

Stimulation Magnéto-Mécanique de Cellules

Équipe Bio et Santé - CEA/SPINTEC

Axe principal : Traiter et intervenir

Méthode :

Stimulation mécanique de cellules par la mise en vibration, à distance, de particules magnétiques

A quoi ça sert :

- ☐ Initiation de la mort programmée (F. Berger - Brain Tech Lab – U1205)
- ☐ Stimulation orientée de fonctions cellulaires

Nos objectifs :

- Caractériser la nature et l'intensité des **forces développées**
- Identifier **les voies de signalisation** activées
- Mettre en évidence **les conséquences** de la stimulation
- Explorer et **développer des thérapies nouvelles**

Notre laboratoire recherche des partenaires

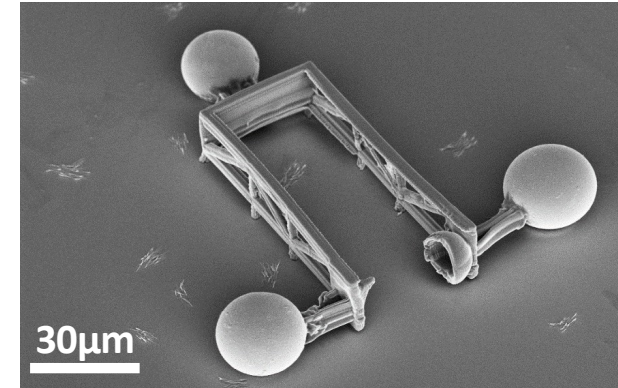
pour accompagner ses études actuelles,

ou susceptibles de porter la recherche sur des axes nouveaux

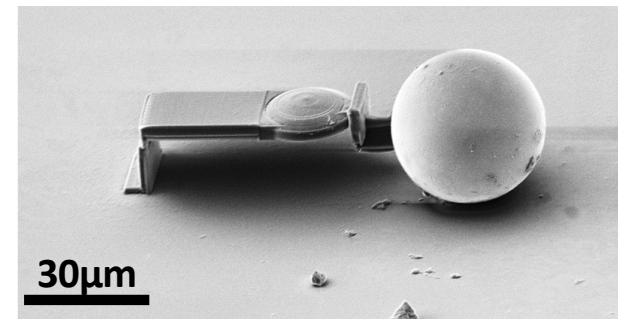


Projet *Microrobots Magnétiques*

- Techno basée sur
 - Actionnement magnétique à distance
 - Micro-impression à 2 photons
- Atouts
 - Fabrication d'outils micrométriques actionnables a distance
 - Manipulation possible de cellules uniques
 - Stimulation mécanique / Etude des prop. Mécaniques
 - Egalement micro-dispositifs pour l'optique intégrée
- Compétences en micro/nano-fabrication et magnétisme
- Recherche d'utilisateurs finaux



Micro-pince 7D

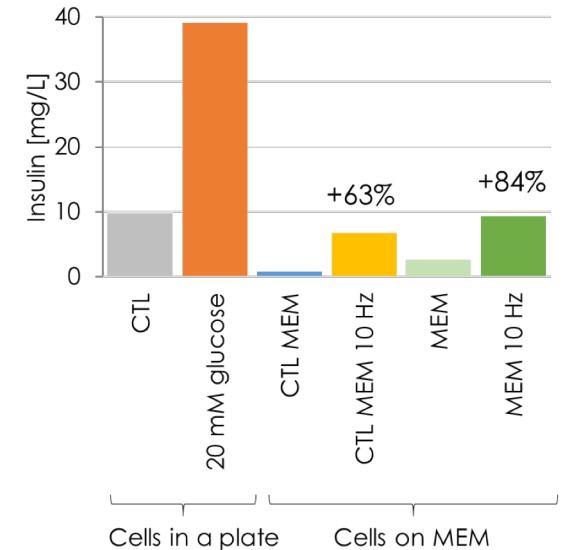
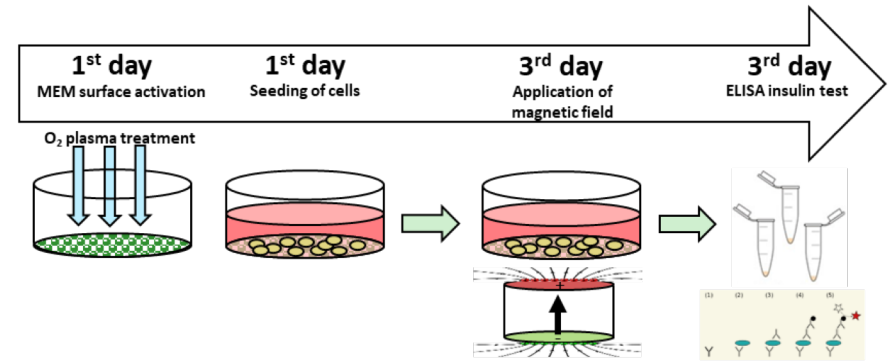
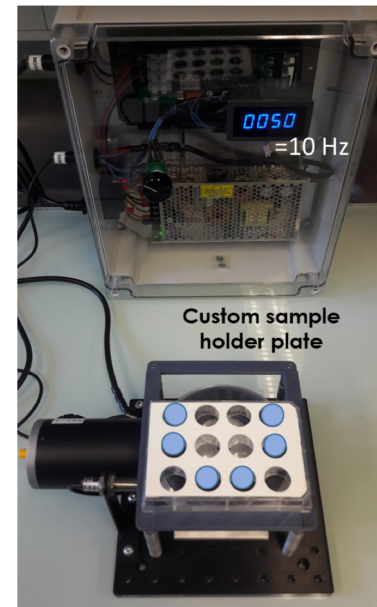
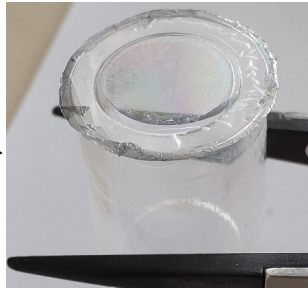
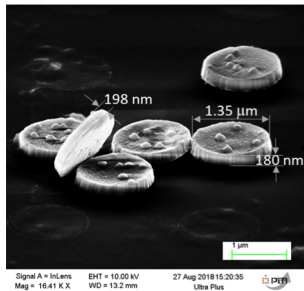


Micro-lentille mobile

SIMPA

Induction de la sécrétion d'insuline via la stimulation mécanique par des nanoparticules magnétiques

Projet SyMMES/SPINTEC, UGA/CNRS/CEA



Pancréas artificiel

UsainBot (Ultra Sound Activated Inertial Microrobots)

- **Besoin** : délivrance pilotée de médicaments par la voie sanguine
- **Difficulté pour le microrobot** : être capable de naviguer dans l'écoulement sanguin :

Aller vite (> 1 cm/s), être pilotable en 3D et dans un environnement encombré, être détectable pour un contrôle en temps réel.

- **Notre proposition** : un assemblage de coques creuses micrométriques activé par ultrasons, réalisant toutes les fonctions.
- Faisabilité prouvée par expériences, modèles et simulations numériques
- **Ce que nous cherchons** : établissement des organes cibles, retour sur les possibilités en utilisation des US en clinique, à moyen terme : tests in vivo

Nanoscintillateurs pour l'activation de la thérapie photodynamique en tissus profonds

Contexte scientifique

Thérapie photodynamique (PDT): traitement anti-cancer dont l'application est limitée à des tumeurs superficielles

Nanoscintillateurs: convertissent rayons X en photons visibles

⇒ Utiliser les nanoscintillateurs comme des sources lumineuses locales pour induire la PDT au cours de la radiothérapie et atteindre des tumeurs profondes

Nature du projet

Optimisation de nanoconjugués (*in silico*, spectroscopie)

Études *in vitro* & précliniques

Utilisation de différentes sources de rayons X (y compris synchrotron)

Compétences recherchées

Nanoscintillateurs: synthèse, fonctionnalisation

Photosensibilisateur: Fonctionnalisation, conjugaison

Études des dommages radio-induits

Cliniciens, médecins

Collaborateurs locaux

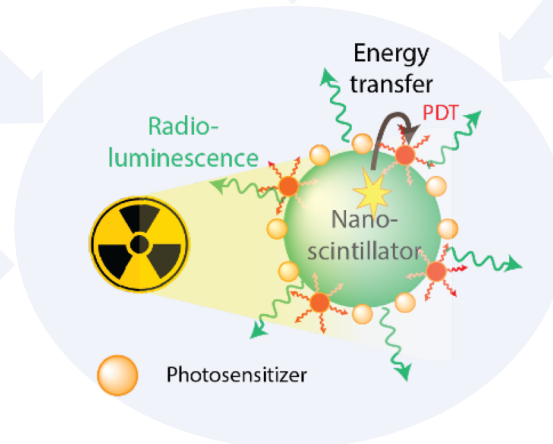
IAB: L. Sancey / Eq. Coll

CEA Grenoble: J-L. Ravanat / Eq. CIBEST

ENS Lyon: F. Chaput

Institut Néel: G. Dantelle

ESRF: M. Krisch



Financements

Région AURA: *Pack Ambition Recherche*

Ligue contre le Cancer: *Projet pluri-équipe*

Aviesan: *PhysCancer*

InnovaXN – *Bourse de thèse*

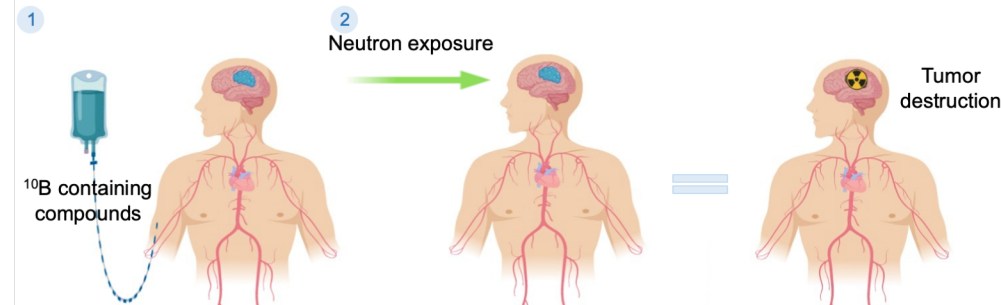


Radiothérapie innovante : essor de la BNCT

(Boron Neutron Capture Therapy)

Laboratoire : IAB UMR5309 (Auzély CERMAV / Goze ICMUB Dijon) + D. Santos LPSC + U. Köster ILL

Principe de la BNCT



Descriptif du projet

- **Composés théranostiques** (nucléaire) riches en ^{10}B (Tumeur/T. sain > 5)
- Etudes de dosimétrie
- Sources de neutrons compactes (accélérateurs pour CHU)
- Essais cliniques standardisés

Forces locales

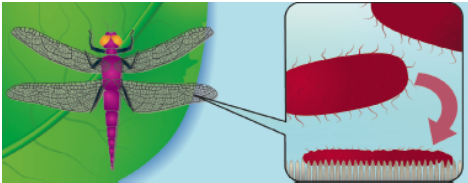
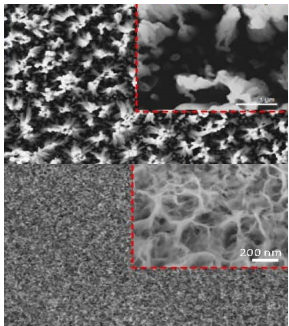
- Brevet sur un composé théranostique
- Source de neutrons (ILL)
- Volonté de passage en clinique (Radiothérapie)

Compétences recherchées

- L'ensemble des points du projet
- Standardisation des procédures à l'international
- Soutien institutionnel financier et réglementaire (IRNS)

Matériaux titane nanostructurés antibiotiques

New bioinspired nanostructured titanium biomaterials

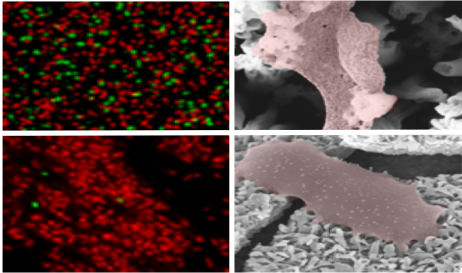
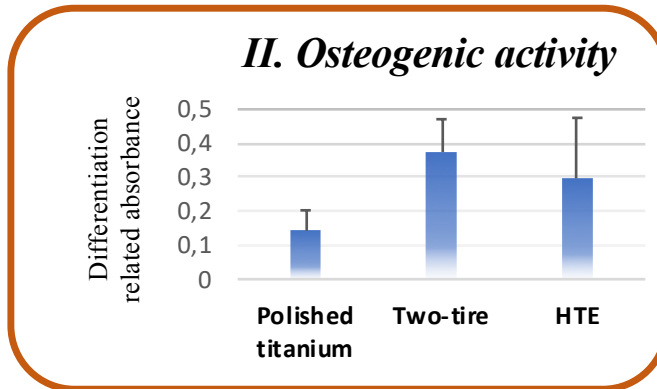
Two-tier

HTE

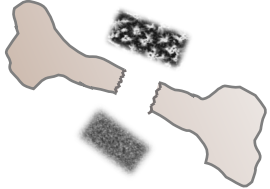
I. Antibacterial activity

Two-tier

HTE

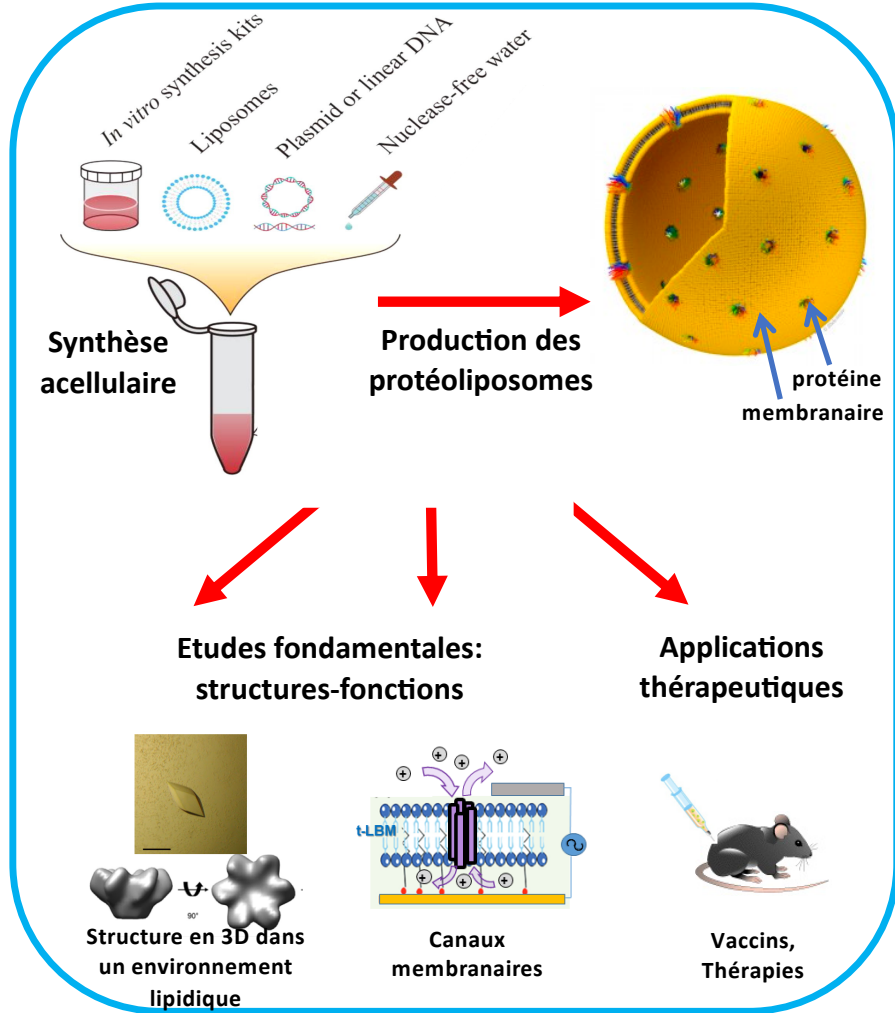



Potential in bone regeneration ?

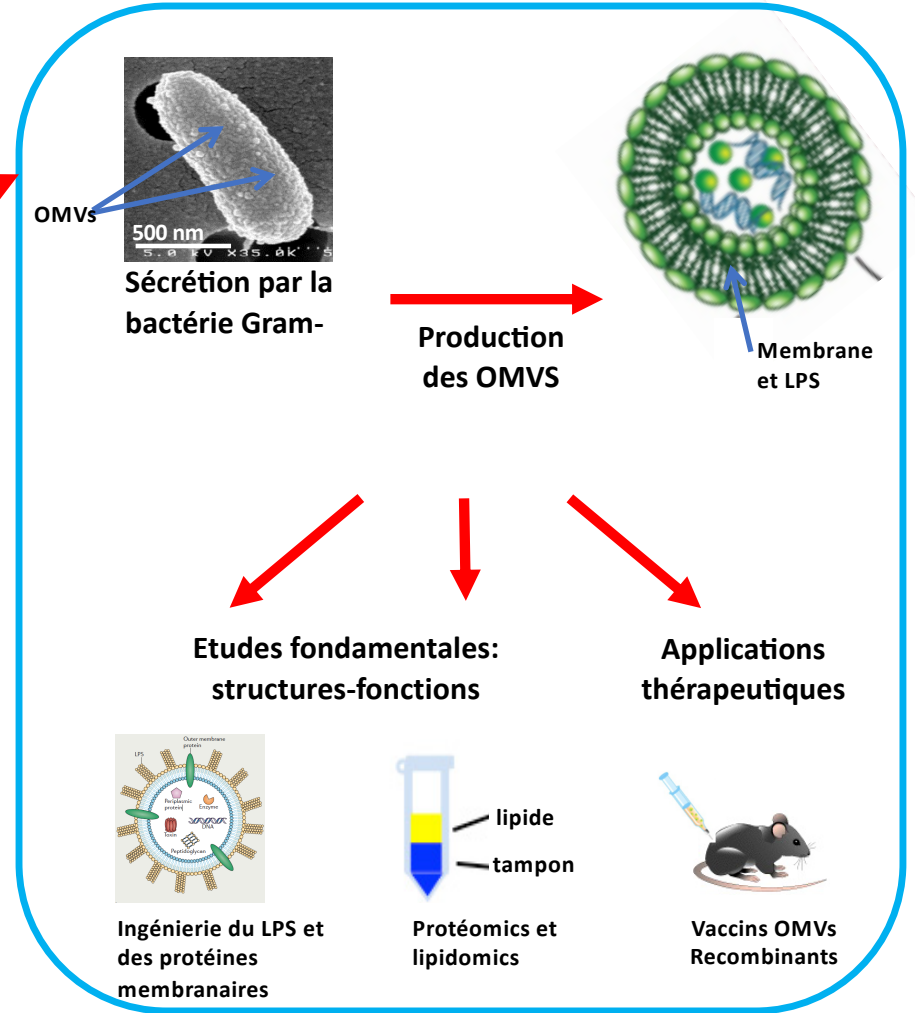


Vectorisation et Membranes – TIMC/TrEE

Protéoliposomes *in vitro*

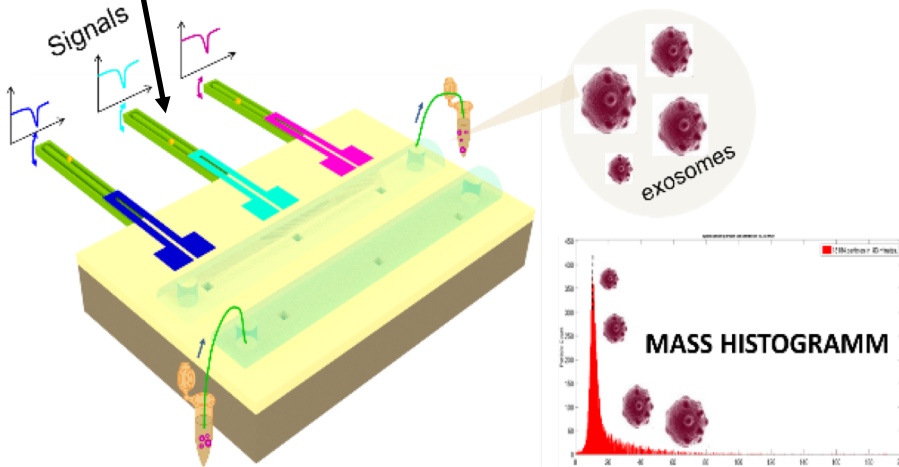
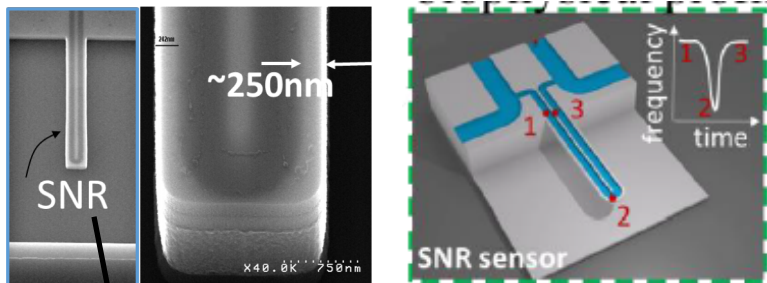


OMV: Protéoliposomes *in cellulo*



ExoFluidics

- Technologie combinant microfluidique et capteurs nanomécaniques (SNR)* pour la pesée individuelle de nanoparticules et marqueurs biologiques (exosomes et virus AAV).



- Capteurs disponibles, preuve de principe sur lignées cellulaires modèles (collaboration avec S. Manalis/MIT)
- Objectifs projet: accroître spécificité mesure et instruire corrélations signature biophysique et source exosomes (cancer); appliquer ces méthodes sur échantillons cliniques et évaluer leur potentiel pour les stratégies de biopsie liquide (diagnostic, thérapie).
- Recherche collaborations avec biologistes et cliniciens de l'ITSG pour contribuer à la compréhension des mécanismes de communication intercellulaire par EVs/exosomes, et leur intérêt pour le diagnostic et médecine de précision.

*Ref1: S. Olcum et al., PNAS 2014

Ref2: M. Gagino et al., ACS Sensors, 2020

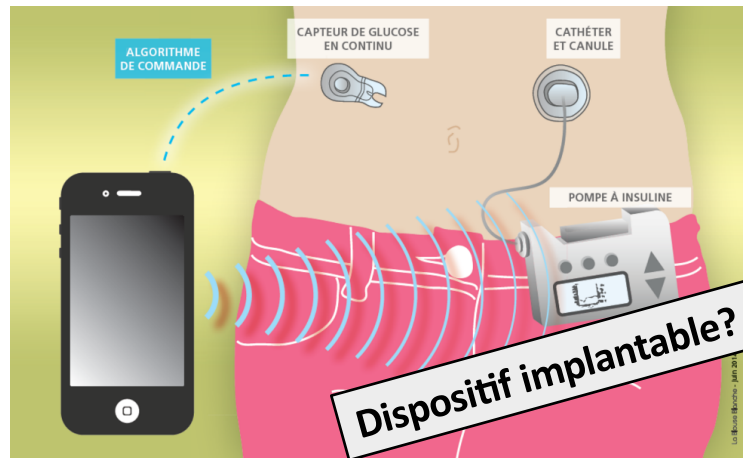
Développer une pompe à insuline implantable miniaturisée à remplissage simplifié, mini-invasif capable de remplacer les pompes externes au sein des dispositifs de boucle fermées.

Équipe de recherche: Dr. Sandrine Lablanche, Pr. Pierre-Yves Benhamou

Emily Tubbs, Post-Doc

Résultats attendus:

Mise au point d'un prototype de pompe permettant la conduite d'une étude animale de faisabilité en vue du développement de l'étude clinique de preuve de concept.



Faisabilité du projet :

Expertise clinique dans l'évaluation des dispositifs de boucle fermée, dispositif implantable, participation active au programme de développement de la boucle fermée Diabeloop.

Principales retombées et suite envisagée en cas de succès du projet :

- Impact clinique majeur : innovation technologique permettant de faire progresser le traitement par « pump therapy » et « closed loop therapy » actuels,
- Impact économique (start-up pour commercialisation de la pompe),
- Impact en terme de rayonnement grand public (patients diabétiques, associations patients)

Développer une pompe à insuline implantable miniaturisée à remplissage simplifié, mini-invasif capable de remplacer les pompes externes au sein des dispositifs de boucle fermées.

Équipe de recherche: Dr. Sandrine Lablanche, Pr. Pierre-Yves Benhamou

Emily Tubbs, Post-Doc

Résultats attendus:

Mise au point d'un prototype de pompe permettant la conduite d'une étude animale du développement clinique de preuve



Faisabilité du projet :

Expertise clinique dans l'évaluation des dispositifs de boucle fermée,

Compétences recherchées au sein de l'Institut pour faire avancer le projet:

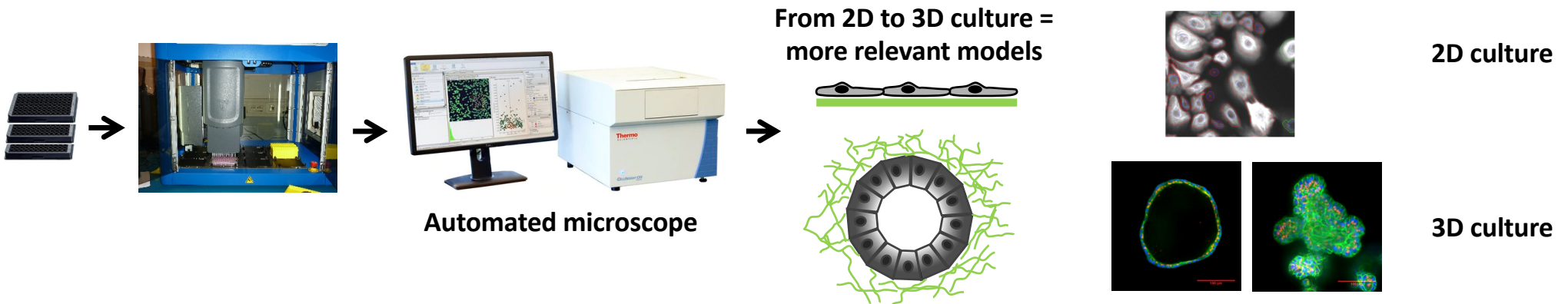
- Toute entité permettant la mobilisation des compétences pour le développement de cette pompe implantable miniaturisée
- Cellule valorisation, réglementaire et pré-market avec une expertise dans le développement de dispositifs médicaux.

Principales retombées et suite envisagée en cas de succès du projet :

- Impact clinique majeur : innovation technologique permettant de faire progresser le traitement par « pump therapy » et « closed loop therapy » actuels,
- Impact économique (start-up pour commercialisation de la pompe),
- Impact en terme de rayonnement grand public (patients diabétiques, associations patients)

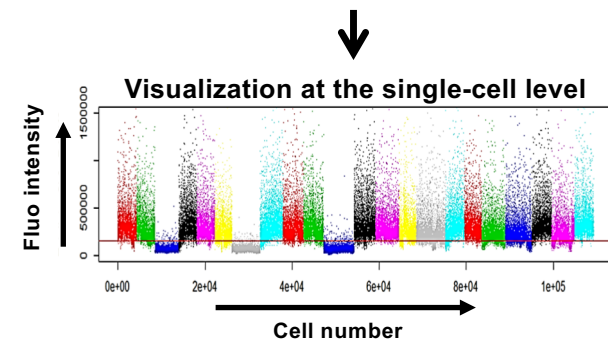
Technologies for RNAi-based functional genomic screens and development of therapeutic siRNA

Phenotypic screens using siRNA & miRNA libraries at genome scale → New biomarkers & therapeutic targets



Select and test siRNA for therapeutic potential to treat cancers & inflammatory diseases

Skills sought: Clinicians involved in pancreas & skin pathologies



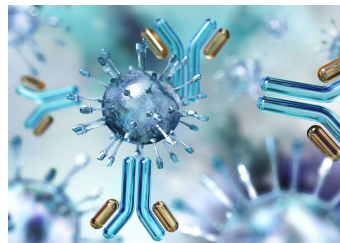
Modulation du Microbiote Intestinal pour optimiser le Système Immunitaire de l'Hôte : Applications en Santé

Problématique de Santé



Microbiote Intestinal

Produits Bactériens
↔
Métabolites



Système Immunitaire

Homéostasie immunitaire



+ -
Pro et Anti
inflammation

Dysbiose



+ -



+ -

Cancers, Susceptibilité aux infections

Auto-immunité, Syndromes métaboliques, Orages cytokiniques

Notre Projet

Evaluation préclinique et clinique de Modulateurs du Microbiote et de l'Immunité de l'hôte:

- Prébiotiques (nutriments)
- Probiotiques (Bactéries commensales)
- Bactéries ingénierées



Modèle de Souris porteuses de tumeurs:

Restauration de l'immunité anti-tumorale, Réponses à l'immunothérapie

Modèle murin de Colite Inflammatoire:

Restauration de la tolérance immunitaire, Diminution du scoring pathologique clinique

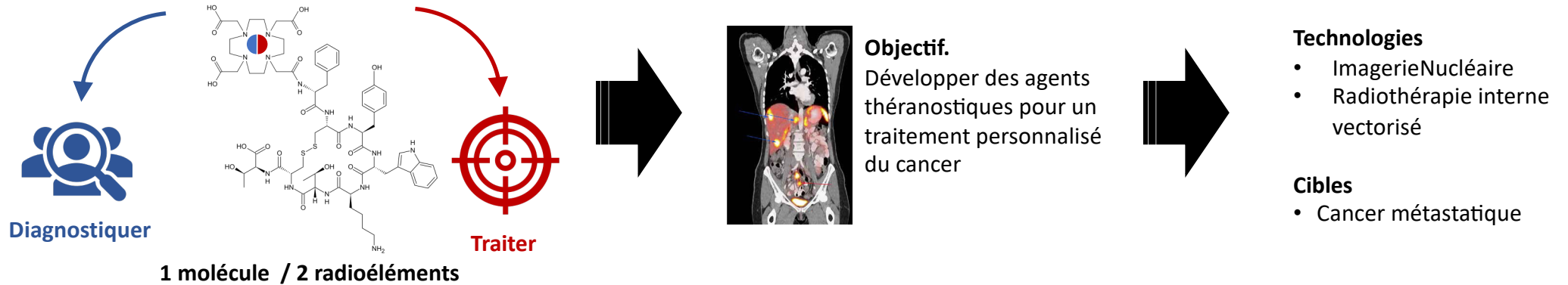
Forces locales :

(Onco-)Immunologie; Modèles précliniques, Métabolomique, bio-ingénierie, recherche translationnelle (CHU)

Compétences recherchées:

analyses bio-informatiques / statistiques des données

Theranostique



Niveau de développement.

- Mesothéline: en développement préclinique
- NeoB1: validation préclinique, essai clinique phase I

Partenariat local.

- Therex
- Département chimie moléculaire (DCM)
- ILL



Compétences recherchées.

- Traitement et Analyse d'image
- Développement de nouveaux ligands

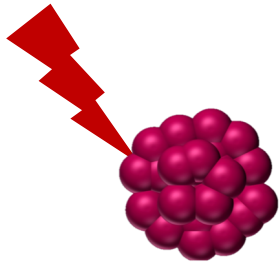


Optimiser la thérapie cellulaire du diabète de type 1 ou greffe d'îlots de Langerhans

Équipe de recherche: Dr. Sandrine Lablanche, Pr. Pierre-Yves Benhamou

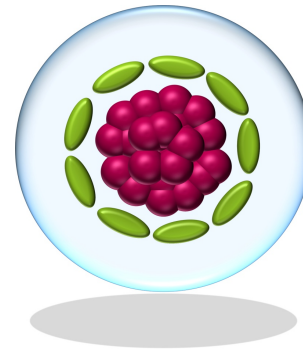
Emily Tubbs, Post-Doc

Bio-ingénierie
photo-illumination infra-rouge
amélioration de la viabilité du greffon



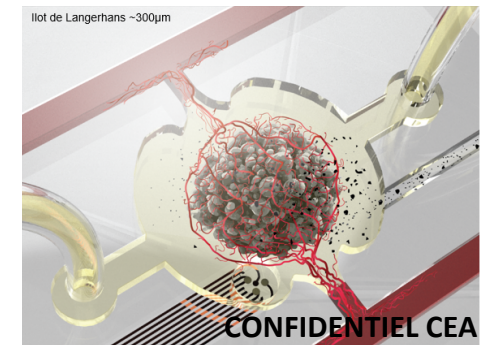
Dépôt appel d'offre régional (collab.CEA)

La micro-encapsulation d'îlots
réduction/arrêt du recours au traitement
immunosuppresseur
+améliorer l'oxygénation du greffon



ANR, H2020 (collab. CEA)
Dépôts appel d'offre FFRD

Organe-sur-puce avec vascularisation
source continue de cellules sécrétrices
d'insuline



Projet Carnot (collab. CEA)

Principales retombées et suite envisagée :

- Diffusion de la technique de thérapie cellulaire à toute la population des patients diabétiques de type 1
- Développement d'un prototype de photo-illumination +/- commercialisation

Optimiser la thérapie cellulaire du diabète de type 1 ou greffe d'îlots de Langerhans

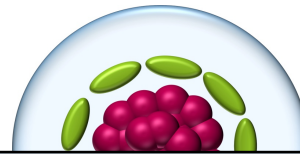
Équipe de recherche: Dr. Sandrine Lablanche, Pr. Pierre-Yves Benhamou

Emily Tubbs, Post-Doc

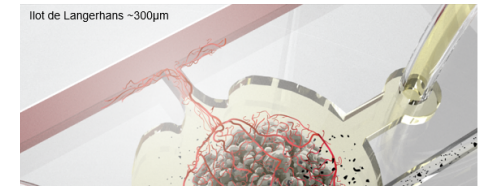
Bio-ingénierie
photo-illumination infra-rouge
amélioration de la viabilité du greffon



La micro-encapsulation d'îlots
réduction/arrêt du recours au traitement
immunosuppresseur
+améliorer l'oxygénation du greffon



Organe-sur-puce avec vascularisation
source continue de cellules sécrétrices
d'insuline



Compétences recherchées au sein de l'Institut pour faire avancer le projet:

- Toute entité permettant la mobilisation des compétences pour le développement de technologie permettant: l'oxygénation du greffon d'îlots, photo-illumination et encapsulation d'îlots.
- Compétences pour la classification réglementaire des dispositifs.

Dépôts appel d'offre FFRD

Principales retombées et suite envisagée :

- Diffusion de la technique de thérapie cellulaire à toute la population des patients diabétiques de type 1
- Développement d'un prototype de photo-illumination +/- commercialisation