

Spécialité : CHIMIE / Chimie-physique

[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 : Florent MALLOGGI

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 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 :

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 PDT (IGPS) et dans les systèmes d'auto-assemblage, de caractérisation in situ et de microfluidique (LIONS).

Mission :

L'objectif de ce stage est dédié à la synthèse de LPHNs non fonctionnalisés par microfluidique. L'étudiant(e) synthétisera des NPs de poly(acide lactique) par nanoprécipitation en utilisant un dispositif à écoulement convergent disponible au laboratoire. Il/elle optimisera les conditions de monodispersité de taille et de reproductibilité en variant les débits, le rapport entre les différents composants, la nature du solvant organique utilisé pour la nanoprécipitation. Les NPs obtenues seront caractérisées par plusieurs techniques disponibles dans le consortium.

Dans un deuxième temps, le candidat étudiera la formation de LPHNs en enrobant les NPs de poly(acide lactique)

obtenues précédemment avec des liposomes porteurs de PS. Dans ce cas, un dispositif microfluidique à deux étapes pourra être développé si nécessaire.

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 par cryotransmission (Cryo-TEM) et la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS).

Le ou la candidat(e) sera formé(e) et aura accès à une salle blanche pour les étapes de microfabrication.

Profil :

Nous recherchons des candidats ayant une formation en ingénierie, biologie ou chimie. Des compétences en microfluidique sont un atout mais ne sont pas obligatoires. Le candidat doit être très motivé pour relever les défis du travail en équipe multidisciplinaire.

Les candidats auront un profil d'expérimentateur. Ils doivent parler anglais ou français et avoir de bonnes capacités de communication.

Durée: 6 mois

Début du stage: 1er trimestre 2022

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

Contacts

Un CV, une lettre de motivation et si possible une lettre de recommandation devront être envoyés à:

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

Dr. Patrick Guenoun : patrick.guenoun@cea.fr

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

Abstract:

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.

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.¹ 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 aim of this internship is dedicated to the synthesis of non-functionalized LPHNs by microfluidics. The student will synthesize poly(lactic acid) NPs by nano-precipitation by using in a single flow focusing device geometry available at the laboratory. 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. The obtained NPs 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. In this case, a two stages microfluidic device might be developed if necessary.

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).

The candidate will be trained and have access to a clean room for the microfabrication steps.

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

Duration: 6 months

Starting date: To be filled first trimester 2022

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

Contacts CV, motivation letter and recommendation letter should be sent to both contacts.

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

Dr. Patrick Guenoun : patrick.guenoun@cea.fr
