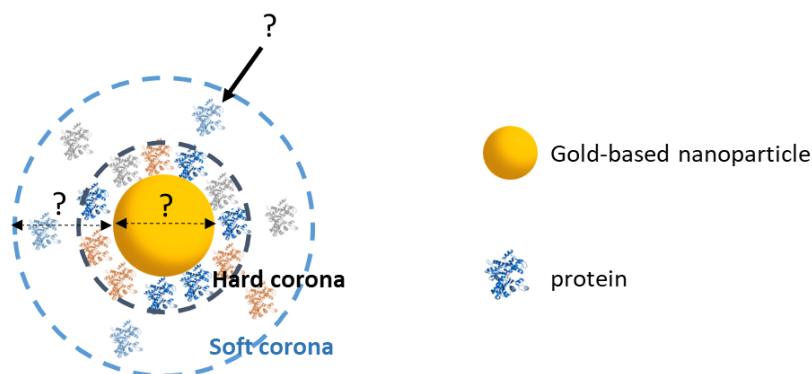


Keywords : Development of new analytical methods – biomolecular interactions

PhD Research proposal 2023

Submitted to an entrance competition of the Graduate School of Chemistry in Lyon

Development of new analytical methods for studying the behavior of gold nanoparticles in biological media



Context :

Gold nanoparticles (NPs) appear very promising for applications in nanomedicine, especially for therapeutic approaches by photothermia. 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.

We have recently shown that Taylor dispersion analysis (TDA) coupled with ICP-MS allows the measurement of hydrodynamic radii of nanoparticles containing metals, in conditions where both scanning electron microscopy (SEM) or dynamic light scattering (DLS) turn out to be ineffective.^{1,2}

Objectives of the PhD:

The goal of the project is to study the behavior of a series of gold NPs in biological media. New analytical methods developed on the basis of the TDA-ICP-MS coupling 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 and defining the reversible/irreversible character of the interactions,
- quantifying the adsorbed proteins, by taking advantage of both the multi-elemental feature of ICP/MS and the affinity of proteins for metals (e.g. albumin/Cu, transferrin/Fe, fetuin/U) or proteins labeling with metallic tags.

This new analytical tool will contribute to an in-depth understanding of the interaction between NPs and proteins, a decisive factor in the biological response of organisms to NPs exposure.

¹Lucie Labied, Paul Rocchi, Tristan Doussineau, Jérôme Randon, Olivier Tillement, François Lux, Agnès Hagege, **Anal. Chem.**, 2021, 93, 1254-1259

²Lucie Labied, Paul Rocchi, Tristan Doussineau, Jérôme Randon, Olivier Tillement, Hervé Cottet, François Lux, Agnès Hagege, **Anal. Chim. Acta**, 2021, 1185, 339081

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

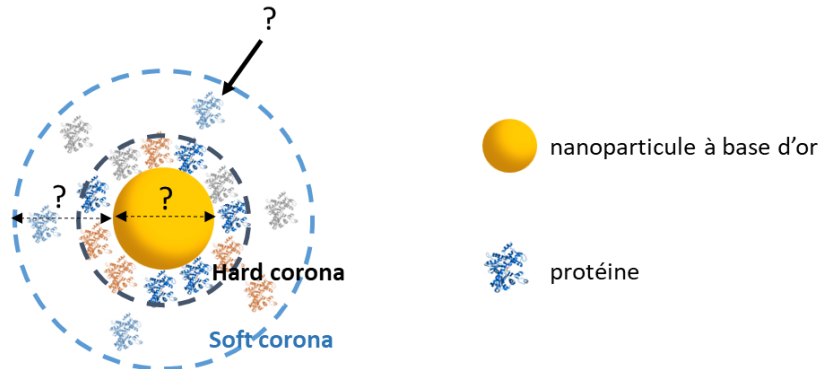
Place of work : Institut des Sciences Analytiques, Villeurbanne

Mots-clés : développement de nouvelles méthodes analytiques – interactions biomoléculaires

Proposition de sujet de thèse 2023

sous réserve d'admission au concours de l'Ecole Doctorale de Chimie de Lyon

Développement de méthodes analytiques pour l'étude du devenir de nanoparticules d'or en milieu biologique



Contexte :

Les nanoparticules (NPs) d'or apparaissent comme très prometteuses pour des applications en nanomédecine, notamment dans les approches thérapeutiques par photothermie. 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 NPs, appelée couronne protéique (corona). Cette couche protéique va alors régir l'internalisation, la biodistribution et par là-même, la toxicité des NPs.

Nous avons récemment montré que l'analyse par dispersion de Taylor (TDA) couplée à l'ICP-MS est une méthode qui permet la mesure des rayons hydrodynamiques de nanoparticules contenant des métaux dans des conditions où les techniques de référence que sont la microscopie électronique à balayage (SEM) ou la diffusion dynamique de la lumière (DLS) s'avèrent inefficaces.^{1,2}

Objectifs de la thèse : L'ambition de ce projet est d'étudier le devenir en milieu biologique d'une série de NPs d'or. Des méthodes analytiques basées sur le couplage TDA-ICP-MS seront développées dans le 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 et de définir le caractère réversible/irréversible des interactions,
- de mesurer le nombre de protéines adsorbées, en mettant à profit le caractère multi-élémentaire de l'ICP-MS et l'affinité des protéines pour certains métaux (ex albumine/Cu, transferrine/Fe, fétuine/U) ou leur marquage par des tags métalliques.

Ce nouvel outil analytique contribuera à une compréhension fine de l'interaction entre NPs et protéines, facteur décisif de la réponse biologique des organismes à l'exposition aux NPs.

¹Lucie Labied, Paul Rocchi, Tristan Doussineau, Jérôme Randon, Olivier Tillement, François Lux, Agnès Hagege, *Anal. Chem.*, 2021, 93, 1254-1259

²Lucie Labied, Paul Rocchi, Tristan Doussineau, Jérôme Randon, Olivier Tillement, Hervé Cottet, François Lux, Agnès Hagege, *Anal. Chim. Acta*, 2021, 1185, 339081

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

Lieu de travail : Institut des Sciences Analytiques, Villeurbanne