



## Conception de nanoparticules hybrides lipides-polymères par une méthode microfluidique, pour application en chimiothérapie et photothérapie dynamique des cancers oculaires

**Spécialité** Chimie-physique

**Niveau d'étude** Bac+5

**Formation** Master 2

**Unité d'accueil** [NIMBE/LIONS](#)

**Candidature avant le** 30/04/2021

**Durée** 6 mois

**Poursuite possible en thèse** oui

**Contact** [MALLOGGI Florent](#)  
+33 1 69 08 63 28  
[florent.malloggi@cea.fr](mailto:florent.malloggi@cea.fr)

### Résumé

L'objectif principal du stage est de former, par une approche microfluidique, des nanoparticules hybrides lipide-polymère (LPHN) chargées d'un photosensibilisateur et d'un médicament anticancéreux, destinées au traitement du rétinoblastome par thérapie photodynamique (PDT) et chimiothérapie combinées dans un seul vecteur.

### Sujet détaillé

#### Contexte

Le rétinoblastome (Rb) est un cancer de la rétine qui touche 1 naissance sur 15 à 20 000 chaque année. Les traitements conventionnels comprennent l'énucléation et la chimiothérapie. Pour les petites tumeurs solides comme le Rb, la thérapie photodynamique (PDT) peut être bénéfique car elle est non mutilante et génère peu d'effets secondaires. La phototoxicité résulte de la combinaison des effets d'un photosensibilisateur (PS), de la lumière et de l'oxygène. Dans un tel contexte, la conception d'un nanocarrier colloïdal fonctionnalisé qui pourrait solubiliser, protéger et diriger les dérivés de la porphyrine (PS) vers leurs cellules cibles, faciliter leur pénétration et leur libération dans le cytoplasme cellulaire avant l'illumination, permettrait d'optimiser l'effet thérapeutique.

L'objectif final du projet LPHN-OnAChip est de former et de fonctionnaliser dans une seule puce microfluidique des nanoparticules hybrides (nanoparticules de polymère lipidique appelées LPHN) co-encapsulant un médicament anticancéreux et un photosensibilisateur associé à des ligands. Le projet est basé sur les expertises complémentaires de deux laboratoires en matière de systèmes innovants d'administration de médicaments, d'évaluation physico-chimique et biologique du ciblage des porphyrines pour la TPD (IGPS) et dans les systèmes d'auto-assemblage, de caractérisation in situ et de microfluidique (LIONS).

#### Mission

La première partie du projet et l'objectif de ce stage sont consacrés à la synthèse des LPHNs non fonctionnalisés par la microfluidique. L'étudiant étudiera la synthèse de nanoparticules (NP) de poly(acide lactique) contenant un agent anticancéreux par nanopréciipitation dans une géométrie de dispositif de focalisation à flux unique. Il/elle optimisera les conditions de monodispersité et de reproductibilité de la taille en faisant varier les débits, le rapport entre les

---

différents composants, la nature du solvant organique utilisé pour la nano-précipitation.

En fonction de l'avancement des travaux, le candidat étudiera la formation de LPHN en recouvrant les poly(acide lactique) NP obtenus précédemment de liposomes porteurs de PS. Dans ce cas, un dispositif microfluidique en deux étapes sera mis au point.

#### **Profil**

Nous recherchons des candidats ayant une formation en ingénierie/biologie/chimie, des compétences en microfluidique seront un atout mais ce n'est pas obligatoire. Le (la) candidat(e) doit être très motivé(e) pour relever les défis liés au travail avec des équipes multidisciplinaires.

Les candidats auront un profil d'expérimentateur.

Les candidats doivent parler anglais ou français, et avoir de bonnes capacités de communication.

#### **Mots clés**

nanoparticules, polymère, microfluidique

#### **Compétences**

Plusieurs techniques de caractérisation seront utilisées, telles que la diffusion dynamique de la lumière (DLS), la microscopie à force atomique (AFM), la microscopie confocale, la microscopie électronique à transmission cryogénique (Cryo-TEM) et la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS).

#### **Logiciels**

---

## **Design of functionalized lipid-polymer nanoparticles prepared by a microfluidic method for chemo/photodynamic therapy of ocular cancers**

### **Summary**

The main objective of the internship is to form, through a microfluidic approach, hybrid lipid-polymer nanoparticles (LPHNs) loaded with a photosensitizer and an anticancer drug, intended for the treatment of retinoblastoma by photodynamic therapy (PDT) and chemotherapy combined in a single vector.

### **Full description**

#### **Context**

Retinoblastoma (Rb) is a cancer of the retina that affects 1 in 15 to 20000 births each year. Conventional treatments include enucleation and chemotherapy. For small solid tumors like Rb, photodynamic therapy (PDT) may be of benefit because it is non-mutilating and generates few side effects. Phototoxicity results from the combination of effects of a photosensitizer (PS), light and oxygen. In such a context, the design of a functionalized colloidal nanocarrier which could solubilize, protect and lead porphyrin (PS) derivatives towards their target cells, facilitate their penetration and release in cell cytoplasm before illumination, would optimize the therapeutic effect. The final aim of the project LPHN-OnAChip is to form and functionalize in a single microfluidic chip hybrid nanoparticles (lipid-polymer nanoparticles referred as LPHN) co-encapsulating an anti-cancer drug and a photosensitizer associated to ligands. The project is based on complimentary expertises of two laboratories in innovative drug delivery systems, physico-chemical and biological evaluation of targeting of porphyrins for PDT (IGPS) and in the self-assembling systems, in situ characterization and microfluidics (LIONS).

#### **Mission**

The first part of the project and the aim of this internship is dedicated to the synthesis of non-functionalized LPHNs by microfluidics. The student will study the synthesis of poly(lactic acid) NPs containing anti-cancer agent by nanoprecipitation in a single flow focusing device geometry. He/she will optimize conditions for size monodispersity and reproducibility by varying the flow rates, the ratio between the different components, the nature of the organic solvent used for nanoprecipitation.

Depending on the progress of the work, the candidate will investigate the formation of LPHNs by coating the previously obtained poly(lactic acid) NPs with liposomes carrying PS. In this case a two stages microfluidic device will be developed.

#### **Profile**

We are looking for applicants having a background such as Engineering/Biology/Chemistry, skills in microfluidics will be an asset but it is not mandatory. The applicant must be highly motivated by tackling challenges of working with multidisciplinary teams.

Applicants will have an experimentalist profile.

Applicants shall speak English or French, and have good communication skills.

### **Keywords**

nanoparticles, polymers, microfluidics

### **Skills**

Several characterization technics will be used such as Dynamic Light Scattering (DLS), Atomic Force Microscopy (AFM), confocal microscopy, Cryo-Transmission Electron Microscopy (Cryo-TEM), and Small Angle X-ray Scattering

---

(SAXS).

## **Softwares**