

Proposition de stage de recherche M2

Synthèse de particules de silice mésoporeuses fonctionnalisées en vue du traitement des MICI et étude de leur dégradabilité en milieu biologique

Un stage de M2 est proposé dans l'équipe Adsorption sur solides Poreux (ASP) du département Interfaces au sein du laboratoire ICB à Dijon. Il s'inscrit dans le cadre d'un projet ANR, ASPIRIN, obtenu en 2024 en collaboration avec des pharmaciens et biologistes de l'UMR Right 1098 et des chimistes organiciens du Laboratoire UTINAM de Besançon. Ce projet a pour objectif de développer des particules à base de silice qui serviront de « leurres » pour traiter des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI).

Dans le cadre du stage de master, des particules en silice seront synthétisées par voie-gel en y associant des tensio-actifs structurants qui serviront à générer de la porosité organisée dans la silice. Les conditions de synthèse (température, concentration en réactif,...) seront ajustées de sorte à ce que la taille des particules soit comprise entre 300 nm et 2 microns. Diverses formulations à base de tensio-actifs seront testées afin d'ajuster la taille des pores de sorte à encapsuler des (macro)molécules susceptibles d'intervenir dans le processus de résolution de l'inflammation. Une sonde fluorescente sera également incorporée dans le réseau de silice pour étudier le devenir des particules dans un tissu inflammé.

La cinétique de dégradation des particules de silice sera évaluée en milieu intestinal. En fonction des résultats, une étude préliminaire de l'effet d'additifs minéraux sur la dégradabilité des particules sera réalisée.

Ce stage, qui démarrera en janvier/février 2025, sera financé sur une période de 6 mois. Il pourra se poursuivre par une thèse (bourse de thèse acquise).

Profil du (de la) candidat(e)

Nous recherchons un(e) excellent(e) candidat(e) (universitaire ou d'école d'ingénieur) avec une formation en chimie. De solides connaissances en chimie de synthèse et physicochimie des systèmes dispersés sont attendues. Un goût prononcé pour les sciences biologiques seraient également appréciés.

La caractérisation des particules représentera une part importante du stage M2. Une connaissance de la majorité des techniques suivantes au moins sur le plan théorique serait un plus : Analyse ThermoGravimétrique (ATG), Spectroscopies IRTF, UV-Visible, Microscopie Electronique en Transmission (MET) et à balayage (MEB), Diffraction des Rayons X (DRX), Diffusion Dynamique de la Lumière (DDL), Zétamétrie.

Encadrement et contact

Le (la) candidat(e) sera encadré(e) par le Dr Frédéric Bouyer (ORCID NUMBER : 0000-0001-6006-9024)

✉: frederic.bouyer@u-bourgogne.fr

Comment postuler ?

Merci d'envoyer un CV + une lettre de motivation + un relevé de notes des deux dernières années à l'université ou en école d'ingénieur + les adresses e-mail de deux enseignants référents

RESUME DU PROJET ANR ASPIRIN :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont de plus en plus décrites comme associées à une défaillance du processus de résolution de l'inflammation. Ce processus naturel permet l'arrêt de la réponse inflammatoire et la réparation des tissus pour un retour homéostatique. Une des étapes clef de la résolution est l'élimination des débris cellulaires et des cellules inflammatoires mourantes par les macrophages. Dans le cadre des MICI, le défaut de résolution semble être liée à un manque de recrutement et d'entrée en apoptose des neutrophiles lésionnels. Ceci bloque le processus de résolution de l'inflammation devenant chronique puis pathologique. Sur la base des travaux menés au sein de l'UMR 1098, il a été montré dans un modèle de MICI que la supplémentation locale en facteurs résolutifs permettait de restaurer le processus de résolution. Le projet ASPIRIN consiste à réenclencher la résolution au niveau des lésions intestinales par l'administration orale de substituts afin de régénérer le tissu. Une cellule apoptotique se caractérise par la présence de phosphatidylsérine (PS) dans la couche externe de la membrane cellulaire, agissant comme un signal "mangez-moi". Des particules de silice (SiP) de 0,3 à 2 μm seront produites pour exposer à leur surface la sérine, soit en greffant ses résidus par chimie click, soit par adsorption d'une bicouche phospholipidique contenant de la PS à la surface. En outre, si nous démontrons que la PS est un meilleur substitut que la sérine, la PS sera encapsulée dans les SiP.

Différents paramètres seront évalués pour s'assurer que ces substituts sont reconnus par les macrophages, leur confèrent des propriétés pro-résolutives et déclenchent la résolution et la cicatrisation des lésions inflammatoires à l'aide de modèles inflammatoires *in vitro* et *in vivo*. Ces stratégies permettront de mieux comprendre les rôles de la sérine et de la PS dans l'efferocytose et de proposer une approche innovante pour traiter les MICI.



Master M2 Research internship proposal

Synthesis and functionalization of mesoporous silica particles for IBD treatment and study of their degradation in biological media

A M2 internship position is available in the Adsorption on Porous Solids (ASP) team in the Interfaces department of the Laboratory ICB in Dijon. The internship is related to an ANR research project, ASPIRIN, obtained in 2024 in collaboration with pharmacists and biologists of the UMR Right 1098 and organic chemists of the UTINAM laboratory in Besançon. The project aims to develop silica-based particles that will be used as substitutes to treat inflammatory bowel disease (IBD).

During the M2 internship, silica particles will be synthesized by sol-gel route using surfactant as template to generate ordered porosity in the particles. The synthesis conditions (temperature, reactant concentrations,...) will be optimized to control the particle size between 300 nm to 2 microns. A fluorescent dye will be inserted in the silica network to study the fate of nanoparticles in inflamed tissues. Several surfactant-based formulations will be tested to adjust the pore size in order to encapsulate (macro)molecules that could be involved in the resolution of inflammation.

Degradation kinetics of silica particles will be evaluated in intestinal media. According to these results, the influence of mineral additives on the degradability of silica particles will be evaluated in a preliminary study.

The M2 internship will start in January or February 2025 and will be funded over 6 months. It may be followed by a thesis (a PhD grant is available).

Profile of the candidate

We are looking for an excellent candidate (from university or engineering school) with a background in chemistry. Strong skills in chemical synthesis, physical chemistry of dispersed systems are expected. Basic knowledge in biological sciences will be appreciated.

The characterization of the particles will represent a large part of the M2 internship. Theoretical knowledge of the main following characterization instruments will be also appreciated: Thermogravimetric analysis (TGA), FTIR and UV-Visible spectroscopies, Transmission Electron Microscopy (TEM), X-Ray Diffraction (XRD), Dynamic Light Scattering (DLS), Zetametry.

Supervisor and contact

The candidate will be supervised by Dr Frederic Bouyer (ORCID NUMBER : 0000-0001-6006-9024)

✉: frederic.bouyer@u-bourgogne.fr

Application

Please send a CV + a letter of motivation + transcript (marks) of the last 2 years in university or in engineering school + the mail address of 2 reference teachers



Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne
9 Avenue Alain Savary, 21078 Dijon, FRANCE

SUMMARY OF THE ANR PROJECT: ASPIRIN

In the context of chronic inflammatory bowel disease (IBD), unachieved resolution has been proposed as an immunologic cause.

While resolution terminates inflammatory response, leading to hemostasis and tissue healing, unachieved resolution nests chronic inflammation that then turns out pathological. One critical step in the resolution process is the removal of apoptotic cells (AC) by macrophages, generating anti-inflammatory and reparative mediators. In IBD pathogenesis, neutrophils apoptosis and their attraction to the lesion is described deficient, limiting the initiation of the resolution. Pro-resolutive strategies are emerging and modify our view considering inflammatory disease treatment, shifting from inhibiting and depleting approaches to targeting reactivation of physiological patterns such as the resolution process promoting tissue regeneration. Based on UMR 1098 research, such approaches, and notably local supplementation in pro-resolutive factors, have shown success in experimental IBD to restore resolution. The ASPIRIN project lies in mimicking AC supplementation to trigger resolution through the oral administration of “apoptotic” surrogates. AC is characterized by the exposure of phosphatidylserine (PS) at the external cell membrane layer acting as an “eat-me” signal. Silica particles (SiP) ranging from 0,3 to 2 μ m will be produced to expose serine on their surface either by grafting its residues through click chemistry, or by surface adsorption of a phospholipidic bilayer containing PS. If we demonstrate that PS is a better substitute than serine, PS will be encapsulated in SiP. Various parameters will be assessed to ensure that these surrogates are recognized by macrophages and trigger tissue regeneration, which will be validated through in vitro and in vivo inflammatory models. ASPIRIN project will allow a better comprehension of the roles of serine and PS in the efferocytic process and will propose an innovative proof of concept to treat IBD.