

- **CEA-INAC (Institut Nanosciences & Cryogénie)**  
Structure et Propriétés d'Architectures Moléculaires (UMR 5819 CEA-CNRS-Université Joseph Fourier)  
Laboratoire d'Electronique Moléculaire, Organique et Hybride (LEMOH)

- **Grenoble Institute of Neuroscience**  
Inserm U 836 - Team 3



### Contexte

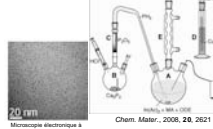
Ce projet a pour objectif de développer de nouveaux traceurs constitués de nanocristaux (quantum dots) sans cadmium, activables, capables de cibler et de pénétrer dans des cellules de masses tumorales (TSA modèle de cancer pulmonaire; IGROV1 modèle de cancer ovarien). Ces nouvelles sondes seront utilisées pour des études précliniques chez le petit animal par imagerie de fluorescence grâce à leur émission dans le proche infrarouge. Les quantum dots seront fonctionnalisés par des agents de furtivité assurant une bonne biodistribution, par des peptides ayant une haute affinité pour les tumeurs, ainsi que par des peptides permettant la pénétration des sondes dans les cellules.

Le champ d'application du projet est le suivi non invasif des tumeurs chez les petits rongeurs par imagerie de fluorescence corps entier. Cette technique bas coût offre des possibilités de criblage élevées pour l'évaluation des thérapies.

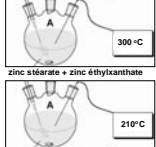
### Synthèse & fonctionnalisation des quantum dots

Quantum dots **sans Cd, Pb, As, Te** émettant dans le proche infrarouge : InP/ZnS

Synthèse

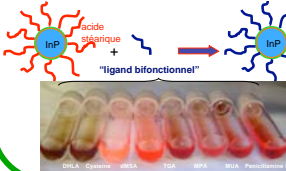


Croissance de la coquille ZnS



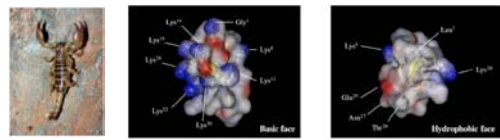
- Emission à 650-730 nm
- Grande résistance contre le photo-blanchiment
- Diamètre InP/ZnS < 6 nm

Transfert de phase des QDs



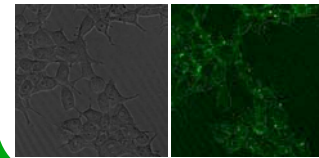
Ligand	phénomène de transfert de phase (%)	zeta-potential (mV)	zeta-potential (mV) après modification	Or of ZnS/InP ratio of the quantum dot transfer
Dithiothiosuccinate	10.2	-4.88	pH 8.108 pH 8.333 pH 8.1036	10%
Dithiothiosuccinate	9.5	-6.03	pH 8.173 pH 8.173 (theoretical)	3%
11-mercapto-1-undecanol	10.9	-4.6	pH 8.179 pH 8.111	36%
3-Mercaptopropylamine	8.5	-6.03	pH 8.330 pH 8.1036	23%
Tris(hydroxyméthyl)aminométhane	9.5	-6.03	pH 8.333 pH 8.179	66%
Hex-2-thiouréthane	3.5	-8.0	pH 8.127 pH 8.333 pH 8.2 (theoretical)	97%
Penicillamine	16.6	-7.83	pH 8.18 pH 8.1036 pH 8.1036	44%

Fonctionnalisation par greffage de peptides de pénétration cellulaire



La Maurocalcine (MCA) est une toxine contenant 33 acides aminés, produite par un scorpion de Tunisie (*Scorpio maurus maurus*).

Brevet PCT/FR2005/002817



Pénétration de quantum dots InP/ZnS fonctionnalisés avec pénicillamine et maurocalcine en culture. Image en coupe par microscopie confocale, 2 heures d'incubation. Cellules vivantes. Quantum dots en vert.

### Imagerie in vivo

coll. I. Texier-Nogues, G. Beaune (LETI-DTBS), V. Jossierand, J.-L. Coll (Inst. Albert Bonniot)

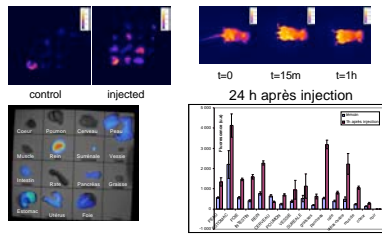
**QDs CdTe/ZnS (commercial)**

foie

• Forte accumulation des QDs dans le foie

QDs InP/ZnS (Synergie)

	Nanoparticule	TEM	Hydrodynamic	Polydispersity	Surface charge (mV)
$\lambda_{em}$	InP/ZnS (A)	5	7.6±0.9	0.12	.....
727 nm	InP/ZnS (B)	.....	8.4±1.2	0.14	-81.4±20.5
$\lambda_{em}$	InP/ZnS (A)	3.5	5.8±0.6	0.10	.....
661 nm	InP/ZnS (B)	.....	7.5±0.7	0.10	-68.1±23.8



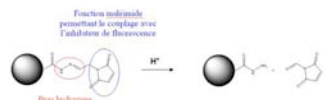
- Bio-distribution homogène, pas d'accumulation dans le foie
- (valeur élevée dans l'estomac du à l'alimentation des souris)
- Possibilité d'excrétion rénale à vérifier

### Perspectives

Sondes activables

coll. I. Texier-Nogues, G. Beaune (LETI-DTBS)

Exemple : bras activable sensible au pH



Brevet FR n°05 07784

- Synthèse des QDs cœur/coquille à base d'InP « Type II » : **émission à 800-850 nm**
- Greffage des **complexes de Gadolinium** => sonde fluor + IRM
- Greffage des **peptides de ciblage** et des **bras activables**
- Tests *in vivo*

Structure visée

