

Titre : Etude de l'interaction des nanovecteurs pour la santé avec les milieux biologiques

Résumé : Les nanotechnologies sont un secteur stratégique de la recherche, très compétitif, en croissance rapide et avec un potentiel économique considérable dans de nombreux domaines. Dans le cadre des applications biomédicales des nanovecteurs, les nanoparticules (NPs) sont souvent introduites dans le corps humain par voie intraveineuse. Généralement, les médicaments chimiothérapeutiques qui sont administrés aujourd'hui atteignent la tumeur à de très faibles quantités par rapport à la dose injectée initialement. L'accumulation du principe actif dans les tissus sains conduit à des effets secondaires très lourds pour le patient. De plus, la plupart des principes actifs utilisés sont dégradés chimiquement ou enzymatiquement par l'organisme. Une solution peut être apportée par l'utilisation des nanovecteurs qui sont souvent basés sur des NPs d'or dont la surface est fonctionnalisée avec des biomolécules (anticorps, oligonucléotides, peptides...etc.) permettant un ciblage actif de la tumeur (pas d'interaction avec les cellules saines) et la préservation du principe actif [1-3]. Comme pour tout matériau étranger, au contact de l'organisme, les NPs sont immédiatement recouvertes de diverses protéines présentes dans le sang, conduisant à la formation d'une couronne protéique [4]. Ceci donne une nouvelle identité à la NP d'or, ce qui est déterminant pour son devenir dans l'organisme, sa reconnaissance par le système réticulo-endothélial, sa pérennité dans le système circulatoire sanguin, sa biodistribution dans les organes, son internalisation dans les cellules ainsi que son impact sur le métabolisme de la cellule. La maîtrise des interactions cellule-nanomatériau reste un défi, car in vivo, les cellules évoluent dans un environnement d'une grande complexité, tant du point de vue des signaux biochimiques présents que de l'organisation aux échelles micro- et nanométriques. De plus, Dans ce contexte, les NPs doivent assurer plusieurs fonctions pour remplir leur(s) tâche(s) diagnostique et/ou thérapeutique (biocompatibilité, mobilité et internalisation). La prise en compte de toutes ces propriétés et fonctions indispensables constitue ainsi une contrainte majeure dans le développement de ces NPs comme nanovecteurs. Ce projet de thèse vise à caractériser l'interaction entre les différents types de NPs d'or (avec et sans couronne protéique) et les cellules cancéreuses par des techniques spectroscopiques (spectroscopie de corrélation –SCS- et résonance magnétique nucléaire –RMN-). Cette étude déterminera l'efficacité thérapeutique de ces NPs et permettra d'ajuster d'une part les paramètres de la thérapie photothermique (temps, puissance d'exposition,...) et d'une autre part les paramètres liés au nanovecteur (concentration, chimie de surface,...). Divers types de cellules cancéreuses seront visés: pancréatiques (MIA PaCa, PANC-1), gliomales (U87MG) et épidermales (HaCaT) (culture in vitro au sein du laboratoire). La caractérisation in situ de la couronne protéique sera réalisée par spectroscopie SCS. Les proliférations cellulaires seront suivies à l'aide des techniques courantes (comptage, test MTT, cytométrie en flux...) et puisque ces NPs peuvent impacter le métabolisme des cellules, une analyse de l'exométabolome sera effectuée en spectroscopie RMN [5-6]. Ce projet de thèse est un projet multidisciplinaire combinant, la physique et la biologie et impliquant plusieurs domaines de recherche (spectroscopie, nanotechnologie et biologie). Pour réaliser un tel projet, nous devons travailler sur des problématiques physiques, chimiques et biologiques, simultanément et en combinant les compétences et l'expérience des partenaires du projet dans chaque domaine de recherche (académiques et industriels).

L'équipe « Nanomédecine, Biomarqueurs and Détection (NBD) » a pour objectif de développer une approche originale ainsi que la réponse à d'importantes problématiques scientifiques et industrielles actuelles, au moyen d'un sujet de recherche intrinsèquement multidisciplinaire ; et ceci afin d'apporter une cohérence globale dans le domaine de la nano-médecine et de la santé. Les techniques développées par l'équipe visent notamment la mise en place de méthodes innovantes pour le diagnostic (développement de biocapteurs, réponse métabolique cellulaire, agents d'imagerie...) et le traitement de maladies (nanovecteurs) en utilisant de méthodes spectroscopiques. Actuellement, notre équipe possède les compétences et savoir-faire dans le domaine de la synthèse des nanoparticules ainsi que dans la caractérisation physicochimique et biologique. Cette bourse de thèse permettra de renforcer les forces vives afin de répondre aux questions scientifiques exposées.

Encadrement :

Directeur de thèse: Nadia Djaker (MCF, HDR), nadia.djaker@univ-paris13.fr (0 14 838 85 26)

Encadrant : Tony Palama (MCF), tony.palama@univ-paris13.fr (01 48 38 76 91)

Références

- (1) Moustaoi, H.; Movia, D.; Dupont, N.; Bouchemal, N.; Casale, S.; Djaker, N.; Savarin, P.; Prina-Mello, A.; de la Chapelle, M. L.; Spadavecchia, J., Tunable Design of Gold(III)-Doxorubicin Complex-PEGylated Nanocarrier. The Golden Doxorubicin for Ontological Applications. *Acs Appl. Mater. Interfaces* 2016, 8, 19946-19957.
- (2) Liu, H.; Jiang, P.; Li, Z. H.; Li, X. W.; Djaker, N.; Spadavecchia, J., HIV-1 Tat Peptide-Gemcitabine Gold (III)-PEGylated Complex Nanoflowers: A Slek Thermosensitive Hybrid Nanocarrier as Prospective Anticancer. *Particle & Particle Systems Characterization* 2018, 35.
- (3) Liu, Q. Q.; Sacco, P.; Marsich, E.; Furlani, F.; Arib, C.; Djaker, N.; de la Chapelle, M. L.; Donati, I.; Spadavecchia, J., Lactose-Modified Chitosan Gold(III)-PEGylated Complex-Bioconjugates: From Synthesis to Interaction with Targeted Galectin-1 Protein. *Bioconjugate Chemistry* 2018, 29, 3352-3361.
- (4) Moustaoi, H.; Saber, J.; Djeddi, I.; Liu, Q. Q.; Movia, D.; Prina-Mello, A.; Spadavecchia, J.; de la Chapelle, M. L.; Djaker, N., A protein corona study by scattering correlation spectroscopy: a comparative study between spherical and urchin-shaped gold nanoparticles. *Nanoscale* 2019, 11, 3665-3673.
- [5] Palama, T. L.; Canard, I.; Rautureau, G. J. P.; Mirande, C.; Chatellier, S.; Elena-Herrmann, B., Identification of bacterial species by untargeted NMR spectroscopy of the exometabolome. *Analyst* 2016, 141, 4558-4561.
- [6] Poulain, L.; Sujobert, P.; Zylbersztejn, F.; Barreau, S.; Stuan, L.; Lambert, M.; Palama, T. L.; Chesnais, V.; Birsén, R.; Vergez, F.; Farge, T.; Chenevier-Gobeaux, C.; Fraisse, M.; Bouillaud, F.; Debeissat, C.; Herault, O.; Recher, C.; Lacombe, C.; Fontenay, M.; Mayeux, P.; Maciel, T. T.; Portais, J. C.; Sarry, J. E.; Tamburini, J.; Bouscary, D.; Chapuis, N., High mTORC1 activity drives glycolysis addiction and sensitivity to G6PD inhibition in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2017, 31, 2326