

Spécialité : SCIENCES DU VIVANT / Biophysique

[Laboratoire : /NIMBE/LIONS](#)

Conception de nanoparticules lipidiques-polymères fonctionnalisées préparées par une méthode microfluidique pour la thérapie chimio/photodynamique des cancers oculaires

Responsable de stage : MALLOGGI Florent

florent.malloggi@cea.fr

Tel : +33 1 69 08 63 28

Stage pouvant se prolonger en thèse : Oui

Durée du stage : 6 mois

Résumé:

L'objectif de ce stage est dédié à la synthèse de nanoparticules lipides-polymères fonctionnalisées en utilisant une approche microfluidique.

Sujet :

Contexte :

Le rétinoblastome (Rb) est un cancer de la rétine qui touche 1 personne sur 15 à 20000 naissances 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 n'est pas 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 conduire les dérivés de 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 lipidiques-polymères dites LPHN) co-encapsulant un médicament anticancéreux et un photosensibilisateur associé à des ligands. La raison d'être de la co-encapsulation du médicament anticancéreux est de surmonter la faible efficacité de la PDT dans les zones hypoxiques de la tumeur. Le projet est basé sur l'expertise complémentaire de deux laboratoires dans les systèmes innovants d'administration de médicaments, l'évaluation physico-chimique et biologique du ciblage des porphyrines pour la PDT (IGPS) et dans les systèmes auto-assemblés, la caractérisation in situ et la microfluidique (LIONS).

Mission :

L'objectif de ce stage est dédié à la synthèse de LPHNs fonctionnalisés par microfluidique. Dans un premier temps, l'étudiant(e) se familiarisera avec la formation de nanoparticules de polymère (NPs de poly(acide lactique)) et de vésicules par microfluidique en reproduisant les protocoles établis par les précédents travaux du laboratoire. Ensuite, il/elle étudiera la faisabilité de former des vésicules incorporant une porphyrine (porphyrine-acide glutarique) pour une fonctionnalisation ultérieure. En jouant sur les paramètres hydrodynamiques et sur la concentration initiale, la charge en porphyrine sera étudiée. Si nécessaire, différents phospholipides seront testés. Les vésicules obtenues seront caractérisées par plusieurs techniques disponibles dans le consortium.

Dans un second temps, le candidat étudiera la formation de LPHNs en recouvrant les NPs de poly(acide lactique) obtenues précédemment avec des liposomes porteurs de PS.

Plusieurs techniques de caractérisation seront utilisées telles que la diffusion dynamique de la lumière (DLS), la microscopie à force atomique (AFM), la microscopie à épifluorescence, la microscopie confocale, la microscopie électronique à cryotransmission (Cryo-TEM).

Profil :

Nous recherchons des candidats ayant une formation d'ingénieur, de physico-chimiste ou de chimiste. Des compétences en microfluidique sont un atout mais ne sont pas obligatoires. Le/la candidat(e) doit être très motivé(e) pour relever les défis du travail en équipe multidisciplinaire.

Les candidat(e)s auront un profil d'expérimentateur.

Les candidat(e)s doivent parler anglais ou français, et avoir de bonnes capacités de communication.

Durée : 6 mois

Date de début : A pourvoir au premier trimestre 2023

Localisation : LIONS au CEA/Saclay, Gif sur Yvette France

Contacts CV, lettre de motivation et lettre de recommandation doivent être envoyés à tous les contacts :

Dr Florent Malloggi : florent.malloggi@cea.fr

Dr Patrick Guenoun : patrick.guenoun@cea.fr

Prof. Véronique Rosilio : veronique.rosilio@universite-paris-saclay.fr

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

Abstract:

The aim of this internship is dedicated to the synthesis of functionalized lipid-polymer nanoparticles by microfluidics.

Subject :

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 rationale for co-encapsulating the anticancer drug is to overcome the lower efficacy of PDT in hypoxic areas of the tumor. The project is based on complimentary expertise 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 aim of this internship is dedicated to the synthesis of functionalized LPHNs by microfluidics. First, the student will become familiar with the formation of polymer nanoparticles (poly(lactic acid) NPs) and vesicles by microfluidics by reproducing the protocols established by previous works in the laboratory. Then, he or she will study the feasibility of forming vesicles incorporating a porphyrin (porphyrin-glutaric acid) for further functionalization. By playing on

hydrodynamic parameters and on the initial concentration, porphyrin loading will be studied. If necessary different phospholipids will be tested. The obtained vesicles will be characterized by several technics available in the consortium. In a second step, the candidate will investigate the formation of LPHNs by coating the previously obtained poly(lactic acid) NPs with liposomes carrying PS.

Several characterization technics will be used such as Dynamic Light Scattering (DLS), Atomic Force Microscopy (AFM), epifluorescence microscopy, confocal microscopy, Cryo-Transmission Electron Microscopy (Cryo-TEM).

Profile:

We are looking for applicants having a background such as Engineering/Physico-chemistry/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.

Duration: 6 months

Starting date: To be filled first trimester 2023

Localization: LIONS at CEA/Saclay, Gif sur Yvette France

Contacts CV, motivation letter and recommendation letter should be sent to all contacts:

Dr. Florent Malloggi : florent.malloggi@cea.fr

Dr Patrick Guenoun : patrick.guenoun@cea.fr

Prof. Véronique Rosilio : veronique.rosilio@universite-paris-saclay.fr
