

16 juin

Du DRF à l'INAC

40 ans

d'exploration
de la matière

Interface avec la biologie : Micro et
nano Technologies pour la santé

De la chimie à l'instrumentation:

A partir des compétences initiales de base DRFMC

CHIMIE
Complexes,
Bioorganique,
nanoparticules
ADN

PHYSIQUE
Instrumentation
Microtechnologies
Simulation
Théorie...

Recherche
Fondamentale

Recherche Appliquée

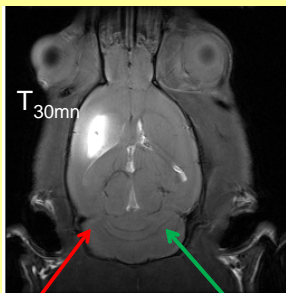
Panorama des recherches actuelles

- > Technologies pour l'analyse in vivo**
- > Technologies l'analyse in vitro**

Chimie pour l'*in vivo*:

Focalisation sur l'amont : des molécules aux nanoparticules, l'instrumentation associée étant très lourde.

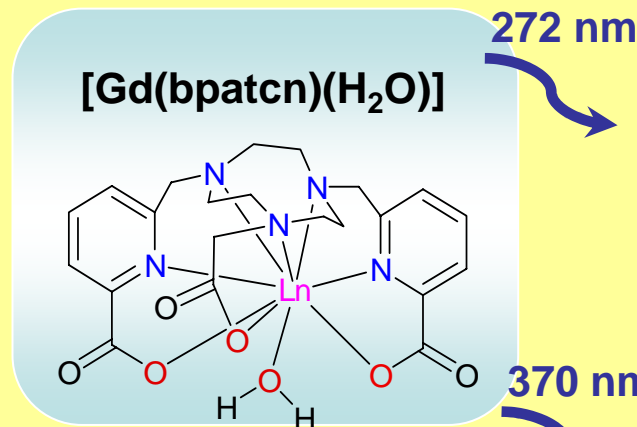
- Complexants pour agents de contraste IRM ou traceurs fluorescents



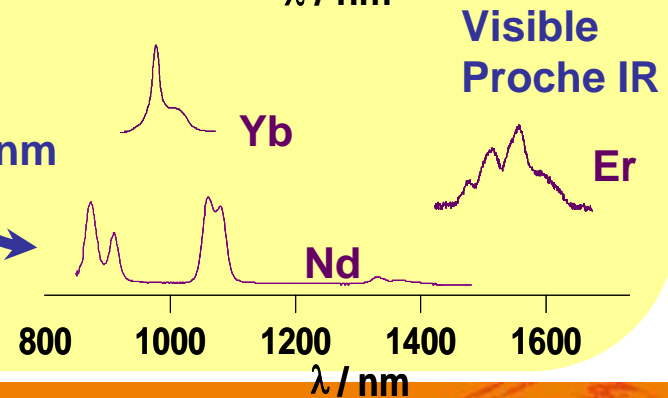
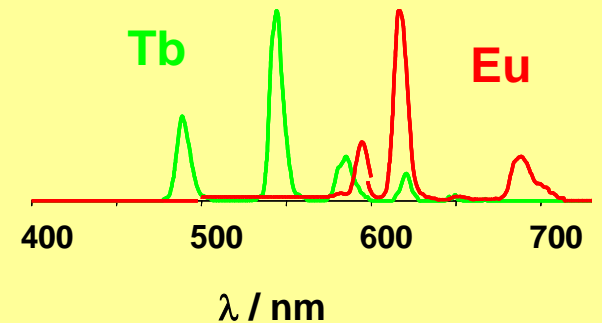
Ln = Gd

Gd Amine Gd DOTA

IRM souris
Injection
intracranienne



luminescence



scib

Chimie pour l' *in vivo*:

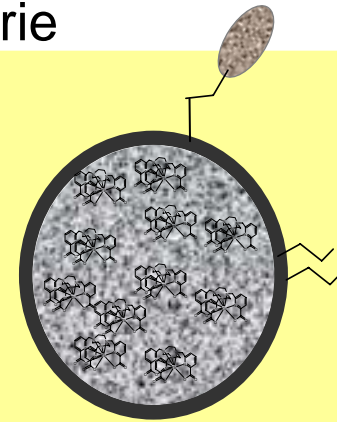
Nanoparticules fluorescentes pour l'imagerie

Encapsulation des complexes de Ln

- Plateforme adaptable

Complexes inclus dans particules de silice

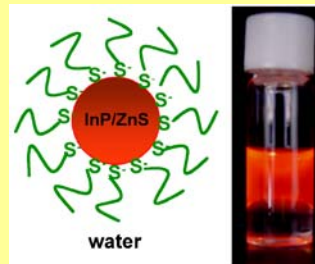
Eu^{III}, Tb^{III} Visible spectrum
Yb^{III}, Nd^{III}, Er^{III} near-infrared spectrum



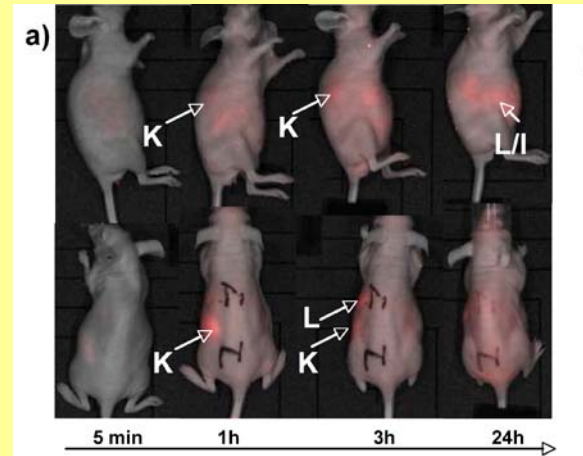
scib

Au delà des classiques QD CdSe

QDs InP/ZnS : nanocristaux non toxiques émettant dans le proche IR (700-750 nm)

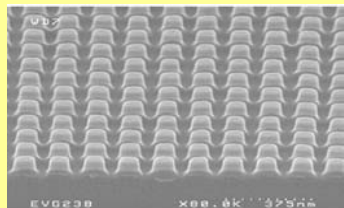


< 10 nm



Chimie pour l' *in vivo*: vers la thérapeutique

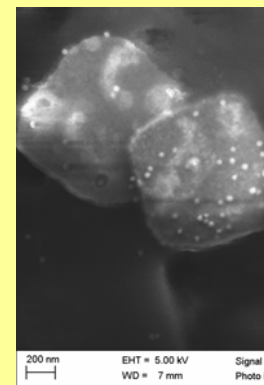
Construction de Particules magnétiques Top Down capture, targeting and actuation



Preparation on wafer



Lift-off

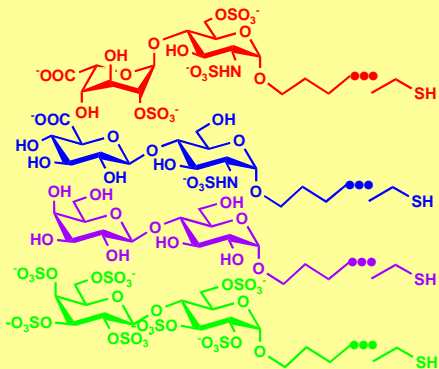


Funtionalization

Médicaments par assemblage combinatoire de petits sucres Cibles cardiovasculaires avec Sanofi



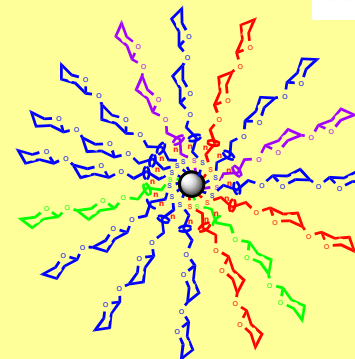
Briques
de base



Pour n constituants et
un incrément de i % on a :

$$\frac{\left[\left(\frac{100}{i} \right) + n - 1 \right]!}{(n-1)! \left(\frac{100}{i} \right)!}$$

mélanges



Technologies pour le diagnostic *in vitro*:



- Autour de la chimie de l'ADN: les années 80-95

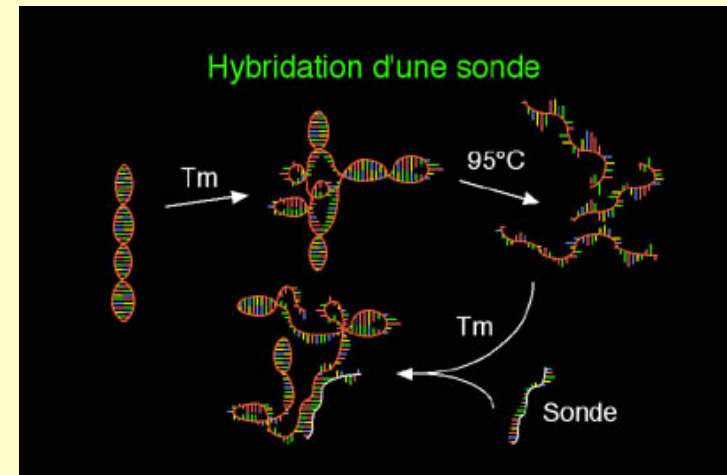
Utilisation des oligonucléotides pour la recherche: *Dir R Téoule*,

- TATAbox avec P Chambon
- Incorporation de défauts et étude de la réplication
- Synthèse d'ARN



Unité mixte CEA Cisbio Applications au diagnostic *Dir R Teoule et J Marchand*

Développement de marqueurs froids,
Détection de virus par hybridation
d'ADN synthétique.
biopuces



Les débuts des puces à ADN 1993-2000:

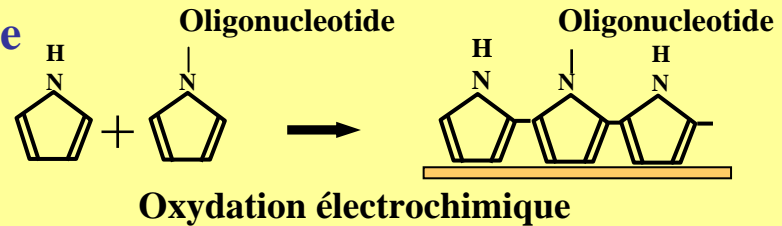
le début des microtechnologies pour la biologie

Premières puces à ADN en europe

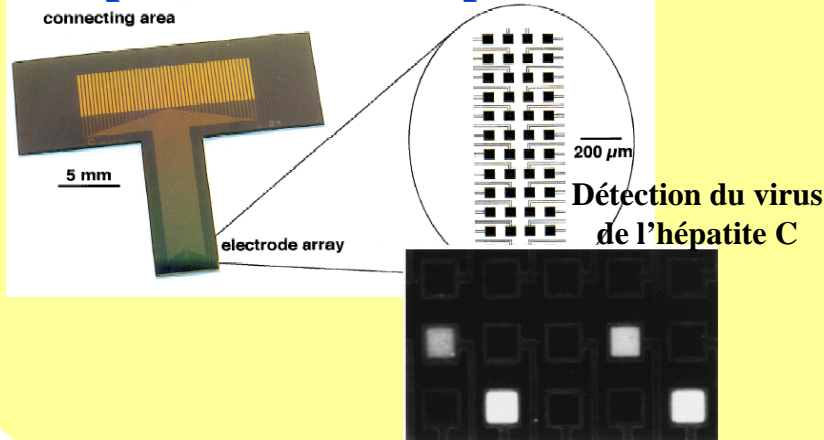
projet MICAM Microsystème pour l'analyse biologique

**Copolymérisation électro-dirigée,
Détection par traceur radioactif
coll CISbio DRFMC/SESAM**

Principe



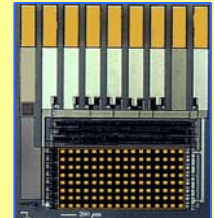
Puce passive détection par fluorescence 1995



Puce active coll Cisbio DRF Leti 1997



Transfert au
CEA Leti en 2000
Création
d'Apibio en 2001;
2005 reprise par
BM.

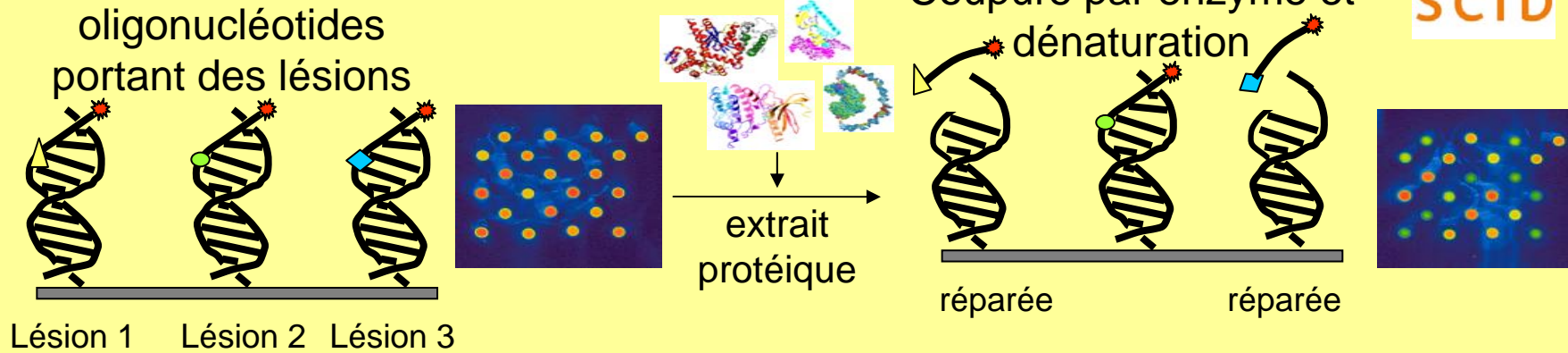


Création DTBS Létí



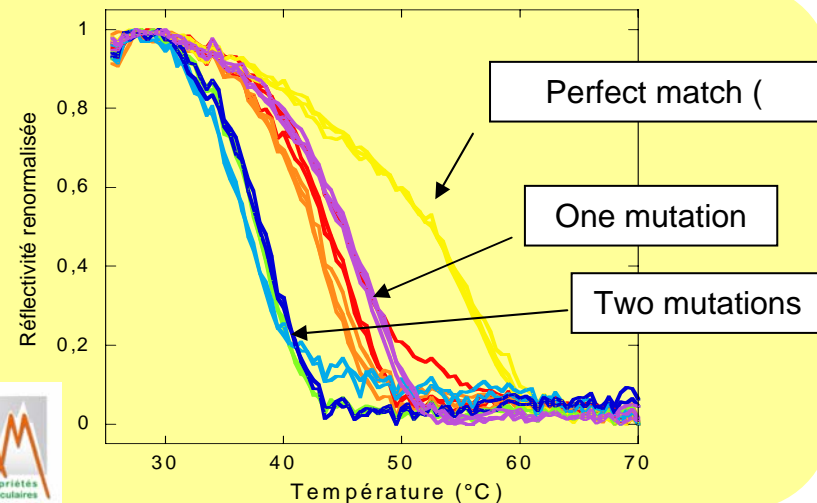
Puces à ADN aujourd'hui et demain:

• Evaluation des capacités de réparation (Startup)



• Biophysique de l'hybridation

Liens entre l'expérimental et la théorie
Etude de la stabilité d'un duplex vs température
Appliquée à l'étude des mutations ponctuelles



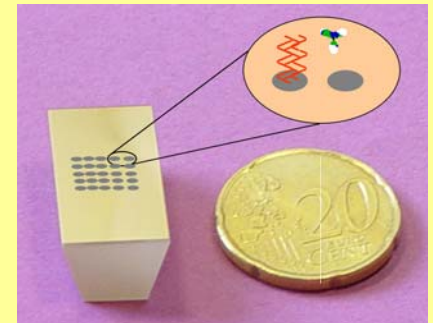
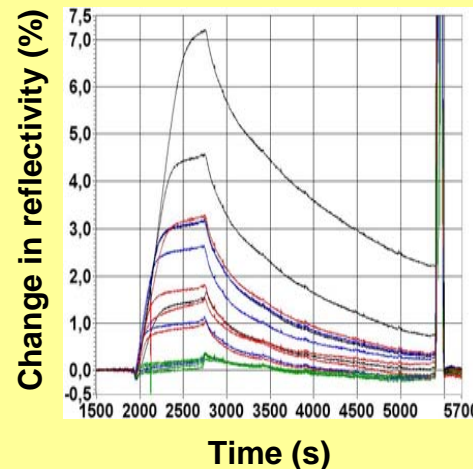
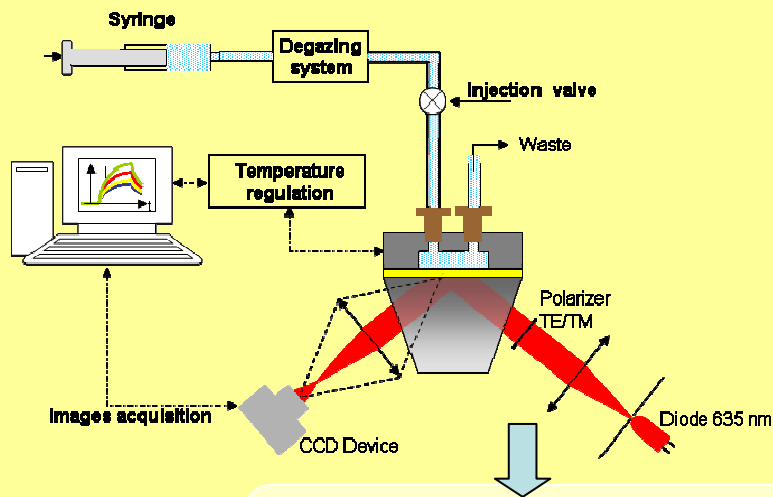
Le développement instrumental pour l' *in vitro*:

La lecture des biopuces:

Des marquages radioactifs, fluorescents aux techniques sans traceur

**Développement de l'imagerie de résonance plasmonique SPRI:
mesure d'interactions biologiques sur biopuces sans traceur**

Coll Institut d'optique d'Orsay



*Création en 2001 de Genoptics,
racheté en 2009 par Horiba Jobin-Yvon*

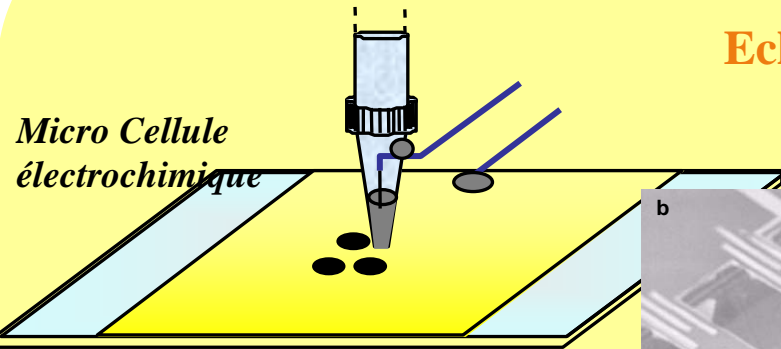
GenOptics

HORIBA JOBIN YVON

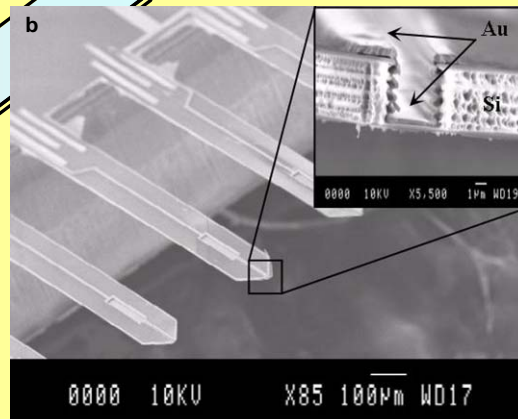
Technologies pour le dépôt de molécules actives:

- Chimie des surfaces multi-échelle

Echelle milli

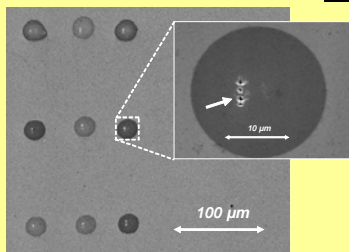


Echelle micro

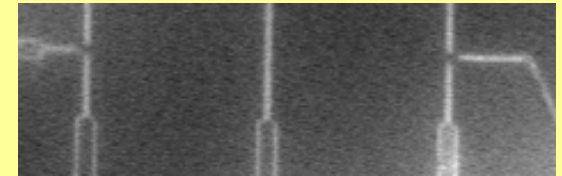


electrochemical cantilevers

Coll LAAS

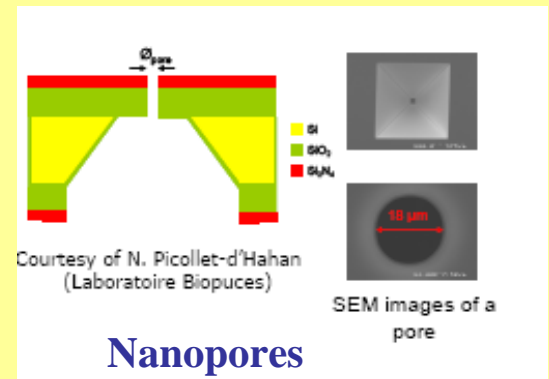


Echelle nano



Nanoelectrodes

Coll CEA/ IRAMIS



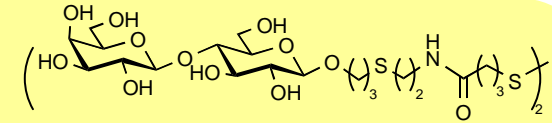
Nanopores

Coll Labo DSV Biopuces

Au delà des puces à ADN :

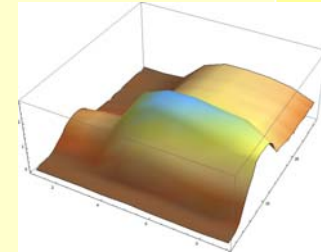
Avec ces quelques outils, adaptation des propriétés des instruments permettant de gérer quelques cas concrets.

Reconnaissance moléculaire simple – $A+B \rightleftharpoons AB$



Criblage d'interactions sucres protéines , coll Sanofi, INRA , Lyon Biopole

SPR pour la recherche clinique : récepteur purifié, analyte dans un milieu complexe.
Recherche clinique : Evolution des hépatites C coll INSERM, CHU Grenoble

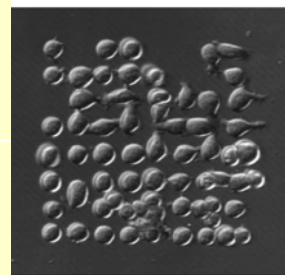
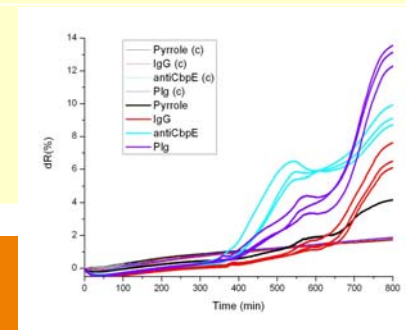


Interactions non spécifiques : langues artificielles Sanofi

Les systèmes complexes

- Etude de la réponse des cellules immunes: Capture de cellules et étude de leur sécrétions
coll Immunologie INSERM, CEA DSV IBITECS Genoptics IRT Lyon Biotech

- Détection rapide de bactéries pathogènes (coll ANSES et IBS)
Suivi dynamique de croissance Startup en fermentation



Quel Futur:

Chimie et technologie pour le développement dans les domaines des Médicaments et thérapeutique, diagnostic in vivo ou in vitro...

- La santé restera hors des effets de mode
- Secteur très concurrentiel et règlementé avec des temps de développement longs
- Domaine conservateur par principe : améliorations successives, peu de ruptures
- Le médicament reste le phare mais débouchés possibles sur l'environnement, diagnostic, sécurité...
- Domaine très récent en évolution rapide et pas forcément prévisible :
Ce qui était révolutionnaire il y a 10 ans est obsolète avant sa mise sur le marché, pas vraiment de roadmap. Surface planes , particules, fils, pores, milieux liquides homogènes les choix ne sont pas faits.

MAIS

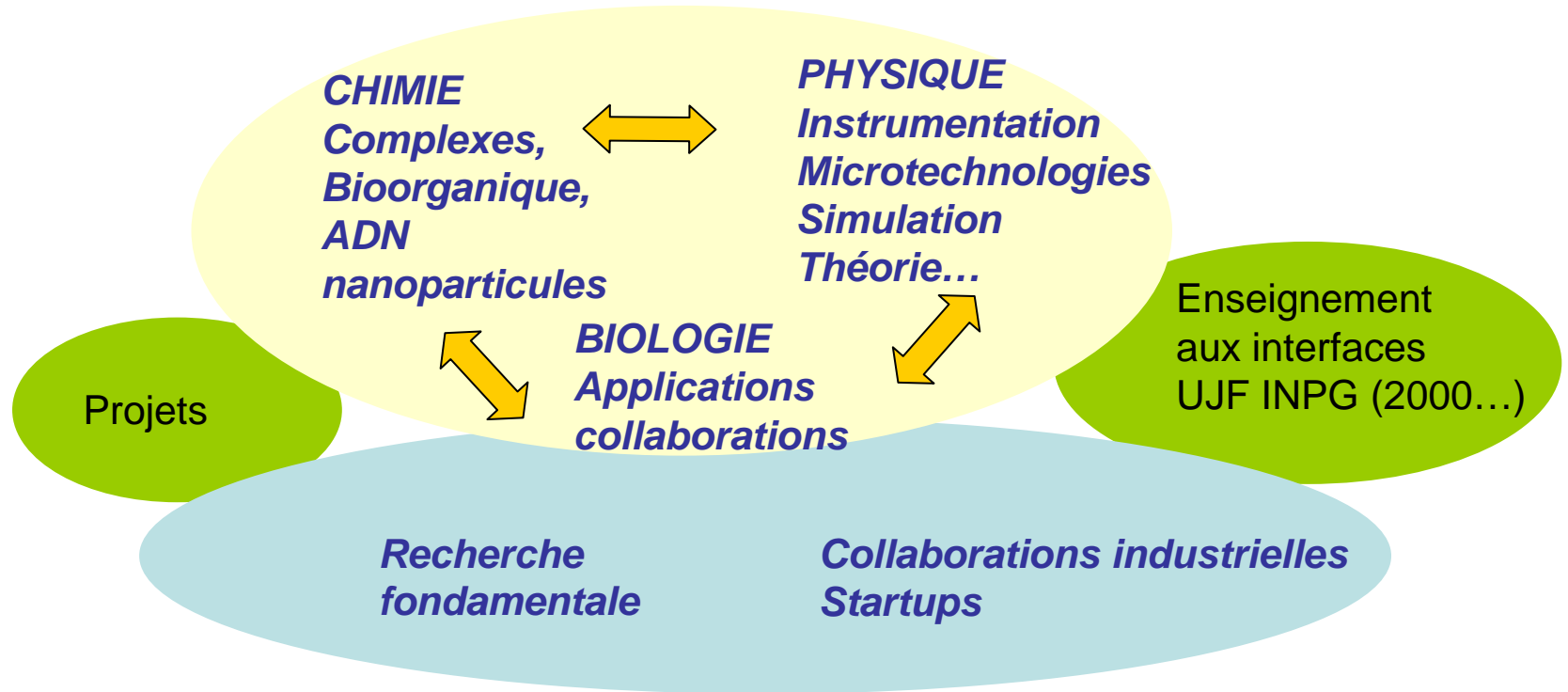
- Rapide évolution de la médecine personnalisée
« *faire le bon diagnostic à la bonne personne et lui donner le traitement adapté* »
- Demande de « sécurité » alimentaire, toxicologique...règlementations

Pourvoir se détacher des applications
et rester en amont pour proposer des solutions et innover..

Quel Bilan: vingt ans de technologies pour la santé

- paysage d'un ensemble de compétences

Vers les Compétences d'un ensemble



INAC: L'alchimie des interfaces