

**Biomatériaux de demain :
polymères biomimétiques et biohybrides**

Sébastien Lecommandoux

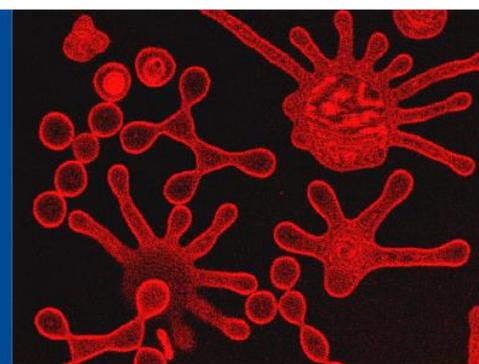
**Nanotechnologies biohybrides macromoléculaires
et thérapie cancer/immunothérapie**

le 17 février 2025



Biomatériaux de demain : polymères biomimétiques et biohybrides

27 janv > 31 mars 2025



Cours & séminaire

Amphithéâtre Maurice Halbwachs – Les cours auront lieu les lundis de 10h à 11h. Ils seront suivis par le séminaire de 11h à 12h.

Les cours, colloques et séminaires sont gratuits, en accès libre, sans inscription préalable.

Lundi 27 janvier 2025

COURS :

**Polymères biomimétiques :
concept général, design et applications**

SÉMINAIRE : Laurent Billon (IPREM, UPPA)
Biomimétisme et matériaux bio-inspirés

Lundi 3 février 2025

COURS :

**Les polymères à base d'acides aminés :
de l'origine de la vie aux médicaments modernes**

SÉMINAIRE :

Colin Bonduelle (LCPO, Univ. Bordeaux)
From Proteins to Polymer Synthesis

Hua Lu (Pekin Univ., Chine)
Robust Synthesis and Biomedical Applications of Polypeptides

Lundi 10 février 2025

COURS :

**Polymère biohybrides :
comment tirer le meilleur du vivant et du synthétique ?**

SÉMINAIRE :

Fouzia Boulmedais (ICS, Univ. Strasbourg)
Nanorevêtements de polysaccharides et protéines aux propriétés bioactives pour les biomatériaux

Elisabeth Garanger (LCPO, Univ. Bordeaux)
Polymères inspirés de l'élastine: stratégies de synthèse et applications biomédicales

Lundi 17 février 2025

COURS :

**Nanotechnologies biohybrides macromoléculaires
et thérapie cancer/immunothérapie**

SÉMINAIRE : Simona Mura (IGPS, Univ. Paris Saclay)
Particules circulantes comme vecteurs thérapeutiques biomimétiques

Lundi 24 février 2025

COURS :

**Des polymersomes aux cellules artificielles : mimer la
complexité du vivant pour le comprendre et le soigner**

SÉMINAIRE :

Nicolas Martin (CRPP, Univ. Bordeaux)
Coacervats : des gouttelettes dynamiques pour assembler des cellules artificielles

Léa-Lætitia Pontani (LJP, Sorbonne Univ.)
Biomimetic emulsions as a tool to study tissue architecture and mechanics

Lundi 3 mars 2025

COURS :

**Assemblages multi-composants et multi-échelles
dynamiques : du fondamental à l'application**

SÉMINAIRE : Christophe Tribet (PASTEUR, ENS-PSL)
Stabiliser, replier, cibler des protéines hors de leur contexte naturel : quelques applications d'assemblages entre protéines solubles ou membranaires et des copolymères synthétiques

Lundi 17 mars 2025

COURS :

**Quelle médecine pour demain et après-demain en cancer
et neurosciences ?**

SÉMINAIRE :

Clémentine Bosch-Bouju (Bordeaux Neurocampus)
Les polymères biomimétiques comme alliés des neurosciences dans le développement des neurotechnologies

Isabel Marey-Semper (DOXANANO)
Repousser les limites de la chimiothérapie conventionnelle grâce à la chimiothérapie activée à distance à l'aide de polymersomes bioinspirés

Lundi 31 mars 2025

COURS :

**Biomimétisme, biodégradabilité et (bio)recyclabilité des
polymères : enjeux et opportunités**

SÉMINAIRE :

Christophe Chassenieux (IMMM, Le Mans Univ.)
Les protéines comme nouvelles sources de matériaux

Daniel Taton (CLPO, Univ. Bordeaux)
Stratégies de déconstruction chimique de plastiques récalcitrants

Image : vésicules polymères (polymersomes) en train de se diviser sous l'action d'une différence de pression osmotique observées en microscopie de fluorescence. Crédit: LCPO - Emmanuel Barbouré @ Anouk Martin

Définitions

biohybride :

« containing or composed of both biological and non-biological components »

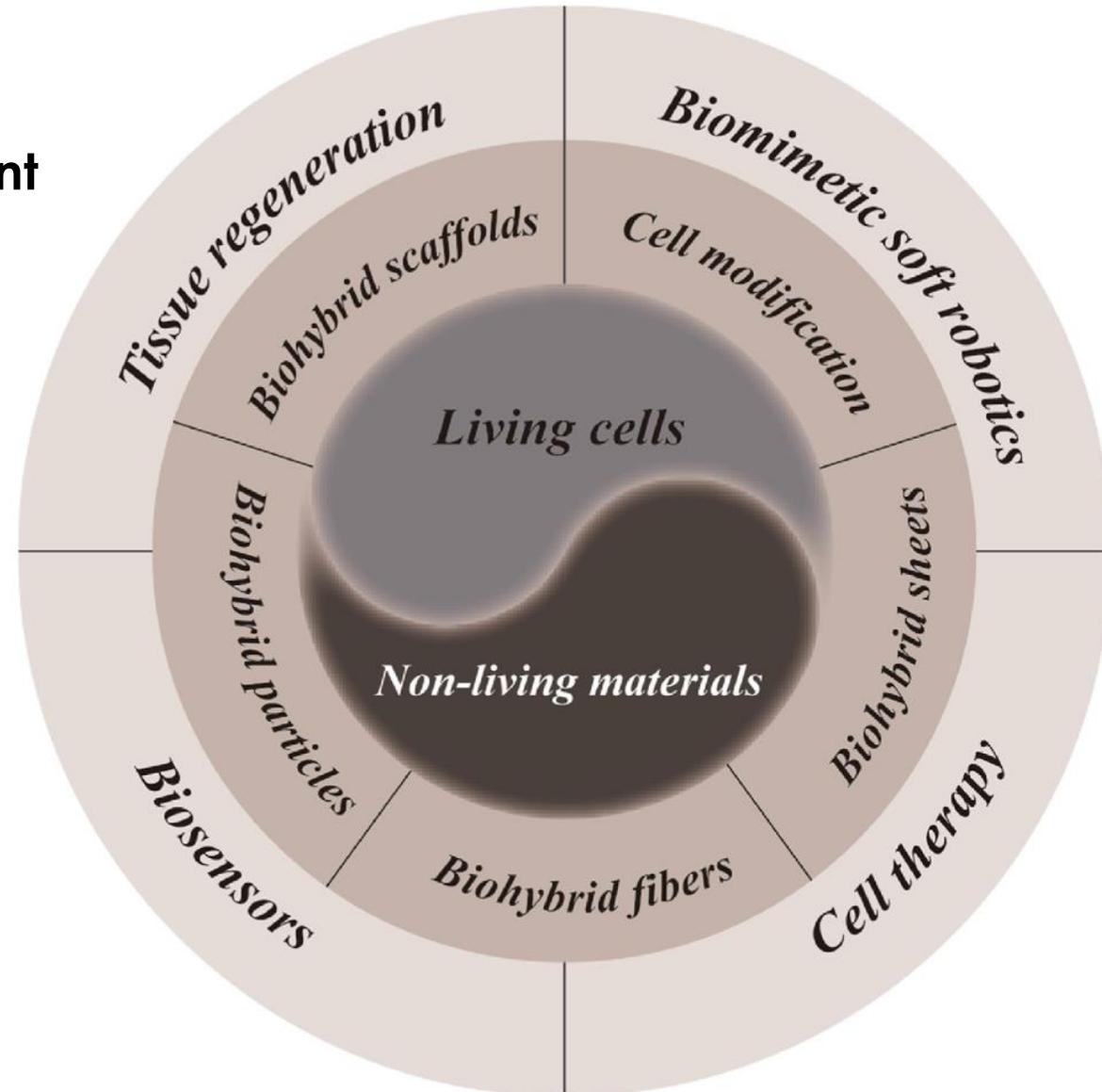
Qui contient ou est composé d'une partie biologique et un autre non-biologique

Nanotechnologies :

Les nanosciences et nanotechnologies (d'après le grec νάνος, « nain »), peuvent être définies au minimum comme l'ensemble des études et des procédés de fabrication et de manipulation de structures (physiques, chimiques ou biologiques), de dispositifs et de systèmes matériels à l'échelle du nanomètre (nm), qui est l'unité la plus proche de la distance entre deux atomes.

« Les polymères biomimétiques, conçus pour imiter les structures et les fonctions biologiques, offrent des perspectives uniques pour le développement de matériaux plus performants et biocompatibles. Quant aux polymères biohybrides, ils cherchent à combiner les meilleures propriétés des systèmes naturels et synthétiques, créant ainsi une nouvelle classe de biomatériaux capables de répondre aux défis complexes de la médecine moderne et au-delà. »

Nanotechnologies biohybrides, incluant les biohybrides cellule-polymère (et nanoparticules)





Les avancées en biomédecine ont bénéficié des progrès en sciences de la vie et en science des matériaux, permettant le développement de matériaux intelligents capables de réagir aux stimuli environnementaux. Parmi eux, **les matériaux biohybrides**, qui combinent **cellules vivantes et matériaux synthétiques**, émergent comme une approche clé pour moduler les propriétés des matériaux et concevoir des systèmes biologiques artificiels.

Une vision simplifiée:

- Rôle des matériaux synthétiques: protègent et structurent les cellules
 - Rôle des cellules vivantes: assurent des fonctions essentielles (sensing, synthèse, sécrétion)
- perspectives en biologie synthétique et en biomédecine

Divers types de cellules (mammifères, insectes, microbes) et de matériaux (polymères, nanoparticules) sont utilisés, avec des techniques avancées (moulage, électro-filage, microfluidique, impression 3D) pour optimiser la structuration et la fonctionnalité de ces systèmes innovants.

L'ingénierie de surface cellulaire: méthodologie visant à moduler la fonction et les interactions cellulaires en modifiant la surface des cellules. Celle-ci constitue un environnement hautement hétérogène, présentant une diversité de protéines, de glycanes et de lipides distincts. Ces structures jouent un rôle crucial dans le destin cellulaire, en régulant notamment les interactions cellule-cellule, la communication avec le microenvironnement et les voies de signalisation intracellulaires.

Les conjugués cellule-polymère pourraient offrir une meilleure compatibilité in vivo, ainsi qu'une réduction des réponses immunitaires et de la dégradation enzymatique des cellules modifiées, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour les études fondamentales en biologie cellulaire ainsi que pour des applications en transfusion, en thérapies cellulaires et en ingénierie tissulaire.

Comparés aux biopolymères naturels, **les polymères artificiels** dotés de biocompatibilité et de biofonctionnalité présentent des applications efficaces sans risque de dénaturation des protéines ni d'effets immunologiques indésirables. Les **biopolymères semi-synthétiques**, qui associent des polymères naturels et synthétiques en des polymères hybrides via des techniques de mélange, de réticulation et de greffage, suscitent également un intérêt croissant en science des matériaux. La combinaison de la biocompatibilité des polymères naturels avec les excellentes propriétés thermiques et mécaniques des polymères synthétiques a permis de développer des polymères semi-synthétiques aux applications variées en biomédecine.

- 1- Protection, préservation activité cellulaire dans divers environnements et régénération de tissus: greffage de surface et gels**
- 2- Actionneurs pour la conception de robots biohybrides (Soft robotics)**
- 3- Bioproduction: certaines cellules vivantes, comme les cellules souches, cellules NK, cellules des îlots pancréatiques et probiotiques, possèdent des activités thérapeutiques.**



Ingénierie/chimie à la surface de cellules

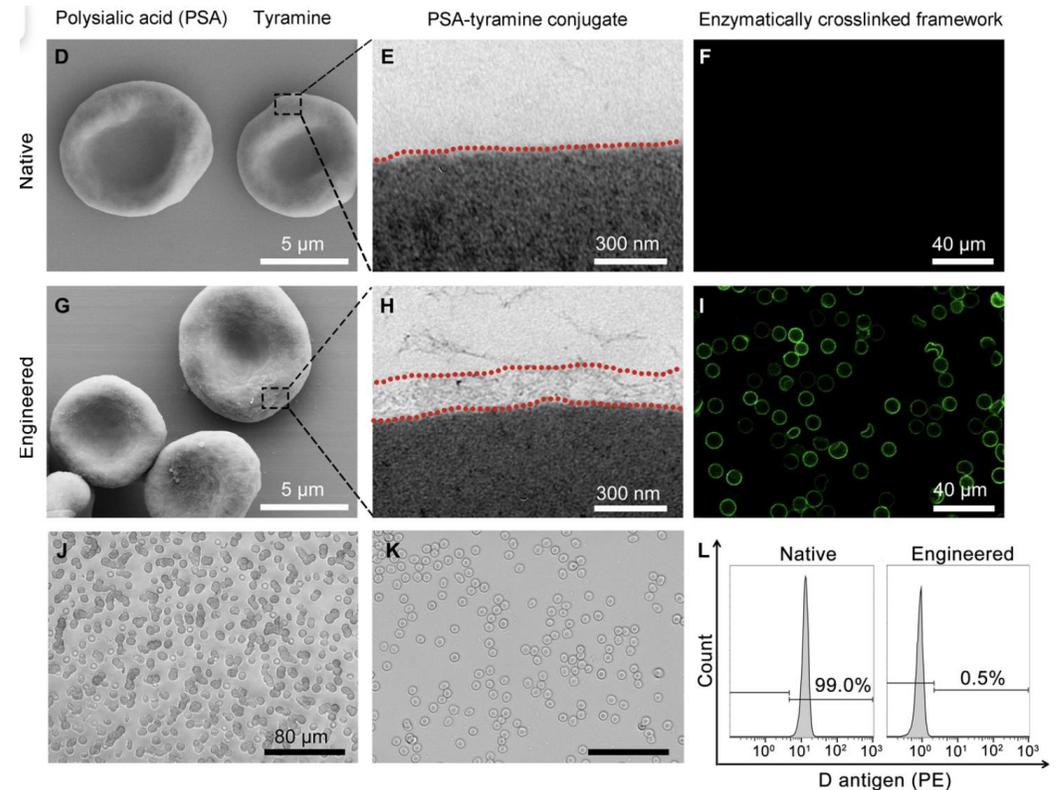
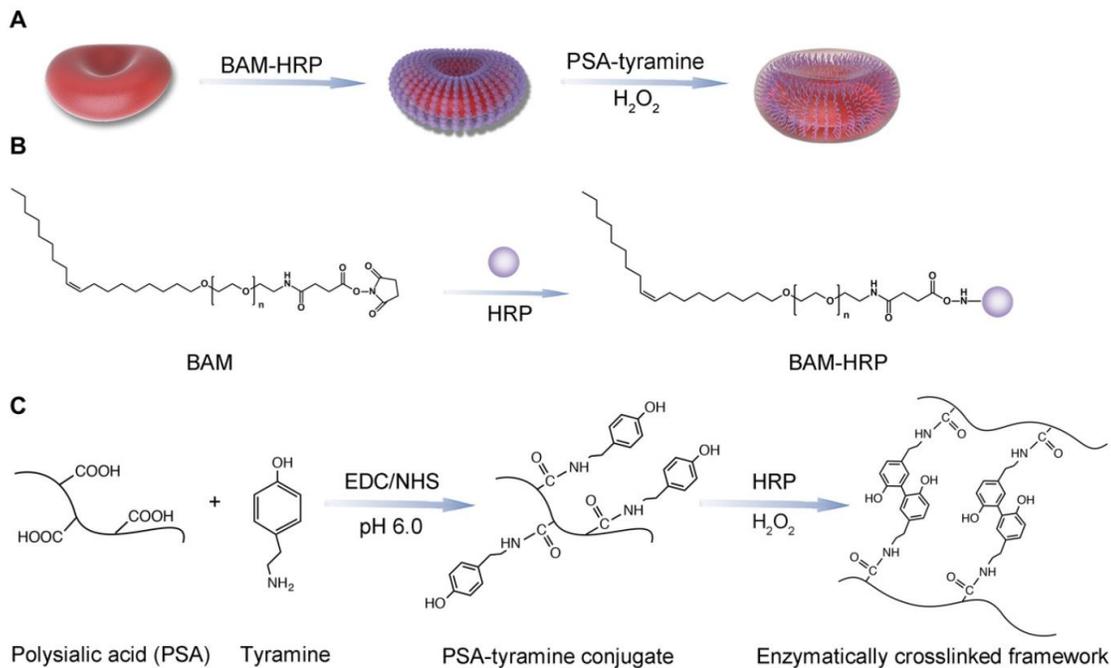
Différentes approches:

« Greffage sur »

« Greffage à partir de »
encapsulation

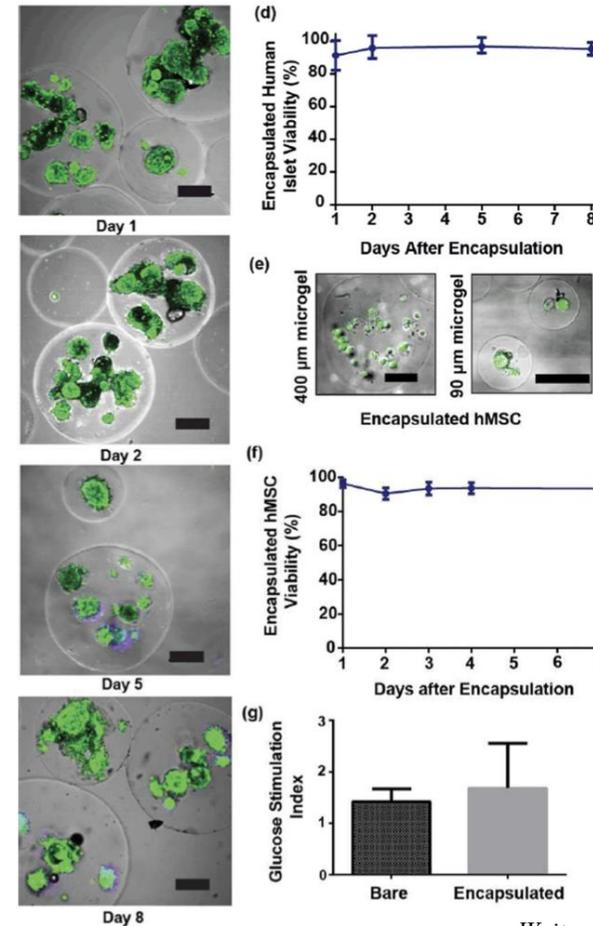
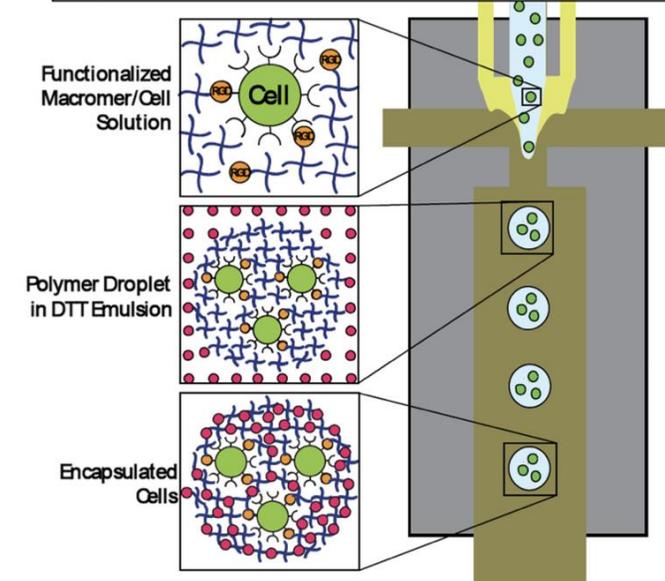
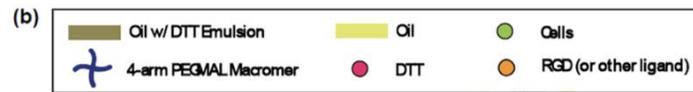
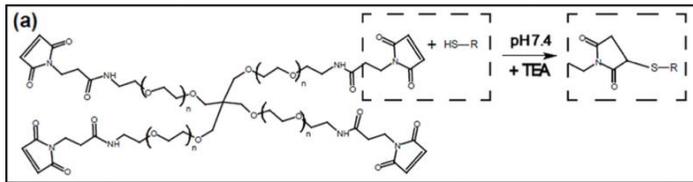
Génération de globules rouges RhD furtifs

Objectif: **protéger les cellules contre la reconnaissance et l'attaque du système immunitaire.** Un **nanogel de polysialic acid (PSA)-tyramine** appliqué sur les cellules vivantes a permis de masquer les épitopes des **globules rouges RhD-positifs**, bloquant complètement la reconnaissance antigène-anticorps. Cette approche réduit les réactions de rejet et ouvre de nouvelles perspectives pour pallier la pénurie de **sang RhD-négatif**.



Génération microfluidique de microgels polymères pour l'encapsulation cellulaire

Weitz et ses collaborateurs ont développé des **microgels encapsulant des cellules** à l'aide de gouttelettes d'émulsion **eau-dans-huile-dans-eau (w/o/w)** avec une ultra-mince couche d'huile. Après **irradiation UV**, le cœur aqueux contenant une **solution pré-gel** a été **sélectivement réticulé**, immobilisant ainsi les cellules dans la matrice gélifiée.



Vers de nouvelles
thérapies
cellulaires

TreeFrog
therapeutics



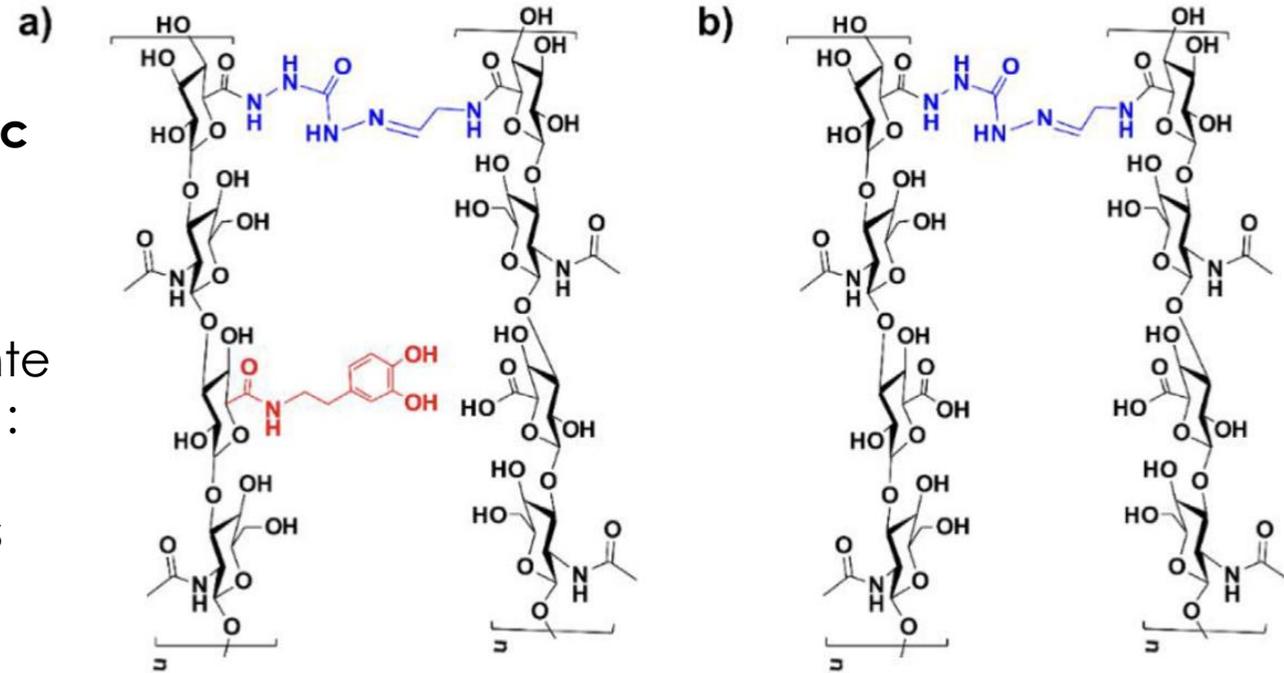
COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Structures Biohybrides 3D et régénération de tissus

Hydrogels adhésifs pour administration de cellules souches et la régénération de l'épithélium et du stroma cornéen

La régénération des cornées sévèrement endommagées nécessite l'apport de **cellules souches épithéliales limbiques (LESCs)** et de cellules stromales réparatrices, comme les **cellules souches dérivées du tissu adipeux humain (hASCs)**. Actuellement, les stratégies d'implantation sont limitées et les sutures présentent des risques.

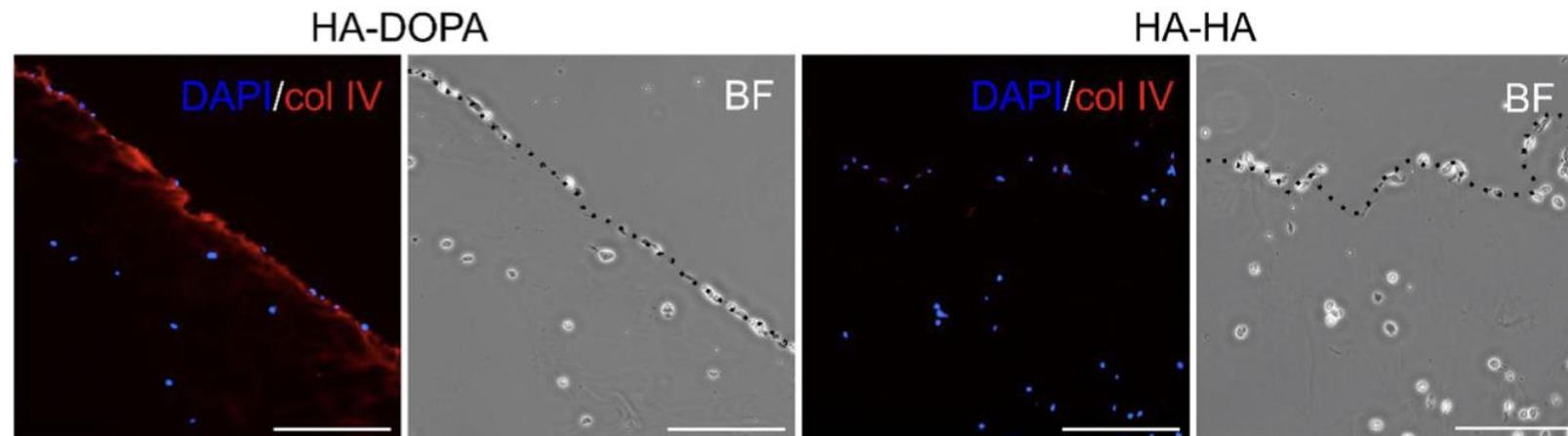
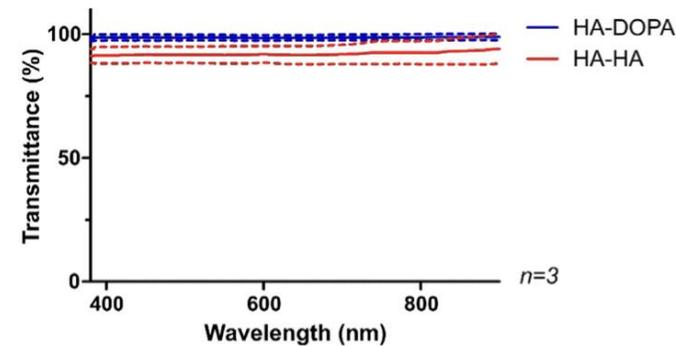
Pour pallier ces défis, des **hydrogels d'acide hyaluronique réticulés par hydrazone et greffés avec des motifs de dopamine (HA-DOPA)** ont été développés pour offrir des **propriétés adhésives** et permettre la **modification de surface avec des protéines de la membrane basale**. L'implant présente une **compartmentalisation cellulaire biomimétique** : les **hASCs sont encapsulées** dans l'hydrogel tandis que les **LESCs sontensemencées à la surface**, après conjugaison de **collagène IV** ou de **peptides de laminine**.



Hydrogels adhésifs pour administration de cellules souches et la régénération de l'épithélium et du stroma cornéen

La régénération des cornées sévèrement endommagées nécessite l'apport de **cellules souches épithéliales limbiques (LESCs)** et de cellules stromales réparatrices, comme les **cellules souches dérivées du tissu adipeux humain (hASCs)**. Actuellement, les stratégies d'implantation sont limitées et les sutures présentent des risques.

Les **hASCs** montrent une **bonne prolifération et élongation cellulaire**, et les **LESCs** expriment des **marqueurs spécifiques de progéniteurs épithéliaux limbiques**. L'implant **HA-DOPA** a démontré **une excellente adhésion tissulaire** dans un modèle *ex vivo* de cornée porcine, ouvrant la voie à une **régénération cornéenne sans suture** par **implantation fonctionnelle de cellules souches**.



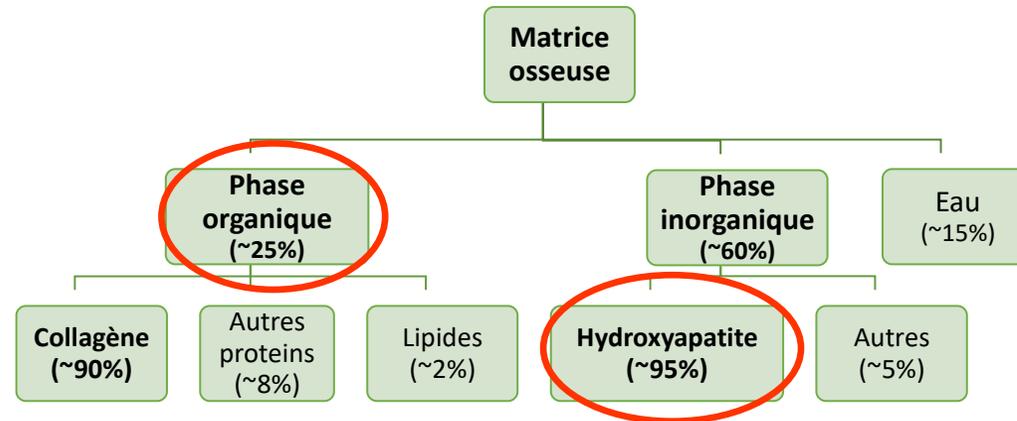
Exemple des Elastin-Like Polypeptides (ELPs)

Régénération d'un tissu osseux vascularisé et innervé

Reconstruire de l'os (partie minérale) n'est pas suffisant. Un os « vivant » a besoin d'une bonne vascularisation et innervation... surtout important pour des comblements importants

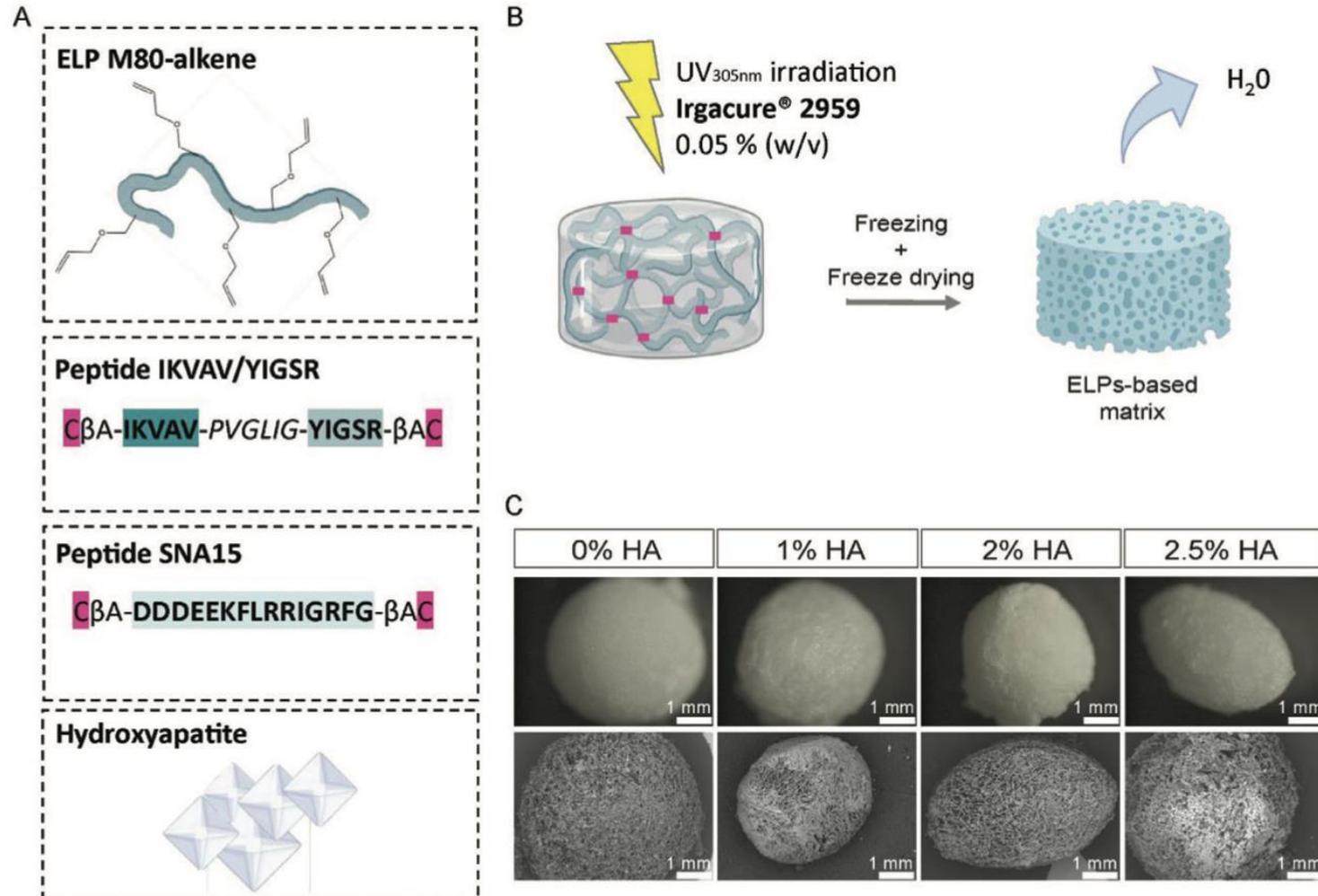


S'INSPIRER DE L'OS:



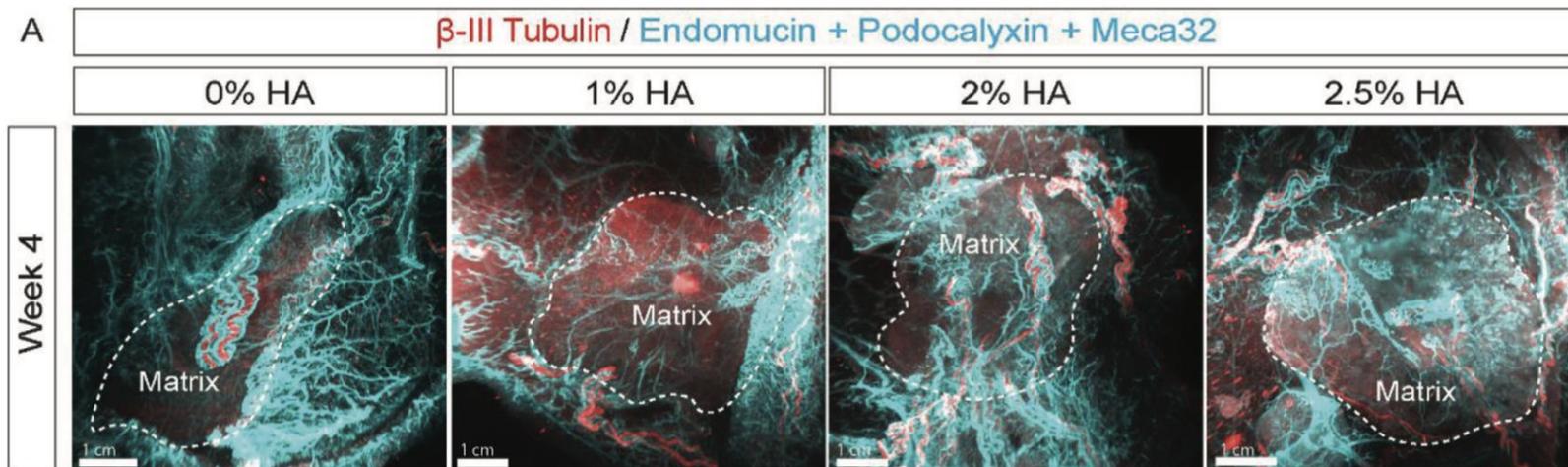
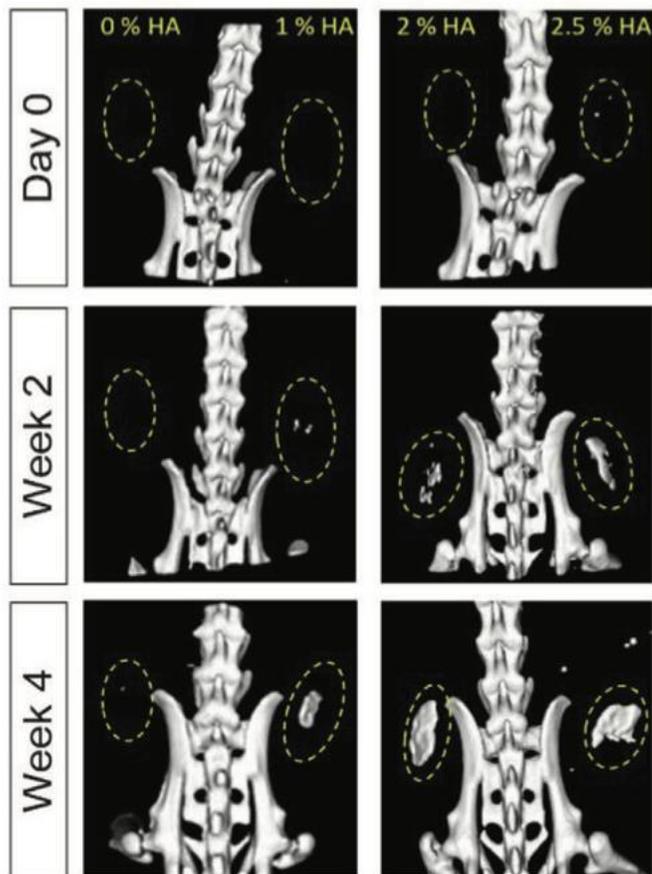
Exemple des Elastin-Like Polypeptides (ELPs)

Régénération d'un tissu osseux vascularisé et innervé



Exemple des Elastin-Like Polypeptides (ELPs)

Régénération d'un tissu osseux vascularisé et innervé (sous-cutané)

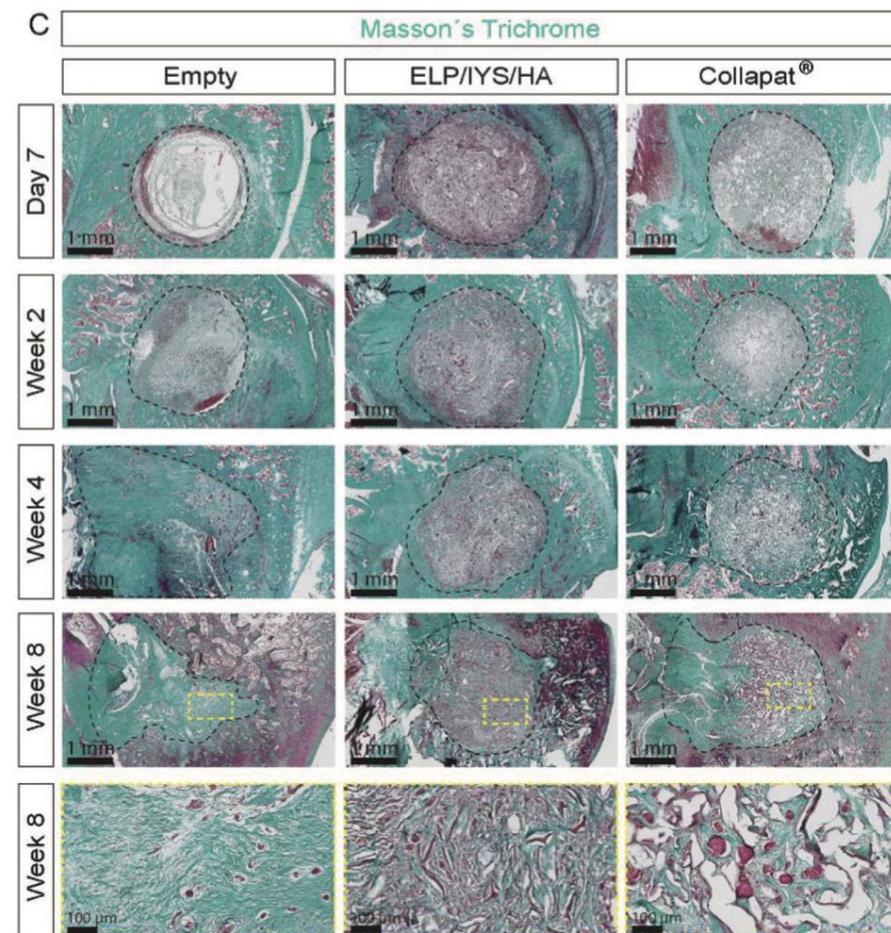
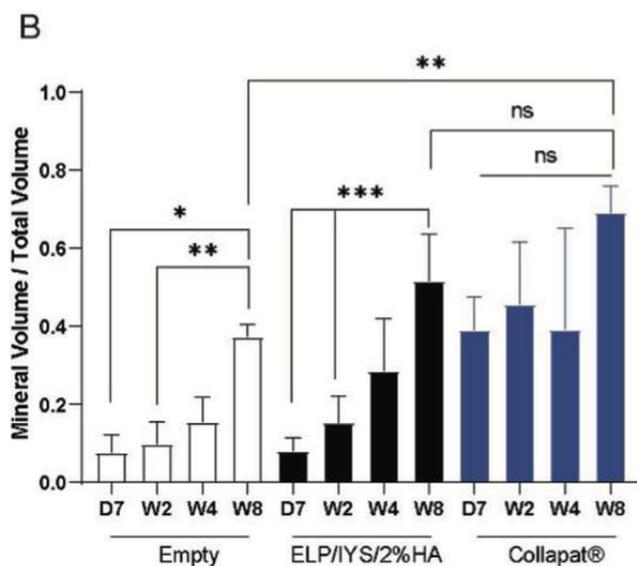
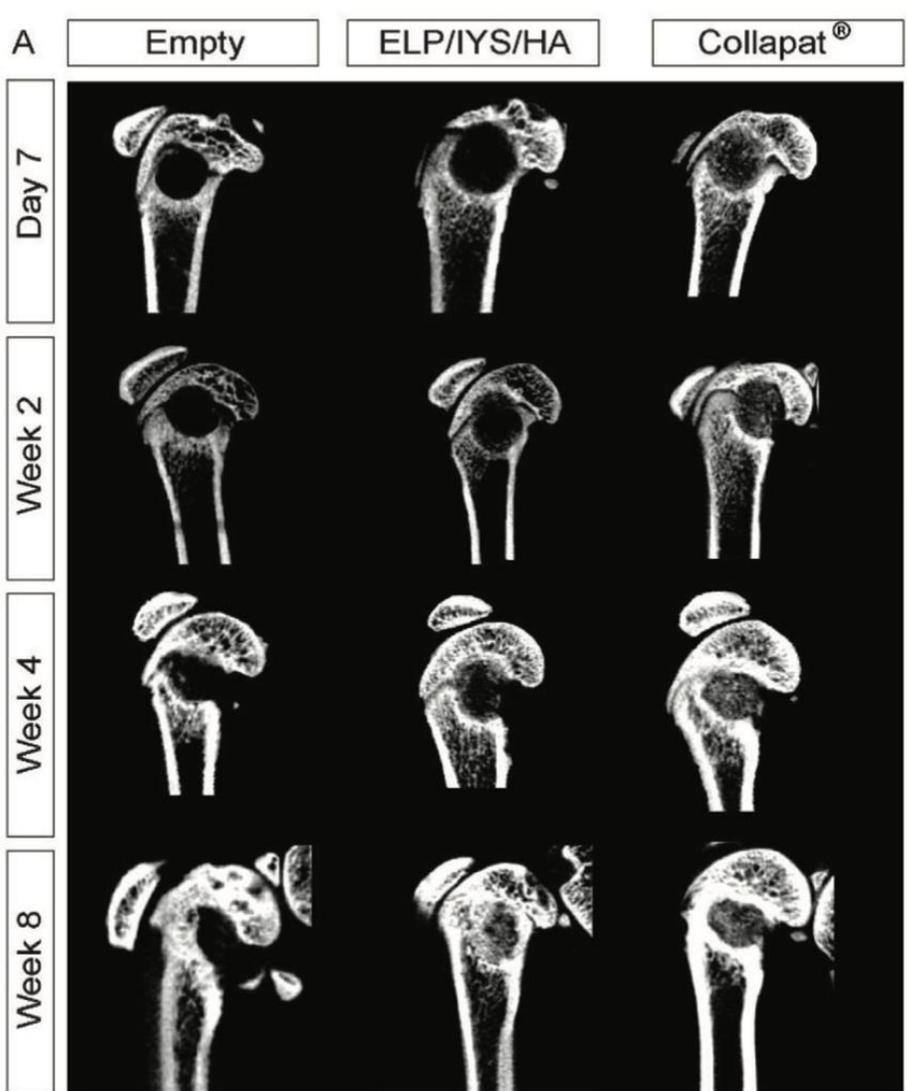


Réseau de neurones

Réseau vasculaire

Exemple des Elastin-Like Polypeptides (ELPs)

Régénération d'un tissu osseux vascularisé et innervé (implant osseux dans défaut de fémur de rat)



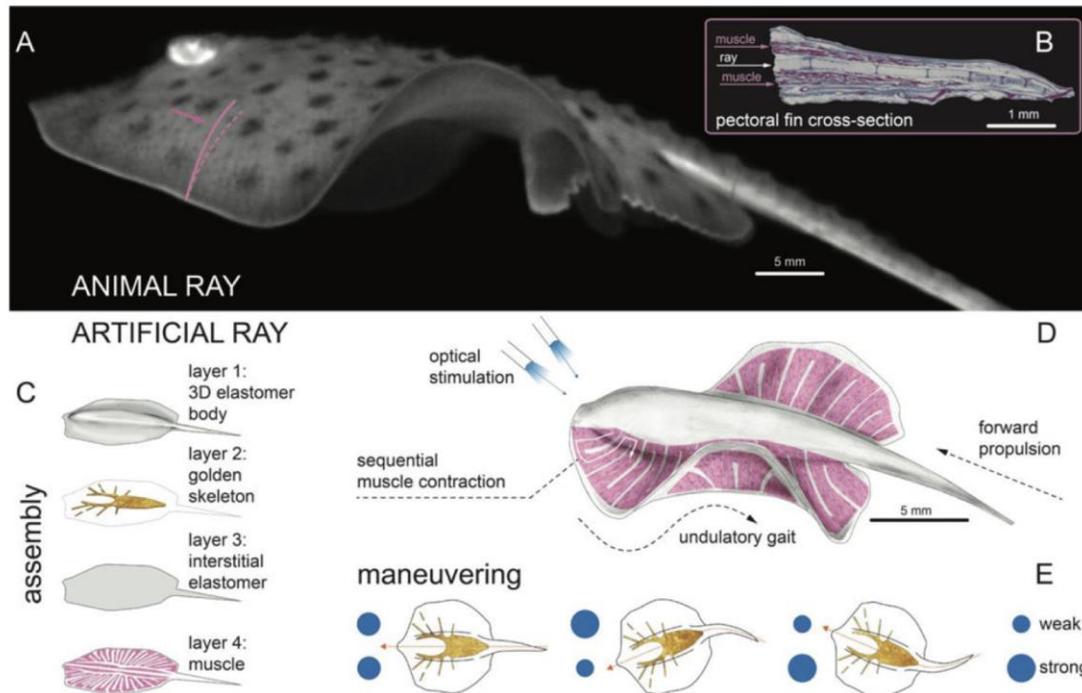
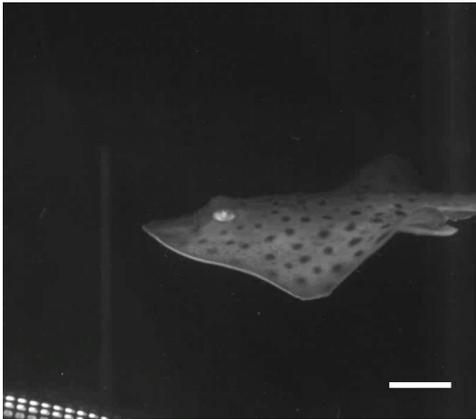


COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Soft robotics

Inspiré par la morphologie simple des **raies batoïdes**, un **système biohybride** a été conçu pour créer une **raie artificielle** capable de **nager et de suivre une source lumineuse**. En **disposant des cardiomyocytes de rat sur un corps élastomère** intégrant un squelette en or microfabriqué, la structure reproduit à **l'échelle 1/10** la morphologie et les mouvements des nageoires des raies.

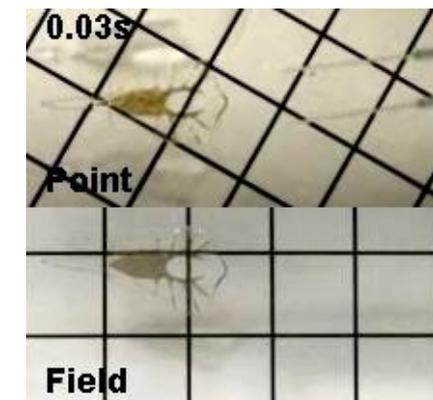
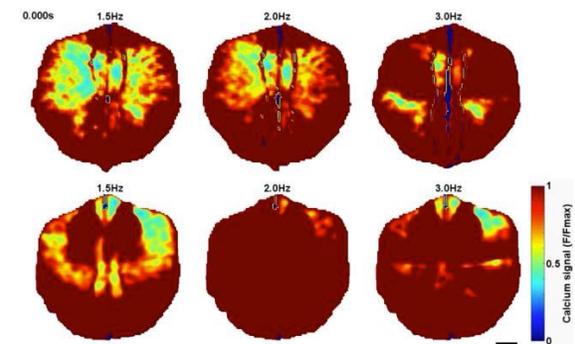
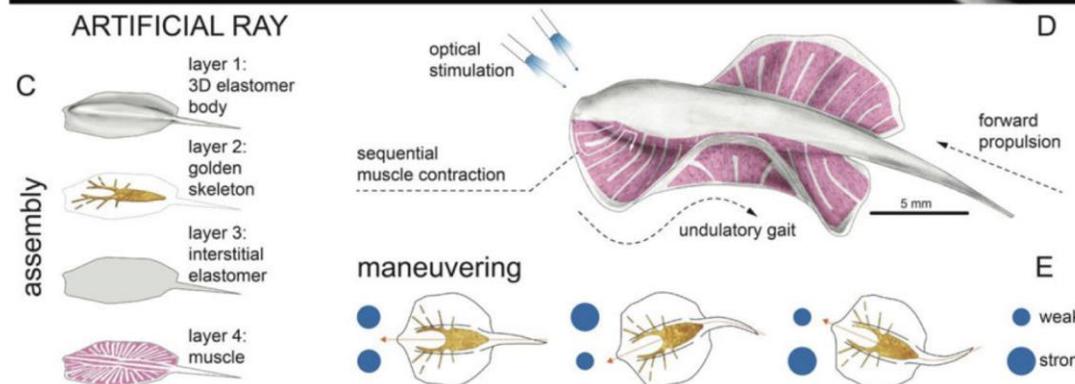
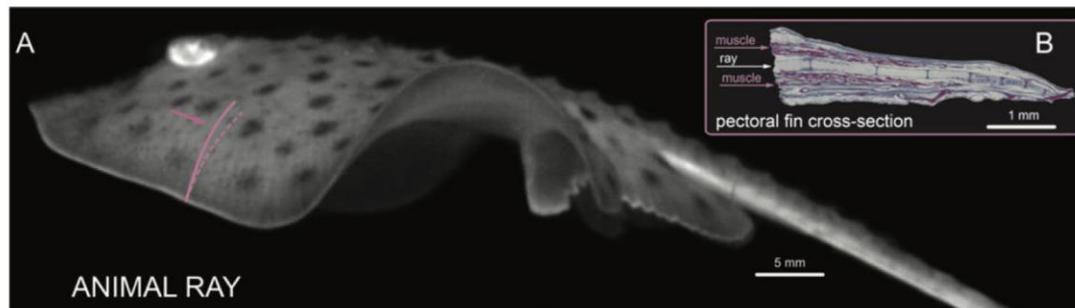
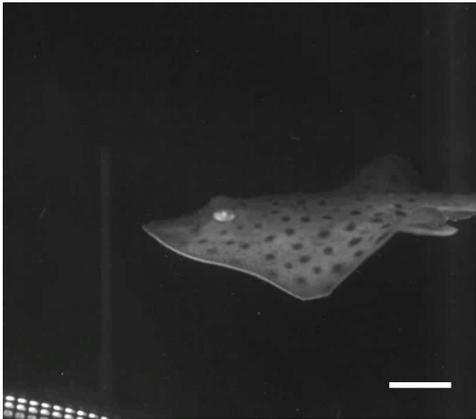
L'**optogénétique** permet un **contrôle phototactique**, avec activation musculaire séquentielle via un circuit musculaire en motif serpentín, induisant une **nage ondulatoire coordonnée**. La vitesse et la direction de la raie sont modulées par la **fréquence lumineuse**, activant indépendamment les **nageoires droite et gauche**, ce qui permet des **manœuvres de contournement d'obstacles**.



Biomimetic soft robotics

Inspiré par la morphologie simple des **raies batoïdes**, un **système biohybride** a été conçu pour créer une **raie artificielle** capable de **nager et de suivre une source lumineuse**. En **disposant des cardiomyocytes de rat sur un corps élastomère** intégrant un squelette en or microfabriqué, la structure reproduit à **l'échelle 1/10** la morphologie et les mouvements des nageoires des raies.

L'**optogénétique** permet un **contrôle phototactique**, avec activation musculaire séquentielle via un circuit musculaire en motif serpenté, induisant une **nage ondulatoire coordonnée**. La vitesse et la direction de la raie sont modulées par la **fréquence lumineuse**, activant indépendamment les **nageoires droite et gauche**, ce qui permet des **manœuvres de contournement d'obstacles**.

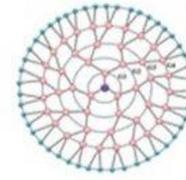
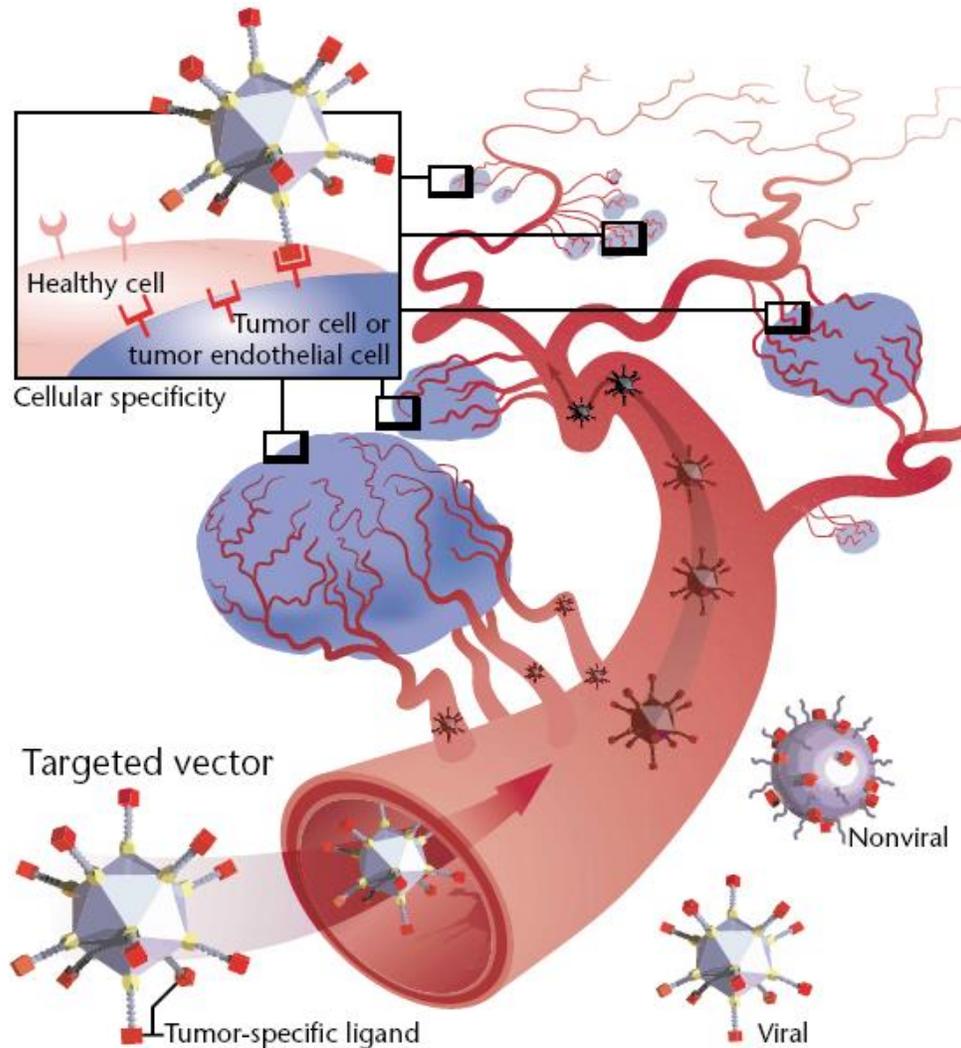




COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Nanotechnologies biohybrides et vectorisation de médicaments (DDS)

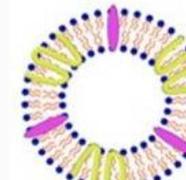
Nanotechnologies et systèmes de vectorisation d'actifs thérapeutiques (DDS)



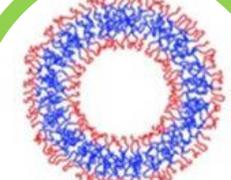
Dendrimer



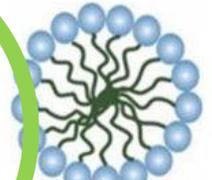
Liposome



Exosome



Polymersome



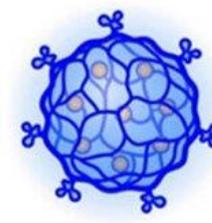
Nano micelles



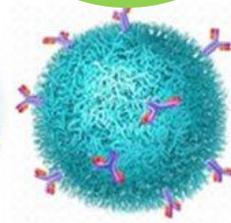
Nano vesicles



Polymeric nanoparticles



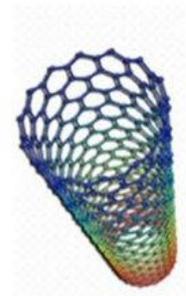
Nano Gel



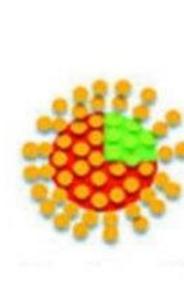
Nano magnetic particles



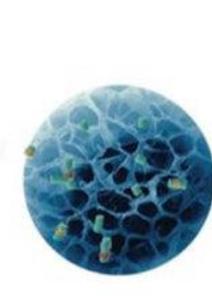
Gold particles



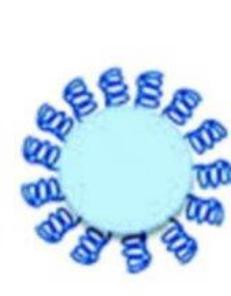
Carbon nanotubes



Quantum dots



Hydrogel



Silica nanoparticles

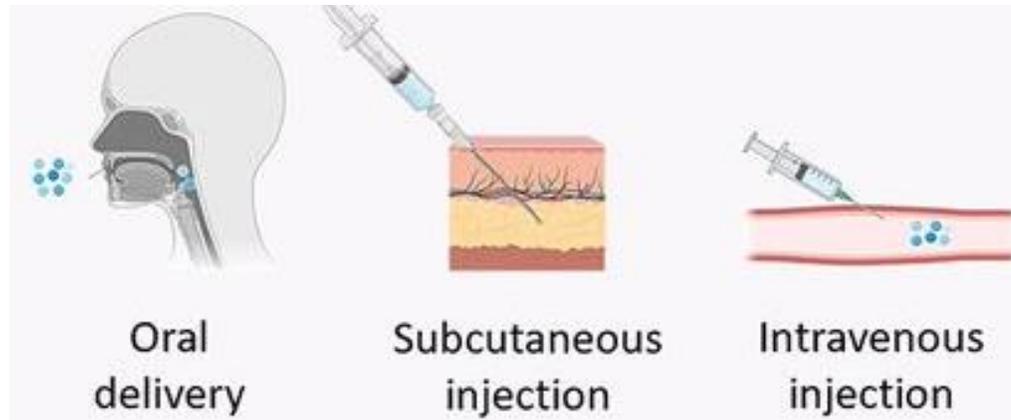


Iron oxide

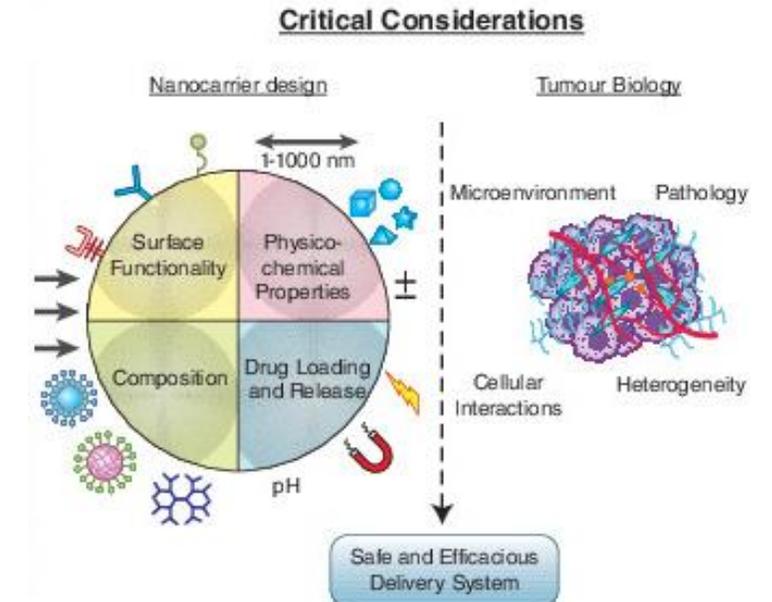
Une des limitations du transfert clinique des nanomédicaments : la capture réticulo-endothéliale, principalement dans le foie

Les systèmes d'administration de médicaments, en particulier ceux basés sur des nanomatériaux, présentent un énorme potentiel pour améliorer les effets diagnostiques et thérapeutiques des médicaments. L'administration contrôlée et ciblée vers une maladie spécifique vise à accroître significativement l'efficacité des traitements tout en réduisant leurs effets secondaires. Cependant, malgré le développement de nombreux marqueurs de surface et stratégies de ciblage, peu de systèmes d'administration ciblée atteignent une efficacité élevée après injection intraveineuse.

Il est donc intéressant d'explorer des approches alternatives en nanomédecine.

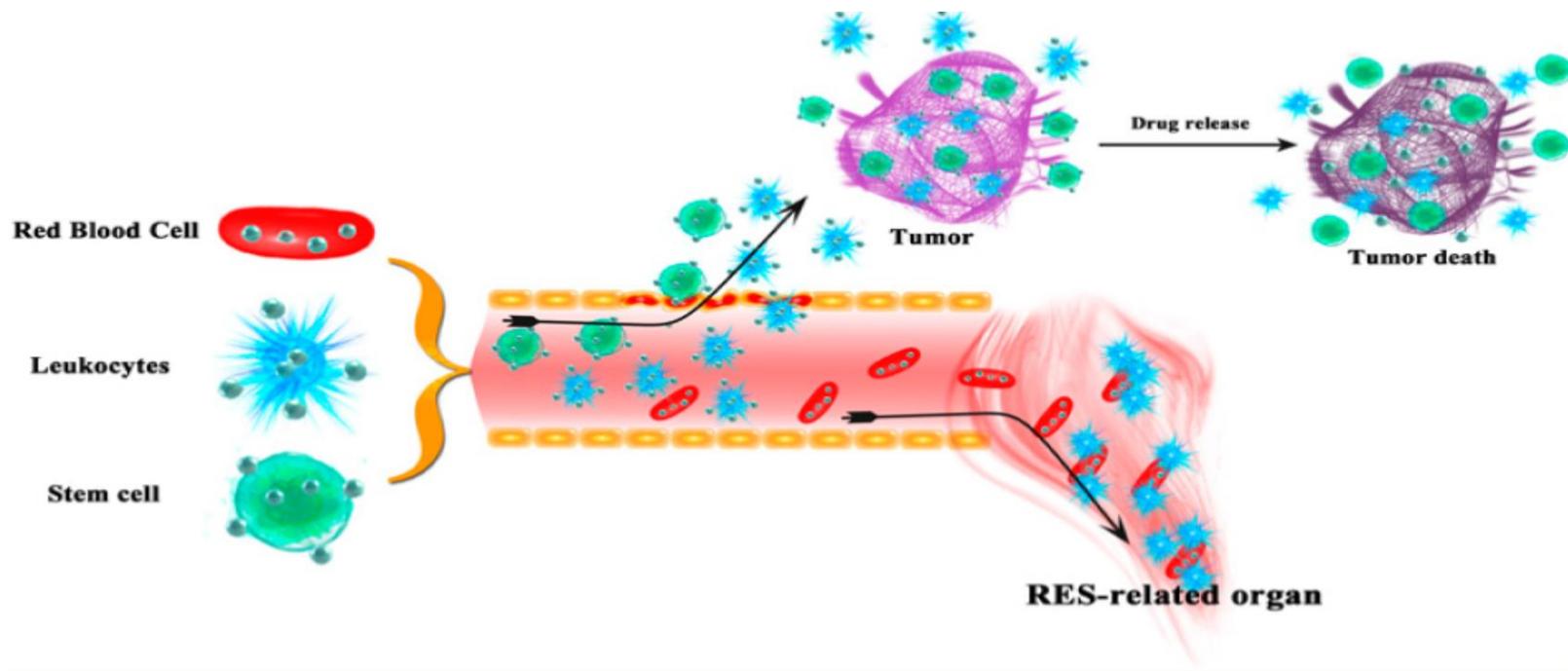


Dirisala A, Kataoka K* et al., *Science Advances* 2020;6:eabb8133.
Wen P, Dirisala A, Li J* et al., *Adv Drug Deliv Rev* 2023;198:114895



Biohybrides et thérapie ciblage de médicaments par des cellules

Les cellules circulantes, comme les érythrocytes, les leucocytes et les cellules souches, possèdent des propriétés naturelles de détection et de ciblage des maladies. Ainsi, l'utilisation de cellules vivantes comme vecteurs d'administration de médicaments suscite un intérêt croissant. L'approche basée sur des cellules vivantes pourrait permettre une distribution plus spécifique, efficace et intelligente des charges thérapeutiques pour les futures générations de systèmes d'administration de médicaments.

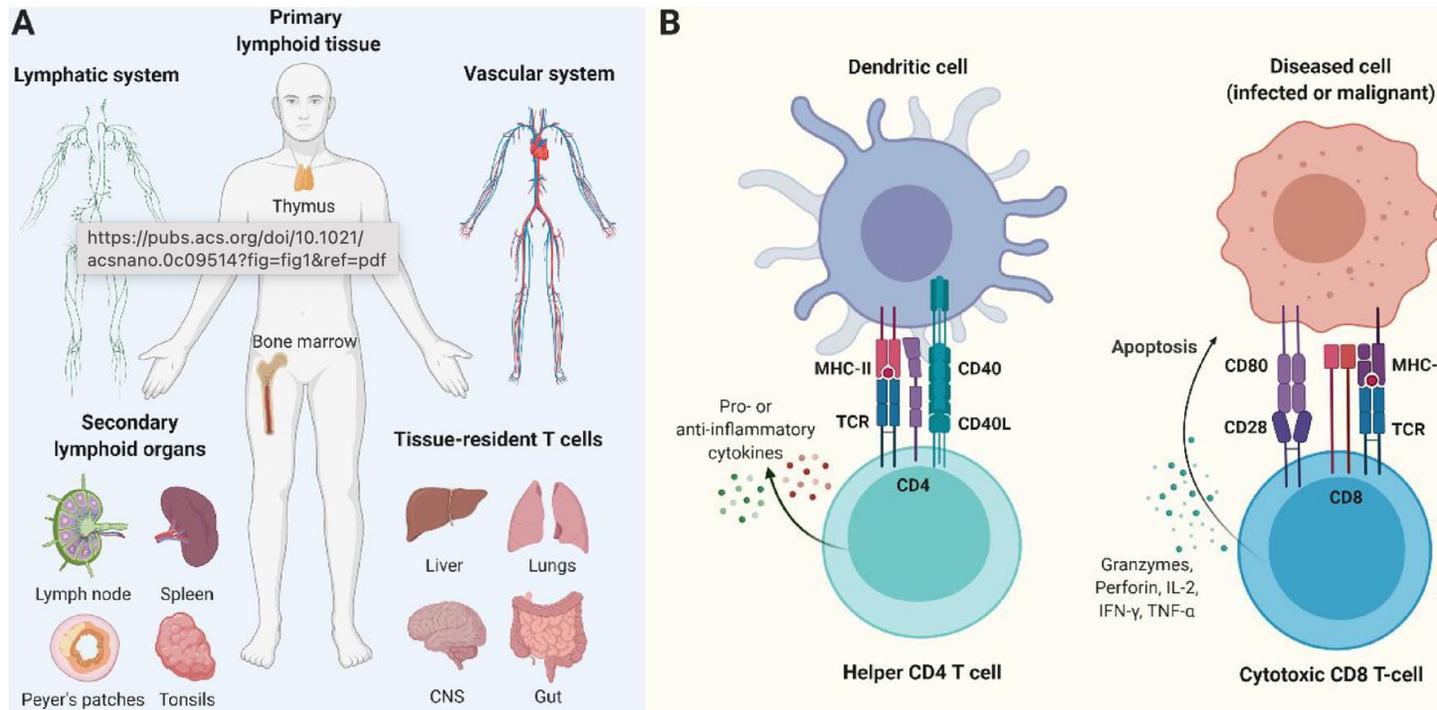


Simona Mura

Cas particulier des lymphocytes T (T-Cells)

Les lymphocytes T sont issus des tissus lymphoïdes primaires et circulent dans le système lymphatique, le système vasculaire et les organes lymphoïdes secondaires jusqu'à ce qu'ils rencontrent leur antigène spécifique. De plus, ils peuvent pénétrer dans des tissus non lymphoïdes pour faciliter une réponse inflammatoire ou y résider en tant que cellules mémoire résidentes des tissus.

Caruso and coll. ACS Nano 2021, 15, 3736–3753



Les lymphocytes T CD4 reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du **CMH-II** (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II) sur les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques. Ils régulent d'autres cellules du système immunitaire.

Les lymphocytes T CD8 (ou lymphocytes T cytotoxiques) reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du **CMH-I** sur des cellules malades ou infectées et libèrent des toxines pour induire l'apoptose des cellules cibles.

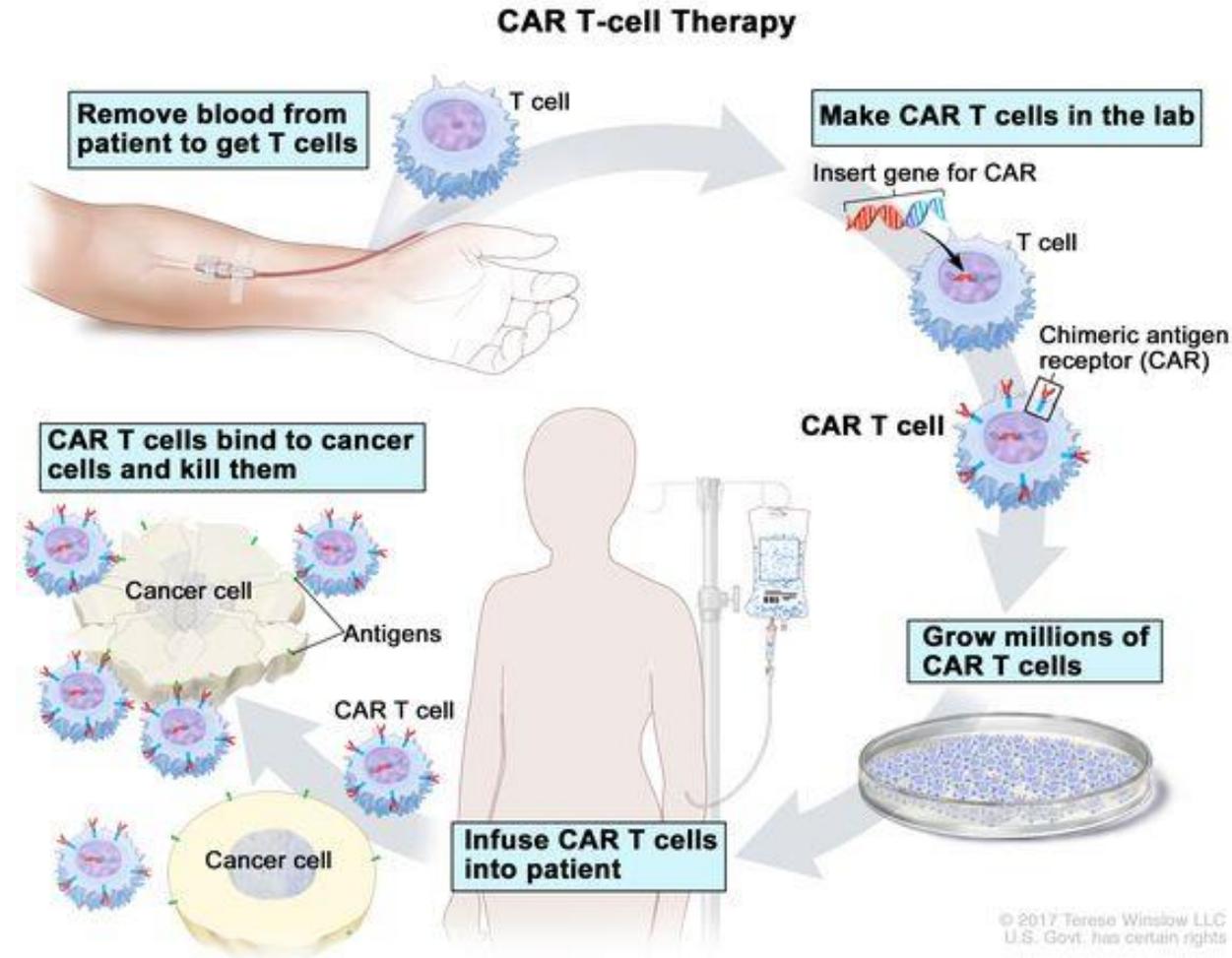
CD (cluster de différenciation), *SNC* (système nerveux central), *IFN* (interféron), *IL* (interleukine), *CMH* (complexe majeur d'histocompatibilité), *TCR* (récepteur des lymphocytes T), *TNF* (facteur de nécrose tumorale).

Focus sur les CAR T-Cells

Le traitement par cellules CAR-T (Chimeric Antigenic Receptor - T) ou CAR-T cells, est une stratégie d'immunothérapie cellulaire en plein développement, qui vise à combattre le cancer en s'appuyant sur le propre système immunitaire du patient.

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T modifiés génétiquement dans le but de reconnaître puis éliminer les cellules cancéreuses. Elles sont la base d'une toute nouvelle approche de traitement contre le cancer, consistant à prélever des cellules immunitaires d'un patient, pour les modifier génétiquement et les lui réinjecter.

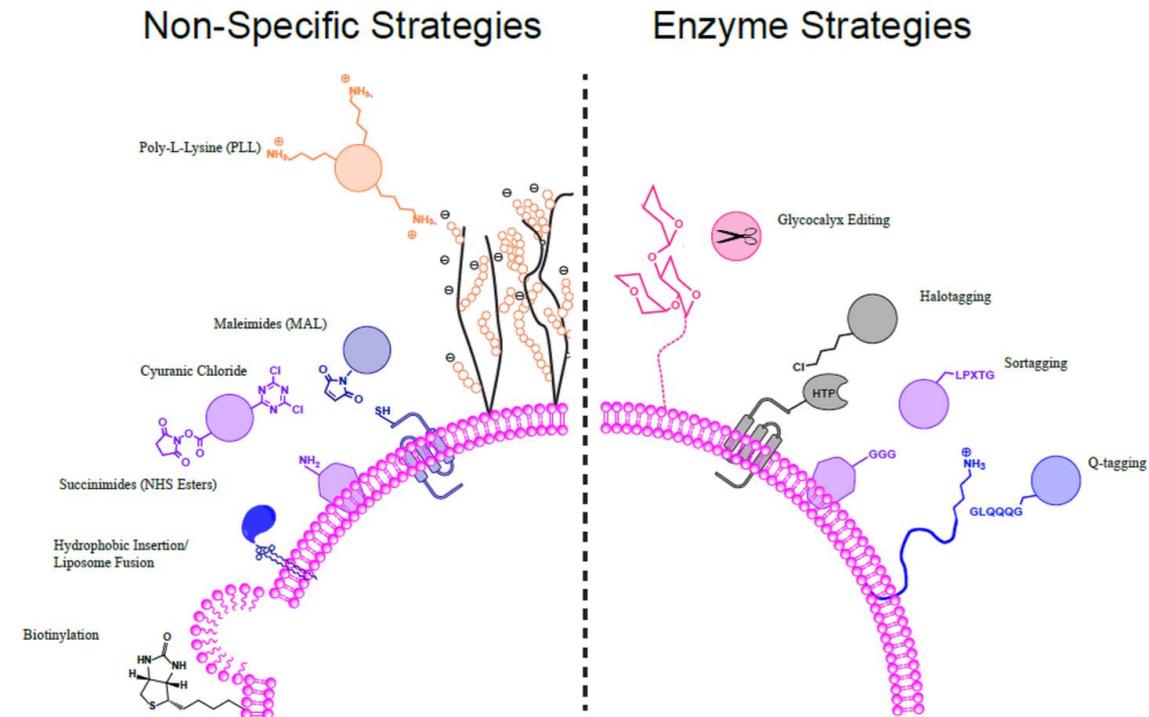
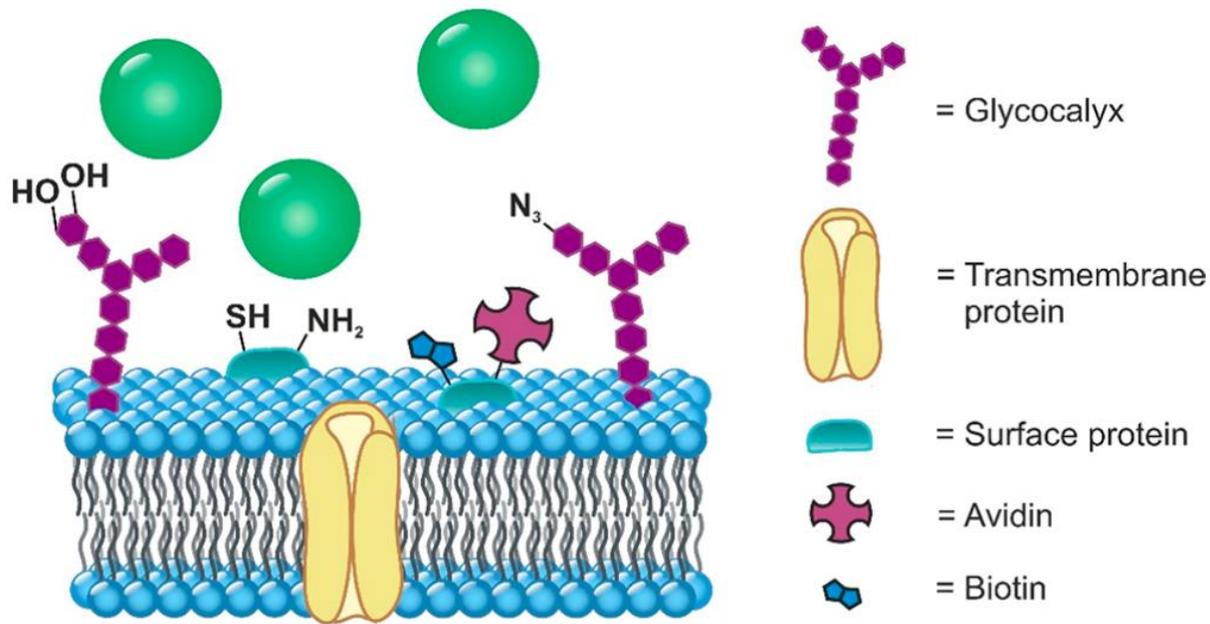
Espoir thérapeutique pour les enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) mais également pour les adultes atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B



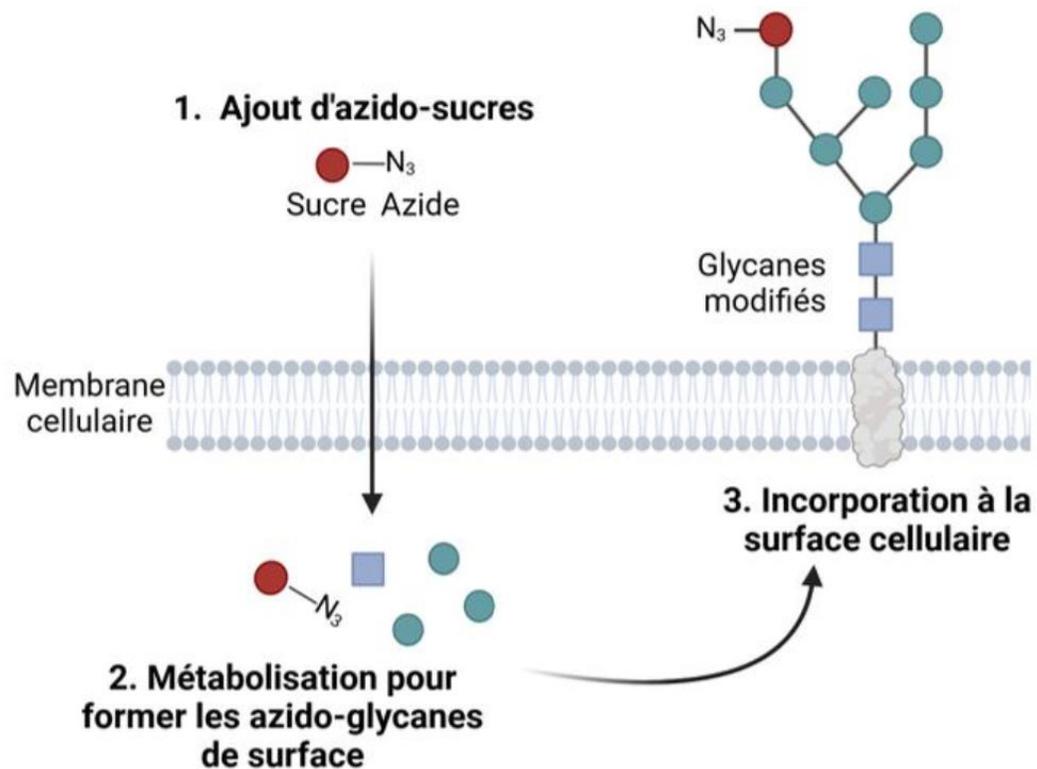
Fonctionnalisation de Nanoparticules sur T-Cells

L'utilisation efficace des cellules comme vecteurs pour le **transport et l'administration de nanomédicaments** nécessite une sélection rigoureuse des stratégies chimiques employées pour charger ces vecteurs cellulaires avec leur cargaison thérapeutique (encapsulée ou **en surface**).

Pour cela, une compréhension approfondie de l'impact des différentes modifications chimiques de la surface cellulaire sur la viabilité et les propriétés fonctionnelles des cellules est essentielle. De plus, des techniques adaptées sont requises pour caractériser les cellules vivantes modifiées par des nanoparticules.



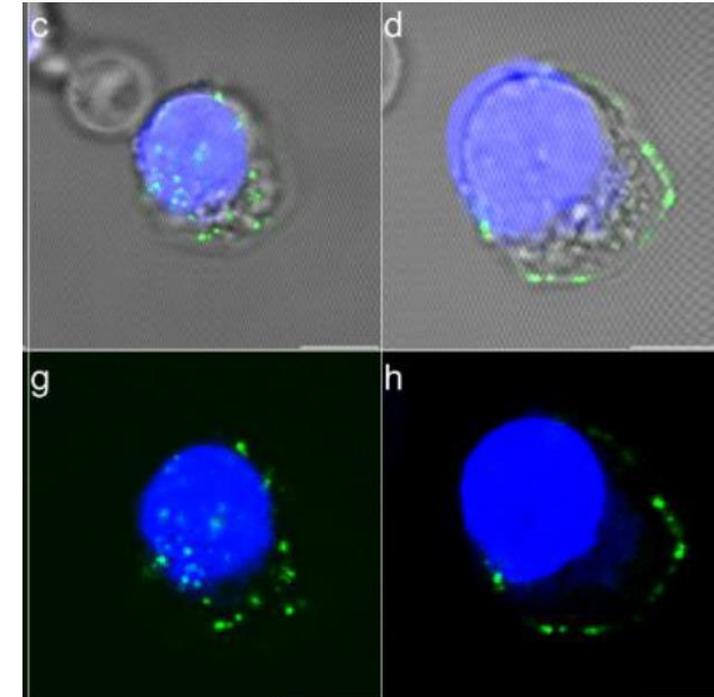
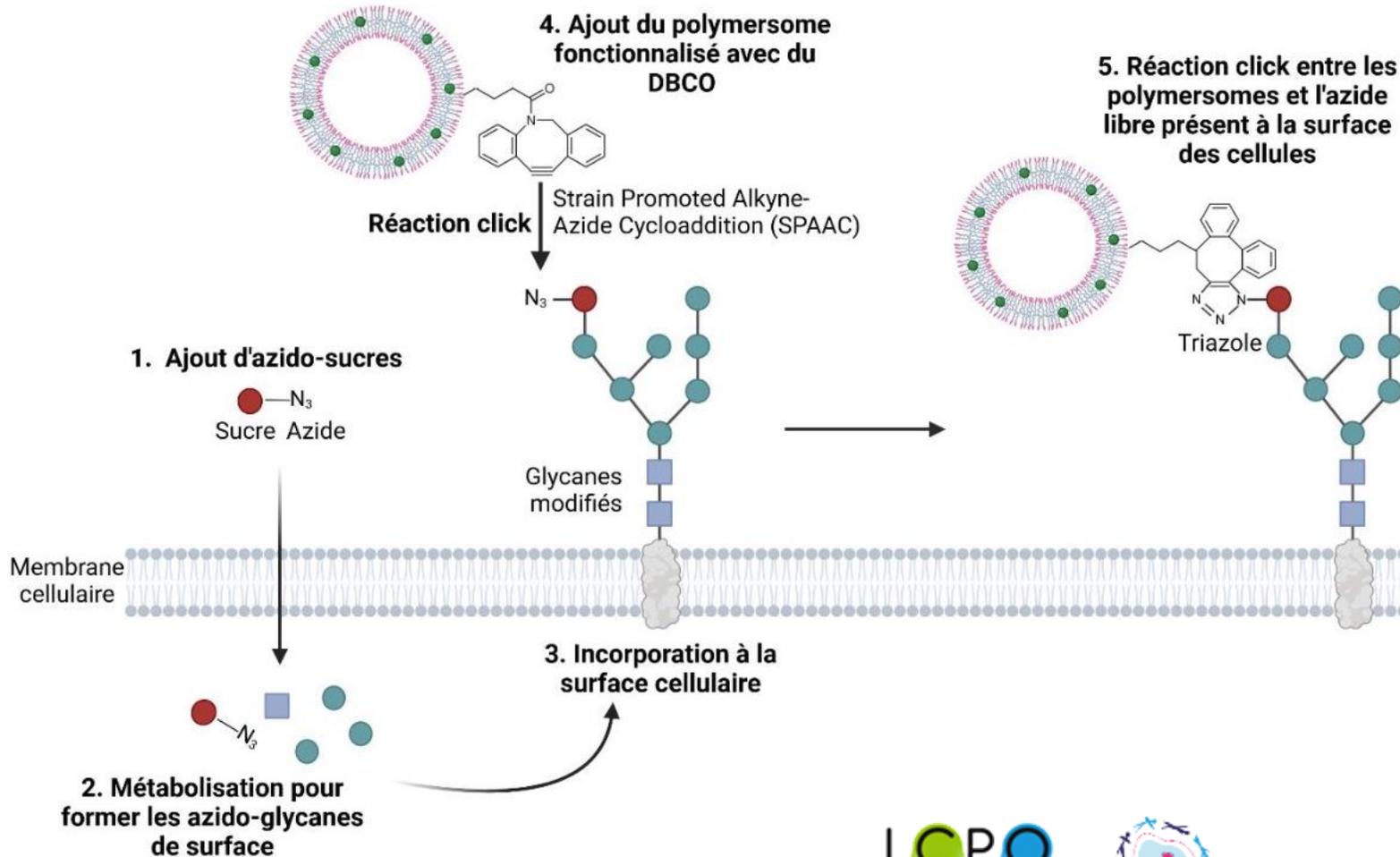
Intégration des azido-sucre lors de la modification métabolique des glycanes de surface



Des azido-sucre peuvent être intégrés au métabolisme des glycanes permettant aux cellules d'exprimer un azide à leur surface. Cet azide libre peut ensuite interagir avec des cyclooctynes dans le but de réaliser la « click ».

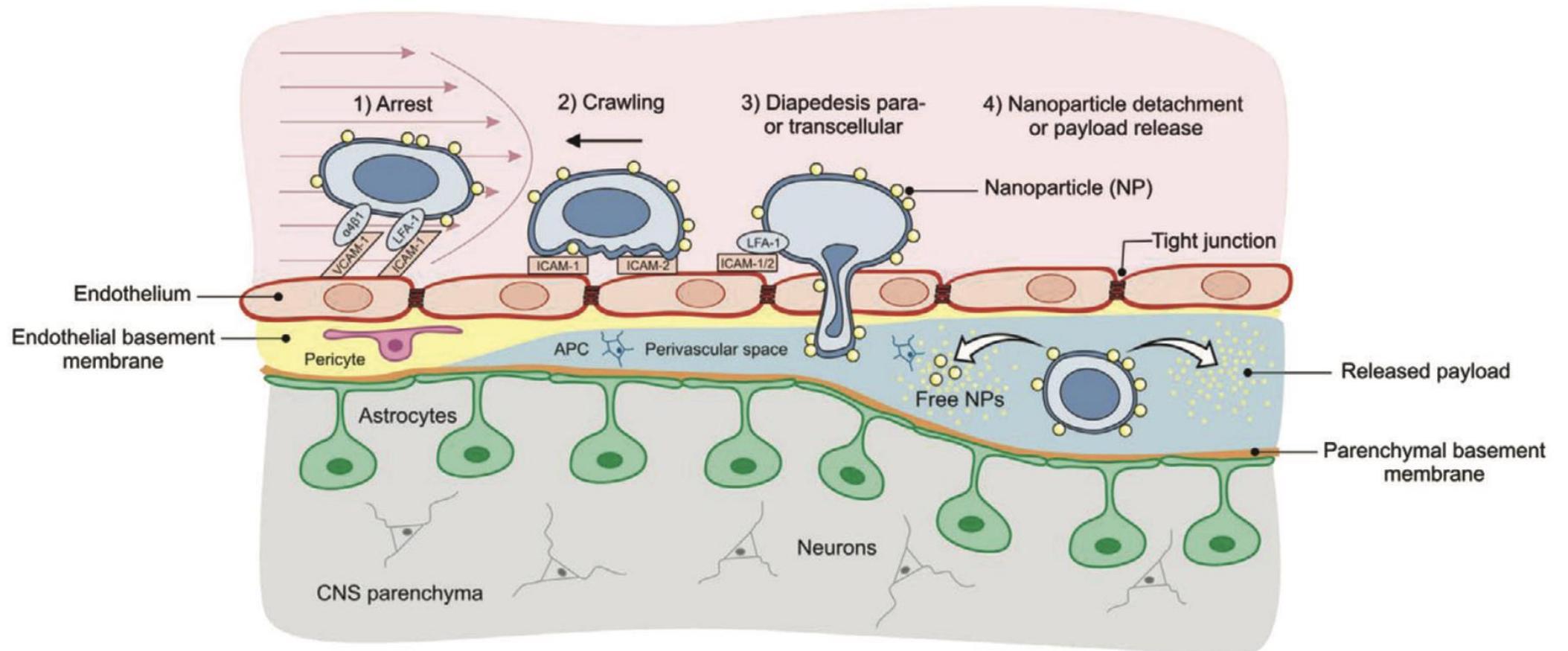
Fonctionnalisation de Nanoparticules sur T-Cells

Modification métabolique des cellules suivie d'un couplage avec un polymersome fonctionnalisé DBCO



T-Cell mediated transport of polymer nanoparticles across the Blood–Brain Barrier

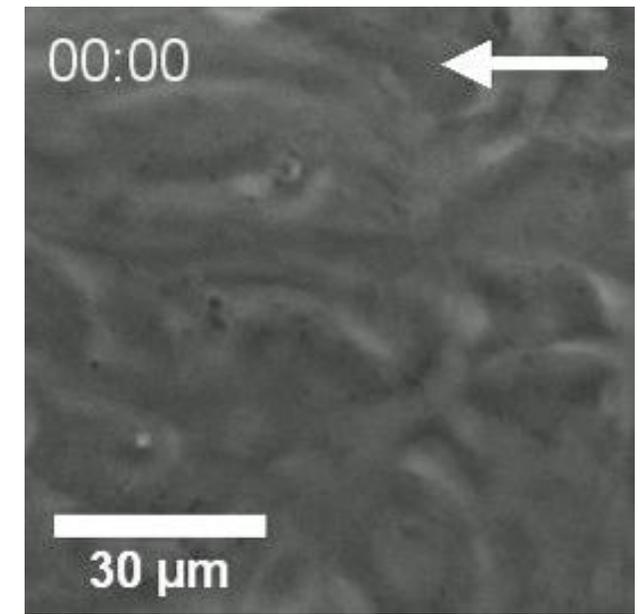
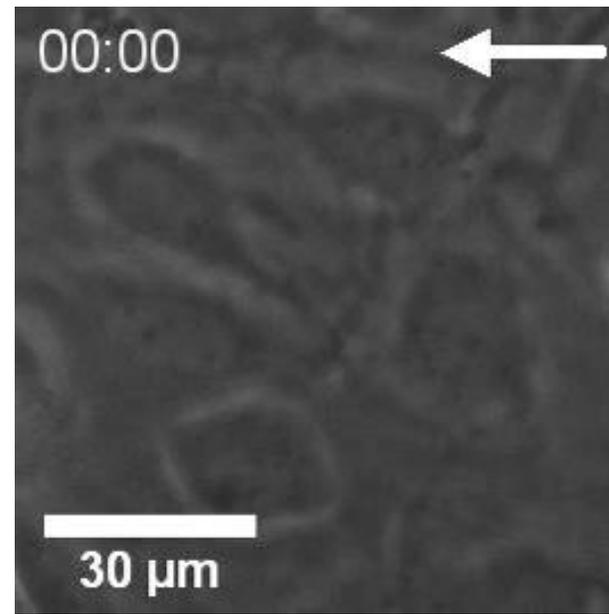
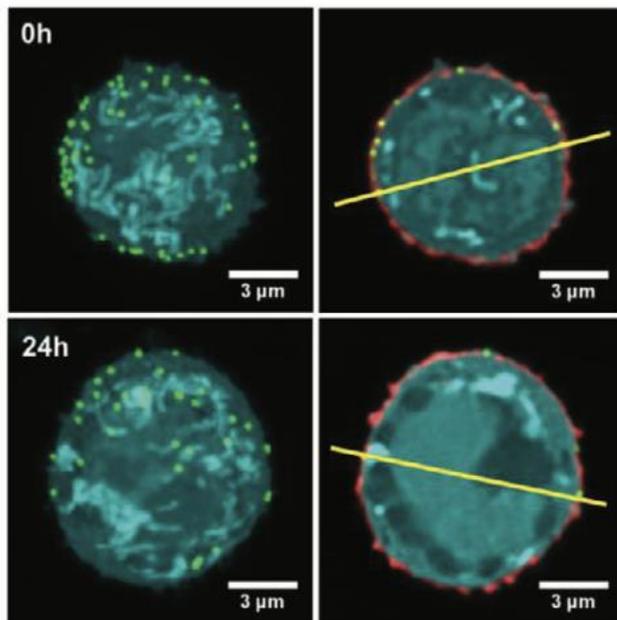
La **barrière hémato-encéphalique (BBB)** limite l'administration de traitements au système nerveux central (SNC). Cette étude apporte une preuve de concept montrant que les cellules T CD4⁺ effectrices/mémoires (CD4⁺ TEM) peuvent être utilisées comme vecteurs pour transporter des nanoparticules polymères à travers la BBB.



T-Cell mediated transport of polymer nanoparticles across the Blood–Brain Barrier

Les **nanoparticules de polystyrène modifiées par poly(éthylène glycol)** ont été fixées sur les CD4+ TEM via une chimie thiol-malimide, avec une immobilisation d'environ 10^5 nanoparticules par cellule (confirmée par microscopie confocale). Ces cellules ont démontré leur capacité à traverser la BBB in vitro et in vivo, aussi bien en conditions statiques que sous un flux physiologique.

Après **administration systémique chez la souris**, les **cellules T modifiées** ont pénétré le **parenchyme cérébral**, confirmant leur **potentiel pour la délivrance ciblée de traitements au cerveau**.





Association cellules et polymères ou nanotechnologies

protéger les cellules
modifier activité cellulaire
créer des tissus biologiques fonctionnels
vers « devices », capteurs, robotique

Nouvelles approches pour la thérapie (exemple des lymphocytes T)

CAR T-cells
T-Cells et DDS

Plus généralement: utiliser les cellules circulantes et ciblantes pour améliorer les traitements (principe du cheval de Troie)

Nouvelles opportunités pour des traitements plus efficaces et spécifiques (médecine personnalisée)



BioMACROMOLECULES



MERCI



COLLÈGE DE FRANCE 1530



Lab retreat, May 2024