

**Laboratoire d'accueil / Host Institution**Intitulés / *Name* : Laboratoire des BiomoléculesAdresse / *Address* : 4 place Jussieu 75005 ParisDirecteur / *Director (legal representative)* : Sandrine SaganTél / *Tel* : 0144276199

E-mail : sandrine.sagan@sorbonne-universite.fr

**Equipe d'accueil / Hosting Team :**Adresse / *Address* : 24 rue Lhomond 75005 ParisResponsable équipe / *Team leader* : Jean-Maurice MalletSite Web / *Web site* : [http://www.chimie.ens.fr/?q=lbm/equipe-1/Metals\\_in\\_biology/home](http://www.chimie.ens.fr/?q=lbm/equipe-1/Metals_in_biology/home)Responsable du stage (encadrant) / *Direct Supervisor* : Nicolas Delsuc-Carole AiméFonction / *Position* : CR CNRSTél / *Tel* : 01 44 32 24 24

E-mail : nicolas.delsuc@sorbonne-universite.fr

Période de stage / *Internship period* \* : 02/2019-07/2019Gratification / *Salary* : (<https://www.service-public.fr/simulateur/calcul/gratification-stagiaire>)**Sujet / Title****Fonctionnalisation de nanoparticules de silice pour des applications biomédicales****Projet scientifique / Scientific Project):**1. Projet / *Project*

Les nanoparticules de silice sont des nanoobjets qui ont été largement étudiés car leur synthèse est relativement simple et permet un bon contrôle de leur taille. De plus, il est possible de modifier les fonctions présentes à leur surface pour greffer des biomolécules tout en préservant leurs propriétés de reconnaissance moléculaire<sup>1</sup> pour par exemple favoriser leur internalisation cellulaire. Il a par ailleurs été montré que de telles nanoparticules ont tendance à s'accumuler dans les cellules cancéreuses et à y être retenues ce qui en fait des candidats intéressants pour le ciblage de cellules cancéreuses.<sup>2</sup> Enfin, en jouant sur des paramètres tels que leur taille, leur charge..., il est également possible de limiter leur toxicité.<sup>3</sup> Ceci en fait des objets de choix pour la vectorisation et la délivrance de principes actifs.<sup>4</sup> Un des intérêts majeurs de la fonctionnalisation des nanoparticules par une molécule d'intérêt est qu'elles permettent d'augmenter localement leur concentration et ainsi amplifier la réponse souhaitée. Dans ce projet, nous souhaitons tirer profit de ces propriétés pour d'une part développer de nouveaux agents pour le traitement des cancers par hyperthermie et d'autre part développer des agents antioxydants pour lutter contre le stress oxydant.

## a) Agents pour le traitement par hyperthermie

Le relargage contrôlé de chaleur au sein d'une tumeur spécifiquement est l'objet d'une attention particulière pour le traitement de cancers.<sup>5</sup> En effet, une augmentation de la température jusqu'à 40-45°C, conduit les cellules cancéreuses à l'apoptose et donc à leur mort.<sup>6</sup> A ce jour, trois grandes familles de nanoparticules ont été étudiées pour leur capacité à augmenter localement la température : les nanoparticules d'or, les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétique (SPIONs) et les nanotubes de carbone.<sup>7</sup> Ces nanoparticules dissipent leur énergie sous forme de chaleur après l'application soit d'un rayonnement lumineux dans le visible ou le proche infrarouge soit d'un champ magnétique alternatif. Ces nanoparticules ont l'inconvénient soit de requérir de hautes concentrations locales soit un rayonnement

\* 5 mois à partir du 21 janv 2019 / 5 months not earlier than January, 21th 2019.

très énergétique qui ne pénètre pas en profondeur. A travers ce projet, nous souhaitons décorer des particules de silice avec des complexes de rhénium carbonyles que nous développons par ailleurs car ils présentent d'intenses bandes d'absorption dans l'infrarouge autour de  $2000\text{ cm}^{-1}$  où aucun constituant cellulaire absorbe. De plus, l'unique voie de désexcitation des complexes après excitation de ces niveaux vibrationnels est le dégagement de chaleur. Ainsi sous l'effet de rayonnement IR (qui pénètre en profondeur dans les tissus), il sera possible de sélectivement exciter ces complexes de rhénium qui dégageront alors localement de la chaleur.<sup>8</sup> Au cours de ce stage différentes voies de synthèse des nanoparticules fonctionnalisées seront envisagées pour moduler la densité et le taux de fonctionnalisation des complexes. Les nanoparticules seront ensuite caractérisées et l'élévation de la température sous irradiation IR sera mesurée. Les agents prometteurs seront ensuite testés sur des lignées cellulaires.

#### b) Agents antioxydants

Les superoxyde dismutases sont des métalloenzymes capables de dismuter le superoxyde, un dérivé réactif de l'oxygène produit naturellement lors de la respiration cellulaire. Elles permettent de contrôler précisément sa concentration cellulaire afin qu'il ne soit pas délétère. En situation de stress oxydant, ces enzymes sont dépassées ce qui conduit à des dommages irréversibles (oxydation de l'ADN, peroxydation lipidique...). Une stratégie pour lutter contre le stress oxydant, impliqué dans de nombreuses pathologies, consiste alors à administrer des mimes synthétiques de ces enzymes afin de restaurer des taux normaux de superoxyde. Au sein du laboratoire, nous avons développé des complexes de manganèse actifs possédant des ligands peptidiques. Nous avons pu montrer que les complexes actifs présentaient plusieurs ligands peptidiques autour du métal. Cependant, l'affinité des ligands pour le manganèse s'est avérée être assez faible ce qui rend ces complexes peu adaptés pour des études dans des milieux biologiques complexes où de nombreux ligands compétiteurs sont présents. Dans ce projet, nous proposons donc de fonctionnaliser des nanoparticules de silice avec des ligands peptidiques de complexe de Mn afin d'augmenter localement la concentration en ligand et ainsi favoriser la formation et la stabilité des complexes actifs. Après la caractérisation complète de ces nanoparticules fonctionnalisées (taille, taux de fonctionnalisation, capacité à lier le manganèse, capacité à dismuter le superoxyde...), les nanoparticules antioxydantes seront testées sur des modèles cellulaires du stress oxydant afin de caractériser leur effet *in vitro*.

Ce projet sera réalisé en collaboration avec le Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris, le laboratoire P.A.S.T.E.U.R et le laboratoire des biomolécules.

#### 2. Techniques ou méthodes utilisées / *Specific techniques or methods*

L'étudiant(e) sera impliqué(e) dans la synthèse et la caractérisation des nanoparticules de silice et sera amené(e) à utiliser des techniques telles que la diffusion dynamique de la lumière, la microscopie électronique. Il ou elle sera impliqué(e) dans la synthèse des complexes de rhénium et la synthèse sur support solide de peptides. Les nanoparticules fonctionnalisées seront caractérisées par spectroscopie UV-visible, de fluorescence et infrarouge. Enfin, l'étudiant(e) sera impliqué(e) dans l'évaluation biologique des nanoobjets synthétisés et sera donc formé(e) à la culture cellulaire et la mise en place de tests biochimiques.

#### 3. Références / *References*

1. C. Aimé et al. *Nanoscale*, **2012**, 4, 7127.
2. H. Maeda et al. *J. Control. Release*, **2000**, 65, 271.
3. S. Quignard et al. *Biomaterials*, **2012**, 33, 4431
4. A. M. Merbet et al. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Bio. Appl.* 2018, 93, 170.
5. P. Cherukuri et al. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2010**, 62, 339.
6. B. V. Harmon et al. *Int. J. Radiat Biol.* **2009**, 59, 489.
7. D. K. Chatterjee et al. *Ther. Deliv.* **2011**, 2, 1001.
8. S. Hostachy et al. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 351, 172.