Sujet de stage M2

Titre : CONCEPTION DE VECTEURS SONOSENSIBLES PRODUITS PAR MICROFLUIDIQUE ET VALIDATION SUR DES CERVEAUX-SUR-PUCES

Lieux : Laboratoire d'Imagerie Biomédicale / Laboratoire de Physique de l'École Normale Supérieure
(15 rue de l'école de médecine, 75006 Paris / 24 rue Lhomond, 75005 paris)

Contacts : Nicolas TAULIER (nicolas.taulier@sorbonne-universite.fr)
et Wladimir URBACH (urbach@lps.ens.fr)

Contexte :

Nous sommes engagé depuis plus d'une dizaine d'années dans le développement de vecteurs sonosensibles [1-4]. Ces vecteurs permettent d'encapsuler des principes actifs et de les libérer uniquement sous un champs acoustique. Le principe consistera à injecter ces vecteurs chez le patient par voie intra-veineuse, ceux-ci circuleront alors dans tout le réseau vasculaire. L'intérêt de l'encapsulation du principe actif est d'une part, de le protéger de la dégradation et d'autre part, de réduire ses effets secondaires en limitant sa diffusion dans les tissus sains. La libération du principe actif est alors contrôlée par un champs acoustique focalisé, ce qui permet une libération du principe actif localisée au niveau du tissu à traiter.

Nous avons pour objectif d'utiliser ces vecteurs sonosensibles dans les maladies du cerveau (*e.g.* glioblastome, schlérose en plaques, Alzheimer ou Parkinson). Nous avons déjà mené un premier projet (BubDrop4Glio) sur le glioblastome [1] (financé par le plan cancer et qui finit cette année) et un nouveau projet (SonoCockail) sur la schlérose en plaque commence cette année (financé par l'ANR).

Ce projet est une collaboration étroite entre le Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (partie ultrasons) et le Laboratoire de Physique de l'École Normale Supérieure (partie microfluidique). Les deux laboratoires collaborent également avec l'équipe SAFE de l'université d'Avignon (qui leur fournit les tensioactifs utilisés pour stabiliser les vecteurs), et le département de Chime de l'ENS (qui leur fournit les cerveaux-sur-puce).

Objectifs :

Le stagaire devra dans un premier temps se familiariser avec la fabrication par microfluidique des vecteurs sonosensibles actuellement utilisés. Ils sont composé soit d'une goutte d'huile homogène, soit d'une goutte d'huile contenant une ou des gouttes d'eau. Les principes actifs hydrophiles sont alors encapsulés dans les gouttes d'eau tandis que les principes hydrophobes sont solubilisés dans l'huile. Il est également possible de remplacer l'huile par un liquide perfluorocarboné, l'avantage est d'induire une vaporisation de la goutte en une microbulle, dont l'oscillation sous ultrasons permet le passage du principe actif dans le cerveau.

Dans un deuxième temps, le stagiaire aura à étudier la libération de principe actif sous ultrasons, ceci se fera soit *in vitro* en solution, soit dans une puce microfluidique modélisant la vascularisation, la barrière hémato-encéphalique (BHE) et le tissu du cerveau. L'objectif sera d'une part, de mieux comprender le mécanisme de libération sous ultrasons et d'autre part, d'optimiser la libération du principe actif et son passage au travers de la BHE.

Le projet de stage pourra être poursuivi dans le cadre d'une thèse, dont le financement est assuré par le projet ANR Sonococktail, si le stagiaire donne satisfaction.

Publications récentes:

1. Perfluorocarbon nanodroplets as potential nanocarriers for brain delivery. C. Bérard, S. Desgranges, N. Dumas, A. Novell, B. Larrat, M. Hamimed, N. Taulier, M.-A. Estève, F. Correard and C. Contino-Pépin. *Pharmaceutics* **14** (2022) 1498 (doi:10.3390/pharmaceutics14071498)
2. Molecular study of ultrasound-triggered release of fluorescein from liposomes. F. El Hajj, P. F. J. Fuchs, W. Urbach, M. Nassereddine, S. Hamieh, and N. Taulier. *Langmuir* **37** (2021) 3868-3881 (doi:10.1021/acs.langmuir.0c03444)
3. In vitro evaluation of polymeric nanoparticles with a fluorine core for drug delivery triggered by focused ultrasound. L. Somaglino, L. Mousnier, W. Urbach, N. Tsapis, and N. Taulier. *Colloids Surf. B* **200** (2021) 111561 (doi:10.1016/j.colsurfb.2021.111561)
4. Ultrasound-triggered delivery of paclitaxel encapsulated in emulsion at low acoustic pressures. N. Al Rifai, S. Desgranges, D. Le Guillou-Buffello, A. Giron, W. Urbach, M. Nassereddine, J. Charara, C. Contino-Pépin, and N. Taulier. *J. Mat. Chem. B* **8** (2020) 1640-1648 (doi:10.1039/c9tb02493j)