

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Hybrid polysaccharides particles incorporating magnetic, plasmonic, and fluorescent nanoparticles for an optimized synergistic magneto-opto-stimulated thrombolysis treatment

- Unité de recherche : LVTS – Inserm U1148
- Discipline : Chimie/Biophysique
- Direction de thèse : Yoann Lalatonne
- Contact : lalatonne@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : Nanomédecine
- Mots clés : Nanoparticules, Polysaccharides, Thrombose, Photothermie, Magnétisme

Les pathologies thrombotiques aiguës demeurent un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, contribuant à un nombre important de décès et de handicaps. Le traitement standard de référence des maladies thrombotiques est l'injection intraveineuse d'un agent thrombolytique, activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA). Cette molécule est une sérine protéase qui active la conversion du plasminogène en plasmine, induisant ainsi la dégradation des polymères de fibrine et donc du thrombus. Cependant, cette thérapie chimique présente de nombreuses limitations avec des effets secondaires graves tels que des saignements et des effets neurotoxiques¹, seuls 30 % des patients atteints d'AVC traités voient une restauration partielle ou totale du flux sanguin dans leur vaisseau obstrué et enfin doit être administré dans les 4,5 heures suivant le début de l'AVC et dans les 3 heures suivant le début d'une crise cardiaque.^{2,3}

L'objectif de cette thèse est de concevoir un nouveau traitement des maladies thrombotiques, à la fois efficace et sûr, mais sans aucun agent thrombolytique. Pour atteindre cet objectif, le projet réunira l'expertise de deux domaines couverts par l'équipe 4 du LVTS : les particules organiques submicroniques et les matériaux inorganiques à l'échelle nanométrique. Ce traitement s'appuiera principalement sur la combinaison de 3 approches physiques pour : la photothermie, les forces magnétiques et la luminescence pour la mesure de température et le suivi du caillot sanguin en temps réel.

La photothermie : Les nanoparticules (NPs) d'or et de magnétite peuvent être activées par la lumière, notamment dans le proche infrarouge (NIR), en convertissant l'énergie lumineuse en chaleur. Cette propriété fait de la photothermie associée aux NPs une approche particulièrement prometteuse pour ses propriétés thrombolytiques, où la chaleur contribue à la déstabilisation du caillot sanguin, favorisant ainsi sa dissolution.⁴

Les forces magnétiques : Nous envisageons d'utiliser les propriétés magnétiques des NPs pour cibler le caillot sanguin à l'aide d'un champ magnétique et déclencher sa dissolution par des forces de cisaillement induites magnétiquement. Des structures de l'ordre de 1 à 5 μm sont généralement privilégiées pour induire des forces mécaniques par champ magnétique rotatif^{5,6} ou même être guidées in-vivo par résonance magnétique.⁷

La mesure de température en temps réel : Les premiers résultats du traitement thermique du caillot indiquent que son efficacité de lyse est optimale dans une plage de température bien définie (55 ± 5 °C). Le suivi en temps réel de la température durant l'hyperthermie permettra d'optimiser la photolyse du caillot tout en limitant les dommages aux tissus sains. Pour y parvenir, nous intégrerons à notre formulation des nanocristaux de lanthanides dont la luminescence varie en fonction de la température.⁸

Pour parvenir à associer ces différentes fonctionnalités, nous utiliserons un microsysteme hybride basé sur des particules polysaccharidiques chargées de nanocristaux que nous avons récemment développé et breveté (brevet PCT/EP 2024/084365). Cette première génération de microsysteme hybride est chargée de nanocristaux de magnétite activable magnétiquement et optiquement. Ce procédé nous permet de produire des billes de 1,5 µm de taille hydrodynamique, générant un macro-moment magnétique suffisant pour leur ciblage magnétique. Par ailleurs, la phase magnétite est préservée après traitement pour l'encapsulation, rendant ainsi les billes thermiquement activables dans le proche infrarouge (cf. illustration ci-dessous).

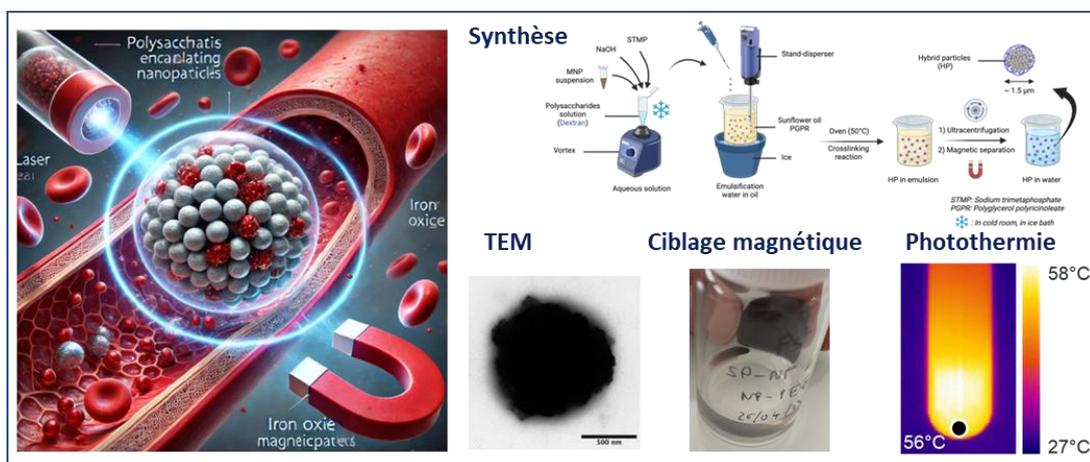


Illustration des résultats préliminaires sur la synthèse et les propriétés de billes hybrides polysaccharides/NPs de FeOx

Cette thèse se focalisera sur l'encapsulation de trois types de NPs : des NPs de magnétite, utilisées pour leur capacité de chauffage, mais surtout pour leurs propriétés magnétiques facilitant le ciblage et les effets de mécanolyses ; des NPs d'or, intégrées afin d'accroître la sensibilité thermique des billes, permettant ainsi de traiter les vaisseaux de petite taille ; des NPs de lanthanide pour une mesure in-situ et en temps réel de la température.

Le ou la candidat(e) sera initié(e) à la synthèse de nanoparticules inorganiques et formé(e) aux techniques chimiques pour travailler sous atmosphère inerte, ainsi qu'aux mesures de magnétométrie et de fluorescence. Il/elle réalisera également les expériences d'activation physique de photothermie et mécanolyse.

La thèse se déroulera au sein de l'équipe 4 de nanomédecine du laboratoire LVTS (Inserm U1148). Il/elle sera principalement basé(e) à l'UFR SMBH de l'Université Sorbonne Paris Nord (USPN), avec quelques expériences menées sur le site de Bichat pour l'expérimentation animale. Il/elle travaillera sous la supervision du Dr Yoann Lalatonne, expert en nanoparticules inorganiques et en suivi physique, et bénéficiera de l'expertise du Dr Cédric Chauvierre, directeur de l'équipe 4, expert en particules polymères et leurs applications biologiques.

Contact : Dr. Yoann Lalatonne (lalatonne@univ-paris13.fr) Co-directeur de l'équipe 4 de nanomédecine du LVTS
<https://lvts.fr/teams/team-4/>

Références :

- (1) Bambauer, K. Z. et al. *Arch. Neurol.* **2006**, 63 (5), 661.
- (2) Knecht, T. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, 18 (12), 2756.
- (3) Lu, L. et al. *Cell Biochem. Biophys.* **2015**, 72 (3), 865–867.
- (4) Singh, N. et al. *Nano Res.* **2016**, 9 (8), 2327–2337.
- (5) Hu, J. et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10 (39), 32988–32997.
- (6) Tasci, T. O. et al. *Small* **2017**, 13 (36), 1700954.
- (7) Pouponneau, P. et al. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **2014**, 37 (3), 784–790.
- (8) Zou, Q. et al. *ACS Nano* **2022**, 16 (8), 12107–12117.