

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Theranostic nanoplatform for the ultrasensitive SERS detection of early thrombus and hyperthermia resorption

Nanoplateforme théranostique pour la détection SERS ultrasensible de thrombus précoces et leur résorption par hyperthermie

- Unité de recherche : LVTS
- Discipline : B8SVS, Sciences de la vie et de la santé
- Direction de thèse : Belén Hernandez; Baptiste Amouroux
- Contact : belen.hernandez@univ-paris13.fr; baptiste.amouroux@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : Biophysique, physico-chimie
- Mots clés : UCNP, AuNPs, SERS, Theranostic, Fluorescence, cardiovascular diseases, thrombosis, peptides

Contexte scientifique :

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en Europe (environ 4 millions de décès par an dus aux maladies coronariennes et aux accidents vasculaires cérébraux) [1]. Un diagnostic précis, rapide et sensible demeure un enjeu pour une prise en charge thérapeutique rapide de patients avec des thrombus précoces.

L'apparition de thrombus induit rapidement l'activation de thrombine et l'augmentation de sa concentration plasmatique, ce qui en fait un marqueur de choix pour suivre ce phénomène. La thrombine a pour principale activité la transformation de protéines plasmatiques dits fibrinogènes en fibrines insolubles qui vont contribuer à combler une brèche vasculaire avec les agrégats plaquettaires (étape finale de la coagulation plasmatique).

Un outil idéal permettrait à la fois d'avoir une détection précoce rapide et sensible de thrombus précoces, mais aussi d'assurer leur résorption.

Dans ce contexte, le LVTS, « Laboratory for Vascular translational Science », UMRS 1148 est une unité Inserm de recherche biomédicale ayant acquis une renommée internationale sur la compréhension des causes et des mécanismes des pathologies cardiovasculaires et qui vise à développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques pour ces pathologies. En particulier, la nouvelle équipe 4 « Nanotechnologies for vascular medicine and imaging » possède une expertise en **biophysique** et **physico-chimie** permettant la conception de sondes pour la détection de maladies vasculaires, et a établi des modèles précliniques de thrombus sur petit animal [2].

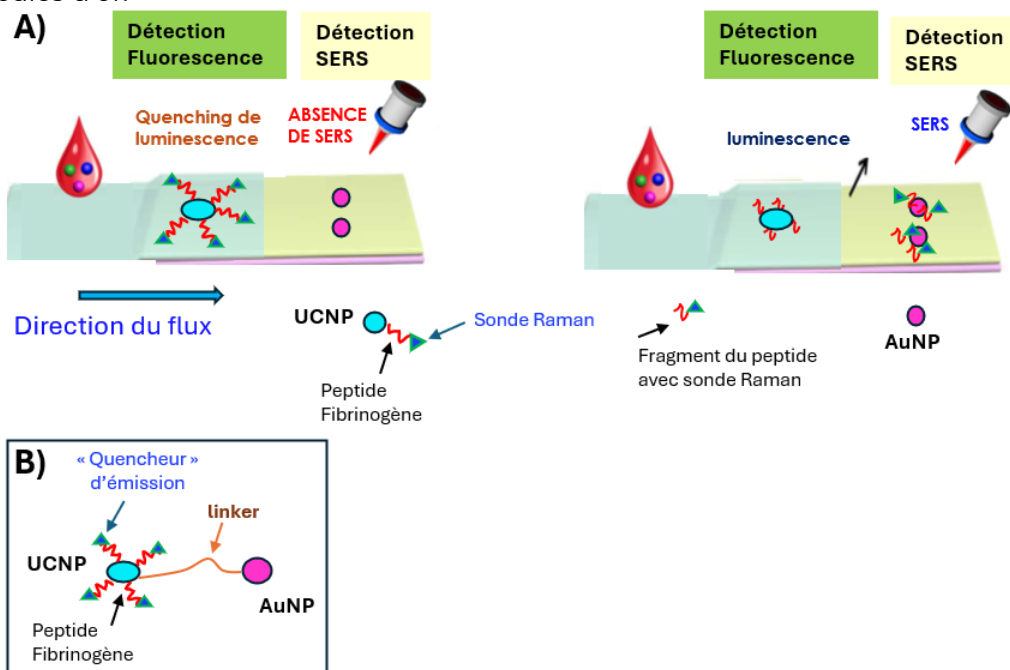
Cette équipe s'appuie sur l'utilisation d'**outils spectroscopiques (fluorescence, Raman)** permettant une mesure rapide et dont les **sensibilités sont les plus performantes reportées**, plus particulièrement la méthode de diffusion Raman exaltée de surface (**SERS**) qui permet de repousser les limites de **sensibilité jusqu'au pM** [3]. Plus récemment, notre équipe a étendu son activité vers la résorption de caillots sanguin par **hyperthermie**, notamment à partir de particules d'or [4,5].

Le but du projet est de concevoir un nanohybride fonctionnalisé permettant la détection fine de l'activité de la thrombine pour la détection ultrasensible de thrombus et leur élimination par hyperthermie.

Objectifs :

Cette thèse a **3 objectifs pouvant être atteint à partir d'un seul type de nanohybride et avec les mêmes outils de spectroscopie** (fluorescence et Raman):

a) la conception d'un test de type "bandelette" pour la détection précoce de thrombus, à partir d'une goutte de sang : grâce à une double lecture (fluorescence et Raman) notre nanohybride vise à doser la concentration plasmatique de la thrombine. Une nanoparticule luminescente à upconversion (UCNP) est couplée à un rapporteur (quencheur de fluorescence) par un peptide fibrinogène. En présence de thrombine, le peptide est clivé ce qui rétablit l'émission de la nanoparticule, et le rapporteur peut migrer jusqu'à la zone de la bandelette contenant des nanoparticules d'or (AuNP). Un signal SERS est alors détectable quand le rapporteur (ainsi libéré) atteint les particules d'or.



b) la validation de ce système sur un modèle préclinique en place au sein de notre équipe.

Notre nanoplateforme sera injectée sur petit animal et nous possédons tous les modèles de stimulation existant pour les thrombopathies (ex : chlorure de fer, injection de thrombine).

La présence de thrombine sera visualisable par fluorescence sous irradiation proche infrarouge : grâce à l'augmentation de luminescence des UCNPs, une fois que l'élément responsable de l'extinction aura été détaché suite au clivage du peptide.

Des études de **cytotoxicité** et de **biodistribution** accompagneront cette étape préclinique.

c) après validation de la détection *in vivo*, une application finale en théranostique par hyperthermie à base des nanoparticules d'or visera à **résorber les thrombus précoces détectés**. une élévation de la température locale pourra être déclenchée par une irradiation laser locale.

Profil et financement : Le.la candidat.e doit être titulaire d'un master (ou diplôme équivalent) avec des compétences dans les domaines de physico-chimie et biophysique. Des connaissances en spectroscopies optiques et/ou sur la préparation de biocapteurs à base de nanoparticules seront appréciées. Le.la candidat.e retenu.e devra concourir pour obtenir une allocation de recherche auprès de l'école doctorale Galilée de l'Université Paris XIII – Sorbonne Paris Nord, permettant de financer la thèse.

Si vous êtes intéressé.e, merci de prendre contact par e-mail avant le 23 mai 2024, en joignant un CV et une lettre de motivation

Références :

- [1] Cardiovascular diseases (CVDs), (n.d.). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accédé le 13 mai 2024). [doi](#).
- [2] J.N. Sénémaud *et al.*, *Eur. J. Vascular Endovascular Surgery* **2022**, 64, 6. [doi](#).
- [3] J. Languer *et al.* *ACS Nano* **2020** 14, 28-117. [doi](#).
- [4] A.P. Sangnier *et al.* *Chem. Commun.* **2019**,28. [doi](#).
- [5] S. Hong *et al.*, *Sciences Adv.* **2020**, 6, 23. [doi](#).