

Proposition de sujet de thèse – 2024

Titre : Synthèse hydrothermale de nanoparticules d'or pour applications théragnostiques

Co-directeurs : Frédéric Demoisson / Lionel Maurizi

Axe(s) scientifique(s) : PMDM / Nanosciences

Equipe(s) de recherche : MaNaPI / BH2N

Contexte scientifique général, caractère innovant et impact global du sujet :

Contexte

Cette thèse sera réalisée au laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne (ICB) au sein des équipes MANAPI (Matériaux Nanostructurés Phénomènes à l'Interface) et BH2N ((Bio-)Hybrid Nanoparticles & Nanostructures) qui possèdent de fortes compétences en synthèses et caractérisations de nanoparticules hybrides utilisées dans diverses applications (métallurgie, énergie, santé, ...). Le laboratoire ICB possède par ailleurs tous les outils nécessaires à l'analyse des nanomatériaux *via* ses plateformes de caractérisations (spectroscopie Raman, spectrométrie photoélectronique X, diffraction des rayons X...) et de microscopies (électroniques à balayage, en transmission...).

Ce projet multidisciplinaire se fera en collaborations avec le CHU de Dijon ainsi que le Centre George-François Leclerc (CGFL) de lutte contre le cancer de la région Bourgogne Franche-Comté pour les études *in vitro* et *in vivo* de ce projet qui apporteront leurs compétences en cultures cellulaires, modèles animaux et imagerie médicale. La faculté de pharmacie de l'Université de Genève (Suisse) sera également partenaire de cette étude pour une collaboration sur le développement de nanoparticules dans un contexte biomédical et avec des exigences pharmacologiques.

Impact global du sujet et caractère innovant :

L'utilisation des nanoparticules s'est fortement accélérée ces 20 dernières années dans différents domaines applicatifs tels que la catalyse, la création de nouveaux matériaux ou la médecine. En médecine, les nanoparticules d'or, de par leurs propriétés optiques et plasmoniques particulières, ouvrent la voie à de nouvelles solutions diagnostiques et thérapeutiques¹. Pour la mise sur le marché de ces nano-médicaments, la production couplée à la fonctionnalisation de surface à grande échelle et de manière reproductible de ces nanoparticules restent encore aujourd'hui un enjeu majeur en particulier pour les nanoparticules d'or qui ont souvent un rendement et une production trop faible pour leur utilisation à grande échelle.

Ce projet, à la pointe du génie des procédés et des matériaux, permettra de proposer des NPs d'or dont les caractéristiques physico-chimiques seront maîtrisées pour se rapprocher de conditions pré-industrielles.

Mots clés :

Synthèse hydrothermale, nanoparticules, génie chimique, modification de surface, hybrides organique/inorganique, toxicité, imagerie médicale.

Objectif du projet :

L'idée de ce projet est de développer des nanoparticules (NPs) d'or fonctionnalisées les rendant stables en milieu physiologique et biocompatible à l'aide d'un dispositif hydrothermal en continu. L'influence des paramètres de synthèses tels que la température, la pression, la vitesse de flux ainsi que la chimie des molécules fonctionnalisantes sur la taille, la forme et les propriétés physicochimiques des NPs seront étudiées. Certaines NPs prometteuses seront ensuite sélectionnées pour tester leurs comportements en environnement biologique que ce soit en imagerie médicale ou en thérapie.

Travail proposé :

La structure d'accueil développe depuis plus de 15 ans un dispositif hydrothermal permettant de synthétiser en continu des nanoparticules inorganiques. Une voie de fonctionnalisation a été développée pour stabiliser et augmenter la biocompatibilité des NPs notamment pour accélérer leur transfert industriel. A l'aide de ce dispositif, il est possible de faire varier différents paramètres tels que la pression, la température ou encore la vitesse de flux. Ces paramètres vont sans doute influencer les propriétés intrinsèques et extrinsèques des NPs comme observés lors de précédentes études sur d'autres matériaux²⁻⁴. Le premier objectif de ce projet sera d'étudier ces influences sur les NPs d'or notamment la taille et la forme, les NPs d'or allongées étant prometteuses en thérapie médicale.

Dans le cadre de ce projet, le procédé de synthèse innovant pour produire de manière reproductible et en grande quantité des nanoparticules inorganiques sera utilisé. Les nanoparticules d'or seront produites et leur surface sera également fonctionnalisée soit directement lors de l'étape de croissance cristalline soit post-synthèse avec des molécules organiques de type polymères, acides carboxyliques ou autres et cela toujours en conditions continues^{5,6}. Cette étude se concentrera également sur la purification en continu des suspensions obtenues. La caractérisation de ces nanohybrides et la reproductibilité des synthèses seront primordiaux pour la réalisation de ce projet afin de disposer d'une librairie de nanoparticules robustes pour les étapes suivantes d'interaction biologique.

Les interactions entre certaines de ces nanoparticules seront ensuite étudiées. Les impacts toxicologiques de ces nanohybrides seront testés tels que la cytotoxicité, le stress oxydant ou l'internalisation cellulaire. Les potentiels thérapeutique et diagnostique de ces NPs seront également évalués *in vitro* et potentiellement *in vivo* avec les CHU de Dijon et le CGFL.

Le but final sera de sélectionner des paramètres de synthèses robustes permettant d'obtenir des bio-nanohybrides à base de NPs d'or biocompatibles fonctionnalisées et produits en quantité suffisantes et de manière reproductible et ensuite tester leurs potentielles applications biomédicales.

Connaissances et compétences requises :

Qualifications minimales :

- Etudiant en Master 2 ou d'école d'Ingénieur physico-chimie ou matériaux ou génie des procédés avec des notions en nanosciences
- Intérêts pour la chimie des matériaux et pour la caractérisation fine de nanomatériaux
- Attrait pour les disciplines expérimentales avec une curiosité et une adaptabilité aux projets et environnements interdisciplinaires
- Intérêts pour les enjeux du monde biomédical

Soft Skills

- Passion pour la science avec une capacité à être multitâches tous en définissant ses priorités.
- Bonne communication orale et écrite.

Collaborations envisagées durant ce projet :

Bien que la majorité du travail de thèse se déroulera au sein du laboratoire ICB, la mise en forme galénique des nanoparticules sera réalisé à la faculté de pharmacie de l'Université de Genève (groupe du Pr. G Borchard). Toutes les études biologiques seront faites en étroites collaborations avec l'INSERM (EA 7270) et le CGFL. Ces deux partenariats engagés depuis une dizaine d'années, permettront d'analyser l'impact des couronnes protéiques sur les comportements *in vitro* (internalisation cellulaire, cytotoxicité) et *in vivo* (pharmacocinétique, bio-distribution) des nanohybrides développés.

Débouchés, perspective de l'évolution du sujet après la thèse :

Les derniers docteurs issus des équipes MANAPI et BH2N se placent très vite, soit en France, soit à l'étranger dans des laboratoires renommés ou en industrie, la compétence interdisciplinaire chimie/physico-chimie/biologie étant très recherchée.

Contacts :

Dr. Frédéric DEMOISSON : frederic.demoisson@u-bourgogne.fr, 03 80 39 59 06

Bâtiment Mirande, Aile C 4^e étage, bureau C415

Dr. Lionel MAURIZI : lionel.maurizi@u-bourgogne.fr, 03 80 39 61 71

Bâtiment Mirande, Aile C 4^e étage, bureau C408A

Références :

1 R. T. Mertens, S. Gukathasan, A. S. Arojoye, C. Olelewe and S. G. Awuah, *Chem. Rev.*, 2023, **123**, 6612–6667.

2 F. Demoisson, R. Piolet and F. Bernard, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 5388–5396.

3 G. Thomas, F. Demoisson, R. Chassagnon, E. Popova and N. Millot, *Nanotechnology*, 2016, **27**, 135604.

4 G. Thomas, J. Boudon, L. Maurizi, M. Moreau, P. Walker, I. Severin, A. Oudot, C. Goze, S. Poty, J.-M. Vrigneaud, F. Demoisson, F. Denat, F. Brunotte and N. Millot, *ACS Omega*, 2019, **4**, 2637–2648.

5 G. Thomas, F. Demoisson, O. Heintz, N. Geoffroy, L. Saviot and N. Millot, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 78614–78624.

6 G. Thomas, F. Demoisson, J. Boudon and N. Millot, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 10821–10829.