

# **Principe de l'Electroporation à usage médical utilisée pour les DMI Jett Plasma de COMPEX**

**Ing. Veronika Novotná, Ph.D.**

**Ing. Dalibor Červinka, Ph.D.**

**Réunion du 15 avril 2021, Brno**

**Résumé synthétique**

- Qu'est-ce que l'électroporation ?
- Types d'électroporation
- Mode d'action
- Processus d'électroporation appliqué au traitement de la laxité vulvo vaginale
- Résumé

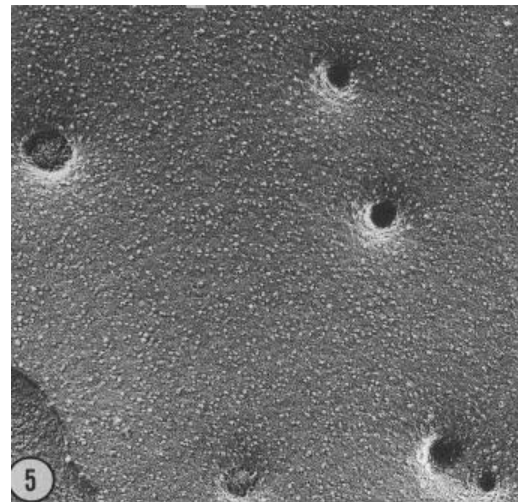
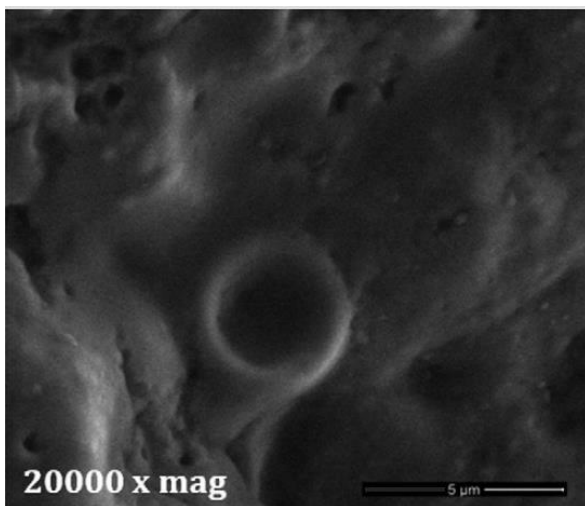
## Qu'est-ce que l'électroporation ?

L'électroporation est un processus dans lequel de brèves impulsions électriques créent des pores transitoires dans la membrane plasmique qui permettent aux acides nucléiques de pénétrer dans le cytoplasme cellulaire. (1)

Elle permet l'augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire après cette courte impulsion haute tension appliquée sur le milieu.

- **L'électroporation peut être transitoire** (2) (réversible dans le cas du Jett Plasma) pour un échange entre le milieu et la cellule, sans altération de la cellule ou de sa membrane avec un retour à l'état initial après l'impulsion.
  - ✓ Electroporation avec adjonction de molécules sur la zone traitée > traitements ciblés
  - ✓ Electroporation sans adjonction de molécules > échange avec assimilation H<sub>2</sub>O + nutriments
- **L'électroporation peut être irréversible** (4) pour d'autres applications - destruction cellulaire programmée possible - apoptose (**non utilisée avec le Jett Plasma**).

Exemples de nanopores transitoires durant l'impulsion (3)



# Types d'électroporation et mode d'action

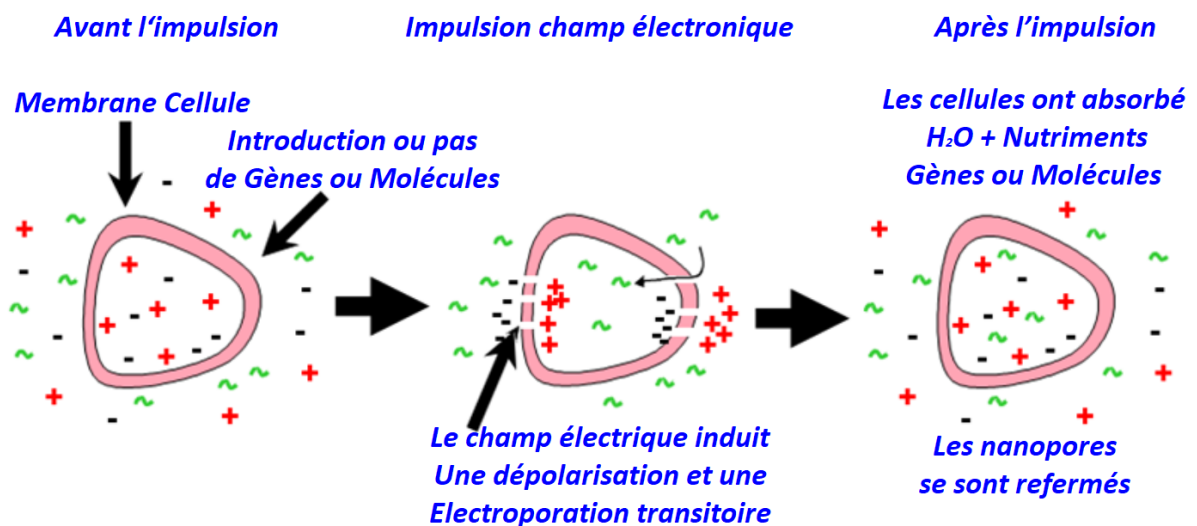
## Electroporation Réversible (2) (6)

(Principe de fonctionnement du Jett Plasma for Her)

Nanopores transitoires, absorption dans les cellules :

- H<sub>2</sub>O,
- Protéines,
- Médicaments,
- Gènes, etc.

$$\left| \vec{E}_{rev} \right| \leq \left| \vec{E} \right| \leq \left| \vec{E}_{irrev} \right|$$



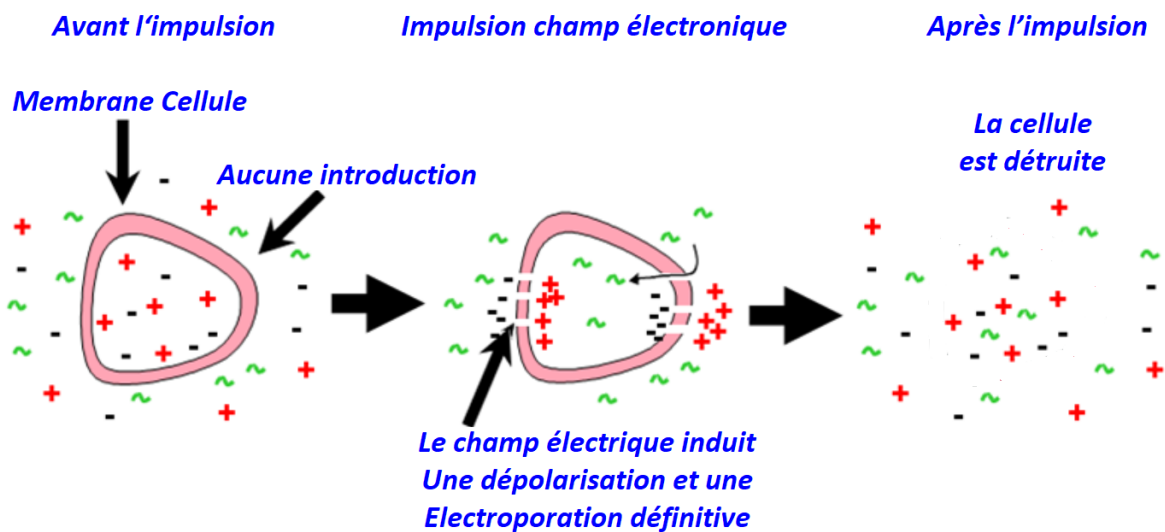
## Electroporation Irréversible (4) (5)

(Pour information, ne concerne pas le Jett Plasma for Her)

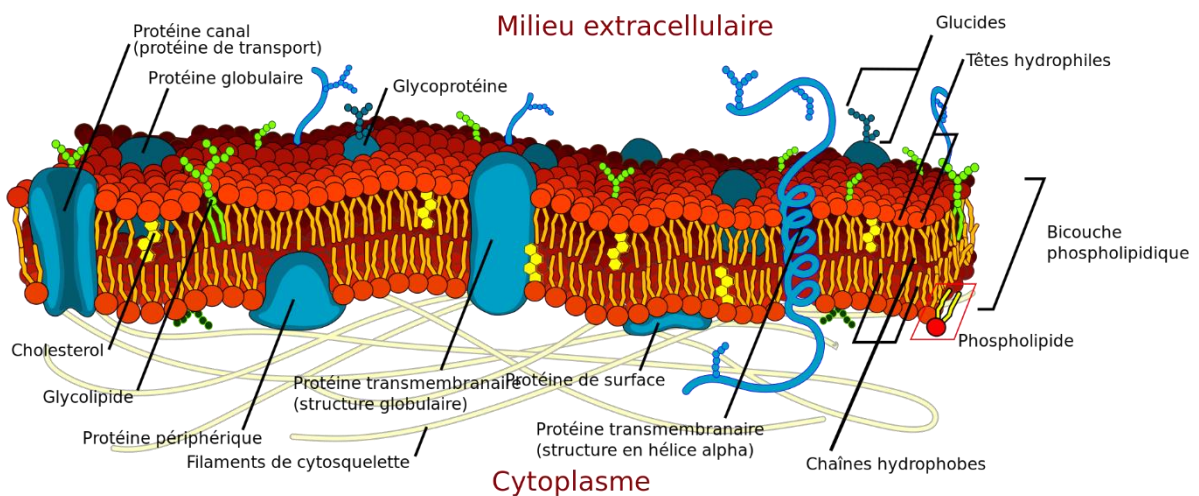
Nanopores permanent, destruction de cellules :

- Pores permanents
- Stérilisation,
- Ablation de tissus,

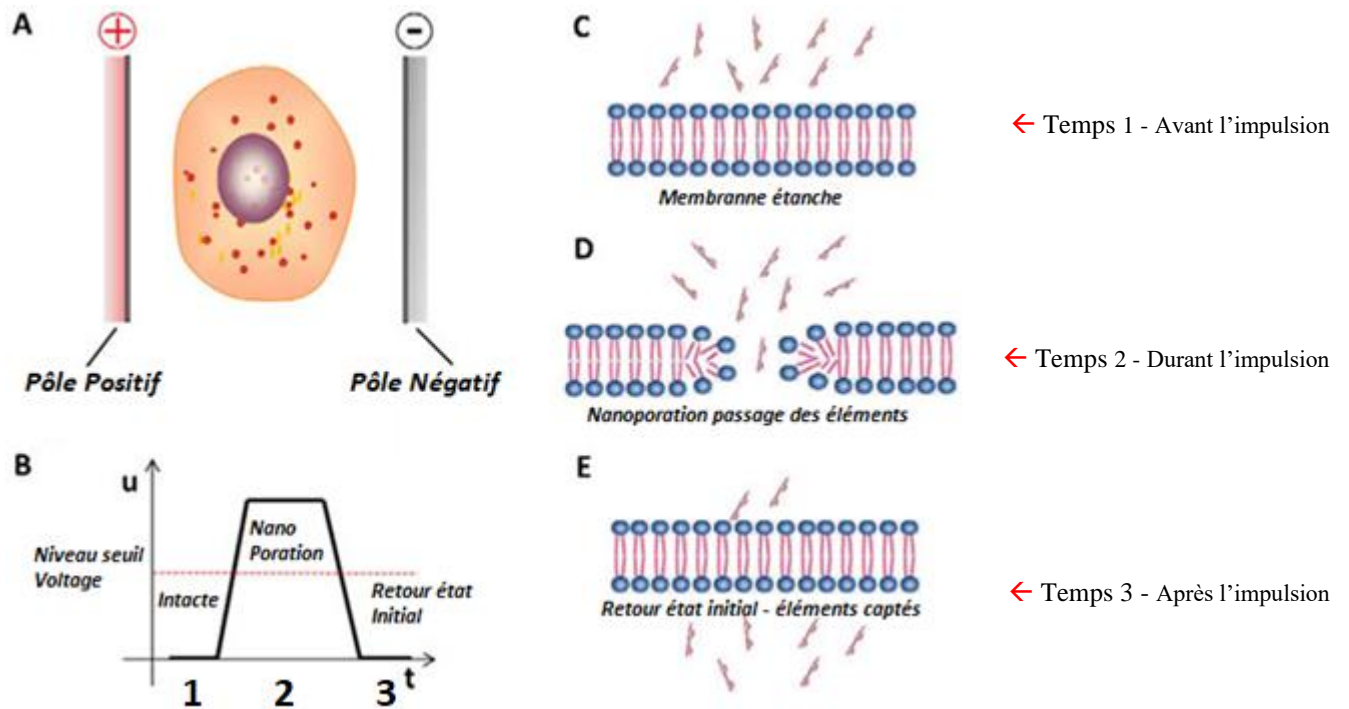
$$\left| \vec{E}_{irrev} \right| \leq \left| \vec{E} \right| \leq \left| \vec{E}_{therm} \right|$$



Mosaïque fluide d'une membrane cellulaire, modèle biologique conçu par [Seymour Jonathan Singer](#) et [Garth L. Nicolson](#) en 1972,



**Exemple d'électroporation** : thérapie génique réalisée en phase de poration réversible, ce schéma permet de comprendre comment se forme le nanopore sur la membrane de la cellule.

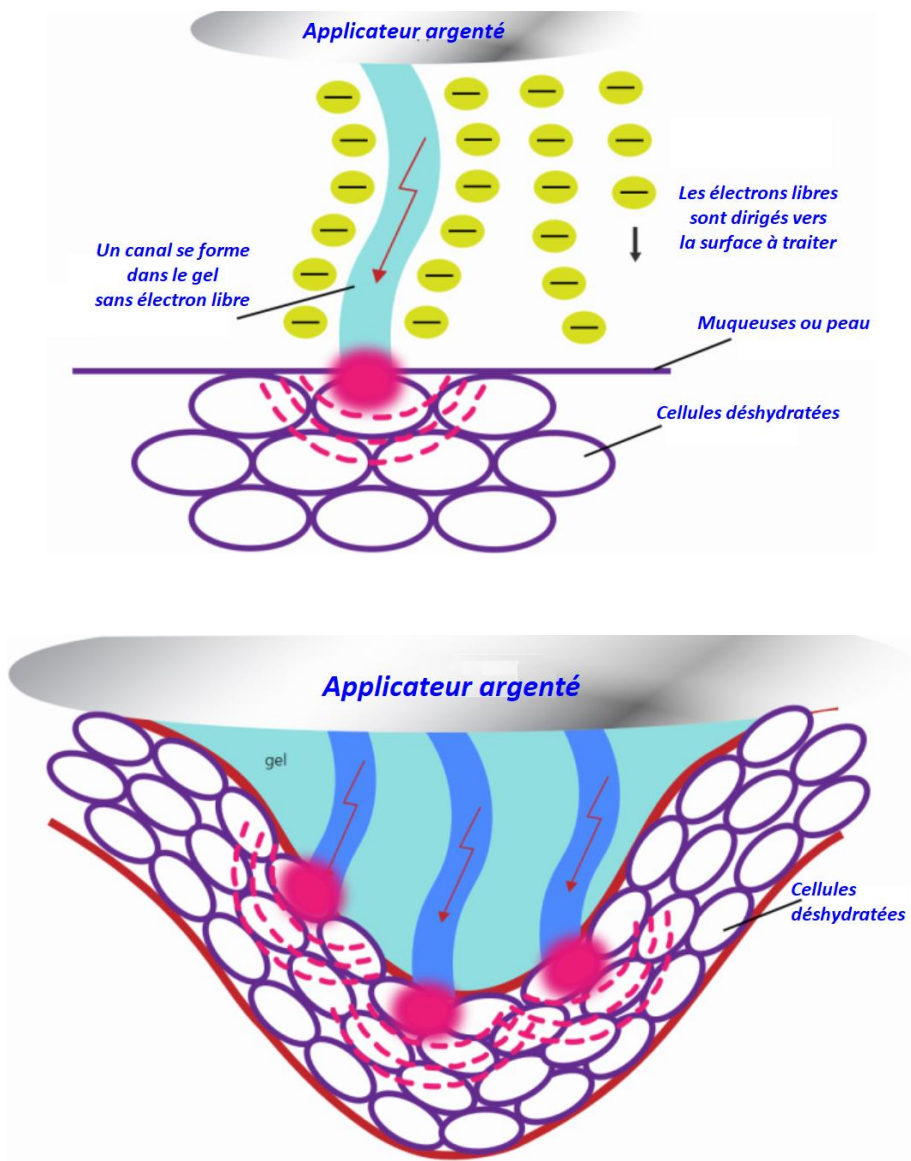


... un champ électrique d'outil physique commun pour modifier la perméabilité de la membrane cellulaire est appelé électroporation. Il a été mentionné pour la première fois en 1982 par Neumann qui a utilisé l'électroporation pour transférer des cellules de lyome de souris. La perméabilité de la membrane cellulaire a une forte corrélation avec l'intensité du champ électrique externe. Selon la durée d'exposition et l'intensité du champ électrique, le processus d'électroporation est divisé en quatre phases continues comprenant respectivement aucune poration détectable, une poration réversible, une poration irréversible non thermique et une poration irréversible thermique (Yarmush et al., 2014 ; Megli & Kotnik, 2015). La thérapie génique est réalisée en phase de poration réversible (Miklavcic et al., 2014 ; Wagstaff et al., 2016), et le principe est illustré à la figure 1. Une cellule vivante est exposée dans le champ électrique d'impulsion externe (Figure 1 A). Lorsque la force du champ électrique externe dépasse la tension de seuil, le pore transitoire se forme dans la membrane cellulaire et les acides nucléiques exogènes sont délivrés dans la cellule (Figure 1 D). Ensuite, le rescellement de la membrane cellulaire se produit sur une plage de minutes (Figure 1 E) après que la force du champ externe a chuté jusqu'au seuil ...

## Le processus d'électroporation utilisé avec Jett Pasma For Her

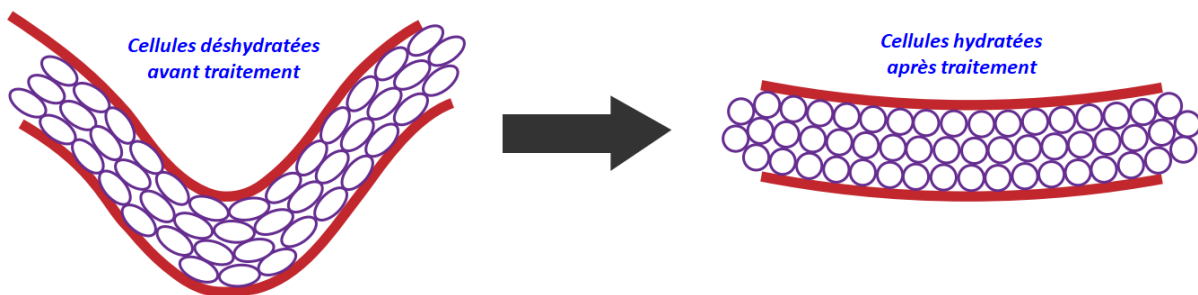
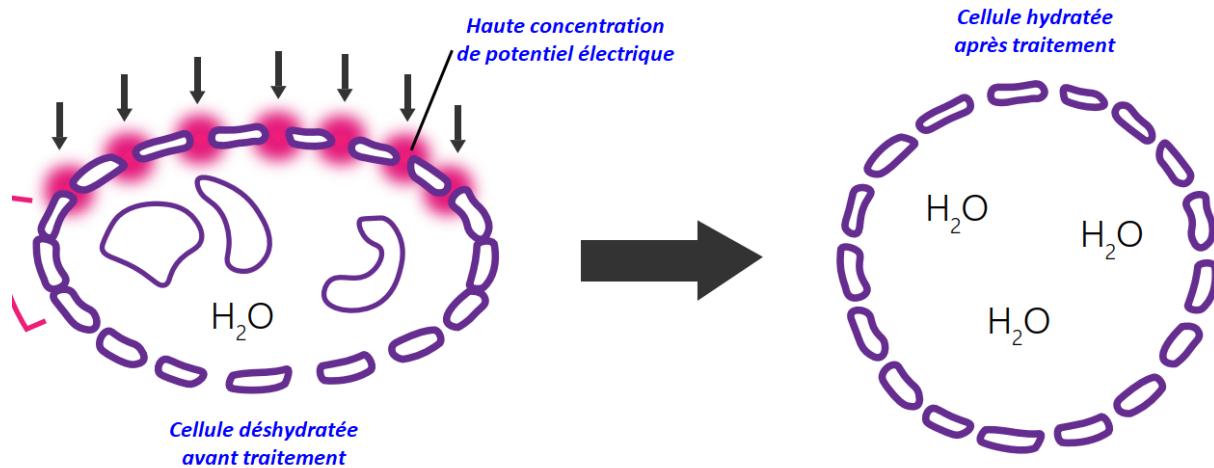
Un film de gel neutre est appliqué sur la surface à traiter.

- La sonde est plaquée sur la surface
- L'énergie est délivrée en continue pendant le traitement
- Une fois l'énergie arrêtée la sonde est relevée



Seules les cellules en regard de la plaque sont traitées

## Schéma de principe de l'évolution des cellules avant et après traitement



# Processus simplifié d'électroporation utilisé avec Jett Pesma For Her

## Synthèse des actions et effets :

Applicateur + gel

Champ électrique polarisé (CC)

Micro-décharges à travers le gel dans le tissu

Création de nanopores sur les membranes cellulaires

L'eau, glucides et nutriments circulent du volume extracellulaire aux cellules

- Traitement indolore
- Rajeunissement et revitalisation des cellules
- Réduction de l'inflammation,
- Les cellules redeviennent sphériques
- Leur fonction naturelle est restaurée

## Résumé

Électroporation réversible (2) (6) versus irréversible (4) (5)

**L'électroporation réversible** (2) (6) est un moyen sûr et efficace de restauration tissulaire pour de nombreuses indications dans différentes spécialités, en gynécologie il permet de traiter les indications suivantes :

- Laxité vulvovaginale
- Perte d'élasticité et de sensibilité
- Incontinence
- Inconfort sexuel dû à la sécheresse vaginale
- Lubrification vaginale insuffisante
- Brûlures et démangeaisons
- Assouplissement des cicatrices
- Remodelage de la vulve et des lèvres

**L'électroporation irréversible** (4) (5) est une solution pour l'élimination ciblée de tissus. Cette option n'est pas disponible sur le Jett Plasma for Her.





## REFERENCES:

- 1.) [Priti Kumar, Arvindhan Nagarajan, Pradeep D Uchiil](#) Electroporation - Cold Spring Harb Protoc-2019-Kumar-pdb.top096271
- 2.) CHANG, Donald C. a Thomas S. REESE. Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy, Biophysical Society. 1980, 58, 1-12
- 3.) [Gintautas Saulis<sup>1</sup>, Rita Saulė](#) Biochim Biophys Acta . 2012 Déc;1818(12):3032-9. doi: 10.1016/j.bbamem.2012.06.018.EPUB 2012 Jul 2.
- 4.) JOURABCHI, Natanel, Kourosh BEROUKHIM, Bashir A. TAFTI, Stephen T KEE a Edward W. LEE. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. Gastrointestinal Intervention. 2014, 3(1), 8-18.
- 5.) accelerating intelligence [online]. KurzweilAINetwork, 2000 [cit. 2017-04-12]. Available at: <http://www.kurzweilai.net/electrical-pulse-treatment-pokes-holes-to-treat-tumors>
- 6.) Electroporation. BTX – the expert [online]. USA: BTX [cit. 2017-04-12]. Available at: <http://www.btxonline.com/technical-resources/faq.html>

## Autres REFERENCES similaires :

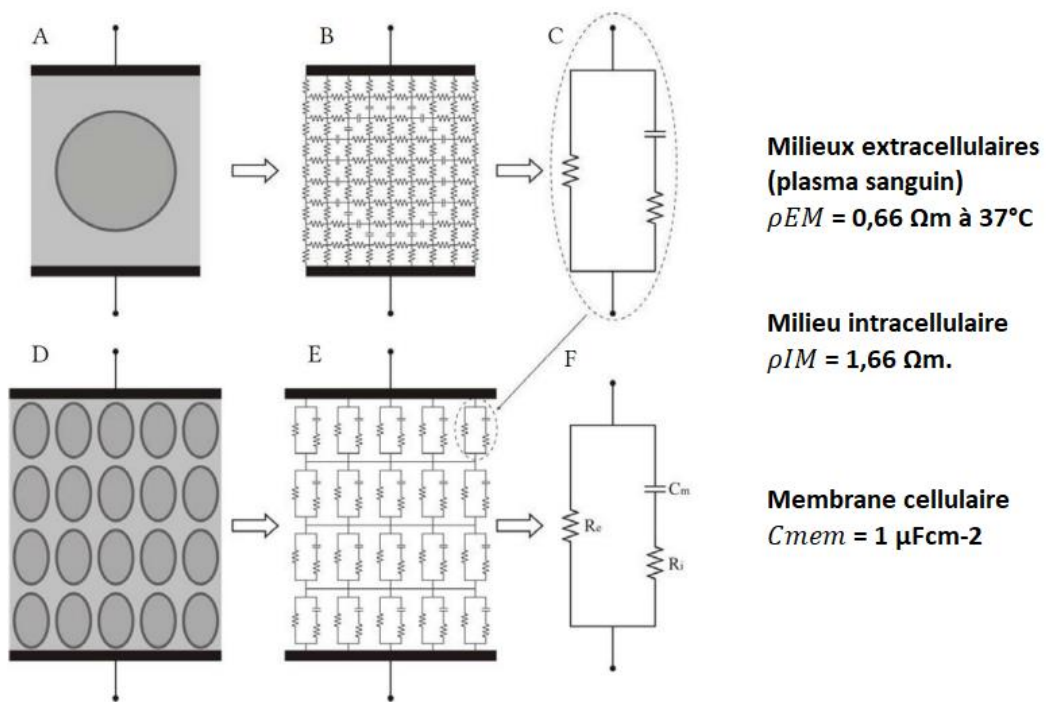
- 1.) Hamilton, W. A., and A. J. H. Sale. 1967. Effects of high electric fieldson microorganisms. II. Mechanisms of action of the lethal effect. Biochim. Biophys. Acta.148:789–800.
- 2.) Neumann, E., S. Kakorin, and K. Toensing. 1999. Fundamentals ofelectroporative delivery of drugs and genes. Bio electrochem. Bioenerg.48:3–16.
- 3.) Weaver, J. C., and Y. A. Chizmadzhev. 1996. Theory of electropor-ation: a review.Bioelectrochem. Bioenerg.4:135–160
- 4.) Hofmann, G. A., S. B. Dev, G. S. Nanda, and D. Rabussay. 1999.Electroporation therapy of solid tumors.Crit. Rev. Ther. Drug CarrierSyst.16:523–569
- 5.) Widera, G., M. Austin, D. Rabussay, C. Goldbeck, S. W. Barnett,M. C. Chen, L. Leung, G. R. Otten, K. Thudium, M. J. Selby, and J. B. Ulmer. 2000. Increased DNA vaccine delivery and immunogenicity byelectroporation in vivo.J. Immunol.164:4635–4640.
- 6.) Dev, S. B., D. P. Rabussay, G. Widera, and G. A. Hofmann. 2000.Medical applications of electroporation.IEEE Transactions on PlasmaScience.28:206–223.
- 7.) Lucas, M. L., and R. Heller. 2003. IL-12 gene therapy using anelectrically mediated nonviral approach reduces metastatic growth ofmelanoma.DNA Cell Biol.22:755–763.
- 8.) Chen, N., K. H. Schoenbach, J. F. Kolb, S. R. James, A. L. Garner, J. Yang, R. P. Joshi, and S. J. Beebe. 2004. Leukemic cell intracellularresponses to nanosecond electric fields.Biochem. Biophys. Res. Commun.317:421–427.
- 9.) Hu, Q., S. Viswanadham, R. P. Joshi, K. H. Schoenbach, S. J. Beebe, and P. F. Blackmore. 2005. Simulations of transient membranebehavior in cells subjected to a high-intensity, ultrashort electric pulse.Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys.71:031914.
- 10.) Schultheiss, C., H. Bluhm, H.-G. Mayer, M. Kern, T. Michelberger, and G. Witte. 2002. Processing of sugarbeets with pulsed-electricfields.IEEE Transactions on Plasma Science.30:1547–1551.
- 11.) Schoenbach, K. H., R. P. Joshi, R. H. Stark, F. C. Dobbs, and S. J. Beebe. 2000. Bacterial decontamination of liquids with pulsed electricfields.IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation.7:637–645.
- 12.) Choenbach, K. H., S. J. Beebe, and E. S. Buescher. 2001. Intracellulareffect of ultrashort electrical pulses.Bioelectromagnetics.22:440–448.
- 13.) Vernier, P. T., Y. H. Sun, L. Marcu, C. M. Craft, and M. A. Gundersen.2004. Nanosecond pulsed electric fields perturb membrane phospho-lipids in T lymphoblasts.FEBS Lett.572:103–108.
- 14.) Buescher, E. S., and K. H. Schoenbach. 2003. Effects of submicro-second, high intensity pulsed electric fields on living cells- intracellularelectromanipulation.IEEE Transactions on Dielectrics and ElectricalInsulation.10:788–794.
- 15.) White, J. A., P. F. Blackmore, K. H. Schoenbach, and S. J. Beebe.2004. Stimulation of capacitative calcium entry in HL-60 cellsby nanosecond pulsed electric fields.J. Biol. Chem.279:22964–22972.
- 16.) Beebe, S. J., P. M. Fox, L. J. Rec, K. Somers, R. H. Stark, and K. H. Schoenbach. 2002. Nanosecond pulsed electric field (nsPEF) effects oncells and tissues: apoptosis induction and tumor growth inhibition.IEEE Transactions on Plasma Science.30:286–292.
- 17.) Beebe, S. J., P. M. Fox, L. J. Rec, E. L. Willis, and K. H. Schoenbach.2003. Nanosecond, high-intensity pulsed electric fields induce apopto-sis in human cells.FASEB J.17:1493–1495.
- 18.) Schoenbach, K. H., R. P. Joshi, J. F. Kolb, N. Y. Chen, M. Stacey, P. F. Blackmore, E. S. Buescher, and S. J. Beebe. 2004. Ultrashortelectrical pulses open a new gateway into biological cells.Proc. IEEE.92:1122–1137.
- 19.) Kinoshita, K., Jr., I. Ashikawa, N. Saita, H. Yoshimura, H. Itoh, K. Nagayama, and A. Ikegami. 1988. Electroporation of cell membranevisualized under a pulsed-laser fluorescence microscope.Biophys. J.53:1015–1019.
- 20.) Hubener, G., A. Lambacher, and P. Fromherz. 2003. Anellatedhemicyanine dyes with large symmetrical solvatochromism of absorp-tion and fluorescence.J. Phys. Chem. B.107:7896–7902.
- 21.) Kuhn, B., and P. Fromherz. 2003. Anellated hemicyanine dyes in aneuron membrane: molecular Stark effect and optical voltage record-ing.J. Phys. Chem. B.107:7903–7913.
- 22.) Loew, L. M., G. W. Bonneville, and J. Surow. 1978. Charge shift opticalprobes of membrane-potential: theory.Biochemistry.17:4065–4071.
- 23.) Loomis-Husselbee, J. W., P. J. Cullen, R. F. Irvine, and A. P. Dawson.1991. Electroporation can cause artifacts due to solubilization of cations from the electrode plates. Biochem. J.277:883–885.
- 24.) Tomov, T., and I. Tsoneva. 2000. Are stainless steel electrodes inert Biochemistry.51:207–209.
- 25.) Kolb, J. F., S. Kono, and K. H. Schoenbach. 2005. Nanosecond pulsed electric field generators for the study of subcellular effects.Bioelec-tromagnetics.27:172–187.
- 26.) Xu, C., W. Zipfel, J. B. Shear, R. M. Williams, and W. W. Webb. 1996. Multiphoton fluorescence excitation: new spectral windows for biologi-cal nonlinear microscopy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.93:10763–10768.



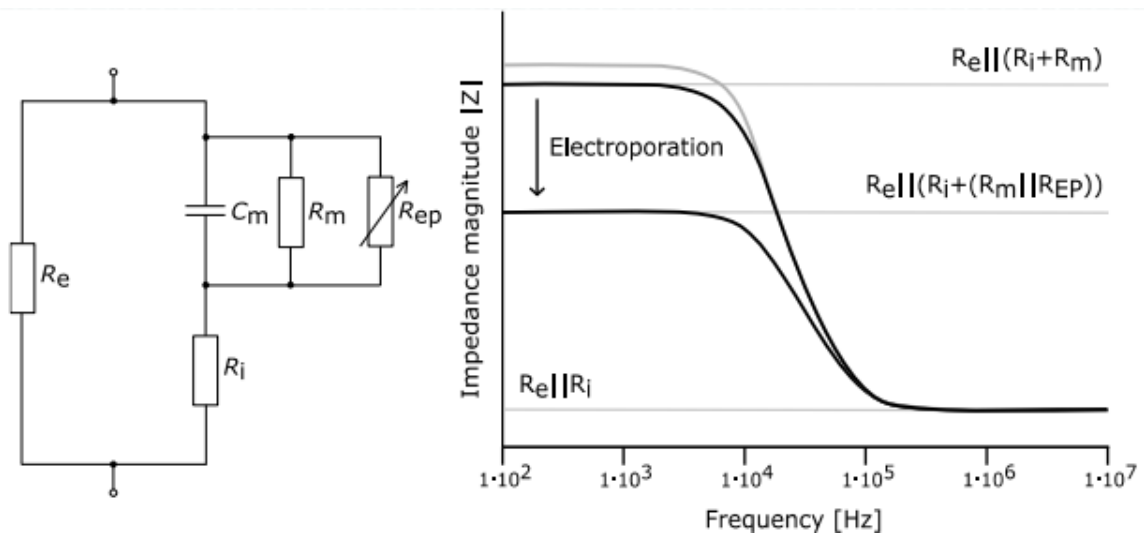
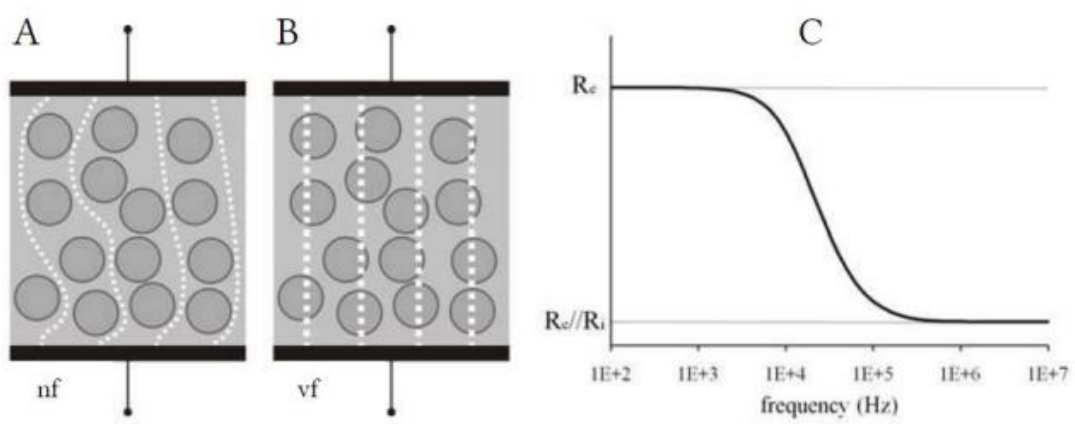
- 27.) Kuhn, B., P. Fromherz, and W. Denk. 2004. High sensitivity of Stark-shift voltage-sensing dyes by one- or two-photon excitation near the spectral edge. *Biophys. J.*87:631–639.
- 28.) Sarkadi, B., A. Tordai, and G. Gardos. 1990. Membrane depolarization selectively inhibits receptor-operated calcium channels in human T(Jurkat) lymphoblasts. *Biochim. Biophys. Acta.*1027:130–140.
- 29.) Fischer, J. K., D. M. von Bruning, and H. Labhart. 1976. Light-modulation by electrochromism. *Appl. Opt.*15:2812–2816.
- 30.) Stewart, D. A., T. R. Gowrishankar, and J. C. Weaver. 2004. Transport lattice approach to describing cell electroporation: use of a local asymptotic model. *IEEE Transactions on Plasma Science.*30:1696–1708.
- 31.) Loew, L. M. 1999. Potentiometric membrane dyes and imaging membrane potential in single cells. In *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity*. E. Mason, editor. Academic Press. New York. 210–221.
- 32.) Tekle, E., R. D. Astumian, and P. B. Chock. 1990. Electro-permeabilization of cell membranes: effect of the resting membrane potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*172:282–287.
- 33.) Mehrle, W., R. Hampp, and U. Zimmermann. 1989. Electric pulse induced membrane permeabilization. Spatial orientation and kinetics of solute efflux in freely suspended and dielectrophoretically aligned plant mesophyll protoplasts. *Biochim. Biophys. Acta.*978:267–275.
- 34.) Tekle, E., R. D. Astumian, and P. B. Chock. 1994. Selective and asymmetric molecular transport across electroporated cell membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*91:11512–11516.
- 35.) Tekle, E., R. D. Astumian, W. A. Friauf, and P. B. Chock. 2001. Asymmetric pore distribution and loss of membrane lipid in electroporated DOPC vesicles. *Biophys. J.*81:960–968.
- 36.) Siwy, Z., and A. Fulinski. 2004. A nanodevice for rectification and pumping ions. *Am. J. Phys.*72:567–574.
- 37.) Siwy, Z., and A. Fulinski. 2002. Fabrication of a synthetic nanopore ion pump. *Phys. Rev. Lett.*89:198103–1–198103–4.
- 38.) Astumian, R. D. 1997. Thermodynamics and kinetics of a Brownian motor. *Science.*276:917–922.
- 39.) Hu, Q., V. Srindhara, R. P. Joshi, J. F. Kolb, and K. H. Schoenbach. 2006. Molecular dynamics analysis of high electric pulse effects on bilayer membranes containing DPPC and DPPS. *IEEE Transactions on Plasma Science*. In press.
- 40.) Haest, C. W. M., D. Kamp, and B. Deuticke. 1997. Transbilayer orientation of phospholipid probes in the human erythrocyte membrane. Lessons from studies on electroporated and resealed cells. *Biochim. Biophys. Acta.*1325:17–33.
- 41.) Schoenbach, K. H., S. J. Beebe, and E. S. Buescher. 2001. Intracellular effect of ultrashort electrical pulses. *Bioelectromagnetics.* 22:440–448.



## Modèle électrique d'une cellule



## Dépendance en fréquence du modèle cellulaire



$$|Z_{f \rightarrow \infty}| = R_e \parallel R_i = \frac{R_e \cdot R_i}{R_e + R_i}$$

**Merci pour votre attention**

**Des questions :**

**[www.uvee.feec.vutbr.cz](http://www.uvee.feec.vutbr.cz)**

D

