

INSTITUT DES SCIENCES ANALYTIQUES

TechSep
5 rue de la Doua
F-69100 Villeurbanne

**Proposition sujet thèse 2022 – Ecole Doctorale Chimie****Study of conversion and fate of gold nanoparticles in biological medium from size measurements**

Much effort is currently dedicated to the development of nanoparticles (NPs) for applications in nanomedicine. In this field, gold NPs appear very promising. However, one of the major obstacles for going into the clinic is the lack of methods allowing their characterization *in vivo*.

Indeed, in the complex environment of a living organism, proteins and other biomolecules present in the biological fluids spontaneously form an adsorption layer on the surface of the nanoparticles, called the protein corona. This protein layer will then govern the internalization, the biodistribution and thereby the toxicity of the nanoparticles. Some proteins of the immune system (opsonins) will even promote their phagocytosis.

Numerous studies have shown that the properties of NPs, including size, shape, composition, surface functionalization, and surface charge, can affect this biomolecular adsorption.

We have recently shown that Taylor dispersion analysis (TDA) coupled with ICP-MS is a simple method, which can easily be applied routinely, and allows the measurement of hydrodynamic radii of nanoparticles containing metals. The ambition of this project is to make it a selective method for gold NPs in order to measure their size in biological fluids, and thereby deduce either the presence or the absence of a protein corona. This original coupling will make possible the measurement of NPs hydrodynamic radii in complex media close to real media, serum in particular, and thus to obtain information not available by reference techniques such as scanning electron microscopy (SEM) or dynamic light scattering (DLS).

On a series of gold particles, very promising for therapeutic approaches by photothermia, the project will aim at:

- measuring the size of these nanoparticles in various media,
- measuring the protein corona in media containing known proteins or in more complex samples such as serum,
- defining the reversible/irreversible character of the protein corona by taking advantage of the versatility of TDA,
- quantifying the adsorbed proteins, by taking advantage of the multi-elemental feature of ICP/MS and the affinity of proteins for metals (eg albumin/Cu, transferrin/Fe, fetuin/U) or via metal tags).

The project will be carried out on the basis of collaborations with:

- ILM (CNRS-INP/Lyon 1 University)
- UTINAM, (CNRS-INSU/University of Franche Comté)

which are specialized in the development of hybrid nanomaterials for biomedical applications.

Supervision : Agnès Hagege (agnes.hagege@univ-lyon1.fr)

INSTITUT DES SCIENCES ANALYTIQUES

TechSep
5 rue de la Doua
F-69100 Villeurbanne

**Etude du devenir de nanoparticules d'or en milieu biologique à partir de mesures de taille**

De nombreuses recherches concernent actuellement le développement de nanoparticules (NPs) pour des applications en nanomédecine. Dans ce domaine, les NPs d'or apparaissent très prometteuses. Cependant, un des freins majeurs à leur passage en clinique est le manque de méthodes permettant leur caractérisation *in vivo*.

En effet, dans l'environnement complexe d'un organisme vivant, les protéines et autres biomolécules présentes dans les fluides biologiques forment spontanément une couche d'adsorption à la surface des nanoparticules, appelée couronne protéique. Cette couche protéique va alors régir l'internalisation, la biodistribution et par là-même la toxicité des nanoparticules. Certaines protéines du système immunitaire en particulier (opsonines) favoriseront ainsi leur destruction par phagocytose.

De nombreuses études ont montré que les propriétés des NP, y compris la taille, la forme, la composition, la fonctionnalisation de surface et la charge de surface, peuvent affecter l'adsorption biomoléculaire.

Nous avons récemment montré que l'analyse par dispersion de Taylor (TDA) couplée à l'ICP-MS est une méthode simple, qui peut facilement être applicable en routine, et permet la mesure des rayons hydrodynamiques de nanoparticules contenant des métaux. L'ambition de ce projet est d'en faire une méthode sélective de ces NPs afin de pouvoir mesurer leur taille dans des fluides biologiques et par là-même d'en déduire la présence ou non d'une couronne protéique. Ce couplage original permettra de mesurer le rayon hydrodynamique de NPs dans des milieux complexes proches des milieux réels, sérum en particulier, et d'obtenir ainsi une information non disponible par les techniques de référence que sont la microscopie électronique à balayage (SEM) ou la diffusion dynamique de la lumière (DLS)

Sur une série de particules d'or, très prometteuses dans les approches thérapeutiques par photothermie, le projet aura pour but :

- de mesurer la taille de ces nanoparticules dans divers milieux,
- de mesurer la couronne protéique dans des milieux contenant des protéines connues ou dans des échantillons plus complexes tels que le sérum,
- de définir le caractère réversible/irréversible de la couronne protéique en mettant à profit la versatilité de la TDA,
- de mesurer le nombre de protéines adsorbées, en mettant à profit le caractère multi-élémentaire de l'ICP/MS et de l'affinité des protéines pour certains métaux (ex albumine/Cu, transferrine/Fe, fétuine/U) ou par l'intermédiaire de tags métalliques.

Le projet sera mené sur la base de collaborations avec :

- l'ILM (CNRS-INP/Université Lyon 1)
- l'UTINAM, (CNRS-INSU/Université de Franche Comté)

dont une des spécialités est le développement de nanomatériaux hybrides pour des applications biomédicales.

Direction de thèse : Agnès Hagege (agnes.hagege@univ-lyon1.fr)