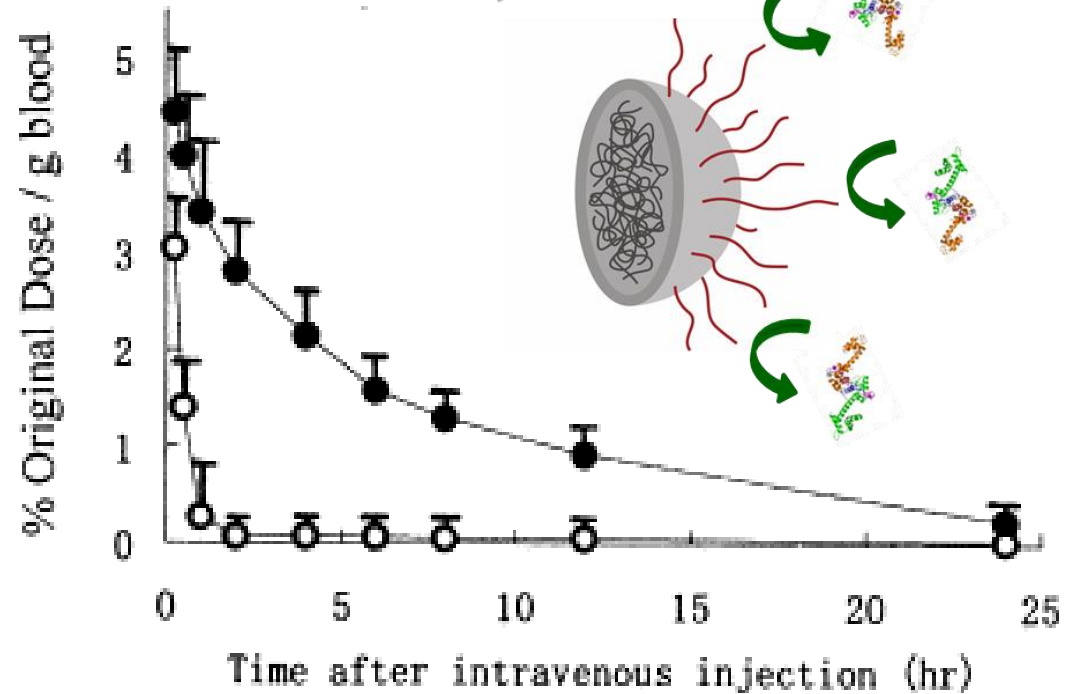
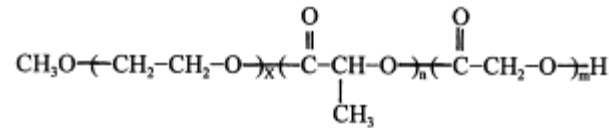
Circulation plasmatique prolongée  
Dysopsonisation et répulsion stérique



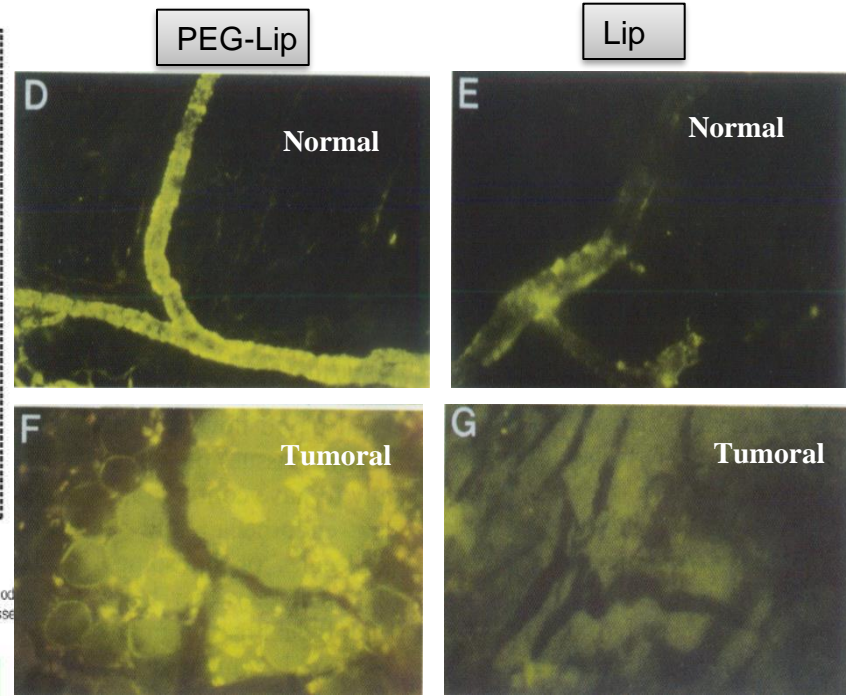
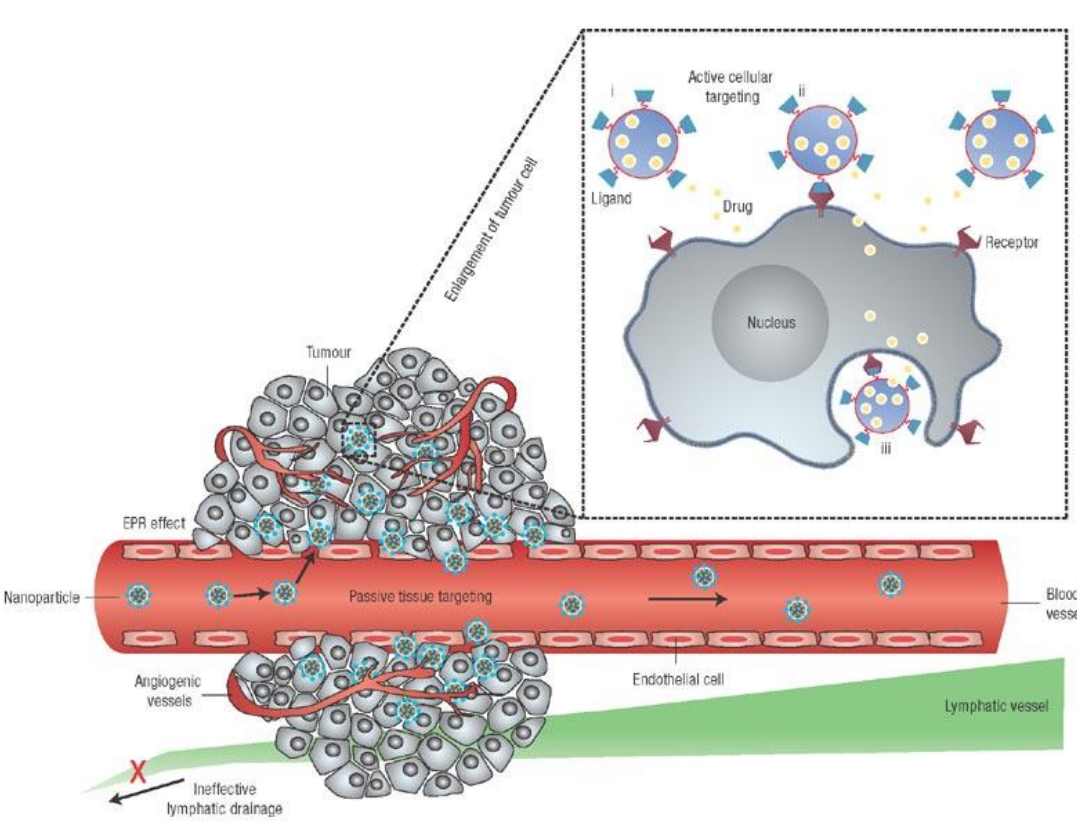
# Pharmacocinétique et distribution tissulaire de nanoparticules de PLGA et PEG-PLGA



Y. Ping-Li et al., J. Control. Rel., 71, 203-211, 2001



# « Enhanced Permeation and Retention Effect » [« EPR »]



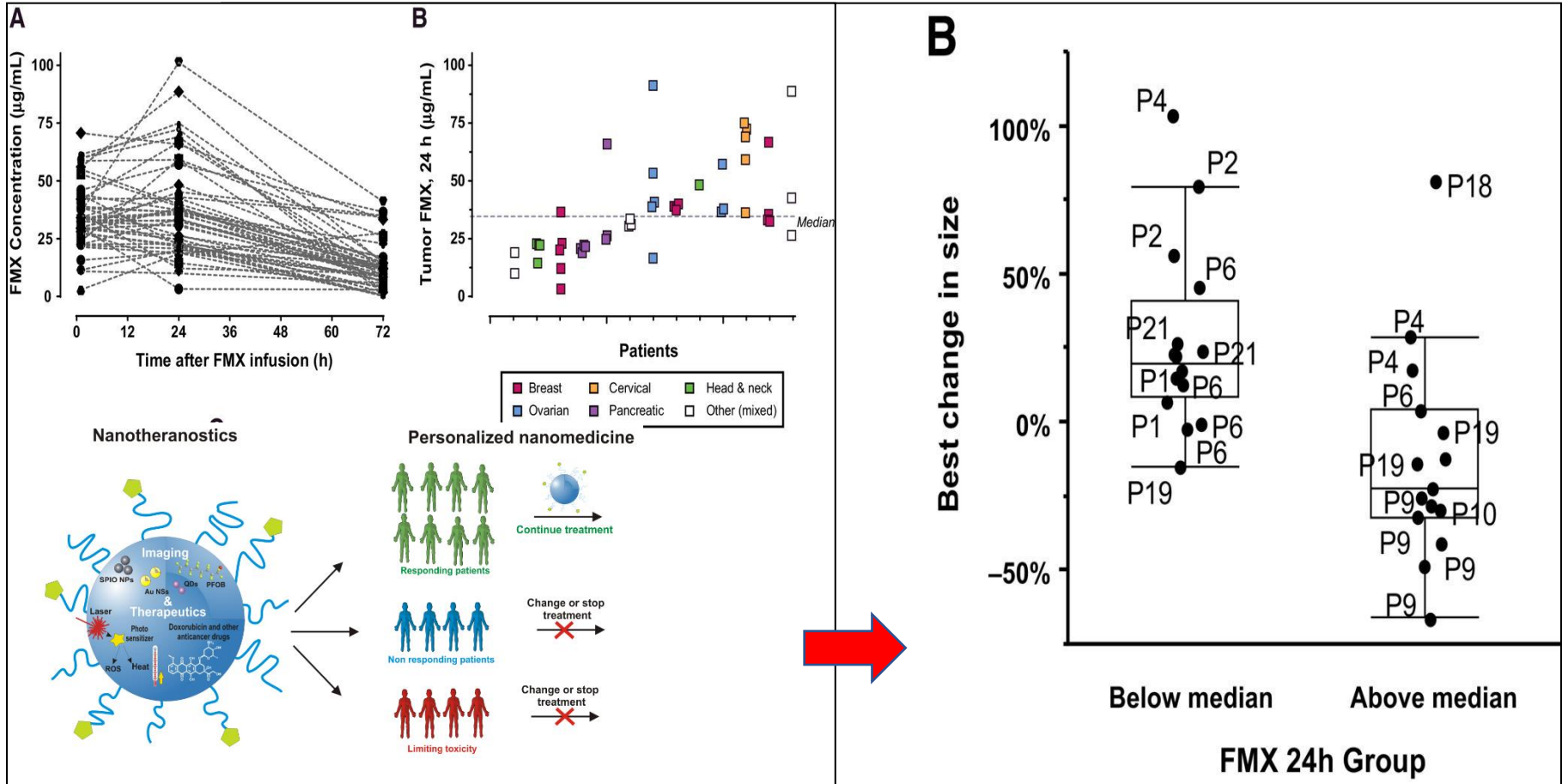
S. Uezaki, et al., Int. J Pharm, 1996

Dan Peer et al., Nature Nanotechnology, 2007

# Variabilité de l'effet EPR et médecine de précision

R. Ramanathan et al., Clin Cancer Res, 2017

Ultra small iron oxide nanoparticles (USPIO) MRI signal

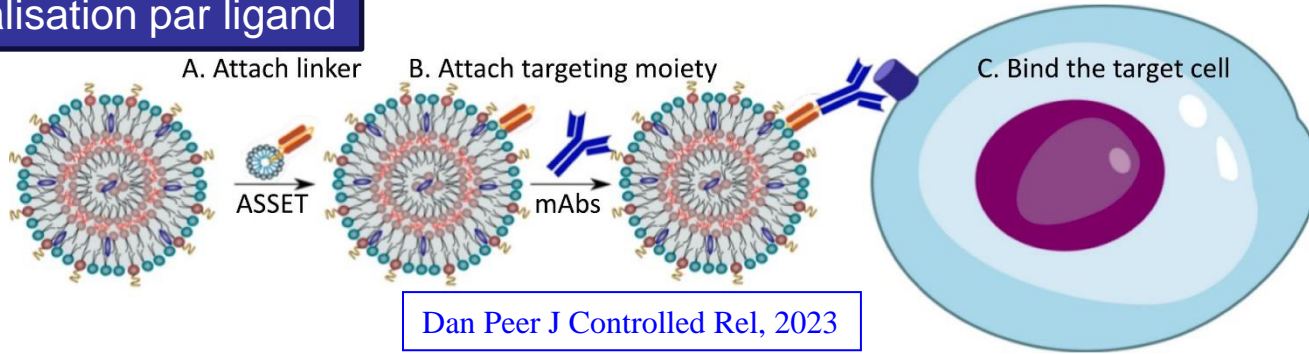


# Nanovecteurs de 3ème génération

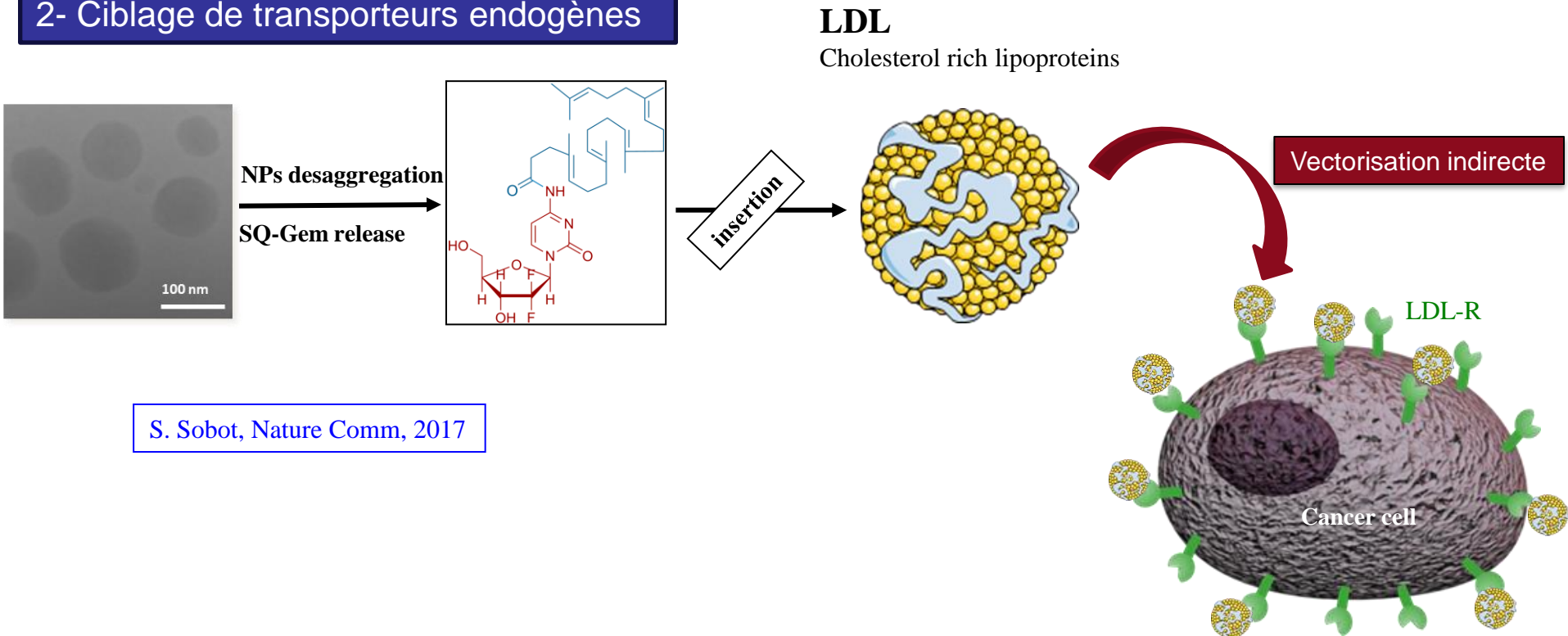
Ciblage Moléculaire

# Stratégies de ciblage par reconnaissance moléculaire

## 1- Fonctionnalisation par ligand



## 2- Ciblage de transporteurs endogènes





# Nanovecteurs de 4<sup>ème</sup> génération

« Stimuli Responsive »

# Nanovecteurs sensibles à un stimulus

Mura et al., Nature Materials, 2013  
Guesdon-Vennerie et al., Nature Communications, 2022



***Contrôle spatio-temporel***

## ***Simuli Endogènes***

- pH
- Statut Rédox (concentration en glutathion)
- Activité enzymatique

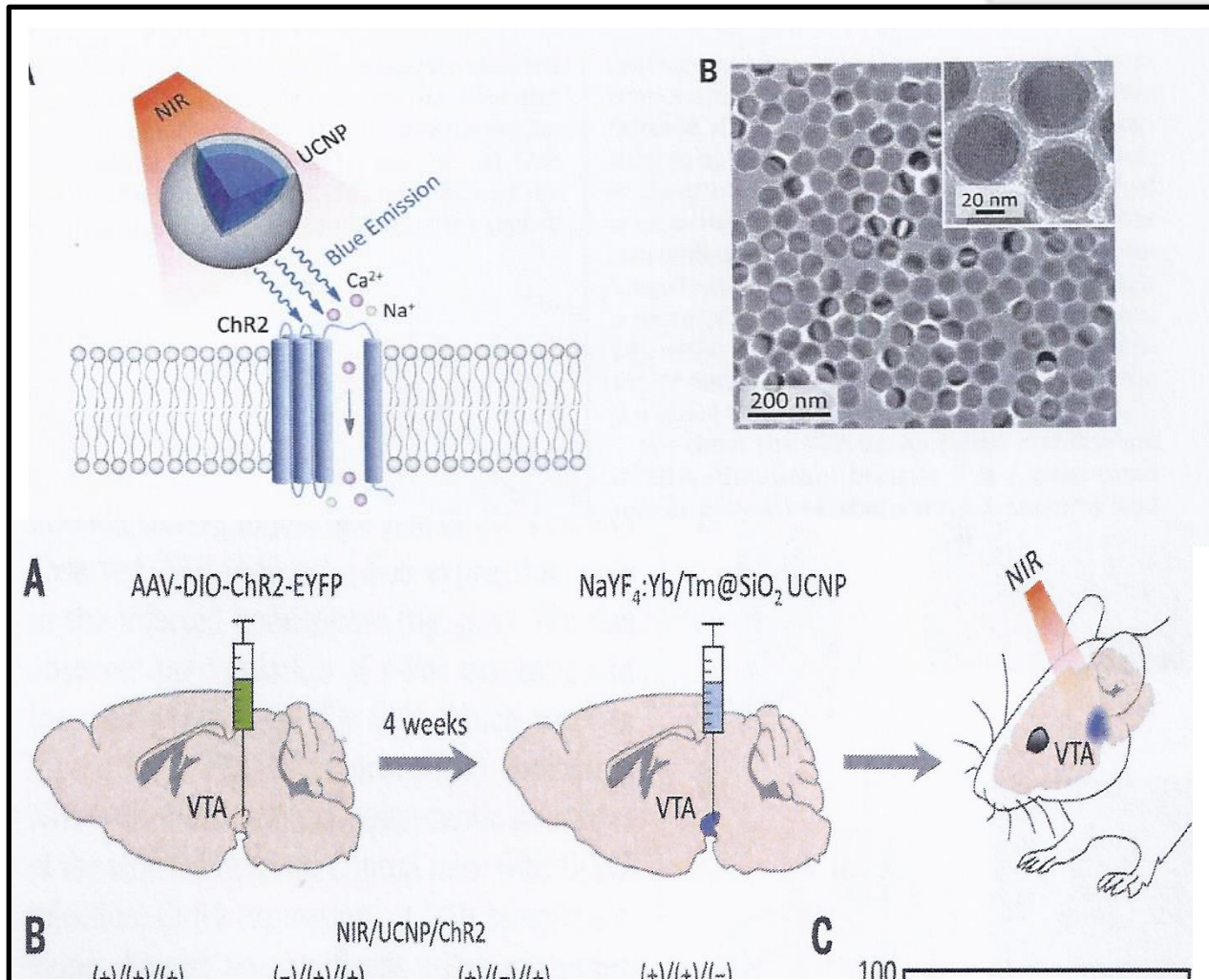
## ***Stimuli Exogènes***

- Champ Magnétique
- Champ Electrique
- Lumière
- Ultrasons
- Température



# Stimuler les neurones à l'aide de nanoparticules

Chen et al, Science, 2018



Nanoparticules de Lanthanide injectées en intracranien → absorbent dans le proche IR et émet de la lumière visible → activation des canaux de rhodopsine au niveau des neurones

# Considérations toxicologiques

- Nécessité d'avoir recours à des matériaux biodégradables/bioérodibles → Evite les risques de toxicité par accumulation/thésaurismose
- Monitoring spécifique de la fonction hépatique et de tous les processus liés à l'élimination par le SRE
- Activation du complément → Réaction pseudo-allergique « C-related pseudo-allergic reaction » (CARPA)

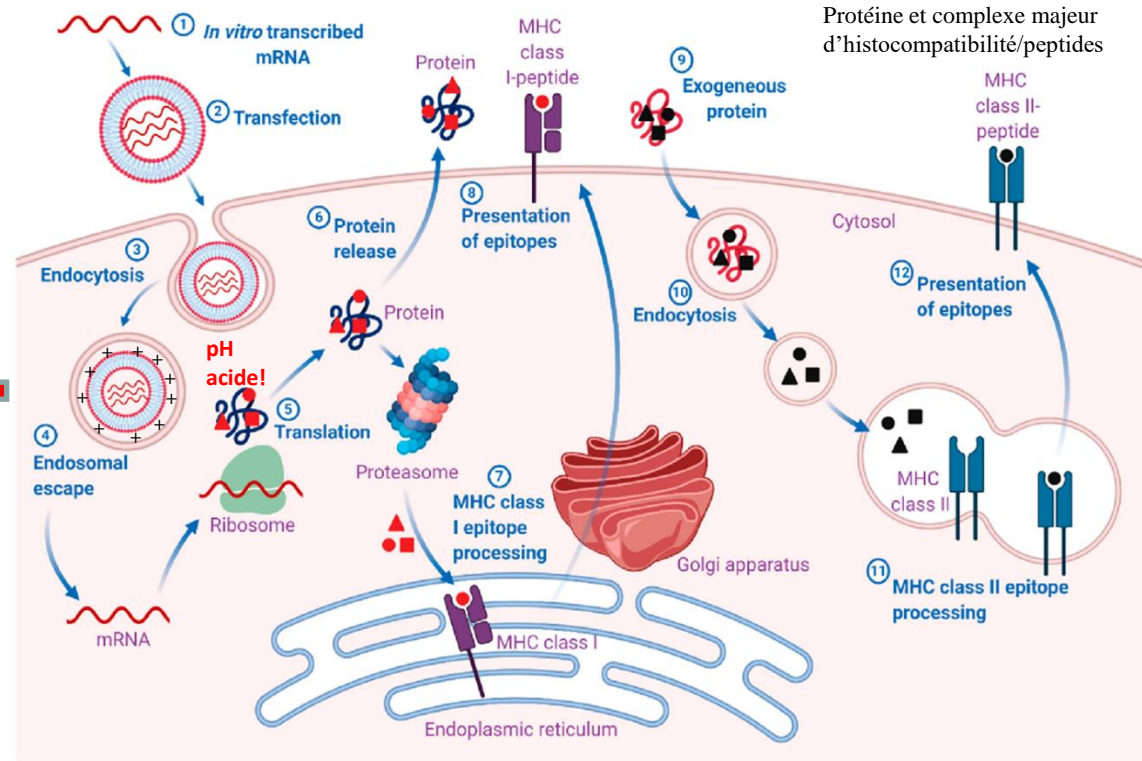
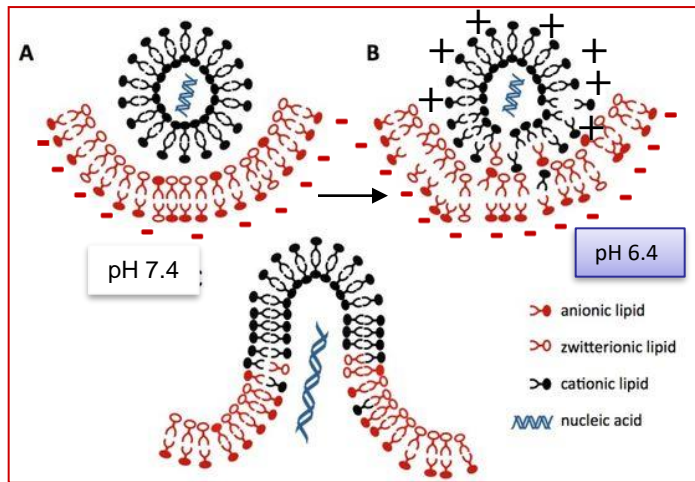


- **La symptomatologie:** Hypo/hypertension, mal de tête, nausée, fièvre etc.
  - Les symptômes apparaissent dès la 1ère administration
  - Ils sont imprévisibles et non détectés par les tests classiques de recherche de réactions allergiques
- **Peut être grave dans de rares cas**
- **Peut être évité par une prémédication à l'aide de corticoïdes et en réalisant une perfusion lente**

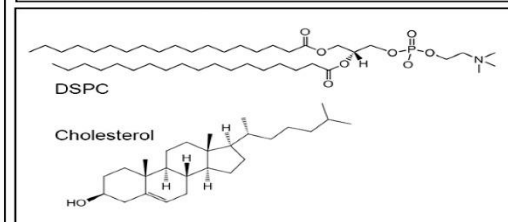
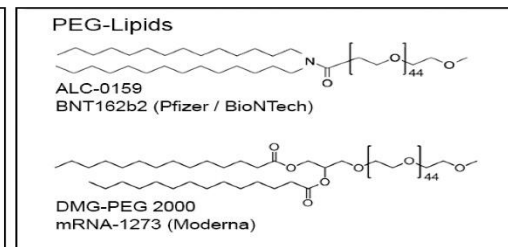
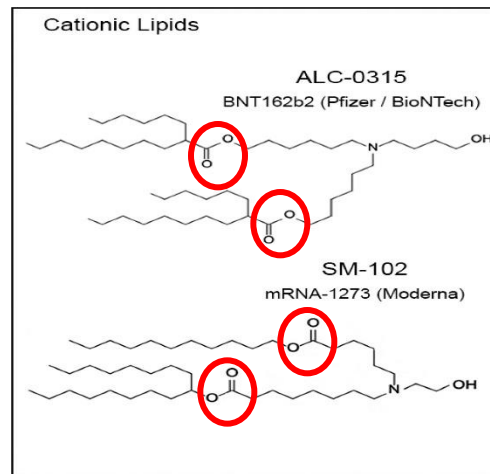
# Perspectives

- Délivrance d'ARN pour la vaccination et la production ou l'inhibition de protéines
- Nanoparticles pour l'édition génique
- Inhibition des points de contrôle immunitaires par nanomédicaments
- Vésicules extracellulaires et exosomes pour la vectorisation

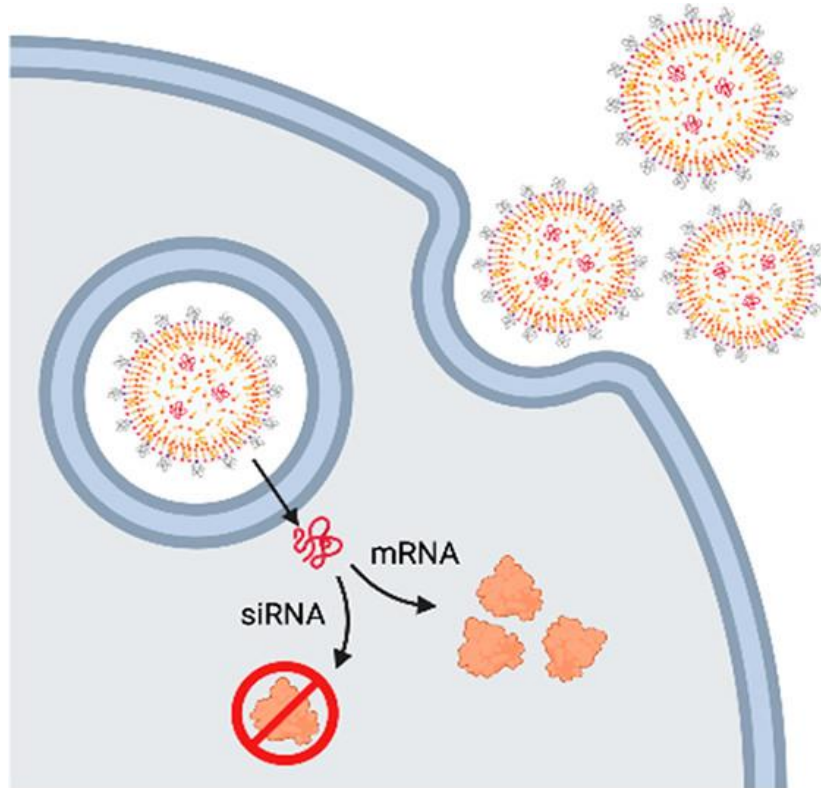
# La découverte de nanoparticules lipidiques ionisables et la révolution de la vaccination par ARNm (vaccin anti-Covid)



Amines  
tertiaires pKa  
6.2-6.9



# Perspectives pour la production de protéines thérapeutiques et autres vaccins



➤ **Remplacement de protéines absentes ou non fonctionnelles** → Erythropoïétine (anémie), protéine du surfactant pulmonaire (maladies génétiques), Protéines pro-apoptotiques (cancers), Factor IX (hémophilie), production d'anticorps monoclonaux spécifiques (cancers, maladies infectieuses) etc.

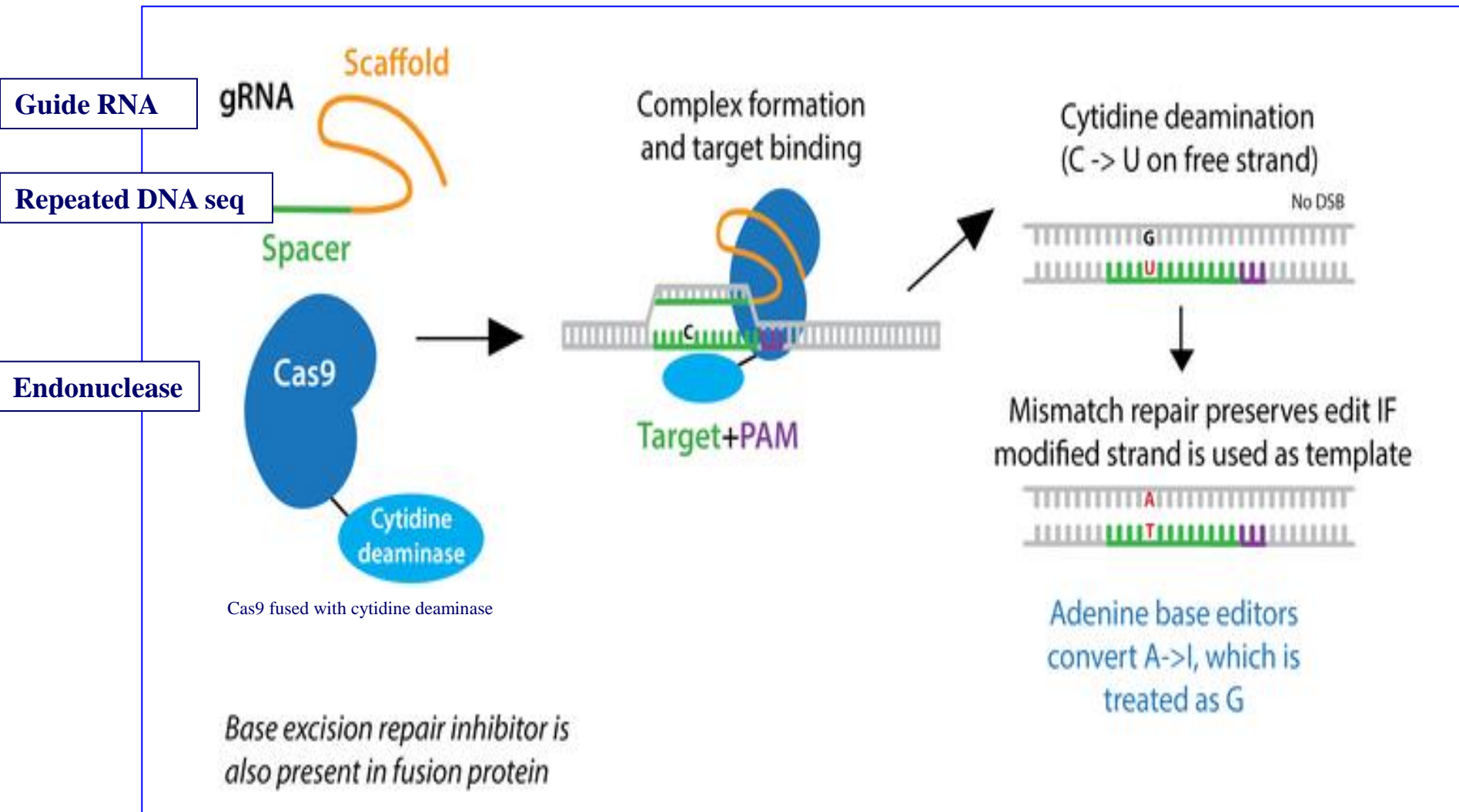
➤ **Inhibition de protéines anormales (ARNi)** → oncogènes de jonction (cancers), Protéine Pmp22 (Charcot-Marie-Tooth type 1A), Pro-protéine Convertase PCSK9 (hypercholestérolémie), Transthyréine (Amyloïdose à transthyréine) Patisiran<sup>R</sup> etc.

## Mais tout n'est pas si simple

- En matière de médicament, la protéine doit être produite en quantité suffisante et sur le long terme (pas nécessaire pour les applications vaccinales).
- Et l'ARN doit être délivré aux bonnes cellules (voie IV plutôt qu'IM).
- En matière de vaccination, la protéine peut être insuffisamment immunogénique (la protéine Spike une exception ?) et/ou la protéine cible peut muter trop vite (cas de HIV).

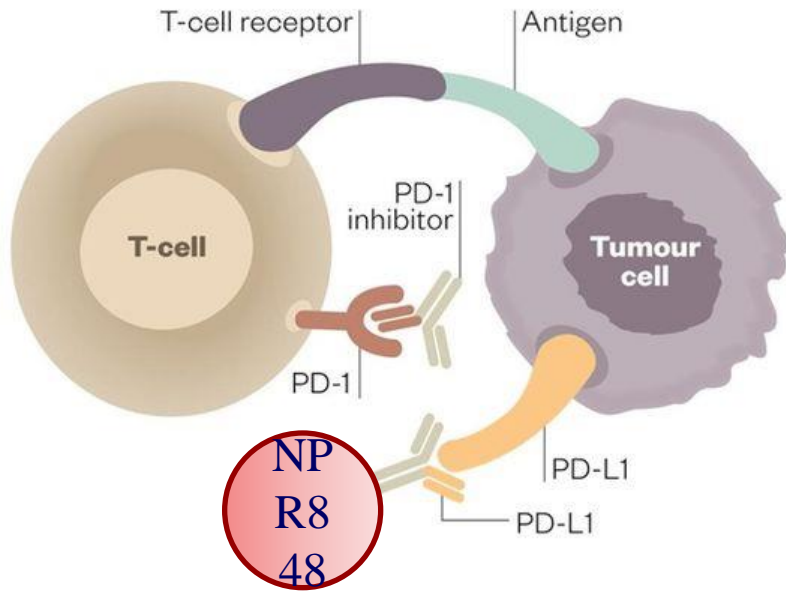


# Nanotechnologies pour l'édition génique (CRISPR/Cas9)



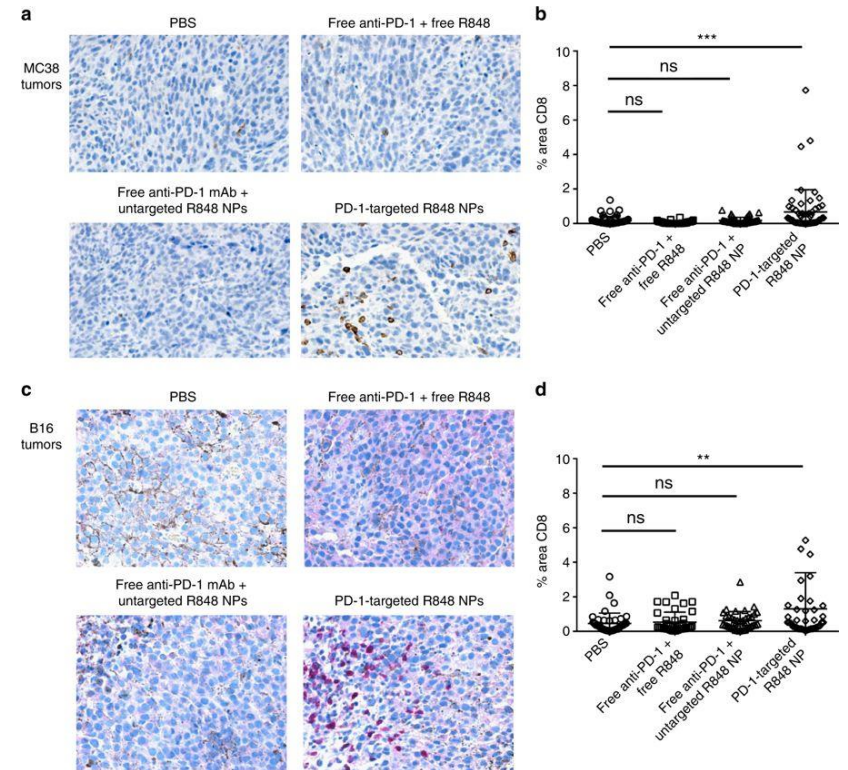
# Des nanoparticules pour interagir avec les points de contrôle immunitaires

Schmid D, Nature Communications, 8: 1747 (2018)



PD1-PDL1 binding inhibits T cell killing tumor cell.

Blocking PDL1 or PD1 allows T cell to be efficient in killing tumor cell

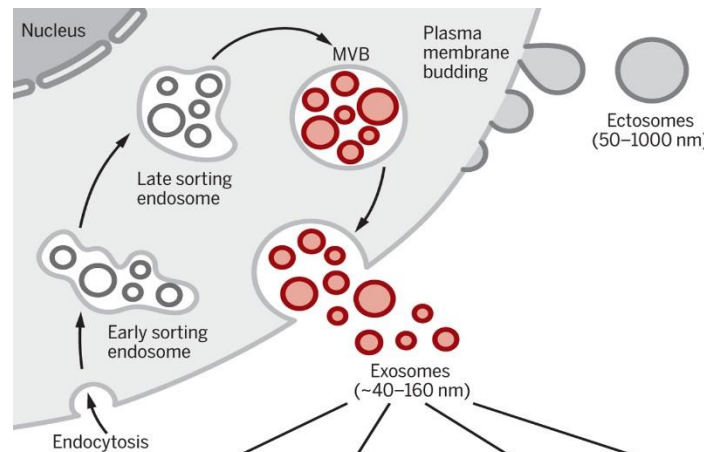


Targeted delivery of a TLR7/8 agonist (R848) to PD-1-expressing cells promotes infiltration of CD8+ T cells into MC38 and B16 tumors.



# Les exosomes comme nanovecteurs de principes actifs

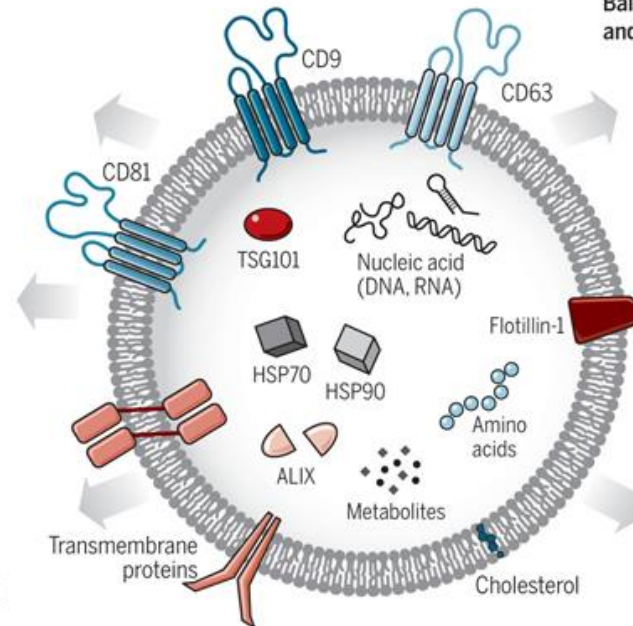
R. Kalluri and Lebleu, Science, 2020



Les exosomes sont des vésicules extracellulaires qui transportent des acides nucléiques, peptides, protéines, lipides, métabolites. Ils sont les médiateurs de la communication intercellulaires

## Hallmarks of exosomes

Regulation of gene transcription and translation  
Survival and proliferation  
Reproduction and development  
Angiogenesis and wound healing  
Waste management  
Host-microbiome interaction and viral immunity



Balance of immune response and regulation of central and peripheral immunity  
Receptor-ligand signaling  
Apoptosis  
Cellular differentiation and neoplasia  
Cellular migration and metastatic disease  
Metabolic reprogramming and regulation



La façon de donner vaut souvent mieux que ce qu'on donne.

(Pierre Corneille)

qq citations

Sans nanoparticules, pas de vaccin anti-Covid !