

Séance bi-académique Académie des Sciences-Académie de Pharmacie
Paris, le 16 Octobre 2019

Nanomédicaments: Définition, limites et perspectives

Patrick COUVREUR
Université Paris-Saclay

Nanomédicament: définition

Médicament formulé sous forme de nanoparticules

→ En vue d'améliorer ou de contrôler la biodisponibilité, la pharmacocinétique, la biodistribution et/ou le métabolisme d'un principe actif

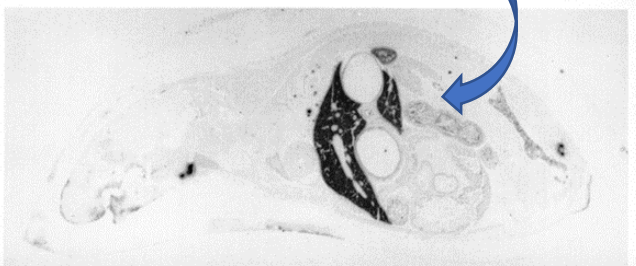
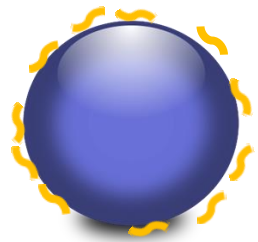
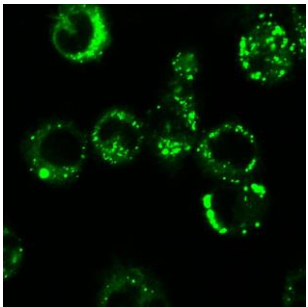
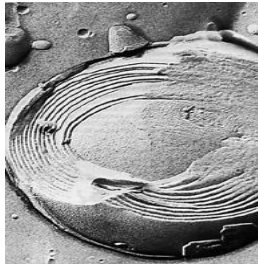
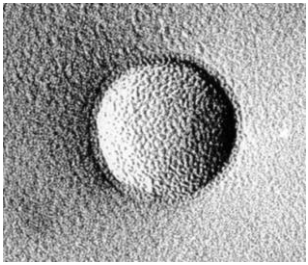
→ Afin d'en augmenter l'index thérapeutique (efficacité pharmacologique/toxicité)

→ Permettant éventuellement de faire de l'imagerie et du diagnostique

D'où venons nous? Les grandes étapes conceptuelles des nanotechnologies pour le médicament

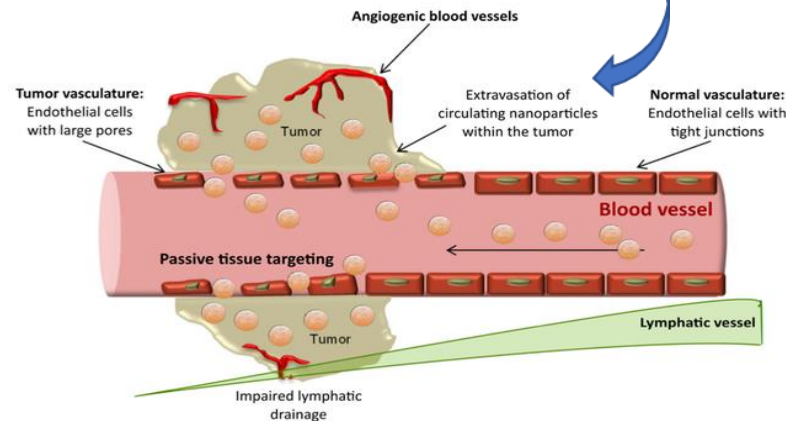
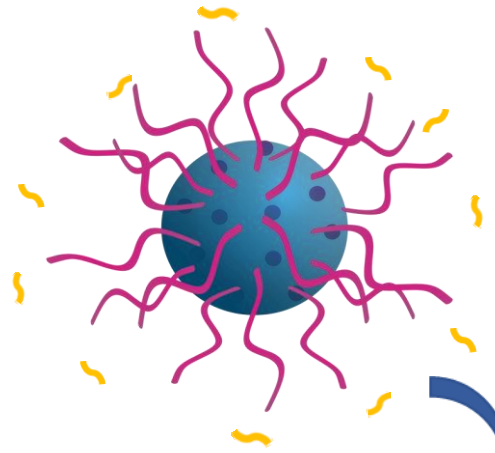
Années 1970-1980

- Protection des PA
- Pénétration intracellulaire
- Ciblage hépatique



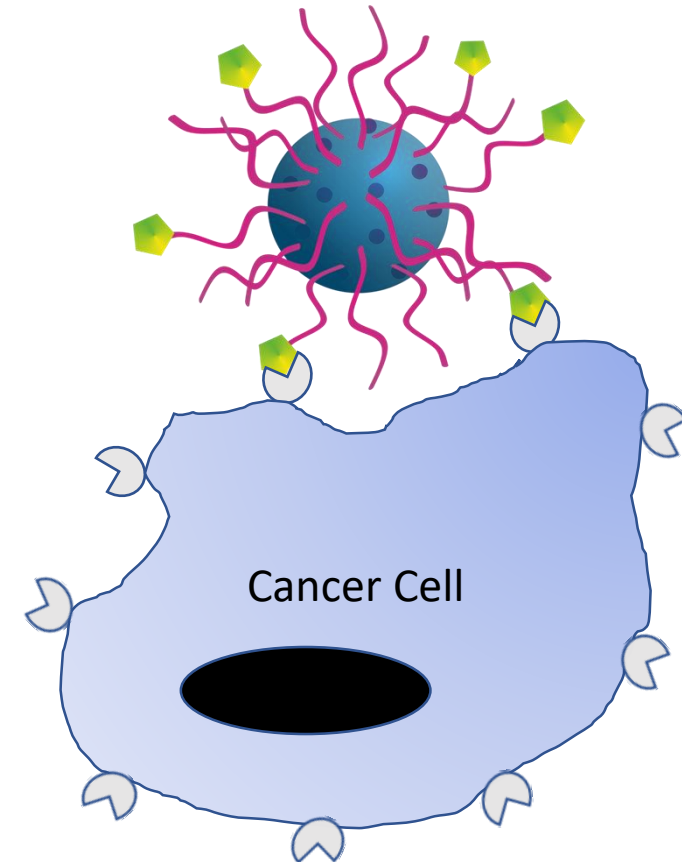
Années 1990

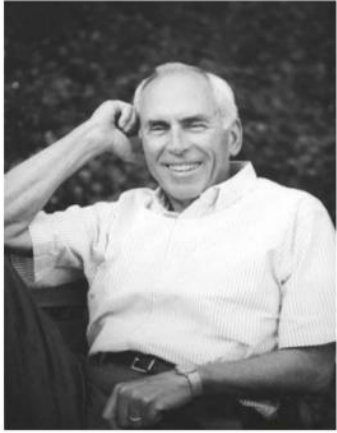
- Répulsion stérique
- Furtivité
- Effet EPR



Années 2000

- Ciblage actif
- Reconnaissance moléculaire



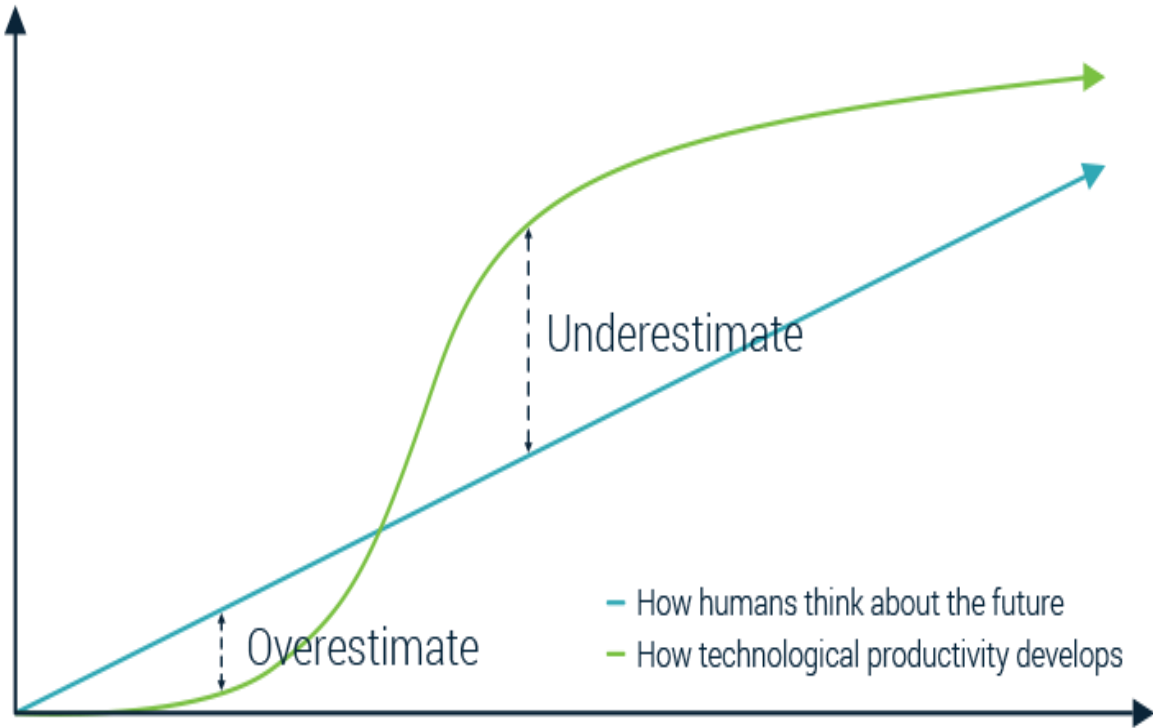


Roy Amara 1925 - 2007

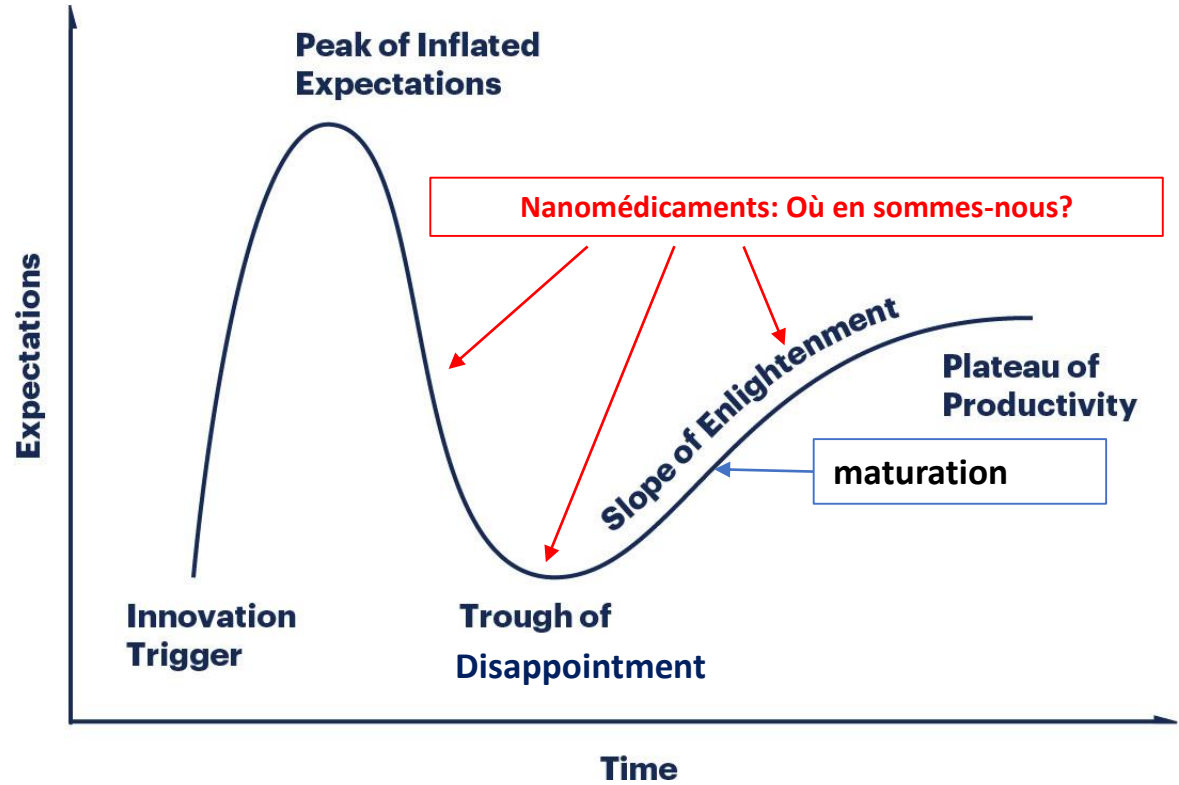
"We tend to overestimate the effect of a technology in the short run and underestimate the effect in the long run"

Attitude de l'opinion vis-à-vis des nouvelles technologies

Cycle de Gartner et nouvelles technologies: Espérance puis déception avant maturité



Amara's Law, adapted from Roy Amara © VERHAERT



Quels arguments encouragent le scepticisme et le désenchantement:

- « Le passage de la recherche pré-clinique à la clinique est insuffisant »
- « Il y a très peu de nanomédicaments approuvés ou sur le marché »

Pas d'accord!

Nanomédicaments approuvés par la FDA

TABLE 1 Clinically approved intravenous nanoparticle therapies and diagnostics, grouped by their broad indication

Name	Particle type/drug	Approved application/indication	Approval (year)	Investigated application/indication	ClinicalTrials.gov identifier
Cancer Nanoparticle Medicines					
Doxil/Caelyx (Janssen)	Liposomal doxorubicin (PEGylated)	Ovarian cancer (secondary to platinum based therapies) HIV-associated Kaposi's sarcoma (secondary to chemotherapy) Multiple myeloma (secondary)	FDA (1995) EMA (1996)	Various cancers including: solid malignancies, ovarian, breast, leukemia, lymphomas, prostate, metastatic, or liver	166 studies mention Doxil 90 studies mention CAELYX
DaunoXome (Galen)	Liposomal daunorubicin (non-PEGylated)	HIV-associated Kaposi's sarcoma (primary)	FDA (1996)	Various leukemias	32 studies mention DaunoXome
Myocet (Teva UK)	Liposomal doxorubicin (non-PEGylated)	Treatment of metastatic breast cancer (primary)	EMA (2000)	Various cancers including: breast, lymphoma, or ovarian	32 studies mention Myocet
Abraxane (Celgene)	Albumin-particle bound paclitaxel	Advanced nonsmall cell lung cancer (surgery or radiation is not an option) Metastatic breast cancer (secondary) Metastatic pancreatic cancer (primary)	FDA (2005) EMA (2008)	Various cancers including: solid malignancies, breast, lymphomas, bladder, lung, pancreatic, head and neck, prostate, melanoma, or liver	295 studies mention Abraxane
Marqibo (Spectrum)	Liposomal vincristine (non-PEGylated)	Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (tertiary)	FDA (2012)	Various cancers including: lymphoma, brain, leukemia, or melanoma	23 studies mention Marqibo
MEPACT (Millennium)	Liposomal mifamurtide (non-PEGylated)	Treatment for osteosarcoma (primary following surgery)	EMA (2009)	Osteosarcomas	4 studies mention MEPACT: 3 active/recruiting
Onivyde MM-398 (Merrimack)	Liposomal irinotecan (PEGylated)	Metastatic pancreatic cancer (secondary)	FDA (2015)	Various cancers including: solid malignancies, breast, pancreatic, sarcomas, or brain	7 studies mention MM-398/ Onivyde: 6 active/recruiting
Iron-replacement nanoparticle therapies					
CosmoFer/INFeD/Ferrisat (Pharmacosmos)	Iron dextran colloid	Iron deficient anemia	FDA (1992) Some of Europe	Iron deficient anemia	6 studies mention INFeD: 1 recruiting
DexFerrum/Dexlron (American Regent)	Iron dextran colloid	Iron deficient anemia	FDA (1996)	Iron deficient anemia	6 studies mention DexFerrum
Ferrlecit (Sanofi)	Iron gluconate colloid	Iron replacement for anemia treatment in patients with chronic kidney disease	FDA (1999)	Iron deficient anemia	13 studies mention Ferrlecit: 2 recruiting
Venofer (American Regent)	Iron sucrose colloid	Iron replacement for anemia treatment in patients with chronic kidney disease	FDA (2000)	Iron deficient anemia Following autologous stem cell transplantation	44 studies mention Venofer
Feraheme (AMAG)/Rienso (Takeda)/Ferumoxytol	Iron polyglucose sorbitol carboxymethylether colloid	Iron deficiency in patients with chronic kidney disease	FDA (2009)	Iron deficient anemia Imaging: brain metastases, lymph node metastases, neuroinflammation in epilepsy, head and neck cancer, myocardial infarction, or multiple sclerosis	57 studies mention Ferumoxytol: 6 recruiting/active for anemia treatment 22 recruiting/active for imaging applications
Injectafer/Ferinject (Vifor)	Iron carboxymaltose colloid	Iron deficient anemia	FDA (2013)	Iron deficient anemia	50 studies mention Ferinject 8 studies mention Injectafer
Monofer (Pharmacosmos)	10% Iron isomaltoside 1000 colloid	Treating iron deficiency and anemia when oral methods do not work or when iron delivery is required immediately	Some of Europe	Iron deficient anemia	22 studies: 3 active/recruiting
Diafer (Pharmacosmos)	5% Iron isomaltoside 1000 colloid	Iron deficient anemia	Some of Europe	Iron deficient anemia	1 recruiting study

TABLE 1 (Continued)

Name	Particle type/drug	Approved application/indication	Approval (year)	Investigated application/indication	ClinicalTrials.gov identifier
Nanoparticle/microparticle imaging agents					
Definity (Lantheus Medical Imaging)	Perflutren lipid microspheres	Ultrasound contrast agent	FDA (2001)	Ultrasound enhancement for: liver or breast or intraocular or pancreatic tumors, pulmonary diseases, heart function, transcranial injuries, strokes, or liver cirrhosis	58 studies mention Definity
Feridex LV. (AMAG)/Endorem	Iron dextran colloid	Imaging of liver lesions	FDA (1996) Discontinued (2008)	N/A: No current studies	4 studies mention Endorem 2 studies mention Feridex No current active or recruiting studies
Optison (GE Healthcare)	Human serum albumin stabilized perflutren microspheres	Ultrasound contrast agent	FDA (1997) EMA (1998)	Ultrasound enhancement for: lymph node, renal cell carcinoma, myocardial infarction, pulmonary transit times, or heart transplant rejections	11 currently active or recruiting studies
SonoVue (Bracco Imaging)	Phospholipid stabilized microbubble	Ultrasound contrast agent	EMA (2001)	Ultrasound enhancement for: liver neoplasms, prostate or breast or pancreatic cancer, or coronary/pulmonary disease	43 studies mention SonoVue
Resovist (Bayer Schering Pharma)/Cliavist	Iron carboxydextran colloid	Imaging of liver lesions	Some of Europe Discontinued (2009)	N/A No current studies	2 studies mention Resovist: No current active or recruiting studies
Ferumoxtran-10/Combidex/Sinerem (AMAG)	Iron dextran colloid	Imaging lymph node metastases	Only available in Holland	Imaging lymph node metastases	11 studies mention ferumoxtran-10: 1 active
Nanoparticle vaccines					
Epaxal (CruceCell)	Liposome with hepatitis A virus	Hepatitis A vaccine	Some of Europe (Discontinued)	Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine	6 studies mention Epaxal: 1 recruiting
Inflexal V (CruceCell)	Liposome with trivalent-influenza	Influenza vaccine	Some of Europe (Discontinued)	Safety and immunogenicity of influenza vaccine	14 studies mention Inflexal V: All completed
Particle anesthetics					
Diprivan	Liposomal propofol	Induction and maintenance of sedation or anesthesia	FDA (1989)	General anesthesia in specific situations: morbidly obese patients, open heart surgery, or spinal surgery	110 studies mention Diprivan
Nanoparticles for fungal treatments					
AmBisome (Gilead Sciences)	Liposomal amphotericin B	Cryptococcal Meningitis in HIV-infected patients Aspergillus, Candida, and/or Cryptococcus species infections (secondary) Visceral leishmaniasis parasite in immunocompromised patients	FDA (1997) Most of Europe	Preventing or treating invasive fungal infections	50 studies mention AmBisome
Nanoparticles for macular degeneration					
Visudyne (Bausch and Lomb)	Liposomal verteporfin	Treatment of subfoveal choroidal neovascularization from age-related macular degeneration, pathologic, or ocular histoplasmosis	FDA (2000) EMA (2000)	Macular degeneration	52 studies mention Visudyne

51 Nanomédicaments approuvés par la FDA

D Bobo et al, Pharm Res, 33, 2373-2387 (2016)

A. Anselmo and S. Mitragotri, AIChE, 1, 10-29 (2016)

Nanomédicaments en essais cliniques

TABLE 2 Intravenous nanoparticle therapies and diagnostics which have not been clinically approved and are currently undergoing clinical trials (not yet recruiting, recruiting, or active), grouped by particle type as well as application

Name (company)	Particle type/drug	Investigated application/indication	ClinicalTrials.gov identifier (phase)
Liposomes (cancer)			
PROMITIL (Lipomedix Pharmaceuticals)	Pegylated liposomal mitomycin-C	Solid tumors	NCT01705002 (Ph I)
ThermoDox® (Celsion)	Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin	Temperature-triggered doxorubicin release: Breast cancer recurrence at chest wall (microwave hypothermia) Hepatocellular carcinoma (radiofrequency ablation) Liver tumors (mild hypothermia) Refractory solid tumors (magnetic resonance high intensity focused ultrasound)	NCT00826085 (Ph I/II) NCT02112656 (Ph III) NCT02181075 (Ph I) NCT02536183 (Ph I)
VYXEOS CPX-351 (Celator Pharmaceuticals)	Liposomal formulation of cytarabine: daunorubicin (5:1 molar ratio)	Leukemias	NCT01804101 (Not Provided) NCT02286726 (Ph II) NCT02019069 (Ph II) NCT01943682 (Ph I) NCT02269579 (Ph II) NCT02533115 (Ph IV) NCT01696084 (Ph III)
VYXEOS (liposomes de cytarabine et daunomycine 5:1) approuvé par la FDA → augmentation de survie dans la leucémie myéloïde aigüe.			
OncoPrex (Genprex)	FUS1 (TUSC2) encapsulated liposome	Lung cancer	NCT01455389 (Ph I/II)
Halaven E7389-LF (Eisai)	Liposomal eribulin mesylate	Solid tumors	NCT01945710 (Ph I)
¹⁸⁸ Re-BMEDA-liposome	¹⁸⁸ Re-N,N-bis (2-mercaptoethyl)-N',N'-diethylethylenediamine pegylated liposome	Advanced solid tumors	NCT02271516 (Ph I)
Mitoxantrone Hydrochloride Liposome (CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology)	Mitoxantrone liposome	Lymphoma and breast cancer	NCT02131688 (Ph I) NCT02596373 (Ph II) NCT02595242 (Ph I) NCT02597387 (Ph II) NCT02597153 (Ph II)
JVRS-100	Cationic liposome incorporating plasmid DNA complex for immune system stimulation	Leukemia	NCT00860522 (Ph I)
Lipocurc (SignPath Pharma)	Liposomal curcumin	Solid tumors	NCT02138955 (Ph I/II)
LiPlaCis (LiPlasome Pharma)	Liposomal formulated cisplatin with specific degradation-controlled drug release via phospholipase A2 (PLA2)	Advanced or refractory tumors	NCT01861496 (Ph I)
MM-302 (Merrimack Pharmaceuticals)	HER2-targeted liposomal doxorubicin (PEGylated)	Breast cancer	NCT01304797 (Ph I) NCT02213744 (Ph II/III)
LIPUSU® (Nanjing Luye Sike Pharmaceutical Co., Ltd.)	Paclitaxel Liposome	Advanced solid tumors, or gastric, breast cancer	NCT01994031 (Ph IV) NCT02142790 (Ph IV) NCT02163291 (Ph II) NCT02142010 (Not Provided)
Liposomes (gene therapy: cancer)			
TKM-080301 (Arbutus Biopharma)	Lipid particle targeting polo-like kinase 1 (PLK1) for delivery of siRNA	Hepatocellular carcinoma	NCT02191878 (Ph I/II)
siRNA-EphA2-DOPC	siRNA liposome for EphA2 knockdown	Solid tumors	NCT01591356 (Ph I)
PNT2258 (ProNAi Therapeutics)	Proprietary single-stranded DNAi (PNT100) encapsulated in lipid nanoparticles	Lymphomas	NCT02378038 (Ph II) NCT02226965 (Ph II) NCT01733238 (Ph II)
BP1001 (Bio-Path Holdings)	Growth factor receptor bound protein-2 (Grb-2) antisense oligonucleotide encapsulated in neutral liposomes	Leukemias	NCT01159028 (Ph I)
DCR-MYC (Dicerna Pharmaceuticals)	DsiRNA lipid nanoparticle for NYC oncogene silencing	Solid tumors, multiple myeloma, lymphoma, or hepatocellular carcinoma	NCT02110563 (Ph I) NCT02314052 (Ph I/II)
Atu027 (Silence Therapeutics GmbH)	AtuRNAi liposomal formulation for PKN3 knockdown in vascular endothelium	Pancreatic cancer	NCT01808638 (Ph I/II)

TABLE 2 (Continued)

Name (company)	Particle type/drug	Investigated application/indication	ClinicalTrials.gov identifier (phase)
SGT-53 (SynerGene Therapeutics)	Cationic liposome with anti-transferrin receptor antibody, encapsulating Wildtype p53 sequence	Glioblastoma, solid tumors, or pancreatic cancer	NCT02354547 (Ph I) NCT00470613 (Ph I) NCT02354547 (Ph I) NCT02340156 (Ph II)
SGT-94 (SynerGene Therapeutics)	RB94 plasmid DNA in a liposome with anti-transferrin receptor antibody	Solid tumors	NCT01517464 (Ph I)
MRX34 (Mirna Therapeutics)	Double-stranded RNA mimic of miR-34 encapsulated in liposomes	Liver cancer	NCT01829971 (Ph I)
TargomiRs (EnGeneC)	Anti-EGFR bispecific antibody minicells (bacteria derived nanoparticles) with a miR-16 based microRNA payload	Mesothelioma and nonsmall cell lung cancer	NCT02369198 (Ph I)
Liposomes (gene therapy: other)			
ND-L02-s0201 (Nitto Denko)	siRNA lipid nanoparticle conjugated to Vitamin A	Hepatic fibrosis	NCT02227459 (Ph I)
ARB-001467 TKM-HBV (Arbutus Biopharma)	Lipid particle containing three RNAi therapeutics that target three sites on the HBV genome	Hepatitis B	NCT02631096 (Ph II)
Patisiran ALN-TTR02 (Alnylam Pharmaceuticals)	Lipid nanoparticle RNAi for the knockdown of disease-causing TTR	Transthyretin (TTR)-mediated amyloidosis	NCT02510261 (Ph III) NCT01961921 (Ph II)
Patisiran (Nanoparticules lipidiques de siRNA) approuvé par la FDA → éteint le gène responsable de amyloïdose héréditaire à transthyréline.			
Nanocort (Enceladus in collaboration with Sun Pharma Global)	Liposomal Prednisolone (PEGylated)	Rheumatoid arthritis and hemodialysis fistula maturation	NCT02495662 (Ph II) NCT02534896 (Ph III)
RGI-2001 (Regimmune)	Liposomal formulation of α-GalCer	Mitigating graft versus host disease following stem cell transplant	NCT01379209 (Ph I/II)
Sonazoid	F-butane encapsulated in a lipid shell	Contrast enhanced ultrasound for imaging hepatocellular carcinoma, skeletal muscle perfusion, or for estimating portal hypertension	NCT00822991 (Not Provided) NCT02398266 (Ph II) NCT02188901 (Not Provided) NCT02489045 (Ph IV)
Polymeric and micelles (cancer)			
AZD2811 (AstraZeneca with BIND Therapeutics)	Aurora B kinase inhibitor in BIND therapeutics polymer particle accurin platform	Advanced solid tumors	NCT02579226 (Ph I)
BIND-014 (BIND Therapeutics)	PSMA targeted (via ACUPA) docetaxel PEG-PLGA or PLA-PEG particle	Prostate, metastatic, nonsmall cell lung, cervical, head and neck, or KRAS positive lung cancers	NCT02479178 (Ph II) NCT02283320 (Ph II) NCT01812746 (Ph II) NCT01792479 (Ph II) NCT01300533 (Ph I)
Cynviloq IG-001 (Sorrento)	Paclitaxel polymeric micelle nanoparticle	Breast cancer	NCT02064829 (Not Provided)
Genexol-PM (Samyang Biopharmaceuticals)	Paclitaxel polymeric micelle nanoparticle	Head and neck or breast cancer	NCT01689194 (Ph II) NCT02263495 (Ph II) NCT00912639 (Ph IV)
NC-6004 Nanoplatin (Nanocarrier)	Polyamino acid, PEG, and cisplatin derivative micellar nanoparticle	Advanced solid tumors, lung, biliary, bladder, or pancreatic cancers	NCT02240238 (Ph I/II) NCT02043288 (Ph III)
NC-4016 DACH-Platin micelle (Nanocarrier)	Polyamino acid, PEG, and oxaliplatin micellar nanoparticle	Advanced solid tumors or lymphomas	NCT01999491 (Ph I)
NK105 (Nippon Kayaku)	Paclitaxel micelle	Breast cancer	NCT01644890 (Ph III)
Docetaxel-PM DOPNP201 (Samyang Biopharmaceuticals)	Docetaxel micelle	Head and neck cancer and advanced solid tumors	NCT02639858 (Ph II) NCT02274610 (Ph I)
CriPec (Cristal Therapeutics)	Docetaxel micelles	Solid tumors	NCT02442531 (Ph I)
CRLX101 (Cerulean)	Cyclodextrin based nanoparticle-camptothecin conjugate	Ovarian, renal cell, small cell lung, or rectal cancers	NCT02187302 (Ph II) NCT02010567 (Ph I/II)

Nanomédicaments en essais cliniques

Name (company)	Particle type/drug	Investigated application/indication	ClinicalTrials.gov identifier (phase)
			NCT02389985 (Ph I) NCT01803269 (Ph II) NCT01652079 (Ph II)
CRLX301 (Cerulean)	Cyclodextrin based nanoparticle-docetaxel conjugate	Dose escalation study in advanced solid tumors	NCT02380677 (Ph I/II)
Polymeric and micelles (other)			
RadProtect (Original BioMedicals)	PEG, iron, and amifostine micelle Transferrin-mediated chelation for amifostine release	Dose escalation and safety for acute radiation syndrome	NCT02587442 (Ph I)
Albumin-bound (cancer)			
ABI-009 (Aadi with Celgene)	Albumin bound rapamycin	Bladder cancer, PEComa, or pulmonary arterial hypertension	NCT02009332 (Ph I/II) NCT02587325 (Ph I) NCT02494570 (Ph II)
ABI-011 (NantBioScience)	Albumin bound thiocolchicine analog (IDN 5405)	Solid tumors or lymphomas	NCT02582827 (Ph I)
Inorganic (Cancer)			
AuroLase (Nanospectra Biosciences)	PEG-coated silica-gold nanoshells for near infrared light facilitated thermal ablation	Thermal ablation of solid primary and/or metastatic lung tumors	NCT01679470 (Not Provided)
NBTR3 PEP503 (Nanobiotix)	Hafnium oxide nanoparticles stimulated with external radiation to enhance tumor cell death via electron production	Locally advanced squamous cell carcinoma	NCT01946867 (Ph I)
Cornell Dots	Silica nanoparticles with a NIR fluorophore, PEG coating, and a ¹²⁴ I radiolabeled cRGDY targeting peptide	Imaging of melanoma and malignant brain tumors	NCT01266096 (Not Provided)
Magnablate	Iron nanoparticles	Thermal ablation for prostate cancer	NCT02033447 (Ph 0)

Nanoparticles d'oxyde d'hafnium approuvé par l'agence européenne pour les sarcomes des tissus mous

Depuis 2016, **75 nouveaux essais** cliniques ont été engagés avec **18 nouveaux types de nanoparticules** (A. Anselmo and S. Mitragotri, Bioengin. Translat Medicine DOI: 10.1002/btm2.10143; 2019)

Les nanomédicaments: un marché en forte croissance

Nanotechnology in medical applications: the global market
 Evers P, BCC Research (2015)
 Ragatelle et al., Expert Opinion on Drug Delivery (2017)

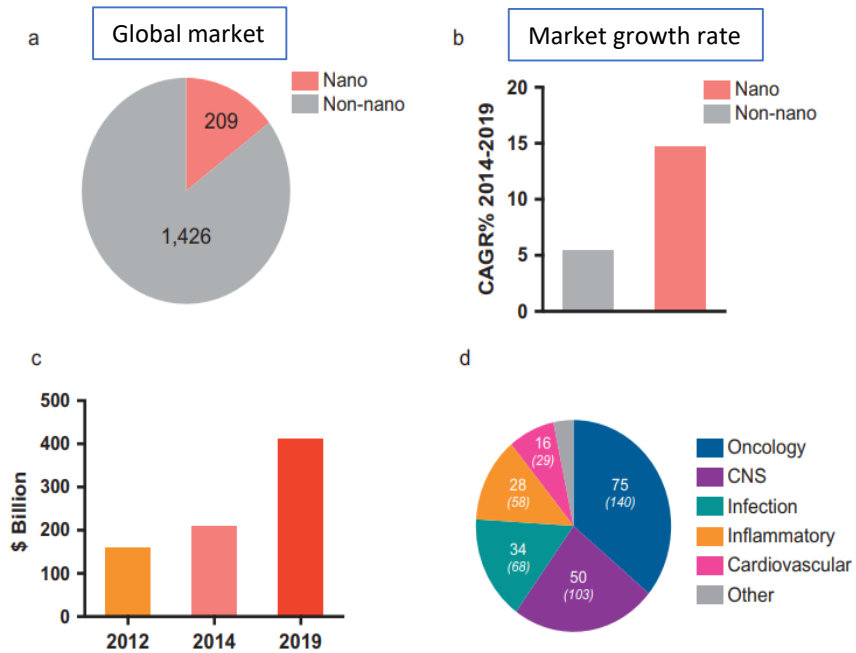
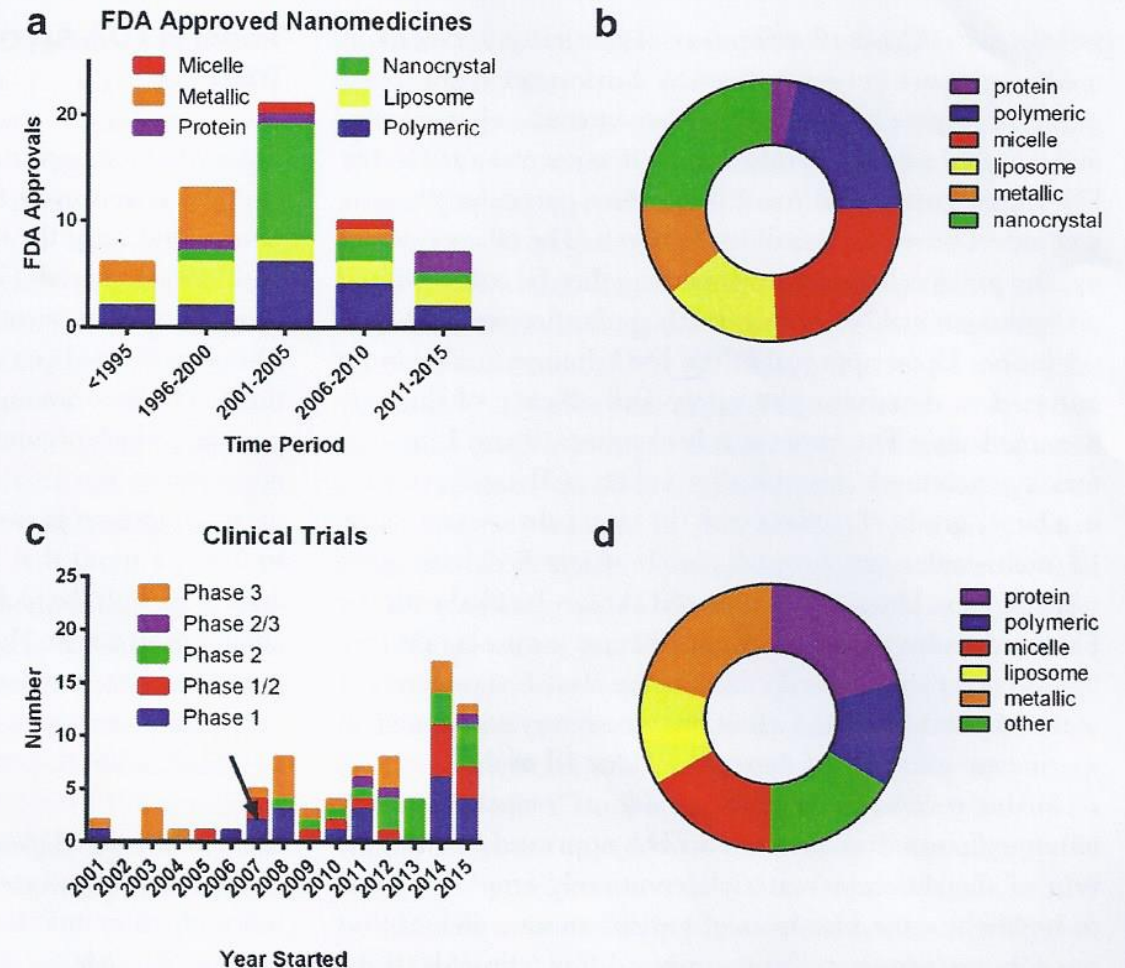


Figure 1. Nanopharmaceutical global market based on BCC Research report [1]. (a) Pharmaceutical global market in 2014 in \$ billions, (b) growth rate for nano and non-nanopharmaceuticals expressed by the CAGR%, (c) evolution of nanopharmaceutical global market in \$ billions and (d) nanopharmaceutical global market share by therapeutic indications in 2014. 2019 forecast is indicated in brackets (\$ billions).

Trends in the development of nanomedicines FDA approved and ongoing clinical trials
 D. Bobo et al., Pharm Res, 33, 2373-2387 (2016)



Un autre argument encourage le scepticisme :

**« La concentration dans la tumeur
reste très faible » !**

Pas d'accord!

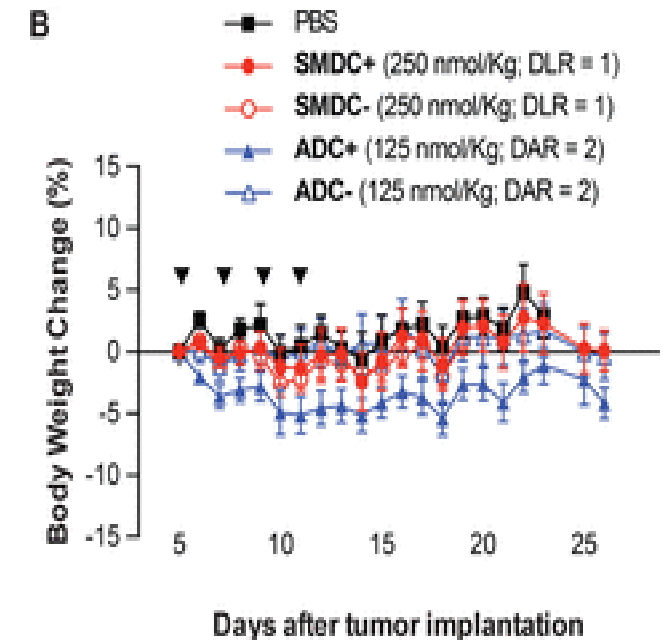
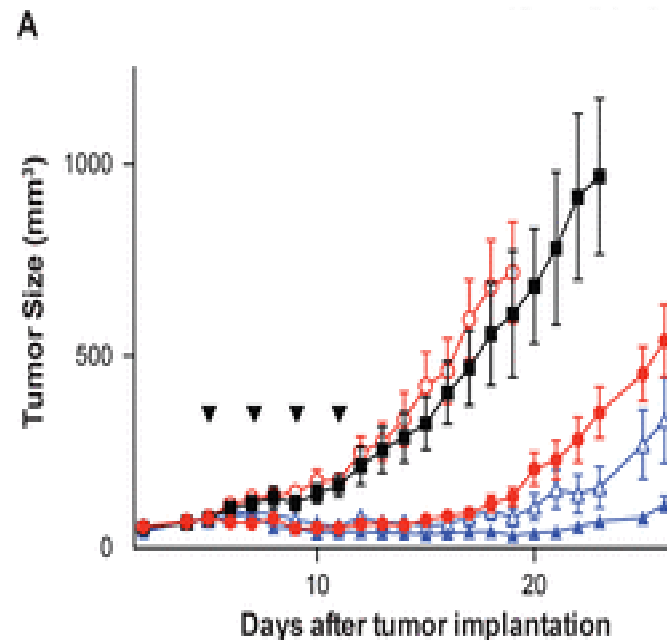
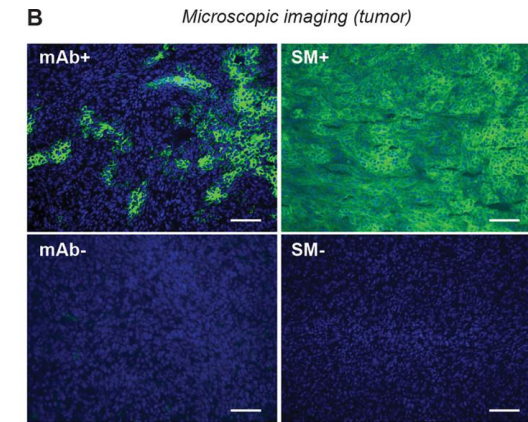
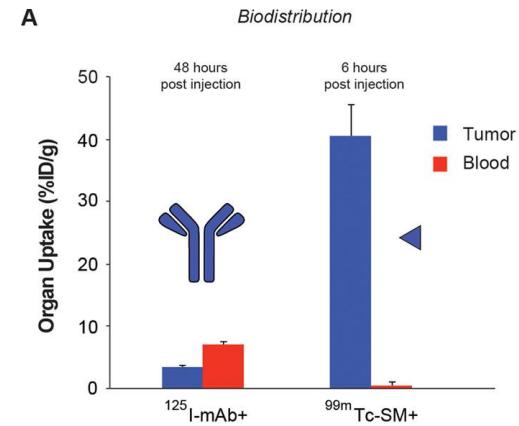
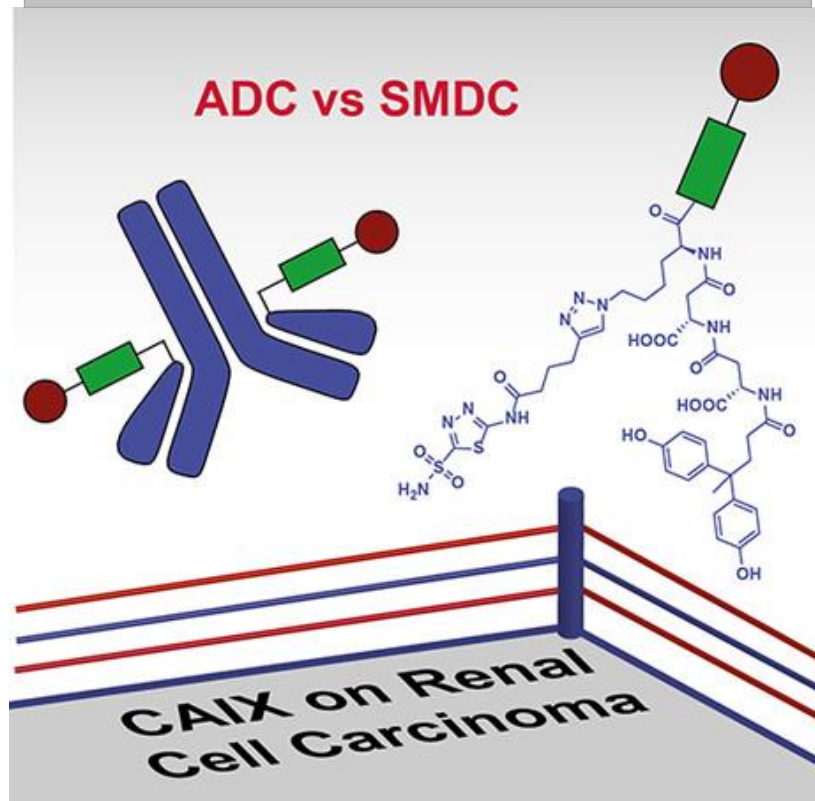
Les anticorps pour l'immunothérapie ont connu un très long temps de développement depuis leur découverte en 1975 par Kohler et Milstein

- L'immunothérapie du cancer peut être considérée comme un succès thérapeutique bien qu'ils ne se distribuent pas plus dans les tumeurs que les nanomédicaments anticancéreux
- 0.5%-7 % de la dose injectée /gr tumor (souris et homme). Une telle concentration intratumorale peut être considérée comme modeste mais de manière relative, il s'agit d'une concentration bien supérieure à tous les petites molécules anticancéreuses (Rosenblum et al., Nature Communications 2018)
- L'accumulation intratumorale n'est pas un but en soi et n'est pas toujours un critère prédictif fiable de l'activité antitumorale

Une forte concentration intratumorale n'est pas toujours corrélée avec une augmentation de l'activité anticancéreuse

Neri et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1617-1621.

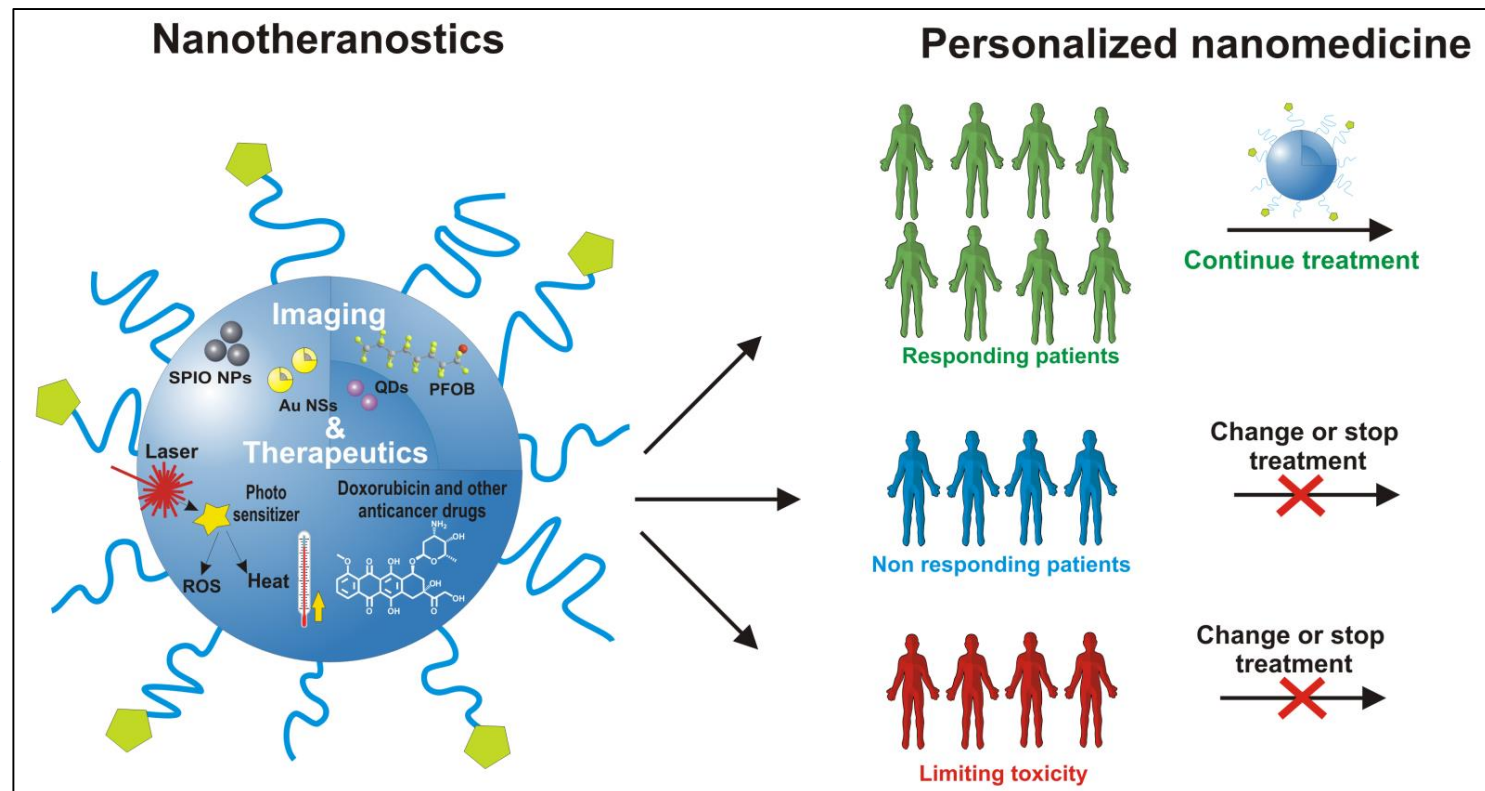
SMDC Small Molecule Drug Conjugate
ADC Antibody Drug-Conjugate
CAIX Carbonic Anhydrase IX target



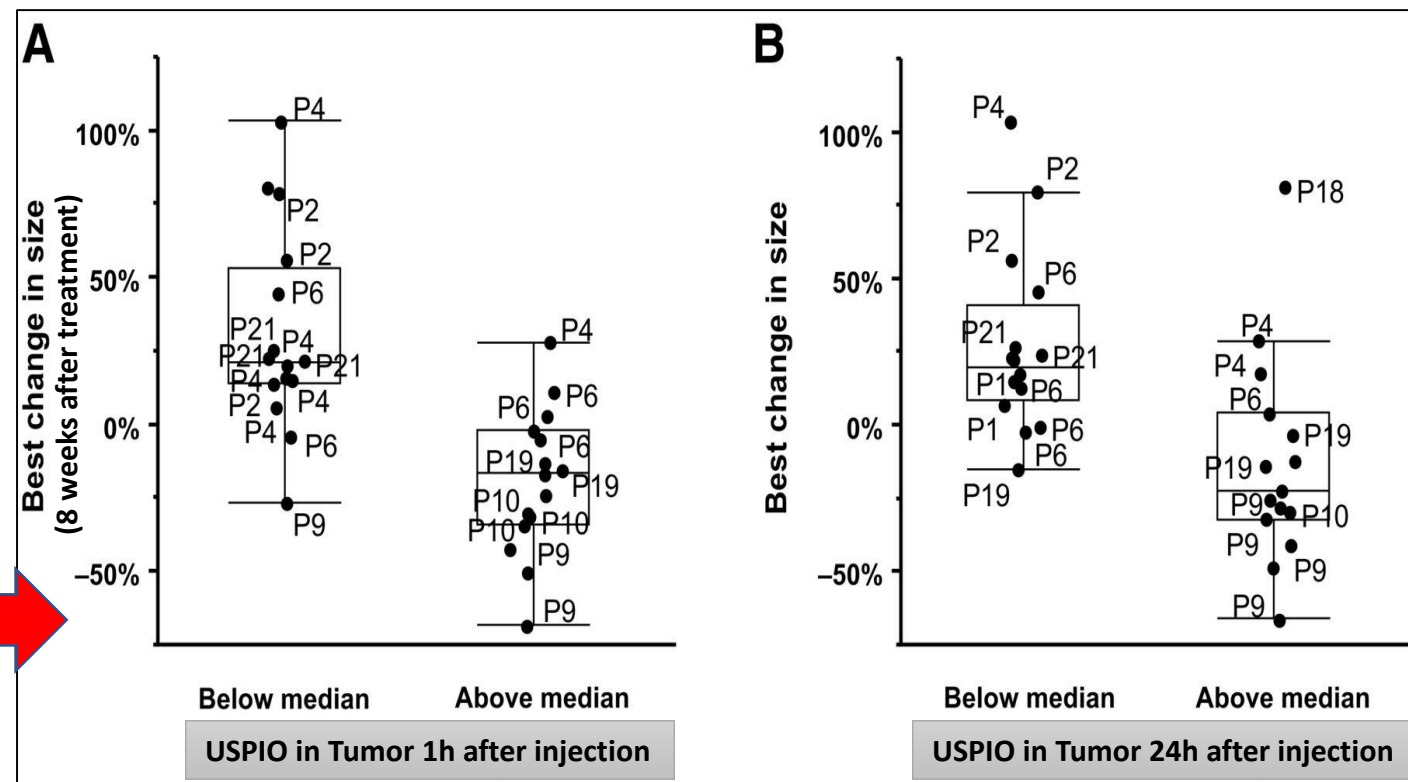
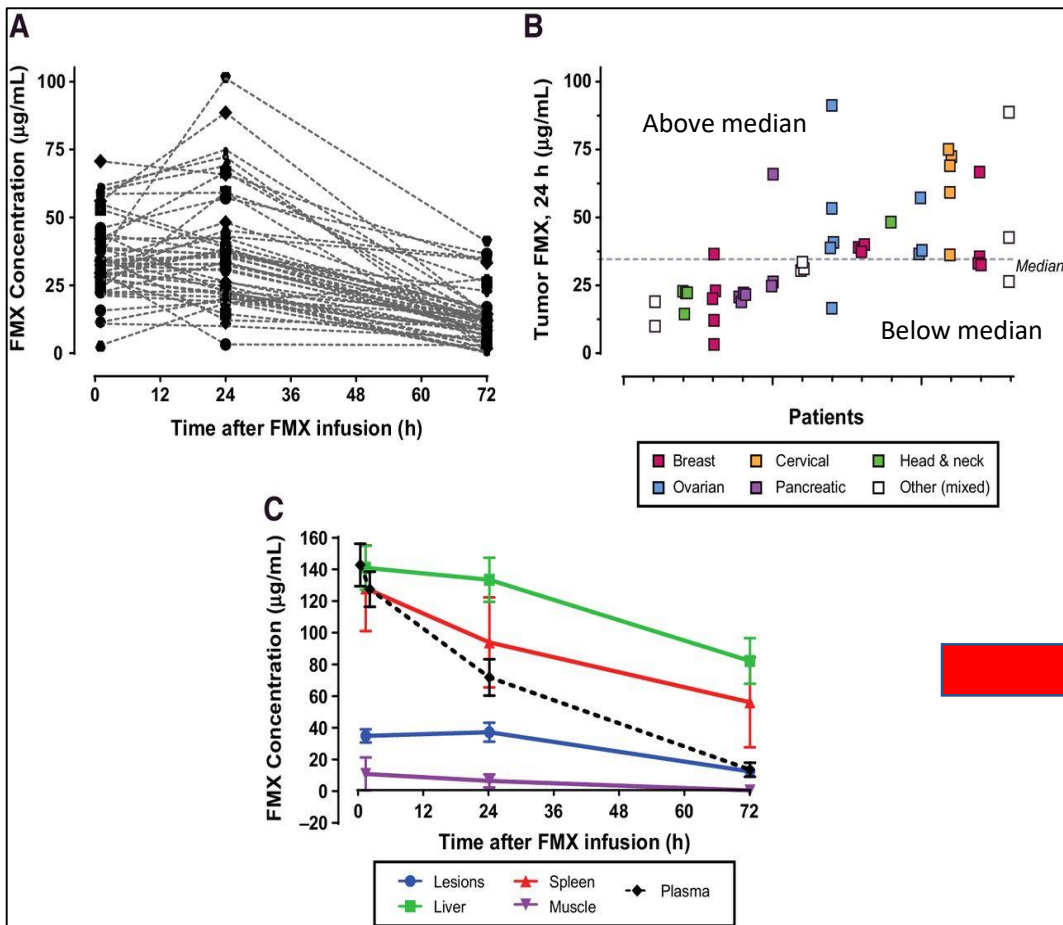
En clinique, les patients traités par anticorps sont sélectionnés...ce qui n'est pas le cas des nanomédicaments

Sans pré-sélection des patients, le % de réponse est généralement inférieur à 10% mais supérieur à 50% dans certaines pathologies si les patients sont sélectionnés (médecine personnalisée)

Une approche similaire devrait être réalisée avec les nanomédicaments anticancéreux → identifier ceux qui bénéficient d'un effet EPR



Corrélation entre la concentration de nanoparticules d'oxyde de fer au sein des lésions et la réponse thérapeutique au traitement par des liposomes d'irinotécan chez les patients atteints de tumeurs solides



Un 3^{ème} argument encourage le scepticisme:

« On est loin du rêve de Paul Ehrlich! »

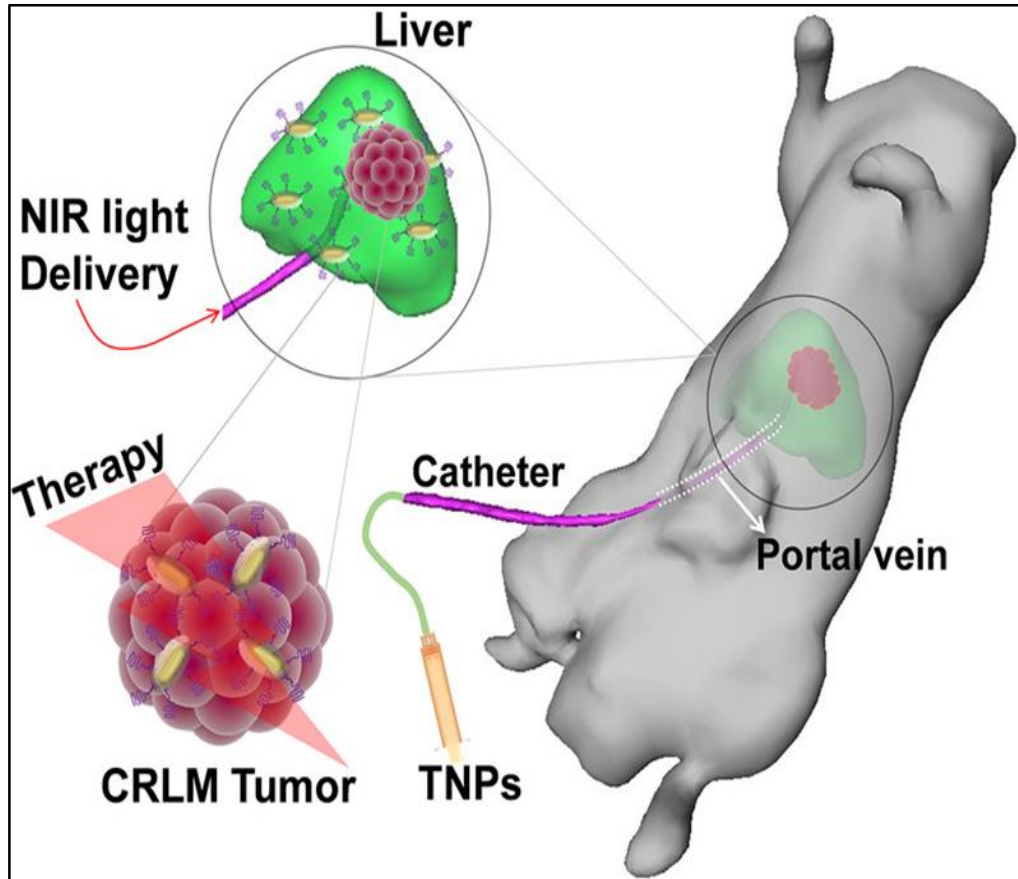
C'est exact! Beaucoup d'espoirs ont été basés sur l'effet EPR et sur les nanomédicaments PEGylés mais si le taux d'attrition est élevé, il est parfaitement comparable (si pas inférieur) à celui de n'importe quel médicament traditionnel (sur 10,000 candidats médicaments en pré-clinique, un seul atteint le marché)

Quelques orientations qui ne tirent pas
profit de l'effet EPR:

L'administration locale de nanovecteurs
éventuellement sensibles à un stimulus
endogène ou exogène

Administration locale de nanomédicaments « stimuli-responsive »

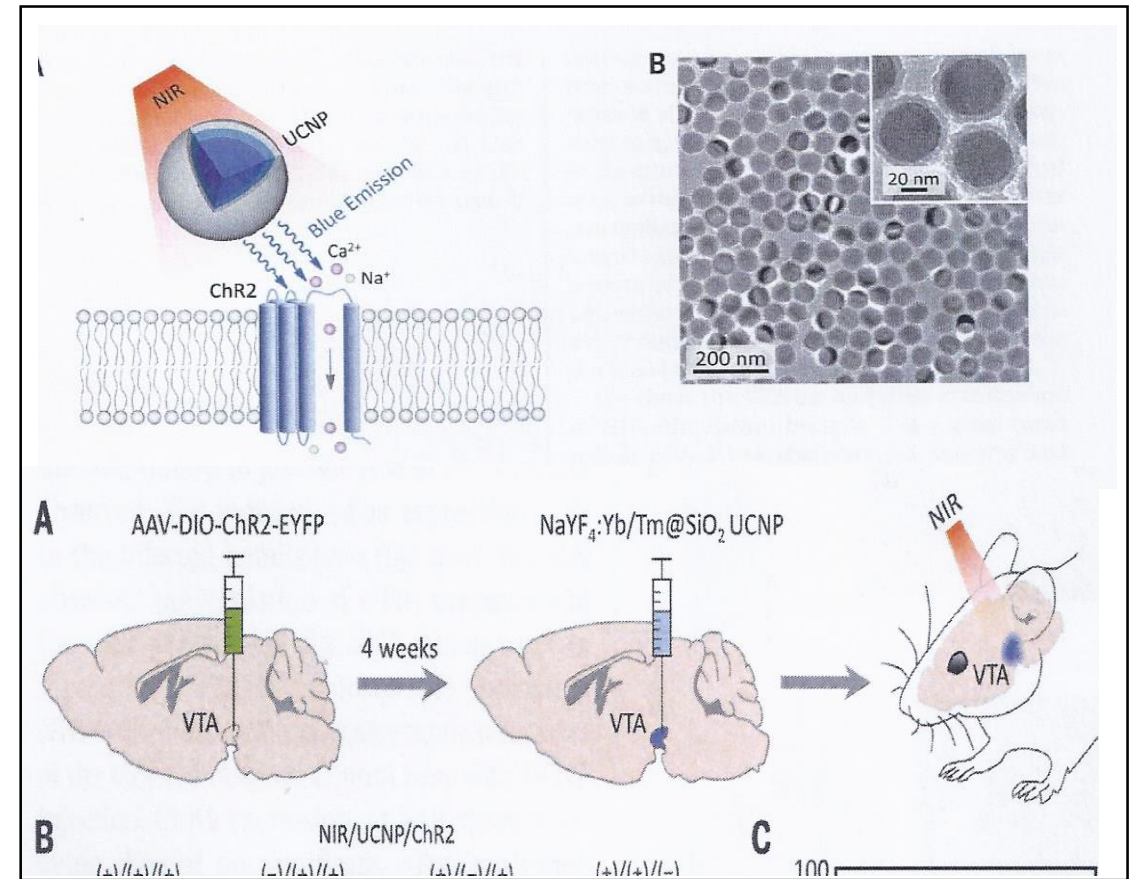
Administration locale (veine portale) pour la photothérapie tumorale via un catheter équipé d'un laser proche infrarouge



A Parchur et al., ACS Nano 12, 6597-6611 (2018)

Stimulation neuronale avec des nanoparticules

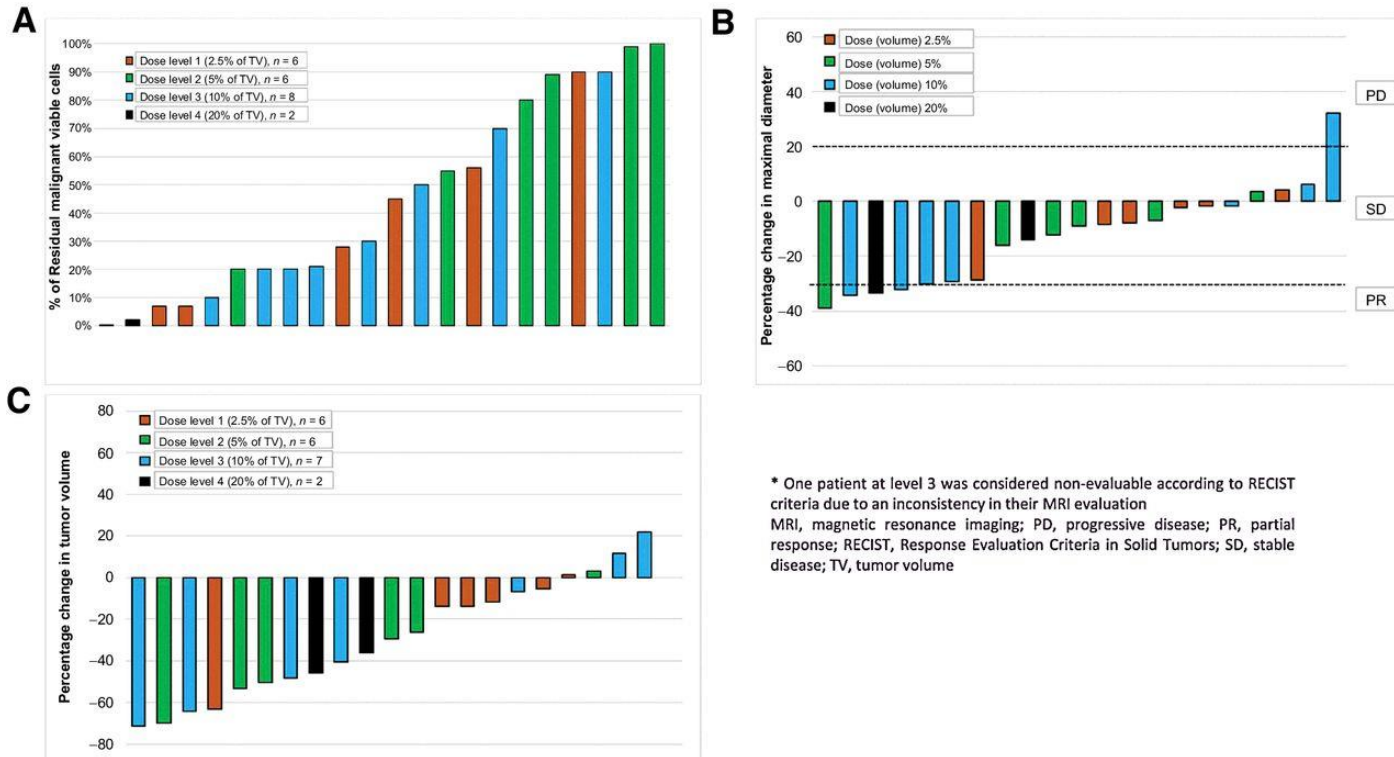
Administration intracérébrale de nanoparticules de lanthanides (absorbent dans le proche IR et émettent dans le visible) pour l'activation des canaux de rhodopsine dans les neurones



Chen et al, Science, 359,679-684 (2018)

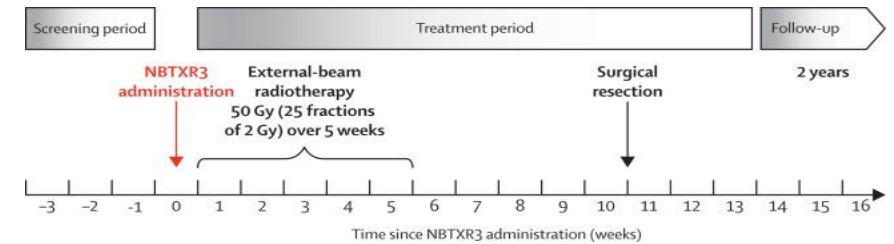
Nanoparticules « stimuli-responsive » d'oxyde d'hafnium en administration locale pour potentialiser l'effet de la radiothérapie

Bonvalot et al., Clin Cancer Res, 23, 908-917 (2017)



A, residual viable malignant cells ($n = 22$). **B**, percentage change in MTD ($n = 21^*$), with pathologic response thresholds (according to RECIST v1.1) indicated by the dotted lines. **C**, percentage change in tumor

Bonvalot et al., Lancet Oncol, 20, 1148-1159 (2019)



Pathological complete responses (< 5% viable tumour cells)

	Nano + Radioth	Radioth only
Grade 1	1/76 (1%)	3/77 (4%)
Grade 2	6/76 (8%)	2/77 (3%)
Grade 3	7/76 (9%)	1/77 (1%)

Pathological complete responses (0% viable tumour cells)

12/87 (14%) 7/89 (8%)

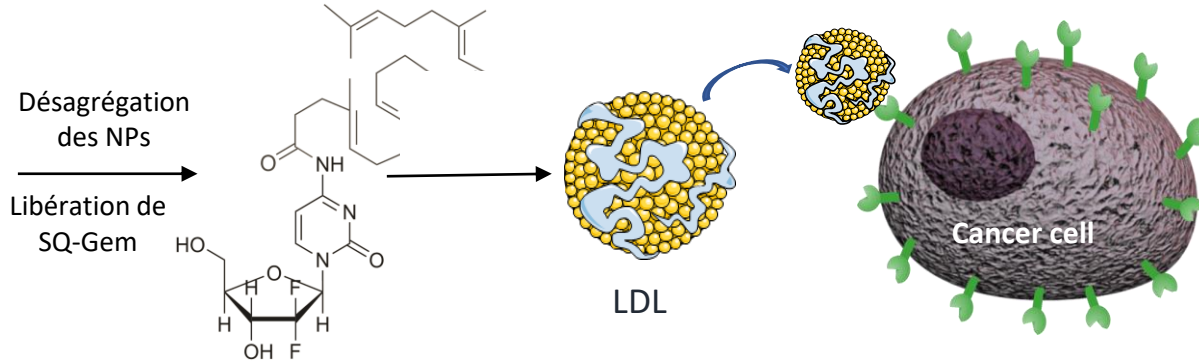
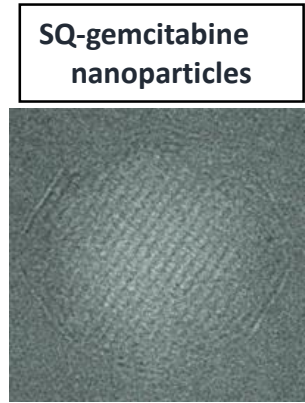
Données cliniques impressionnantes rapportées en juin 2019 (Chicago, American Society for Clinical Oncology ASCO) pour le traitement de tumeurs du tractus aérodigestif supérieur → sur 13 patients, 9 en rémission complète avec absence de lésion tumorale.

→ 2 nouveaux essais cliniques cancer de la prostate (NCT02805894) et cancer du poumon combine avec l'immunothérapie (NCT03589339)

Orientations futures qui ne tirent pas
profit de l'effet EPR:

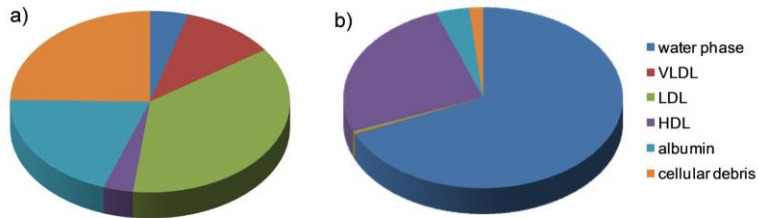
Utiliser des vecteurs endogènes pour la
délivrance ciblée de nanomédicaments

Les LDL comme vecteurs indirects (pas de PEGylation)

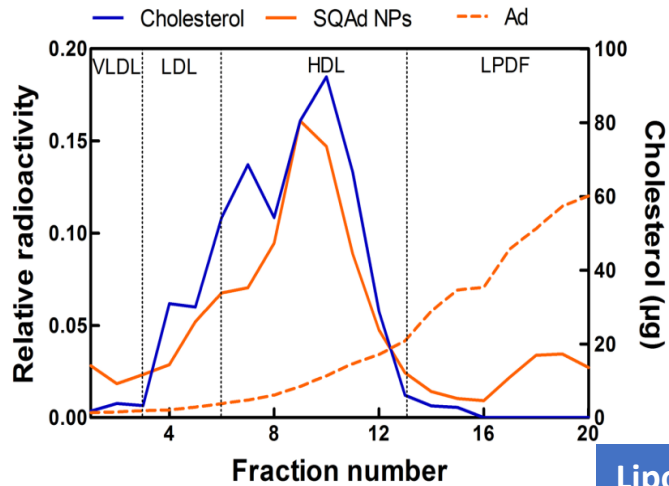


Sobot et al. Nature Communications, 2017

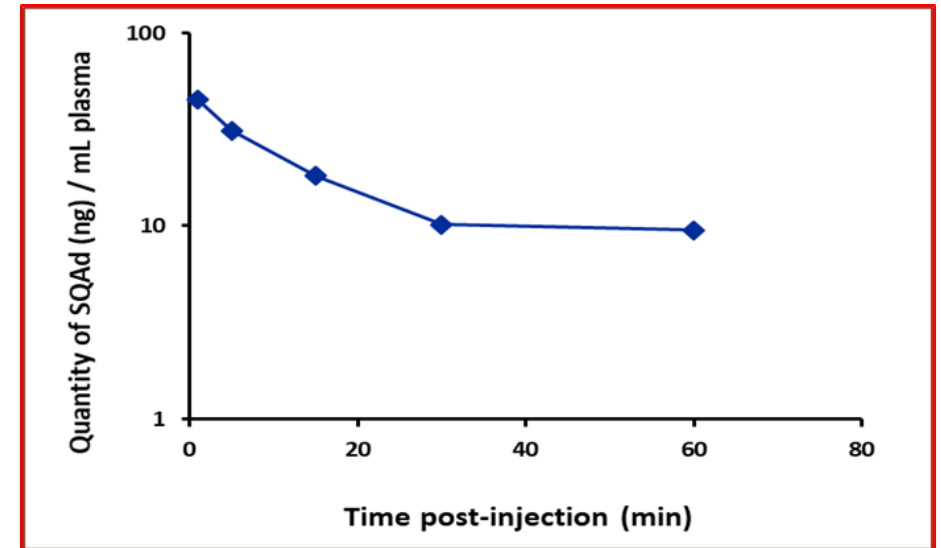
Sang humain



In Vivo



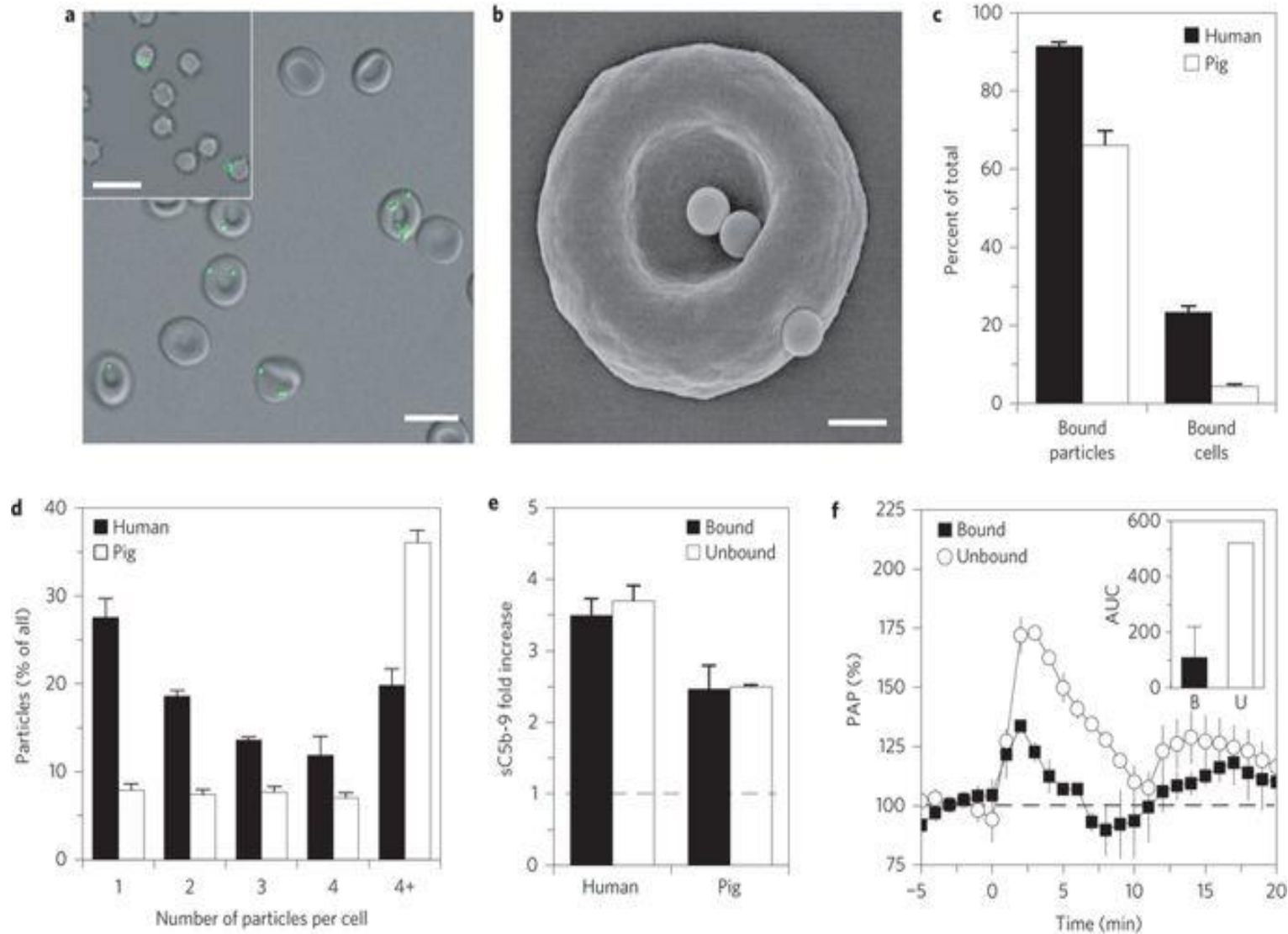
Lipoprotéines riches en cholestérol



Temps de demi-vie plasmatique prolongé

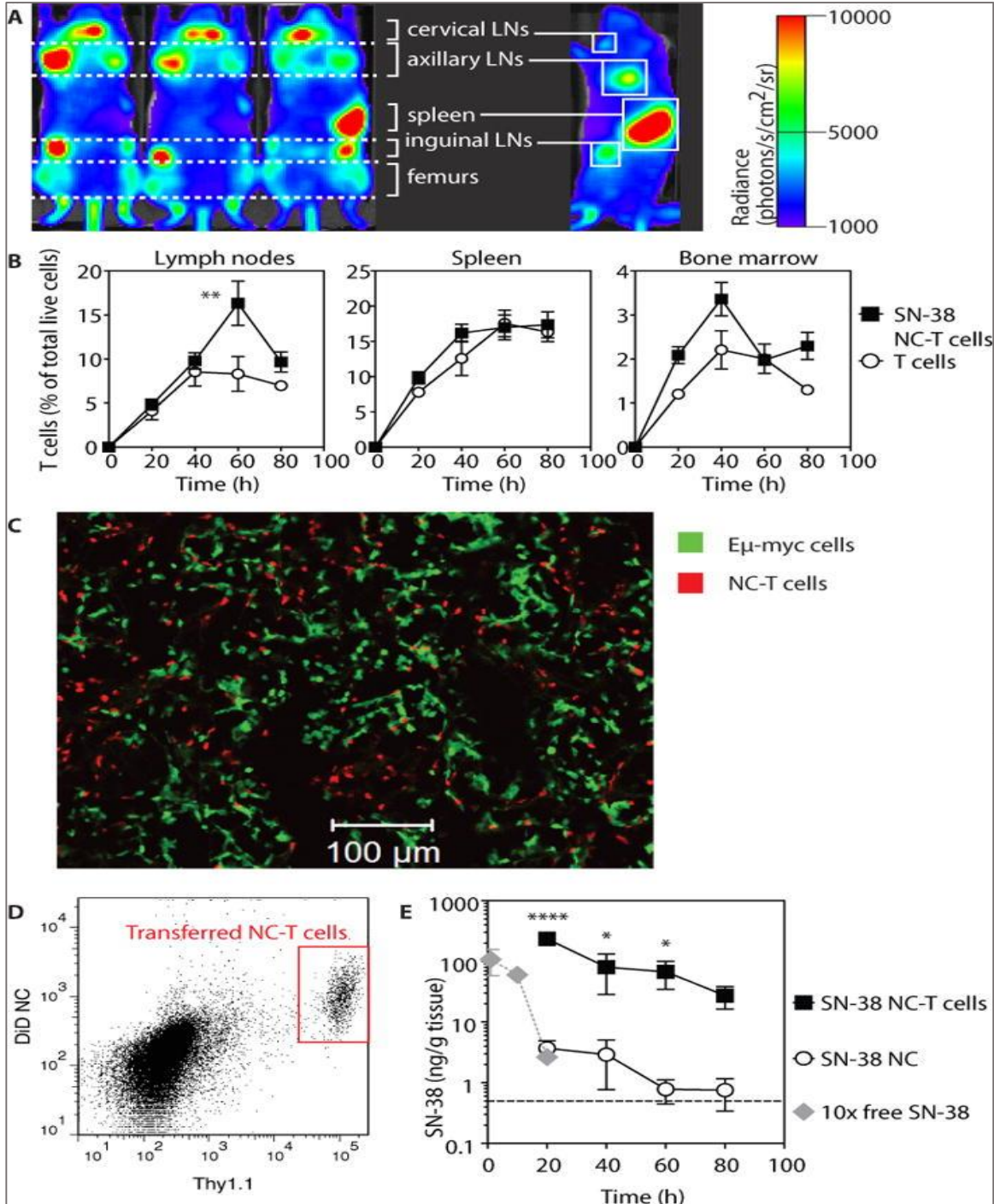
Erythrocytes comme vecteurs naturels indirects

Wibroe P et al., Nature Nanotechnology 2017



Prévention de la reconnaissance par les macrophages

T lymphocytes infiltrants ou cellules CAR T chargées *ex-vivo* en nanomédicaments pour cibler les tumeurs disséminées



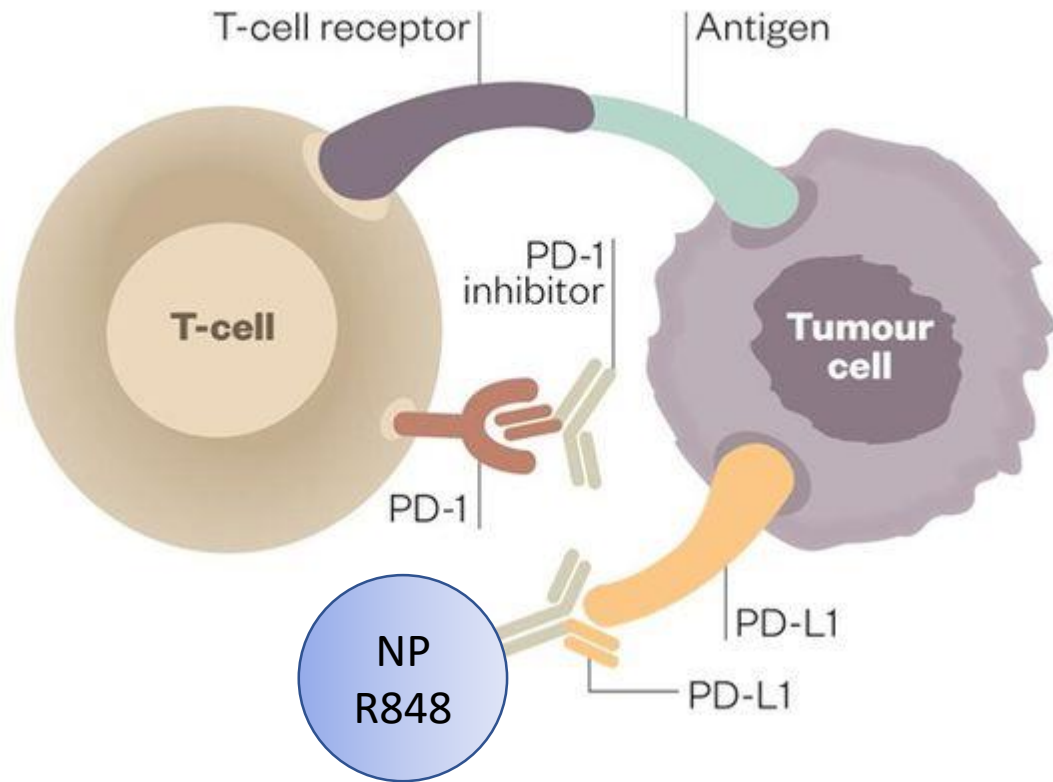
T lymphocytes autologues comme transporteurs de nanoparticules pour l'adressage au niveau d'un lymphome disséminé

B. Huang et al., Sci Transl Med, 291ra294 (2015)

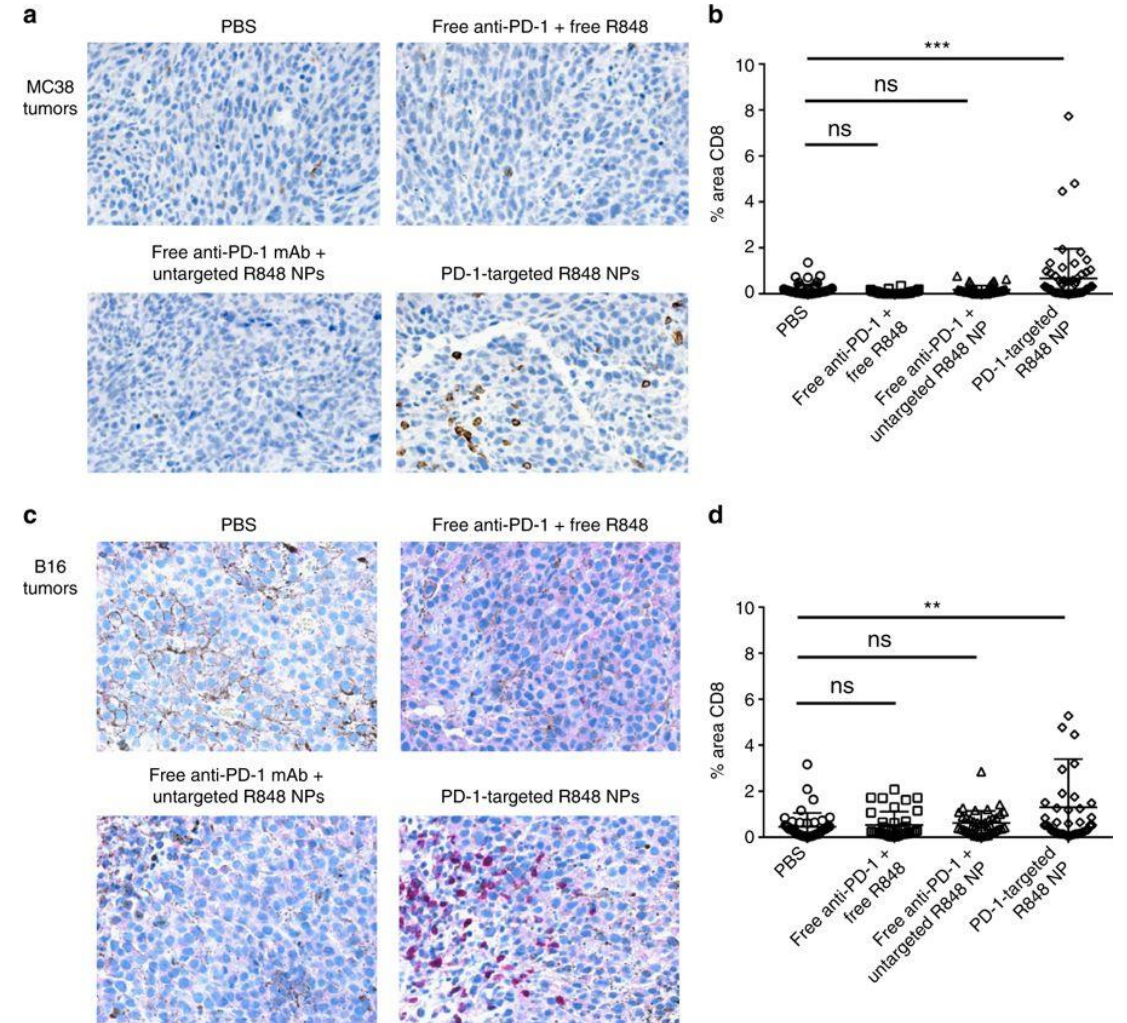
Autres perspectives

Nanoparticules pour bloquer les points de contrôle immunitaires

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



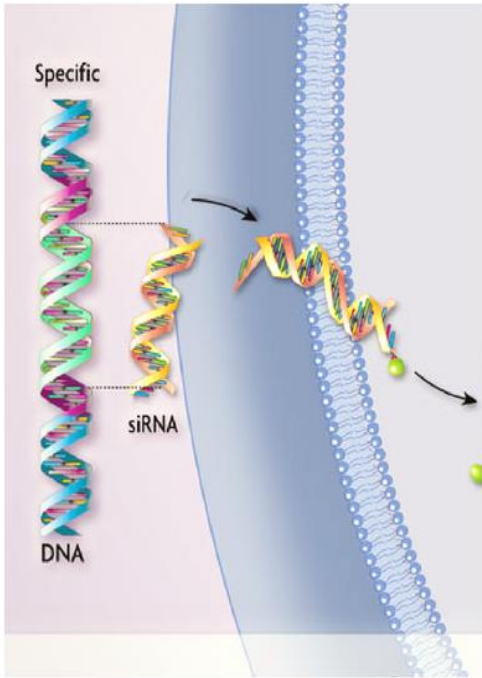
Le ciblage de PD1-PDL1 permet d'empêcher les cellules tumorales d'échapper aux lymphocytes T



La vectorisation d'un agoniste de TLR7/8 (R848) au niveau des lymphocytes T exprimant PD-1 promeut l'infiltration de lymphocytes CD8+ au sein de tumeurs MC38 et B16

Nanotechnologies pour la délivrance d'acides nucléiques et l'édition de gènes

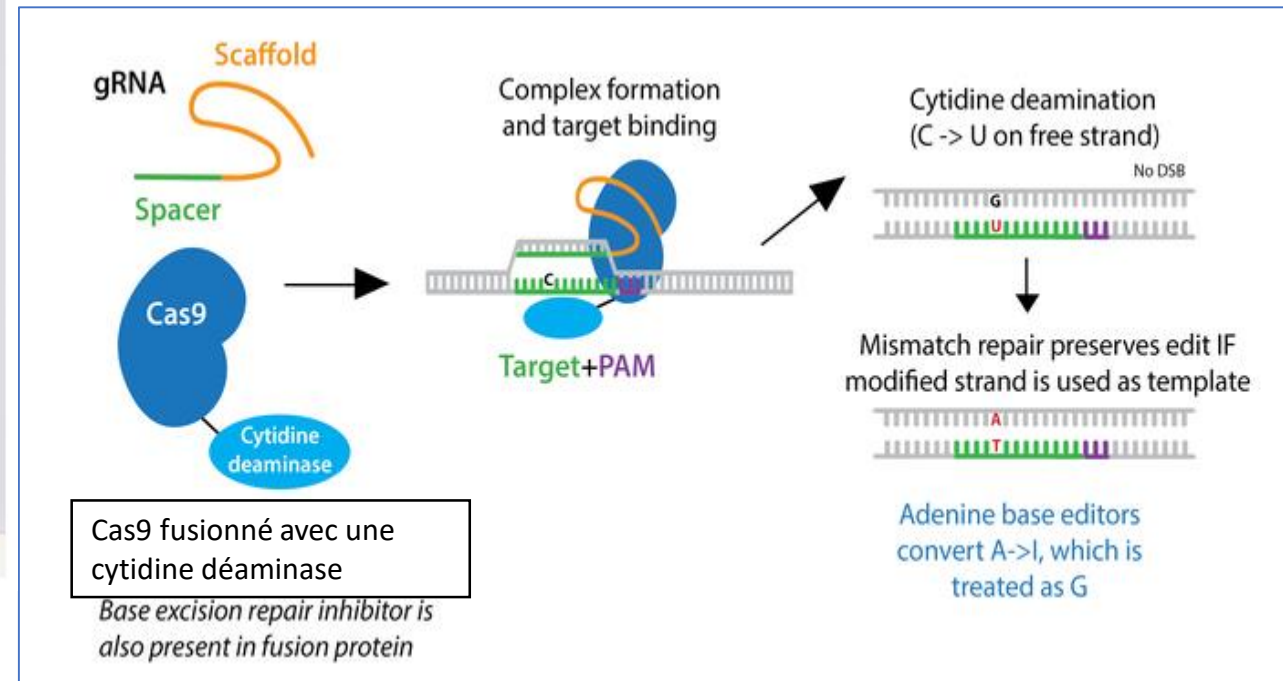
Patisiran, le premier ARN médicament pour le traitement Amyloïdose Transthyrétine (Adams et al., N. Eng J Med, 379, 11-21 (2018))



Alynlam

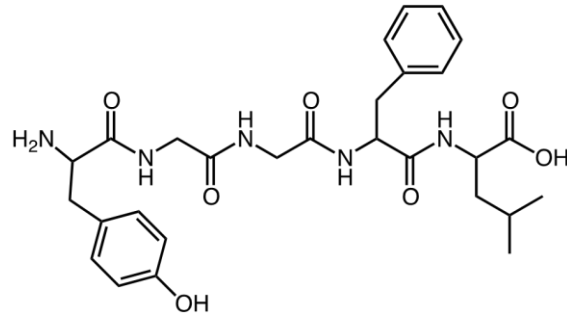
Patisiran is the first clinical treatment for polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adult patients.

Nanoparticles lipidiques de siRNA change la vie de milliers de patients → amélioration spectaculaire des troubles chez 56% des patients traités et ouvrent la voie à au moins 8 essais cliniques à base d'ARN encapsulé (**Moderna**)

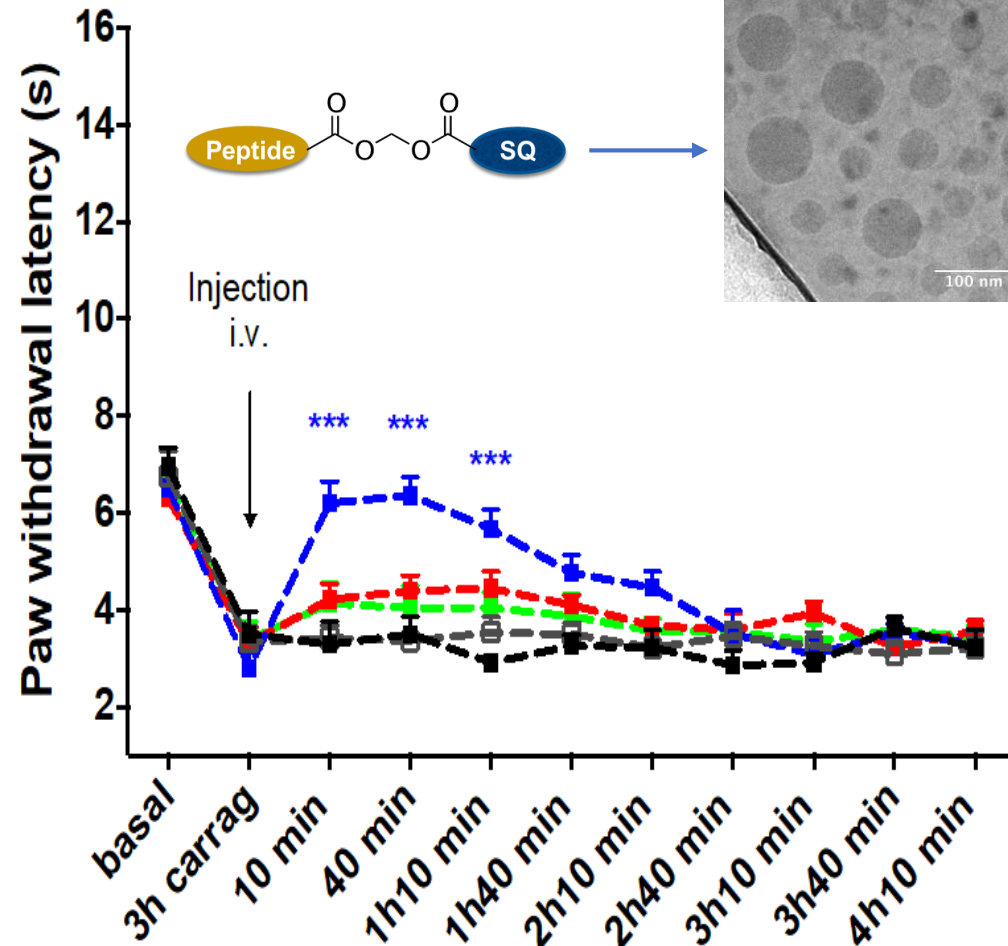
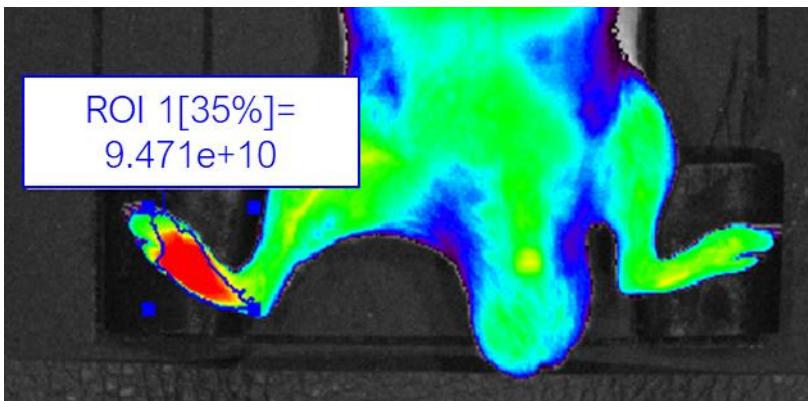


Nanoparticules d'endorphine pour le ciblage et le traitement de la douleur permettant d'éviter les effets secondaires de la morphine (tolérance, addiction et dépression respiratoire)

Jiao et al., Science Adv. 2019



Leu-enkephalin



Les freins au développement clinique des nanomédicaments

- La validité et la **reproductibilité des préparations** et importance des impuretés → nécessité d'adopter les GLP dans les études pré-cliniques académiques?
- **Complexité des procédés de préparation**, particulièrement les nanoformulations avec des ligands spécifiques (vectorisation active) → nécessité de développer de nouvelles approches pour simplifier les procédés de fabrication.
- Dans le domaine de l'oncologie, beaucoup de **modèles pré-cliniques** chez l'animal sont **peu prédictifs** de la réalité clinique (aussi vrai pour n'importe quel médicament...) → nécessité de développer des modèles plus réalistes → possibilité de collaborer avec les cliniques vétérinaires pour tirer bénéfice de l'hétérogénéité des tumeurs chez le chien.
- **Complexité de l'approche réglementaire** → nécessité de favoriser les collaborations avec les « big pharmas »



Ce n'est pas la mission de la recherche académique de mettre des médicaments et nanomédicaments sur le marché! C'est le rôle de l'industrie pharmaceutique. La recherche académique doit explorer de nouveaux domaines, faire avancer la connaissance, proposer de nouveaux concepts!

Message pour la jeune génération: rester optimiste! Faire de la bonne science et continuer à découvrir dans le domaine des nanomédicaments!

Au congrès de IUPAC à Paris (5-12 Juillet 2019): 2 des 3
Prix Nobels de Chimie pour leur découvertes des moteurs
moléculaires ont mentionné l'intérêt d'appliquer ces
découvertes au domaine du "Drug Delivery".
Bernard FERINGA, Jean-Pierre SAUVAGE, James STODDART

