

# École Doctorale Carnot-Pasteur

## Proposition de sujet de thèse

### **Sujet :**

Nanoparticules d'oxydes métalliques pour l'imagerie médicale et la thérapie : ciblage de pathologies grâce à des molécules biologiques

### **Laboratoire :**

Laboratoire ICB UMR 6303 CNRS – UBFC  
Département Nanosciences

### **Direction de thèse :**

Directeur : Prof. Nadine MILLOT  
Co-directeur : Dr. Julien BOUDON

### **Informations de contact :**

[nadine.millot@u-bourgogne.fr](mailto:nadine.millot@u-bourgogne.fr), 03 80 39 59 37  
[julien.boudon@u-bourgogne.fr](mailto:julien.boudon@u-bourgogne.fr), 03 80 39 59 42  
Site web équipe BH2N : <https://goo.gl/mv6Nac>

### **Contexte scientifique :**

Cette thèse sera réalisée dans le département Nanosciences du [laboratoire ICB](#) de l'[université de Bourgogne](#) (Dijon, France). Le candidat retenu fera partie d'une équipe interdisciplinaire et travaillera sur des sujets allant de l'élaboration de nanoparticules jusqu'à des tests de toxicité et de biocompatibilité, de l'état de l'art jusqu'à des tests spécifiques utilisant des plateformes *in vitro* et *in vivo*, en collaboration avec des équipes de l'INSERM et du centre régional de lutte contre le cancer ([Centre Georges-François Leclerc CGFL](#)).

L'objectif de cette thèse est l'amélioration du diagnostic de différentes pathologies (cancer et pathologies cardiaques induites par des traitements anticancéreux) et leur traitement par de nouvelles nanotechnologies.

Depuis plusieurs années, l'équipe d'accueil synthétise des nanoparticules d'oxydes métalliques. Son savoir-faire a conduit au développement de nanohybrides comme nanovecteurs biologiques et agents de contraste. D'autre part, l'équipe et le laboratoire sont très bien équipés en techniques de caractérisation et ont aussi accès à une plateforme d'imagerie médicale grâce au CGFL.

### **Description du projet scientifique :**

L'idée est de développer une approche de fonctionnalisation commune pour trois types différents de nanoparticules en contrôlant la quantité de molécules actives à la surface des nanoparticules. Il s'agira également de contrôler le greffage et la stabilisation apportée par les couches de fonctionnalisation intermédiaires à la surface des cœurs inorganiques (linkers ou polymères).

Depuis plusieurs années, l'équipe d'accueil a développé la synthèse et la modification de surface de nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (SPIONs) mais la complexité du greffage de molécules biologiques (protéines, anticorps, etc.) requiert une optimisation de la fonctionnalisation de surface. La collaboration avec le CGFL a mené à considérer le greffage d'une protéine permettant de cibler les cellules en apoptose des pathologies cardiaques induites par un traitement anticancéreux. Dans ce projet, la qualité de l'imagerie dépendra beaucoup du rapport entre le nombre de molécules (pour le ciblage) et celui des cœurs magnétiques (pour l'imagerie par résonance magnétiques IRM).

D'autre part, l'équipe d'accueil développe une nouvelle famille de nanoparticules pour des applications tomographiques : les nanoparticules d'oxyde de tantale (TaONPs) qui ont un pouvoir contrastant bien plus grand que celui des dérivés à base d'iode utilisés actuellement.

La même approche de fonctionnalisation que celle adoptée pour les SPIONs sera utilisée pour greffer une molécule anticancéreuse immunostimulante pour cibler les récepteurs membranaires chimiokines et ainsi détecter par imagerie et traiter la pathologie associée.

Enfin, le greffage de dérivés polyphénols sur des nanotubes de titanate (TiONts) sera aussi traité. Ces molécules d'anti-oxydant ont en effet de nombreuses applications en santé, particulièrement en oncologie et les TiONts ont déjà été utilisés comme nanovecteurs dans le cas du cancer de la prostate. Ce nouveau système pourrait conduire à de nouvelles études prometteuses.

Ces trois types de nanoparticules seront combinés à des radioéléments grâce au greffage d'agents chélatants, de manière à les utiliser en imagerie nucléaire : la tomographie par émission monophotonique (acronyme SPECT en anglais) dans le cas des TaONPs et des TiONts ainsi que la tomographie par émission de positons (PET) dans le cas des SPIONs. Avec ces dernières, la capacité d'imagerie bimodale préclinique peut même être évaluée simultanément avec l'équipement TEP/IRM en développement ([EquipEx IMAPPI](#)).

Enfin, en collaboration avec des collègues biologistes, des études *in vitro* sur des lignées cellulaires (tests de cytotoxicité) et *in vivo* avec des souris seront considérées pour le suivi de la biodistribution de ces nanohybrides par imagerie médicale et aussi pour évaluer leur potentiel imageant et thérapeutique.

### **Compétences requises du candidat :**

Nous recherchons un(e) étudiant(e) ayant obtenu son Master avec un profil de chimiste inorganicien(ne) et avec un intérêt certain pour la chimie organique, une expérience en synthèse de nanoparticules étant préférable. Le (la) candidat(e) doit avoir de bonnes capacités à communiquer pour pouvoir travailler en collaboration sur un sujet entre chimie et biologie. Le sujet de thèse se décompose principalement en deux parties : un aspect inorganique concernant la synthèse de nanoparticules et un aspect organique requis pour la modification de surface des nanoparticules. La caractérisation des nanohybrides sera une partie importante de la thèse. Par conséquent, les techniques de caractérisation suivantes doivent être connues, au moins théoriquement : ATG-SM, IRFT, spectroscopies UV-visible et Raman, XPS, MET, DRX, DLS, Zêtamétrie. Les candidats devront avoir un bon niveau en anglais pour lire la littérature scientifique du sujet, communiquer lors de séminaires et rédiger des publications.

### **Références :**

1. Taxane-grafted metal-oxide nanoparticles as a new theranostic tool against cancer: the promising example of docetaxel-functionalized titanate nanotubes in preclinical development on prostate tumors, A. Loiseau, J. Boudon, C. Mirjolet, G. Créhange, N. Millot, [Adv. Healthcare Mater. 1700245 \(2017\)](#)
2. One-step continuous synthesis of functionalized magnetite nanoflowers, G. Thomas, F. Demoisson, R. Chassagnon, E. Popova, N. Millot, [Nanotechnology 27, 135604-135619 \(2016\)](#)
3. Influence of surface charge and polymer coating on internalization and biodistribution of PEG-modified iron oxide nanoparticles, L. Maurizi, A.L. Papa, L. Dumont, F. Bouyer, D. Vandroux, P. Walker, N. Millot, [J. Biomed. Nanotechnol. 11, 126–136 \(2015\)](#)
4. Titanate nanotubes: towards a novel and safer nanovector for cardiomyocytes, A.-L. Papa, L. Dumont, D. Vandroux, N. Millot, [Nanotoxicology 7 \(6\), 1131 \(2013\)](#)
5. The radiosensitization effect of titanate nanotubes as a new tool in radiation therapy for glioblastoma: a proof-of-concept", C. Mirjolet, A.-L. Papa, G. Créhange, G. Truc, P. Maingon, N. Millot, [Radiother. Oncol. 108, 136 \(2013\)](#)