

Proposition de Thèse Ministérielle 2024

Étude de la structure et de la fonctionnalisation de nanomatériaux mésoporeux sur l'encapsulation et la libération d'une molécule thérapeutique modèle

Co-directeurs de thèse :

Dr Igor Bezverkhy Laboratoire ICB, Equipe ASP, 3^{ème} aile C

Dr Frédéric Bouyer Laboratoire ICB, Equipe ASP, 3^{ème} aile C

Cette demande de thèse entre dans le cadre de l'intégration de Frédéric Bouyer dans l'équipe ASP du département Interfaces, avec un sujet à l'interface entre les compétences de Frédéric Bouyer (synthèse de nanomatériaux poreux à visée médicale) et d'Igor Bezverkhy (étude des phénomènes d'adsorption dans les solides poreux).

A l'heure actuelle, il y a une demande croissante pour développer la nanomédecine afin d'améliorer le diagnostic et/ou pour améliorer l'efficacité des médicaments, notamment dans le traitement des cancers. Dans les traitements conventionnels, les agents anticancéreux sont le plus souvent administrés par voie intraveineuse et sont alors distribués de façon non spécifique, ce qui induit des effets secondaires délétères. Il est donc nécessaire de proposer de nouvelles approches pour élaborer des nanovecteurs qui ne s'agrègent pas en milieu physiologique, qui soient capables de véhiculer de grandes quantités de molécule d'intérêt thérapeutique (MIT) de façon spécifique au niveau de la tumeur sans libération prématurée. Il est également nécessaire de s'assurer que le vecteur après libération de la molécule thérapeutique sera en mesure d'être éliminée : il est donc indispensable que ce vecteur soit biodégradable ou de taille suffisamment réduite pour éviter toute accumulation à long terme dans les organes.

Dans le cadre de la thèse, l'objectif est donc d'étudier les propriétés physicochimiques et structurales de nanomatériaux mésoporeux à base de silice de comprendre l'impact de ces propriétés sur leur capacité à encapsuler et à libérer de façon contrôlée des molécules pharmaceutiques.

Dans un premier temps, la thèse sera consacrée à l'élaboration des nanomatériaux de silice mésoporeuses (MSNs). Une approche nouvelle sera envisagée afin de structurer la porosité des nanomatériaux en faisant appel à de nouveaux tensio-actifs d'origine naturelle ou biocompatibles. D'autre part, des additifs organiques et/ou minéraux seront incorporés lors de l'étape de synthèse et leur impact sur la dégradabilité de la matrice en silice sera étudiée. Une approche modélisatrice sera mise en place pour évaluer les mécanismes mis en jeu lors de l'étape de dégradation des nanomatériaux (dissolution, érosion etc..).

Une seconde partie de la thèse sera consacrée à *l'encapsulation de la MIT*. Cette étape est cruciale dans le développement du nanovecteur dans la mesure où l'objectif est d'obtenir un rapport MIT/vecteur le plus élevé possible. L'influence de divers paramètres tels que (i) les propriétés texturales des nanoparticules (volume poreux, taille des pores,...), (ii) la chimie de surface des pores, (iii) la méthode d'encapsulation (greffage, physisorption, imprégnation...) sur le taux et l'efficacité d'encapsulation sera étudiée. Une étude approfondie sera notamment menée sur des mesures thermodynamiques d'adsorption de la MIT dans des vecteurs possédant différentes chimies de surface mais également sur l'état de la MIT dans les pores du nanomatériau.

La dernière partie de la thèse sera consacrée à l'étude de la cinétique de libération de la MIT. Des essais de libération seront réalisés dans différentes conditions de pH et de température afin d'accéder aux paramètres cinétiques et thermodynamiques de libération de la MIT en utilisant les modèles usuels.