

Nanovecteurs lipidiques bimodaux pour l'imagerie in vivo

Aurélie Jacquart¹, I. Texier-Nogues¹, F. Mittler¹, F. Navarro¹, R. Boisgard², F. Ponce³, D. Camporese⁴, J. Boutet⁵

¹CEA-LETI, Minatec-Campus, DTBS/SBSC/LCMI, F-38054 Grenoble, France

²CEA/DSV/I2BM/SHFJ/U1023, 4, place du Général Leclerc, 91401 Orsay Cedex, France

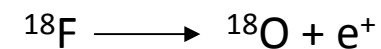
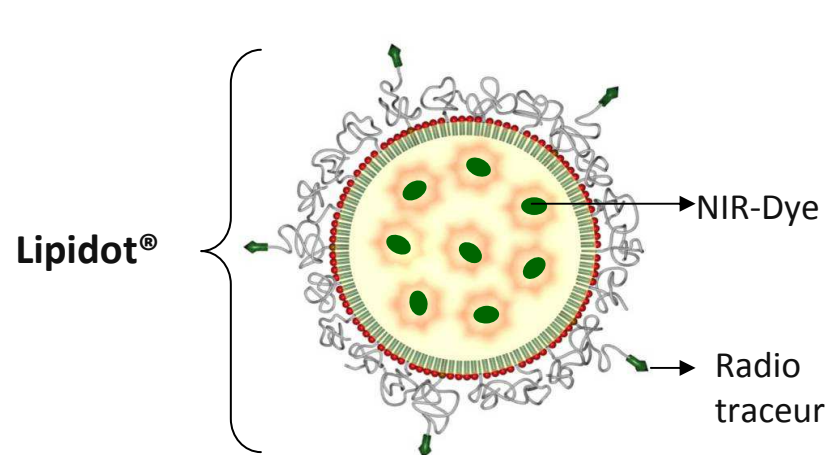
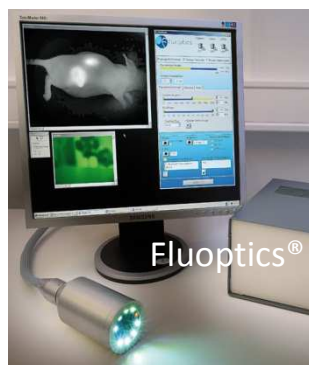
³VetAgro Sup, 1 avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Etoile, France

⁴Advanced Accelerator Applications, 20 rue Diesel, 01630 Saint Genis Pouilly, France

⁵CEA-LETI, Minatec-Campus, DTBS/STD/LISA, F-38054 Grenoble, France

Bimodalité : concepts et objectifs

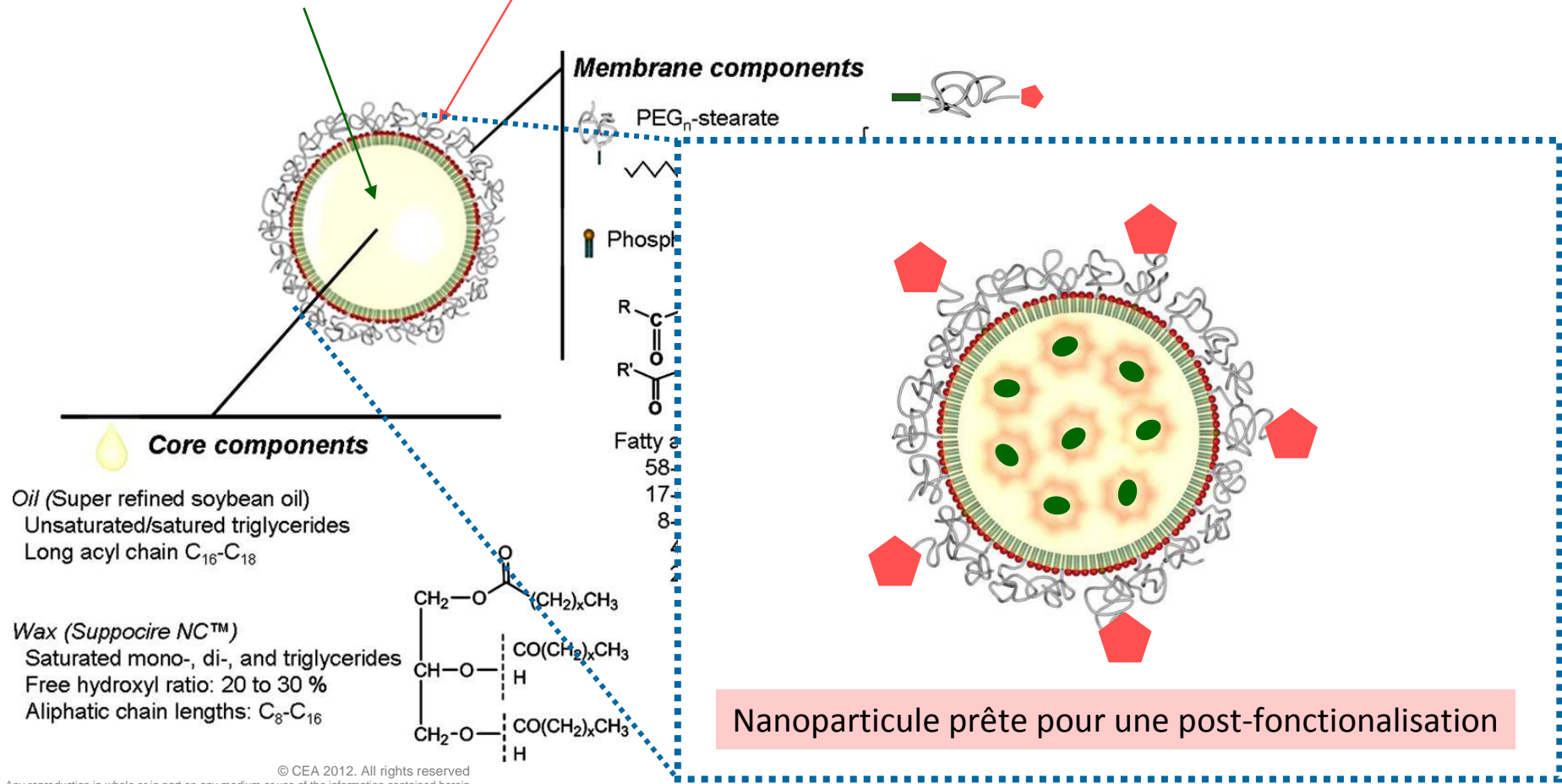
- Nanoparticules bimodales:
 - NP lipidique : accumulation dans les tumeurs solides par effet EPR
 - Dopage par **fluorophore proche infra-rouge** pour l'imagerie **optique**
 - **Radiotracteur** greffé à la surface pour l'imagerie **TEP**
- Pour l'imagerie médicale:
 - **Mode pré-opératoire** : identification et quantification de tumeurs (PET+Optique)
 - **Mode per-opératoire** : guider le chirurgien pendant l'opération



Formulation des nanovecteurs lipidiques bimodaux

Dopage: fluorophore proche infra-rouge

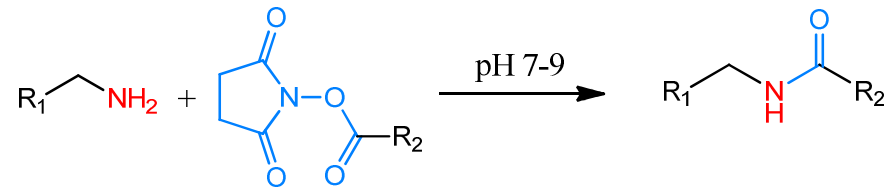
Greffage: fonctionnalisation de la surface par des surfactants PEG fonctionnalisés



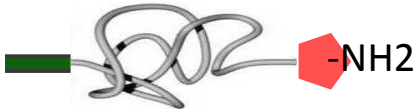
© CEA 2012. All rights reserved
Any reproduction in whole or in part on any medium or use of the information contained herein is prohibited without the prior written consent of CEA

Greffage du groupe prostétique ^{19}F

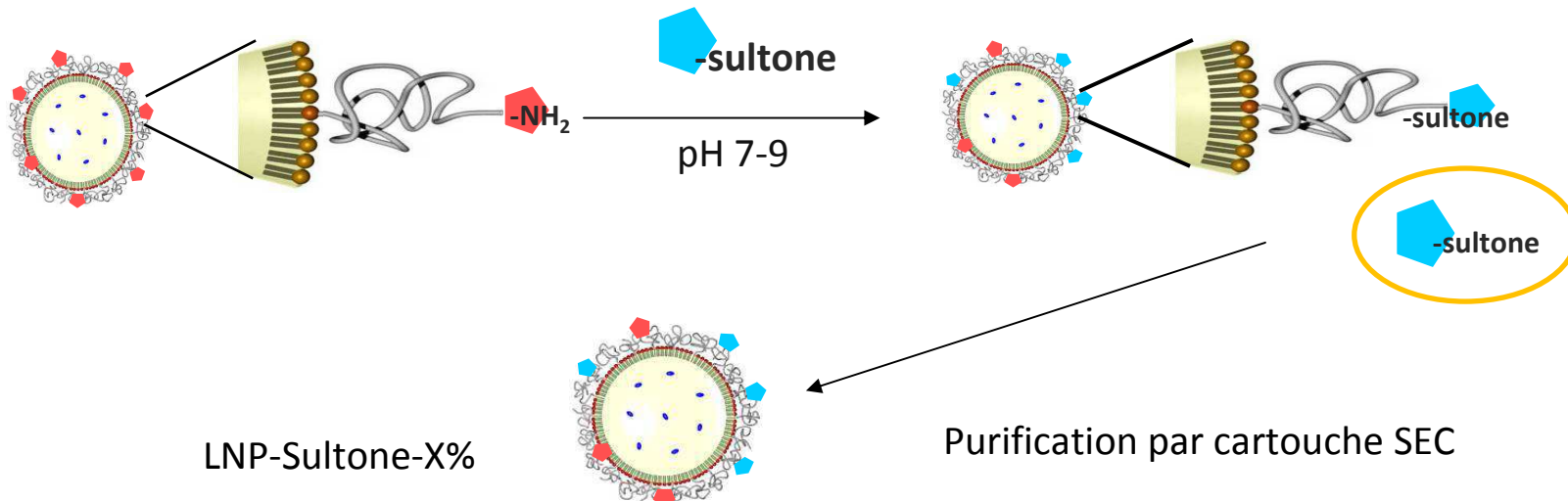
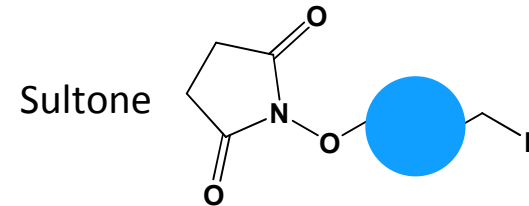
Réaction de greffage:



Fonctionnalisation de la surface par des fonction amine

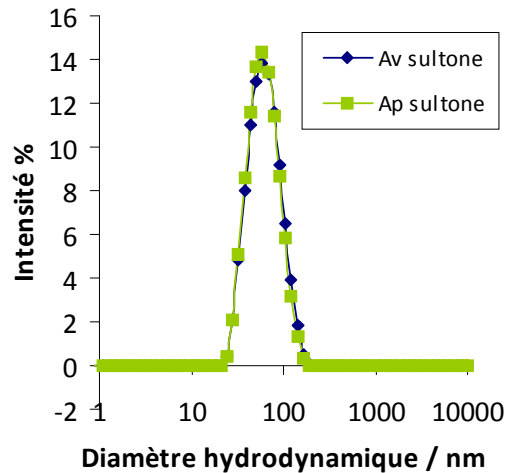


Groupe prostétique pour imagerie TEP ^{19}F

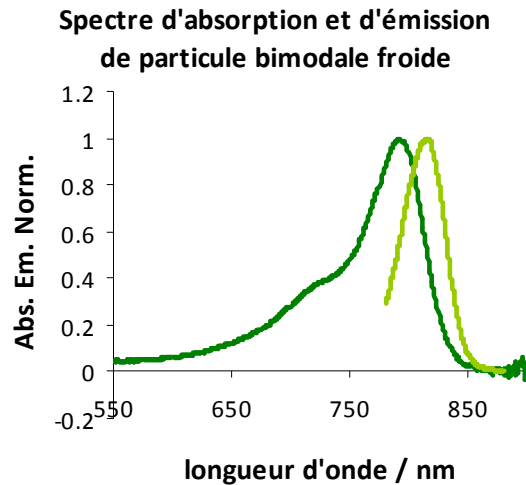


Caractérisations

Propriétés Colloïdales



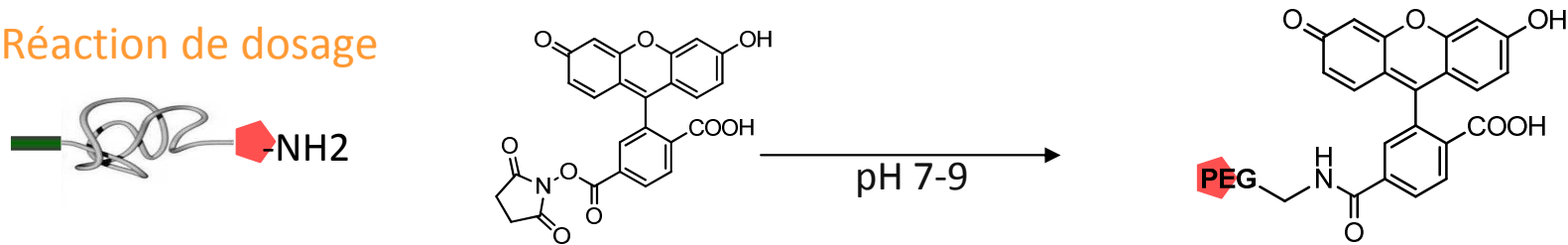
Propriétés optiques



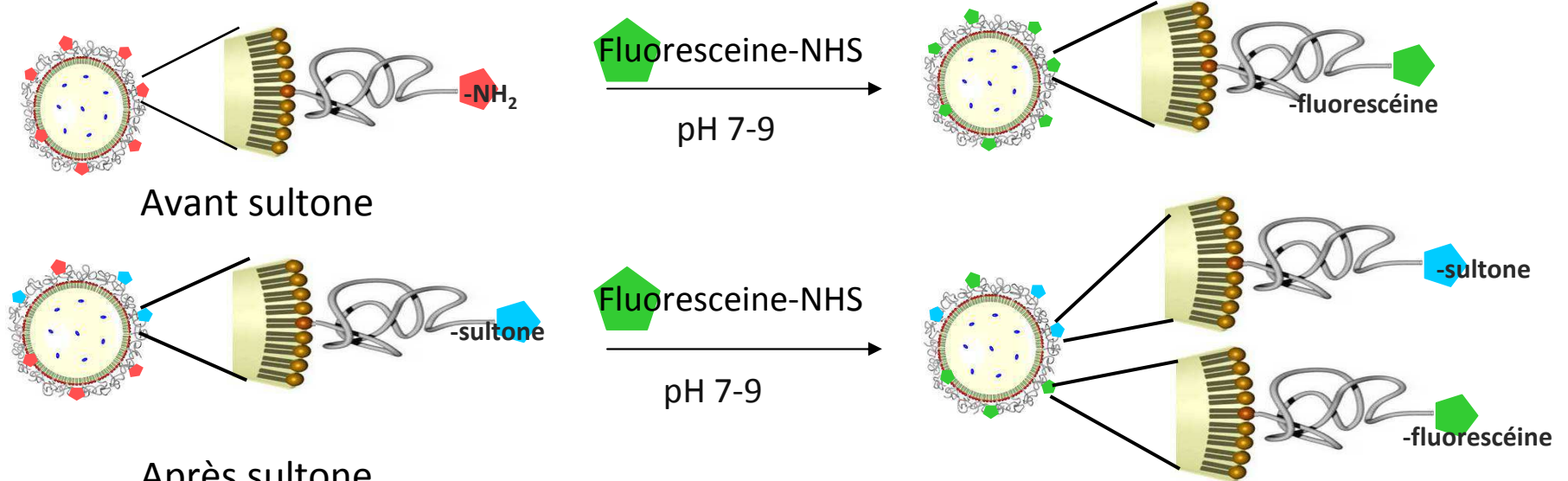
- HD = 60 nm (in NaCl 15 mM)
- Potentiel Zeta (in NaCl 0.15 mM):
 - « capping » = -18 mV
 - -NH₂ = -1.85 mV
- Activité optique dans le proche infra-rouge
 - $\lambda_{max}(abs) = 793$ nm
 - $\lambda_{max}(em) = 815$ nm
 - $\varphi_f = 0.08$
- Stabilité des propriétés colloïdales et optique sur 3 mois min.

Détermination du nombre de groupes prostétiques à la surface des nanoparticules

Réaction de dosage



Détermination du taux de couverture par les fonctions amine



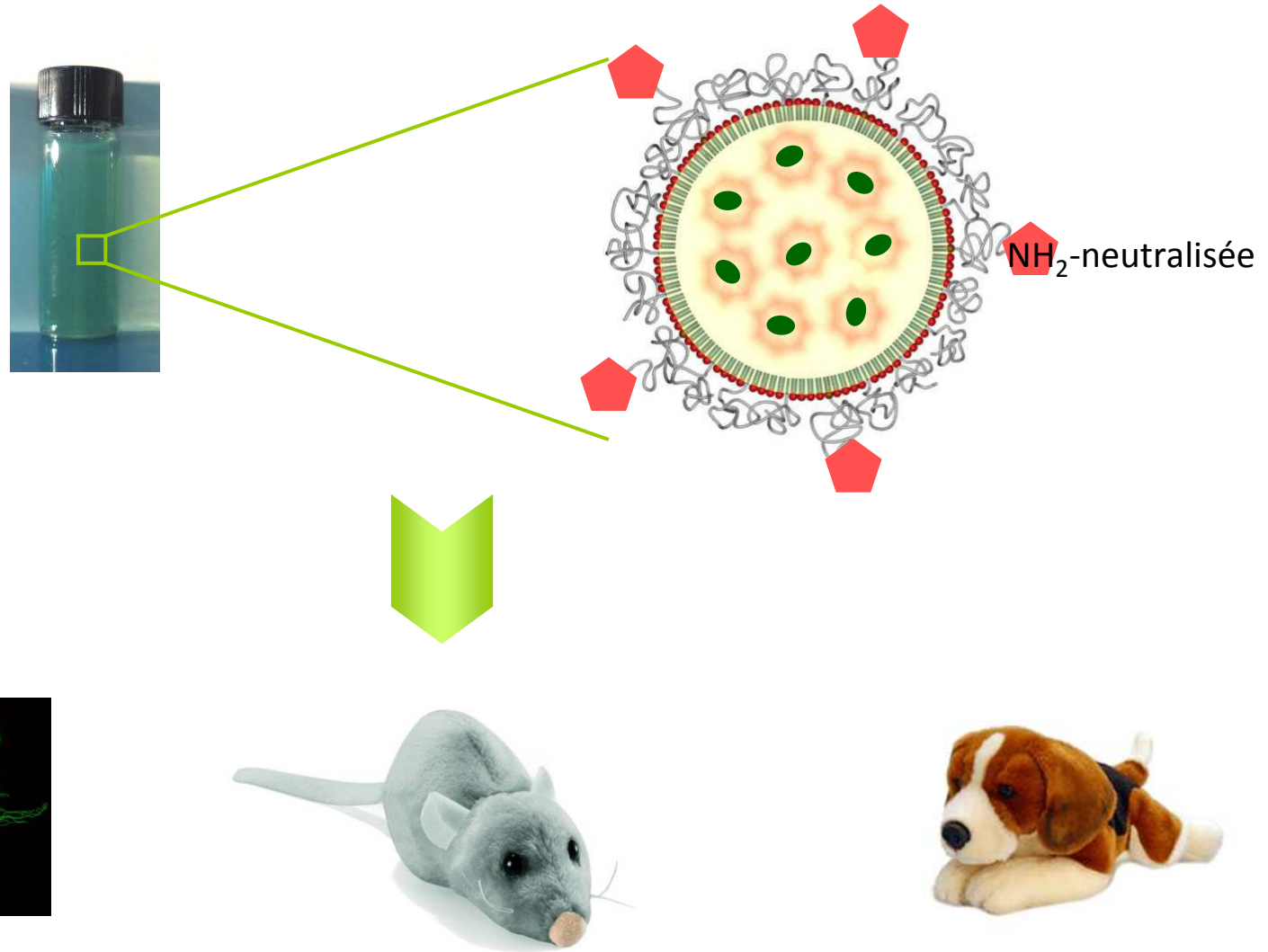
Détermination par différentiel % Sultone = % NH₂ (avant sultone) - % NH₂ (après sultone)

31%

100%

69%

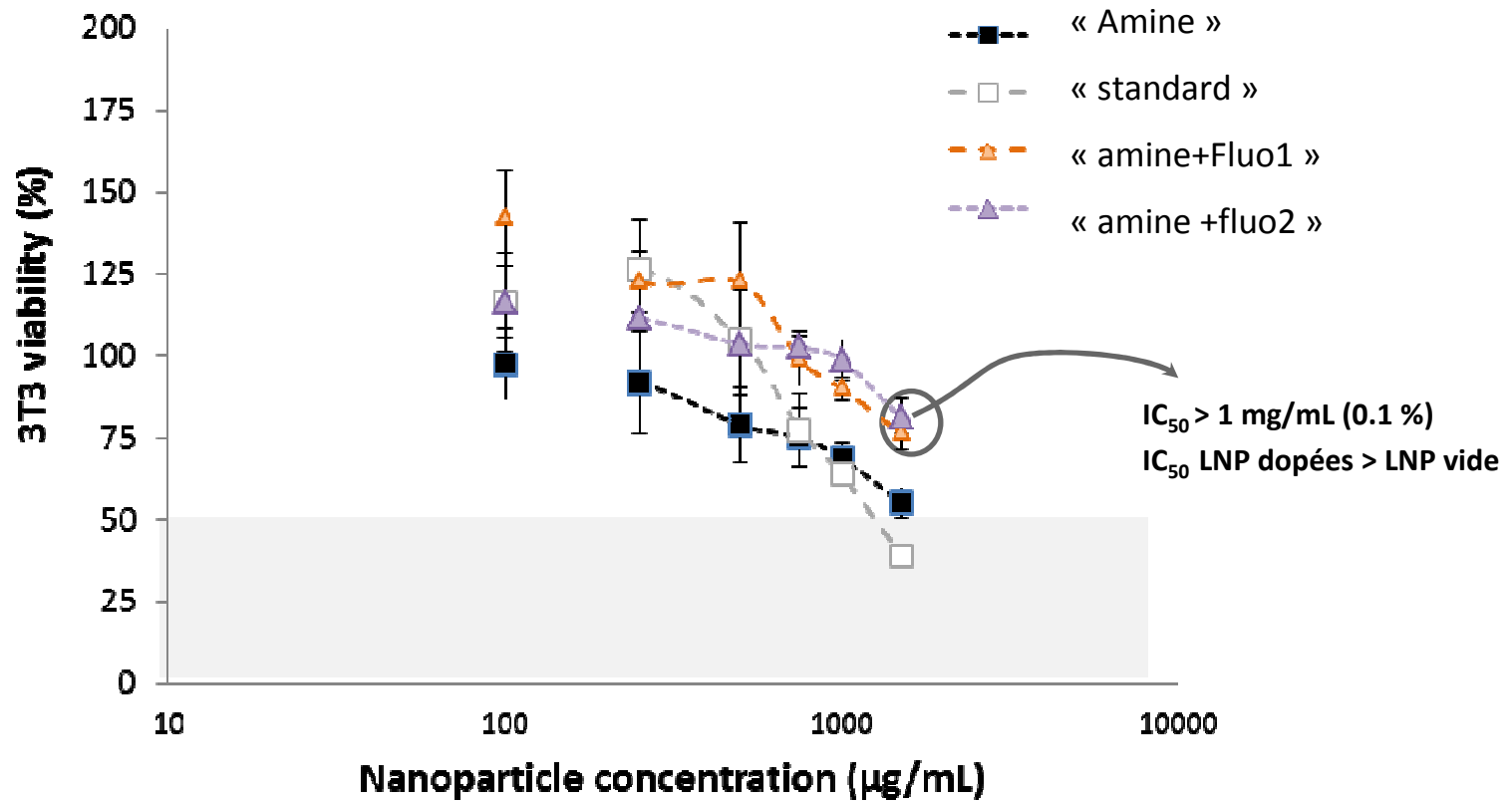
in vitro & in vivo



© CEA 2012. All rights reserved
Any reproduction in whole or in part on any medium or use of the information contained herein
is prohibited without the prior written consent of CEA

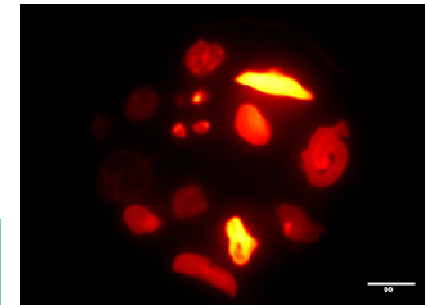
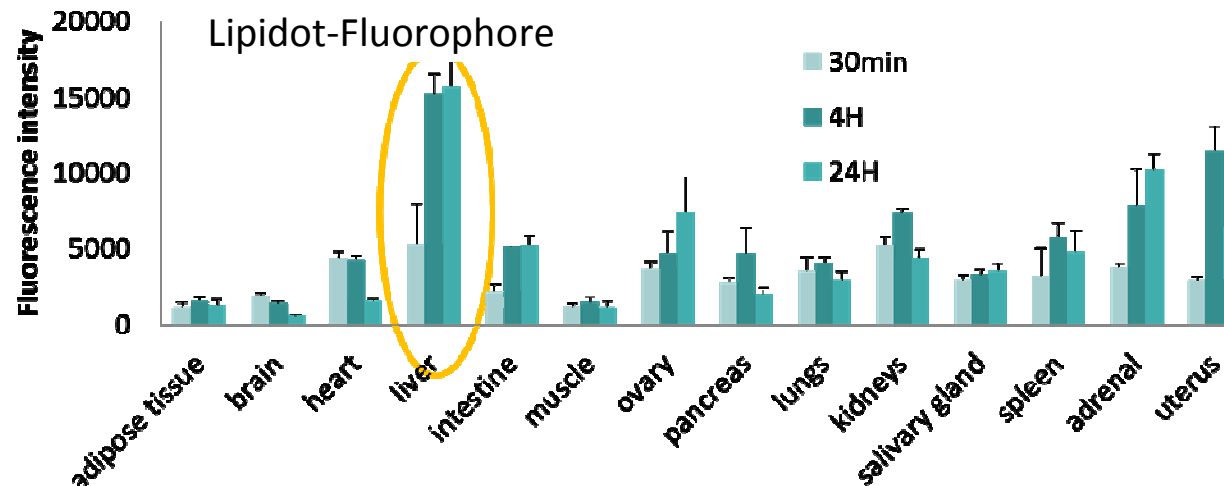
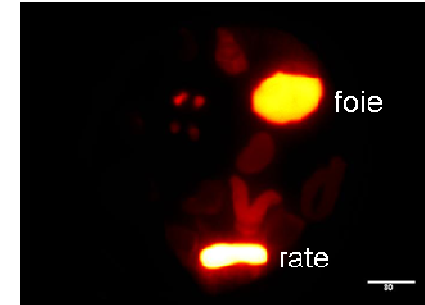
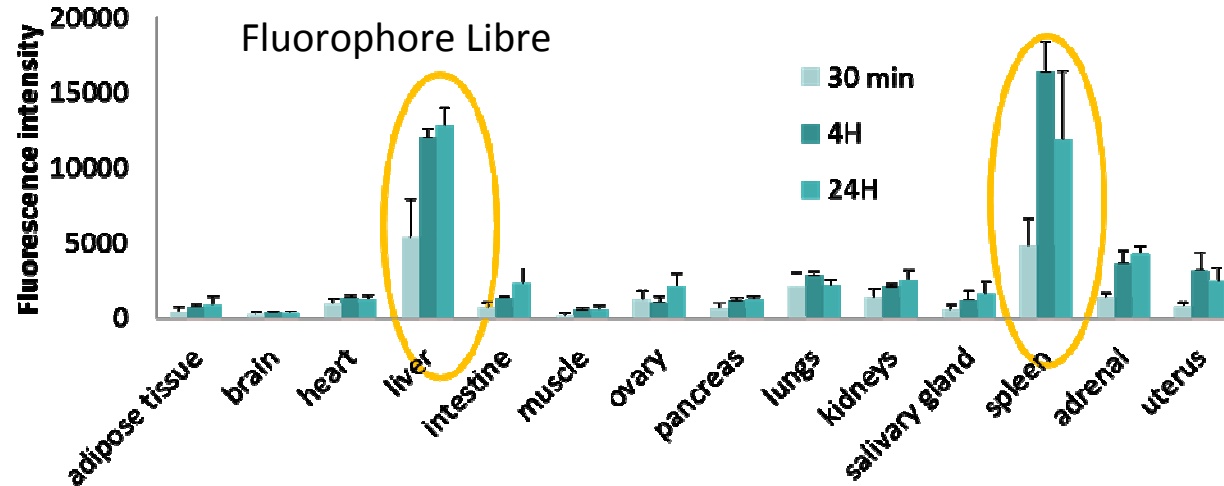
Cytotoxicité des particules pro-bimodales

Cytotoxicity of pro-bimodal NPs doped with new NIR Dyes
Test WST-1, incubation 24h



F. Navarro
F. Mittler

Biodistribution – souris saine FVB



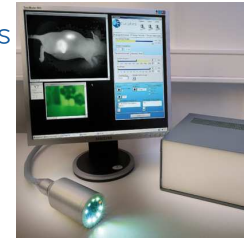
2 x 3 souris

© CEA 2012. All rights reserved
Any reproduction in whole or in part on any medium or use of the information contained herein is prohibited without the prior written consent of CEA.

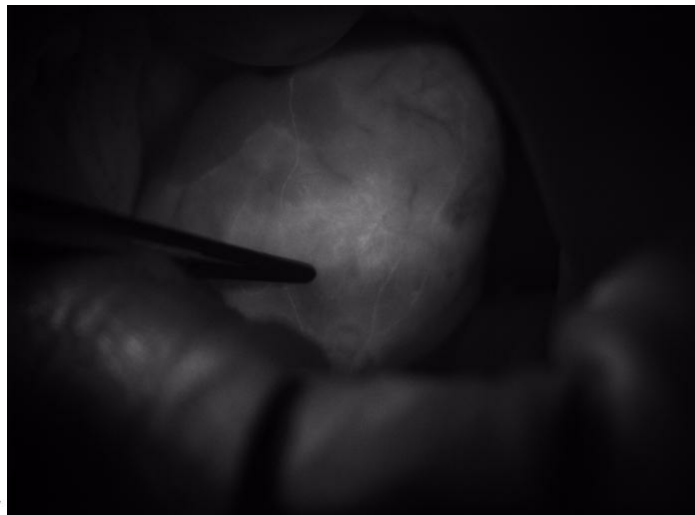
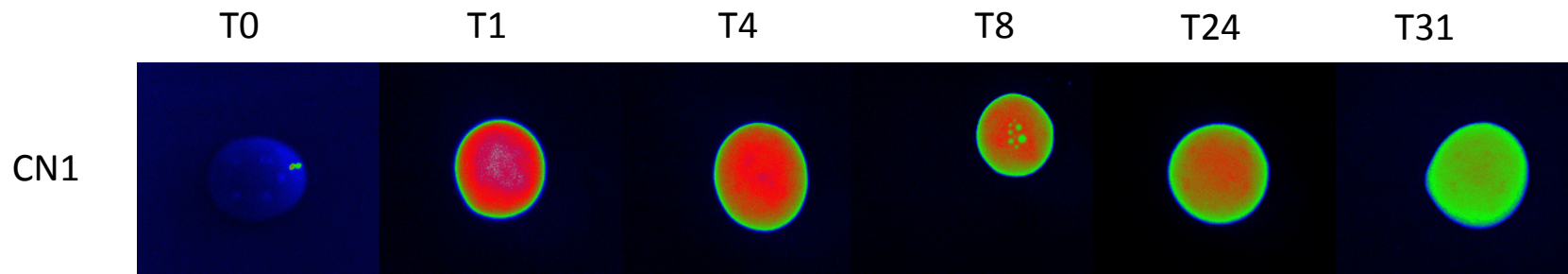


Raphaël Boisgard

Biodistribution - chien



Goutte de sang 100 μ L prélevé avant injection, et à t=1h, 4h, 8h, 24h et 31h après injection



- Signal prolongé dans le sang
- Biodistribution similaire à la souris (foie, absence dans rate)
- Pas d'élimination rénale
- Excrétion hépatobiliaire



VetAgro Sup

Frédérique Ponce

© CEA 2012. All rights reserved
Any reproduction in whole or in part on any medium or use of the information contained herein is prohibited without the prior written consent of CEA

Conclusions et perspectives

- Particules bimodales « froides »
 - Bon contraste optique et bonne stabilité
 - Pas de toxicité (3T3 IC50>1 mg/mL) des particules
 - Greffage et quantification du groupe prostétique ¹⁹F encore en développement
 - ➡ Transfert vers les particules bimodales « chaudes »

- Etudes *In vivo*
 - Souris:
 - Bon contraste de fluorescence, la dose peut être diminuée
 - Biodistribution relativement uniforme (sauf foie pour la métabolisation des lipides)
 - ➡ Test sur tumeur

 - Chien: 3 injections chez le Beagle (1 mâle, 2 femelles) :
 - Très bon contraste de fluorescence
 - Temps de circulation dans le sang long >30 h
 - Rémanence de fluorescence au-delà de 30 heures ► dose encore trop importante
 - ➡ Réglage de la dose à injecter en cours : deux chiens sont encore prévus

Remerciements



VetAgro Sup

Frédérique Ponce

leti

Isabelle Texier-Nogues
Fabrice Navarro
Frédérique Mittler
Jérôme Boutet



Davide Camporese



Raphaël Boisgard



Financement: Projet Nano-Eno

leti

LABORATOIRE D'ÉLECTRONIQUE
ET DE TECHNOLOGIES
DE L'INFORMATION

CEA-Leti
MINATEC Campus, 17 rue des Martyrs
38054 GRENOBLE Cedex 9
Tel. +33 4 38 78 36 25

www.leti.fr



Merci de votre attention



énergie atomique • énergies alternatives

