

Les nano-biotechnologies

Les nano-biotechnologies se situent à l'interface des nano-sciences et de la biologie. Elles tirent profit des méthodes de miniaturisation et de fabrication collective développées pour les micro et nano-technologies afin de réaliser de nouveaux outils d'étude du vivant ou de nouveaux moyens d'action sur les cellules ou les organismes vivants.

**par Jean-Marc Grognet,
Directeur scientifique, Direction de
la recherche technologique,
Commissariat à l'Énergie Atomique**

La rencontre de la physique et de la biologie n'est pas chose récente. Le début de XX^e siècle avait vu la rencontre fructueuse de la chimie et de la biologie, d'où allait sortir la possibilité de fabriquer des remèdes non plus à partir d'extraits des plantes que la nature prodiguait mais par synthèse chimique totale. Il en résulta l'expansion du nombre de médicaments disponibles pour soigner efficacement un nombre croissant d'affections. Le milieu du XX^e siècle a vu les méthodes de la physique s'appliquer avec succès à l'étude du vivant, conduisant à ce que l'on appellera la biologie moléculaire dont l'un des premiers résultats marquant sera la résolution de la structure tridimensionnelle des acides nucléiques et d'autres macro-molécules, par application des méthodes de diffraction des rayons X étendant ainsi les études de cristallographie à la biologie. Nous assistons aujourd'hui à une nouvelle convergence, celle des nano-sciences

et des sciences du vivant. Les microtechnologies et les nanotechnologies ont bouleversé les technologies de l'information et de la communication. L'expérience de tous les jours nous montre que la puissance de nos ordinateurs personnels double tous les 18 mois environ pour un coût qui reste constant, voire qui diminue. Ceci a été rendu possible par l'extrême miniaturisation des dispositifs électroniques et par la réduction de taille des transistors qui les composent. En 1950, un transistor avait des dimensions de l'ordre de quelques centimètres (10^{-2} m) aujourd'hui un transistor occupe un espace qui se mesure en dizaines de nanomètres (10^{-8} m) soit un gain de l'ordre du million. Une réelle révolution s'est déroulée sous nos yeux au cours des 25 dernières années. Nous ne savons pas (nous ne savons plus) le rôle indispensable que jouent les composants électroniques dans notre environnement quotidien, depuis notre téléphone portable jusqu'à notre voiture (en passant par notre cafetière ou notre montre). Ces technologies impliquent d'être capable de manipuler la matière à un niveau de résolution variant du micromètre (10^{-6} m ou le millionième de mètre) au nanomètre (10^{-9} m ou le milliardième de mètre). Les nano-sciences ont mis au point ces méthodes d'investigation au cours des dernières années. L'utilisation de microscopes à force atomique (AFM) a même permis de manipuler individuellement des atomes et de les ranger selon des dispositions précises. Les composants d'organismes vivants sont également de taille micrométrique voire sub-micrométrique. Nos vaisseaux sanguins et nos bronches sont des capillaires de quelques microns transportant des fluides ou des gaz. Les cellules, unités fonctionnelles du vivant sont des globules de quelques microns de diamètre. A l'intérieur des cellules des réactions chimiques s'effectuent au sein de compartiments de quelques nanolitres. Le passage à l'intérieur des cel-

lules de composés (médicaments, médiateurs chimiques, métabolites, etc) se fait par l'action de pores d'une de quelques nanomètres de taille. Les agresseurs des cellules (bactéries, virus) sont également des entités de la taille micro voire nanométrique. Par exemple, l'enveloppe du virus de la grippe est constituée d'un assemblage de plusieurs macromolécules protéiques et fait quelque 100 nm de diamètre.

Les nano-sciences du vivant

Opérant à des échelles identiques selon parfois des lois communes, il est naturel que les nanotechnologies rencontrent les sciences biologiques pour former ce que l'on appellera dans la suite de cet article les nanobiotechnologies. Je ne tenterai pas ici de donner une définition exhaustive de ce que sont (ou ne sont pas) les nanobiotechnologies. La lecture de différents auteurs montre d'ailleurs qu'aujourd'hui aucune définition consensuelle n'existe. Certains y voient d'ailleurs un stigmate caractéristique d'une discipline en cours de naissance ou en plein devenir. On peut noter au passage que certaines définitions sont très restrictives. Par exemple, la *National Nanotechnology Initiative* (créée sous l'impulsion du gouvernement aux USA) définit la nanotechnologie comme « toute chose qui met en jeu des structures dont la taille est inférieure à 100 nm ». Une telle définition risque de laisser de côté les dispositifs qui actuellement manipulent des objets ou des fluides plutôt à des tailles micrométriques, voire des dispositifs réellement macroscopiques mais qui renferment des objets ou des structures nanométriques. Schématiquement, la convergence des nano-sciences et de la biologie peut suivre deux voies distinctes selon des

directions diamétralement opposées. La démarche dite *top down* consiste à miniaturiser les outils d'investigation ou d'analyse que nous possédons afin de passer de l'objet centimétrique ou millimétrique à un objet de fonction équivalente mais plus petit. En quelque sorte, on descend le long de l'échelle. La démarche inverse vise à remonter le long de cette même échelle et à organiser de nouvelles structures originales à partir d'éléments nanoscopiques (des atomes ou des groupements d'atomes) assemblés de façon convenable. Il est évident aujourd'hui que la première approche regroupe la majorité des actions de la nanobiotechnologie car si la deuxième approche qualifiée de *bottom up* est séduisante, elle se heurte encore aujourd'hui à de nombreuses difficultés dont, entre autres, notre incapacité à prédire les propriétés des éléments conçus en ayant seulement connaissance des propriétés individuelles de leurs composants.

Génome et protéome

A quels problèmes biologiques s'attaque-t-on aujourd'hui les nanobiotechnologies ? A titre d'exemple, je citerai deux grands champs d'investigation : la recherche post-génomique et la recherche pharmaceutique.

Le XX^e siècle s'est conclu par l'achèvement du séquençage du génome humain. Notre patrimoine génétique est constitué d'environ 30 à 40 000 gènes. On peut penser raisonnablement que 300 000 protéines différentes peuvent ainsi être générées par notre génome. Elles agissent dans la physiologie ou la pathologie de la cellule par leurs propriétés intrinsèques (par exemple la catalyse enzymatique) mais également et surtout par leurs interactions multiples. Notre connaissance en est actuellement très partielle. On ne connaît la structure tridimensionnelle fine que de quelques milliers de protéines. Parmi l'immense répertoire des protéines, seules quelques centaines (300 peut-être) sont des cibles pour les médicaments couramment utilisés. On voit donc que dans le monde

Dans le monde des protéines, l'inconnu est bien plus grand que le connu

des protéines, l'inconnu est bien plus grand que le connu. La nanobiotechnologie constitue un des moyens qui nous permettra de connaître de façon plus détaillée ce monde des protéines de la cellule que l'on nomme le protéome.

Un autre exemple de l'utilisation des nanobiotechnologies peut être pris dans le domaine de la santé. Les besoins thérapeutiques ne cessent de progresser dans nos sociétés occidentales, poussés par différents facteurs et particulièrement par l'évolution démographique qui s'accompagne d'une augmentation régulière de l'espérance de vie. Face à cette demande les ressources ne sont, bien entendu, pas extensibles indéfiniment. Ces simples constatations impliquent que demain il faudra encore mieux développer les nouveaux médicaments et mieux utiliser les médicaments déjà disponibles. Le développement d'un nouveau médicament prend aujourd'hui de 10 à 12 ans pour un coût évalué entre 150 et 650 millions de dollars. On constate de plus actuellement une stagnation, voire peut-être une régression, de l'innovation thérapeutique [1]. Les nouveaux médicaments réellement innovants sont rares car de plus en plus difficiles à trouver et à développer. On assiste depuis plusieurs années à une inflation du nombre de molécules qu'il faut synthétiser ou tester dans les phases précoces de recherche et développement pour *in fine* obtenir un médicament réellement innovant. Plusieurs centaines de milliers de molécules doivent être testées *in vitro* pour qu'une poignée soit sélectionnée pour être testée *in vivo*. Des barrières nombreuses se dressent, au cours des essais cliniques, devant les candidats médicaments qui doivent prouver leur efficacité et leur sécurité. Une seule molécule en sort victorieuse au bout de cette espèce de course d'obstacle. On voit donc l'intérêt de pouvoir multiplier les essais *in vitro* grâce à des dispositifs alliant miniaturisation et parallélisation des analyses, afin de se mettre en situa-

tion de tester encore plus de composés et donc de se donner le plus de chances de trouver le ou les rares bons candidats médicaments. A côté de cette recherche de nouvelles molécules, une utilisation rationnelle des médicaments pourrait se faire en sélectionnant grâce à leur profil génétique, par exemple, les patients qui auraient le plus de chance de bénéficier d'un traitement, voire d'identifier précocement les patients qui risqueraient de présenter des effets adverses aux médicaments. Cette adaptation du couple patient/médicament permettrait d'accroître l'efficacité des traitements tout en contribuant à augmenter la sécurité d'emploi. Ce type d'approche va nécessiter de pouvoir effectuer un très grand nombre de mesures (par exemple l'expression de plusieurs milliers de gènes sur des échantillons de quelques microlitres). Le profil de cellules cancéreuses pourrait être établi par les méthodes issues des nanobiotechnologies afin d'identifier la ou les thérapeutiques les plus appropriées pour combattre ces cellules.

De façon simple, on peut donc envisager que l'apport des nano-technologies se fera selon trois axes : mieux voir, c'est-à-dire mieux diagnostiquer, mieux soigner et mieux compenser les déficits. Les exemples suivants vont illustrer ces apports [2].

Le diagnostic et l'identification des gènes

Ce secteur constitue aujourd'hui celui pour lequel les avancées sont les plus évidentes et dont les applications pratiques sont à notre porte.

Le prototype en est la puce à ADN. Le principe consiste à positionner de façon sélective sur un support solide (verre, plastique, silicium) des arrangements ordonnés de fragments d'acides nucléiques obtenus par synthèse chimique (les sondes). Chaque arrangement est spécifique de l'expression d'un gène donné. L'échantillon sur lequel porte l'analyse est traité chimiquement pour en extraire le matériel produit par expression d'un

L'apport des nano-technologies se fera selon trois axes : mieux diagnostiquer, mieux soigner et mieux compenser les déficits

gène : il s'agit d'un acide nucléique appelé ARN messager (ARNm). Ces ARNm cibles sont en quantité supérieure quand un gène est activé. Ils ont la propriété de se lier aux sondes fixées sur le support. On suit la liaison plus ou moins intense entre la sonde et les ARNm par des méthodes physiques telles que la fluorescence après marquage chimique des ARNm cibles par des colorants fluorescents.

La fabrication de ces puces utilise des outils ou méthodes développés pour les nanotechnologies, par exemple la lithographie.

Une avancée significative qui verra le jour dans les prochaines années sera

de pouvoir détecter l'hybridation entre les acides nucléiques cibles et les acides nucléiques sondes, directement, c'est-à-dire sans recourir à une étape de marquage par un réactif fluorescent. Ces techniques se basent en général sur les modifications de propriétés électrochimiques qui peuvent intervenir lors de l'hybridation [3].

Aujourd'hui il existe déjà sur le marché des systèmes basés sur des puces de haute densité (plus de 10 000 gènes pour des puces souris ou homme) destinés à des diagnostics extensifs permettant l'identification des gènes dont l'expression est modulée au cours d'un processus physiologique pathologique ou thérapeutique. Une fois une série de gène connue pour leur relation avec une maladie, il est possible d'avoir recours à des puces, dites à basse densité, qui couvrent un nombre plus réduit de gènes (par exemple quelques centaines) mais qui sont particulièrement adaptées au suivi d'un grand nombre de patients, ce qui est nécessaire dans le cas de diagnostics de masse.

Le concept des puces à ADN va s'étendre à d'autres macromolécules d'intérêt biologique, par exemple les protéines ou les polysaccharides. En effet de nombreuses actions biologiques se déroulent en raison de l'interaction entre des protéines et/ou entre des protéines et des sucres (réactions immunitaires par exemple).

Cet exemple des puces montre donc que la détermination d'un très grand nombre

de mesures biologiques (plusieurs dizaines de milliers) sur un seul échantillon de taille réduite est possible, alors que la règle commune est plutôt de n'être capable que de faire des mesures en quantités limitées sur des échantillons dont on dispose en volume important.

Il est vite apparu que les nanotechnologies imposeraient la manipulation de volumes d'échantillons (des liquides) de plus en plus petits. Deux raisons pour cela. La première est d'ordre théorique. En effet la plupart des réactions chimiques sont limitées par la diffusion des espèces moléculaires dans le volume de réaction. Le calcul indique que

la vitesse de réaction est proportionnelle au carré de la distance moyenne à parcourir pour que les partenaires de la réaction se rencontrent. Toutes choses égales par ailleurs, si une réaction chimique (par exemple une réaction entre un anticorps et un antigène) met 24 heures à se réaliser dans un tube à essais de 1 cm de diamètre, cette réaction mettra quelques secondes si le flacon de réaction est réduit à une taille de quelques micromètres. Faire petit signifie faire rapidement. Le deuxième est d'ordre pratique : on cherche en effet à avoir de très nombreuses informations sur petits échantillons, voire sur le contenu d'une seule cellule. Le concept de micro-fluidique (ou de nano-fluidique selon le volume manipulé) s'est développé afin de se faire rencontrer et inter-réagir des réactifs divers. Là encore les outils développés par les micro technologies sont d'une grande utilité.

L'idée de l'alliance entre les nanotechnologies et la biologie s'illustre également par de récents travaux qui reposent sur la réalisation

de transistors de taille nanométrique utilisant des nano-fils de silicium. Sur ces nano-fils de silicium sont greffées

chimiquement des protéines capables de se lier spécifiquement à certains composés d'intérêt biologique. Les propriétés électriques du transistor varient en fonc-

tion de la quantité de substance fixée sur les protéines accepteurs. On réalise ainsi un capteur de taille nanométrique permettant un dosage spécifique et précis de composés biologiques. Ces dispositifs peuvent de plus facilement être interfacés avec des dispositifs électroniques de contrôle.

Un autre développement intéressant se situe dans le domaine des « nez électroniques ». Ces dispositifs allient un système de détection spécifique de molécules organiques en milieu gazeux et un système sophistiqué de traitement du signal. Le système de détection peut être une surface nano-structurée d'un matériau aux propriétés semi-conductrices. L'interaction d'une molécule organique avec la surface peut en modifier la conductance. Certains dispositifs ont été développés pour différents produits [4]. Des particules de diamètre contrôlé de matériaux semi-conducteurs ont également la particularité d'émettre de la lumière selon une longueur d'onde très précise, contrairement aux colorants classiques qui sont de grosses molécules organiques. Ces dernières sont fluorescentes selon une gamme étendue de fréquences. On peut ainsi en faisant varier uniquement la taille des nano-particules, obtenir une palette de couleurs, chose impossible à faire avec des colorants fluorescents classiques. Ces nanoparticules une fois fixées sur des molécules d'intérêt biologique peuvent servir à en suivre le trajet dans des cellules vivantes ou dans des organismes.

Des médicaments spécifiques

Un médicament ne vaut que par sa capacité à atteindre sa cible, c'est-à-dire à être présent à la bonne concentration

au bon endroit. Par ailleurs, le médicament idéal ne s'égarerait pas dans les méandres du corps, se diluant et donc perdant en partie de son activité. L'idée a

été d'enfermer le principe actif du médicament dans des sphères minuscules de quelques nanomètres de diamètre, obtenus par structuration de polymères chi-

On peut, en faisant varier uniquement la taille des nano-particules, obtenir une palette de couleurs

miques. A l'abri dans sa coquille, le médicament peut voyager sans être détruit dans l'organisme et, en fonction des propriétés et/ou de la structure des nano-particules, atteindre spécifiquement tel ou tel organe éventuellement tel ou tel compartiment dans la cellule [5]. Certains essais reposent actuellement sur des encapsulations à l'intérieur de structures nanométriques tels que les fullerènes, structures sphériques constituées de 60 atomes de carbone ou de nano-tubes de carbone. D'autres travaux portent sur des nanoparticules magnétiques que l'on pourrait guider de l'extérieur de l'organisme par application d'un champ magnétique focalisé sur la zone à traiter. Les micro ou nano-dispositifs pour libérer à la demande des médicaments complèteraient notre arsenal thérapeutique. Si l'on peut mettre sur une puce un laboratoire pourquoi ne pas essayer d'en faire un laboratoire à dispenser des médicaments ? C'est ce qui a récemment été fait en aménageant au sein d'une puce en polymère des micro cavités renfermant un médicament en solution. Chaque micro cavité est scellée par une fine couche de métal. Par un dispositif de multiplexage, il est possible de faire passer un courant électrique dans une capsule déterminée et de détruire l'opercule, libérant ainsi le médicament. On réalise une libération programmable et contrôlable d'un principe actif et on peut ainsi fractionner les doses administrées autant que nécessaire [6].

Compenser les altérations

Certaines parties du corps humain (organes, cellules) se dégradent au cours du temps voire sont altérées dès la naissance. Il est légitime d'espérer trouver au travers des nano-technologies les moyens de compenser partiellement ou totalement ces déficits. En premier lieu, on pense notamment aux possibilités offertes par la connexion entre un dispositif électronique et des cellules vivantes (cellules nerveuses ou neurones) qui pourront peut-être un jour servir à restaurer une connexion nerveuse rompue par un accident ou une maladie, voire à

remplacer un organe sensitif. L'interconnexion entre un neurone et un dispositif électronique à base de silicium est loin aujourd'hui d'être comprise [voir revue dans 7]. Il peut être facile de montrer l'analogie entre les ordinateurs et le cerveau en disant que tous les deux fonctionnent électriquement, mais les modes de fonctionnement sont loin d'être identiques. A titre d'exemple on pourra citer la grande différence de mobilité d'une part des électrons dans le silicium ($\approx 10^3 \text{ cm}^2/\text{Vs}$) et d'autre part celle des ions dans l'eau ($\approx 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{Vs}$).

Une simple coupe de tissus observée au microscope nous enseigne que les tissus ne sont pas un simple amas anarchique de cellules mais au contraire qu'ils sont structurés à différentes échelles microscopiques. Les membranes des cellules obéissent également à une structuration nanoscopique. On parle là d'ingénierie tissulaire, spécialité pluridisciplinaire qui se situe aux confins de la biologie et des sciences de l'ingénieur. Cette ingénierie tissulaire vise à créer des matériaux hybrides qui allient des matériaux nano-structurés (polymères organiques ou matériaux minéraux) et des cellules vivantes, pour remplacer des tissus défaillants. Le grand défi consiste à réaliser des matériaux bio compatibles, voire dotés de la capacité de s'auto assembler [8] afin qu'ils se marient étroitement avec les tissus environnants sans être rejetés à terme.

Un marché émergent

Les nanobiotechnologies commencent à quitter le cercle des laboratoires de recherche pour entrer dans celui du développement industriel. L'investissement sur ce secteur est en forte croissance. Ces dernières années, le budget fédéral aux USA a financé la recherche en nanotechnologie à hauteur de 116 millions de \$ en 1997 et 847 millions de \$ en 2003. Dans le même temps entre 1999 et 2002, le total des investissements privés dans les entreprises développant des produits en rapport avec des nanotechnologies aura été de 860 M\$

(63 M\$ en 1999 ; 213 M\$ en 2000 ; 177 M\$ en 2001 ; 407 M\$ en 2002). La part destinée aux nanobiotechnologies est importante car elle atteint près de 55 % (473 M\$) avec toutefois des différences sensibles selon les années, voire une tendance à un recul en relatif (81 % en 1999 ; 68 % en 2000 ; 49 % en 2001 ; 47 % en 2002) [9]. L'ensemble de ce mouvement se traduit également par l'accroissement très fort du nombre de brevets déposés dans ce secteur (d'environ 400 en 1999 à plus de 1 000 en 2002). Les investissements se font de façon majoritaire au profit d'entreprises relevant de la découverte de nouveaux médicaments (« drug discovery ») (près de 54 % des investissements entre 1998 et 2002) et du diagnostic (près de 37 % des investissements). De leur côté les entreprises qui s'intéressent à l'amélioration des médicaments « drug delivery » ne recueillent que 4 % des investissements. A titre d'exemple on peut citer la société *Immunicon* (Huntington Valley, PA, USA) qui a obtenu 86 M\$ pour mettre au point un diagnostic basé sur l'utilisation de nanoparticules et *Quantum Dots* qui a obtenu 44 M\$ pour développer des nanocristaux à base de semi-conducteurs pour des analyses biologiques [10]. Il y a fort à parier que l'ère des nanobiotechnologies ne fait que commencer et que les prochaines années verront cette activité croître et multiplier ses applications. De nombreuses entreprises se créent actuellement sur des concepts liés aux nanobiotechnologies, voire de grands groupes investissent en interne sur ce secteur. Cependant, aujourd'hui rares sont les entreprises dans le domaine des nanobiotechnologies qui ont été capables de mettre sur le marché un produit, à l'exception des sociétés qui commercialisent des puces à ADN (comme *Affimetrix* aux USA ou *ApiBio* en France). Le fait que des entreprises se créent ne devrait toutefois pas faire oublier les difficultés encore non résolues. Une première barrière réside dans la grande difficulté (voire l'impossibilité) à produire à l'échelle industrielle les nanomatériaux ou les nano-objets, même si les nanotubes de carbone ou des fullerènes sont maintenant produits en qualité et en quantité industrielles. Par ailleurs, il convient encore dans de

nombreux cas de s'interroger sur le positionnement de la technologie (quel est réellement son apport compétitif si l'on peut faire presque aussi bien de façon moins compliquée ou par une technologie plus rustique ?). Dans d'autres cas, l'apport des nano-technologies est plus d'ordre marginal que révolutionnaire. On a parfois affaire à une avancée incrémentale plus qu'à une vraie rupture. Les nanobiotechnologies doivent encore trouver leur marché ainsi que leurs clients (entreprise ou grand public). Enfin une condition nécessaire à leur acceptabilité par le public est la démonstration de leur utilité et de leur sécurité.

Un progrès à partager

On a ainsi pu voir que les méthodes développées dans le domaine des nanosciences et des micro et/ou nanotechnologies trouvent aujourd'hui des prolongations dans les sciences du vivant. Ces nouveaux outils aux fortes potentialités nous permettront dans un futur proche de mieux diagnostiquer, mieux soigner et peut-être mieux suppléer à des fonctions vitales défaillantes. Ces progrès ne pourront se mettre en place harmonieusement que si nous

veillons simultanément à bien établir la sécurité et la sûreté de ces nouveaux outils. Leur impact ainsi que celui de leurs méthodes d'élaboration sur l'homme et l'environnement devront faire l'objet d'analyses précises et

individuelles [11]. En effet, les nanobiotechnologies ne sont en elles-mêmes porteuses de sécurité ou d'insécurité. La sécurité devra être démontrée pour chaque produit issu des nanobiotechnologies ou pour chaque produit intégrant des nanomatériaux ou des nano-objets. Il conviendra sans nul doute de développer les études de sûreté sur les capacités de dissémination des nano-objets. Il appartiendra également de poser les problèmes éthiques liés à cette nouvelle discipline qui naît sous nos yeux. Se posera certainement la problématique d'une gestion équitable de la masse importante de données que généreront ces nouveaux dispositifs. Il faudra par ailleurs veiller à préserver l'égalité d'accès face au diagnostic ou au traitement, car un progrès ne vaut que s'il est partagé par tous. ●

Nota

Les avis et commentaires exprimés dans cet article reflètent les vues personnelles

de l'auteur et n'engagent pas l'institution à laquelle il appartient. Une partie de cet article s'inspire d'un article précédent de l'auteur paru dans la Revue de l'Electricité et de l'Electronique de Janvier 2004

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Grognet JM L'innovation thérapeutique marque-t-elle le pas ? Biofutur 239 35-41 (2003).
- [2] Pautrat Jean-Louis Demain le Nano-Monde (2002) Fayard (Paris).
- [3] Drumond TG, Hill MG et Barton JK, Electrochemical DNA sensors Nature Biotech (2003) 21/10, 1192-1199.
- [4] Kohl C.D. Electronic Noses in Nanoelectronics and information Technology Wase R. ed.(853-862) Wiley-VCH Weinheim 2003.
- [5] Gref R. et al. Biodegradable long circulating polymer nanospheres Science (1994) 263, 1600-1603.
- [6] LaVan D. , Mc Guire T et Langer R. Small scale systems for in vivo drug delivery Nature Biotech (2003) 21/10, 1184-1191.
- [7] Fromherz P. Neuroelectronic Interfacing : semiconductor chips with ion Channels, Nerve Cells and Brain. in Nanoelectronics and information Technology Wase R. ed. (783-808) Wiley-VCH Weinheim 2003.
- [8] Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly Nature Biotech (2003) 21/10, 1171-1178.
- [9] Paull R. et al Investing in Nanotechnology Nature Biotech (2003) 21/10 1144-1147.
- [10] Mazzola L Commercializing nanotechnology Nature Biotech (2003) 21/10 1137-1143.
- [11] Colvin VL The potential environmental impact of engineered nano materials Nature Biotech. (2003) 20/11, 1166-1170