«MOFS À SURFACE MODULABLE POUR L'ENCAPSULATION ET LA LIBÉRATION DE MACROMOLÉCULES» PAR TANIA HIDALGO CRESPO

Discipline : Chimie, Laboratoire : ILV - Institut Lavoisier de Versailles

Résumé :
Parmi le grand nombre de nanovecteurs proposés pour la libération contrôlée de médicaments, les solides hybrides poreux du type MOF (Metal-Organic Frameworks; nanoMOFs) ont été révélés comme des candidats très prometteurs dans le domaine biomédical (vectorisation de médicaments, de cosmétiques, de gazes biologiques, etc). L'objectif de cette thèse porte sur l'administration de ces nanoMOFs par différentes voies, en évaluant non seulement leur biocompatibilité mais aussi leur passage de barrières physiologiques. Ainsi, les travaux de thèse ont été divisés en quatre volets principaux: 1) Dans un premier volet, nous avons réalisé une étude bibliographique sur les nanoMOFs dans le domaine biomédicale, depuis leur préparation et leur formulation jusqu'à leur bioapplications. 2) La deuxième partie concerne la synthèse et la caractérisation physico-chimique du trimésate de fer(III) mésoporeux MIL-100(Fe) nanométrique, ainsi que l'étude de sa biocompatibilité. Ainsi, des lignées cellulaires pulmonaires (A549 et Calu-3) et hépatiques (HepG2 et Hep3B) ont été sélectionnées en tenant compte des voies de contact pulmonaire, ingestion et intraveineuse. Nous avons évalué la cytotoxicité de MIL-100(Fe), en la comparant avec ses analogues à base de Cr et d'Al. Aucun d'entre eux n'induit pas de toxicité cellulaire, même à des doses élevées. Le seul effet toxique du MIL-100(Fe) a été observé dans la lignée cellulaire plus sensible (Hep3B). En autre, ces nanoMOFs semblent de candidats adaptés à la vectorisation des médicaments car ils n'ont pas induit une réponse immunitaire sévère. Enfin, la stabilité

structurale, chimique et colloïdale du MIL-100(Fe) NPs a été étudiée sous différents conditions physiologiques pour son administration intraveineuse ou orale, en démontrant une stabilité et une biodégradabilité appropriées. 3) Le troisième volet s'est centré sur l'évaluation du passage de barrières physiologiques du MIL-100(Fe) NPs en fonction de leur voie d'administration (intraveineuse, orale et cutanée). Afin de contrôler leur devenir in vivo, la surface externe du MIL-100(Fe) a été fonctionnalisée avec différents biopolymères. Par exemple, la fonctionnalisation avec héparine et chitosan a été réalisée en utilisant une approche simple, efficace et biocompatible. Les nanoparticules greffées avec l'héparine présentent de propriétés attractives comme la diminution de leur reconnaissance cellulaire, l'absence d'activation du complément et de la production du ROS. En outre, la présence du chitosan est capable de promouvoir le passage de la barrière intestinale par les nanoparticules fonctionnalisées. Enfin, l'administration cutanée de nanoMOFs a été également proposée à de fins cosmétiques. En effet, des patches composites à base de nanoMOFs contenant l'agent liporeductor caféine et de polymères biocompatibles ont été préparés en utilisant une méthode innovante et simple via un moulage à la presse. Ces patchs permettent la libération contrôlée de la caféine dans la peau, étant capable de traverser la barrière cutanée et d'atteindre le tissu adipeux ciblé. 4) Le dernière section porte sur l'encapsulation et la libération de différents principes actifs, que ça soit au sein de la porosité du MOF ou comme une partie constitutive du réseau. D'abord, un acide ribonucléique (ARN) a été encapsulé avec succès dans la porosité de plusieurs nanoMOFs. De façon remarquable, cette NPs ont été dans le cytoplasme cellulaire, ont conduit à des transfections efficaces. D'autre part, de nouveaux MOFs poreux ont été préparés à base métaux biocompatibles (Mg et Ca) et le ligand biologiquement actif, le gallate. A travers sa dégradation progressive, se produit la libération de l'acide gallique, qui présente effets antioxydants notables. Pour conclure, les recherches effectuées au cours de ces 3 dernières années ont conduit à une meilleure compréhension des interactions des nanoMOFs avec le vivant, ouvrant leur possible utilisation dans des applications biomédicales réelles.

Abstract :

Among a large number of suggested drug-delivery systems, nanometric porous Metal-Organic Frameworks (nanoMOFs) have been revealed as promising nanocarriers in the biomedical field (drug delivery, cosmetics, biologically active gases or imaging). The aim of this thesis focuses of the administration of these nanocarriers by different routes, evaluating both their biocompatibility and their physiological barrier crossing /biodistribution. Thus, this PhD work can be divided into 4 main chapters:

1) In a first section, we reviewed nanoscaled MOFs in the biomedical field from their preparation and formulation to their related bioapplications.

2) The second chapter is based on the synthesis and characterization of the benchmarked iron trimesate MIL-100(Fe) nanoparticles (NPs), together with the evaluation of their biocompatibility. In this sense, lung (A549 and Calu-3) and hepatic (HepG2 and Hep3B) cell lines were selected considering pulmonary, ingestion or intravenous exposure modes, evaluating the cytotoxicity of MIL-100(Fe) NPs vs. its Cr and Al analogues. None of them induced in vitro toxicity, even at high doses. The only toxic effect was observed in more sensitive hepatic line (Hep3B). In addition, these nanoMOFs did not exhibit a severe immune response, being suitable for drug vectorization. Finally, the structural, chemical and colloidal stability of the MIL-100(Fe) NPs was investigated under different physiological media for its intravenous and oral administration, showing a suitable colloidal stability and biodegradability.
3) The third chapter focuses on the evaluation of the physiological barrier crossing of MIL-100(Fe) NPs as a function of the administration route, mainly intravenous, oral and cutaneous modes. Thus, the external surface was accordingly functionalized with different biopolymers in order to control their in vivo fate. For instance, the functionalization with heparin and chitosan was performed by simple, biofriendly and efficient green one-pot approach. The heparin coating endowed the NPs with interesting properties such as reduced cell recognition, lack of complement activation and ROS production. Moreover, the chitosan coating provided the MIL-100(Fe) NPs with an enhanced intestinal barrier bypass. Moreover, the cutaneous nanoMOFs administration for cosmetic delivery was also proposed: polymer-nanoMOF composite patches loaded with the liporeductor agent caffeine were prepared by an innovative and simple press-molding approach. These patches allowed the progressive release of the caffeine to the skin, being able to cross the cutaneous barrier and reaching effectively the adipose tissue.
4) The last section deals with the encapsulation and release of different active ingredients, within the pore or as a constitutive part of the framework. First, the encapsulation of ribonucleic acid (RNA) was successfully entrapped in the nanoMOFs porosity. Interestingly, RNA containing nanoMOFs were co-localized in the cell cytoplasm, leading to successful transfections. On the other hand, new porous Mg and Ca MOFs based on the bioactive gallate linker were prepared. The slow degradation of these solids led to the progressive release of the linker, reaching an antioxidant effect.
In conclusion, the research performed has led to better understand the behavior of these NPs under different biological environments, paving the way for real biomedical applications.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Sylvie BEGU, Maître de Conférences, Habilitée à Diriger des Recherches, à l'Institut Charles Gerhardt/Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux de Montpellier - UMR 5253 - Montpellier - Rapporteur

Angelo PACI, Professeur Associé, Habilité à Diriger des Recherches, à l'Hôpital Gustave Roussy/Département de Biologie et Pathologies Médicales - Villejuif - Rapporteur

Patricia HORCAJADA, Chargée de Recherches, Habilitée à Diriger des Recherches, à l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Laboratoire Institut Lavoisier de Versailles (ILV) - Versailles - Directeur de thèse

Maria Jose ALONSO, Professeur des Universités, à l'Université Santiago de Compostela/Department of Pharmaceutical Technology - Santiago de Compostela (Espagne) - Co-directeur de thèse

Christian SERRE, Directeur de Recherche, à l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Laboratoire Institut Lavoisier de Versailles (ILV) - Versailles - Co-directeur de thèse

Pilar ARANDA, Professeur Associée, à l'Institute of the National Research Council of Spain/Materials Science Institute of Madrid (ICMM-CSIC) - Madrid (Espagne) - Examinateur

Ruxandra GREF, Directeur de Recherche, à l'Université Paris Sud 11/Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay (ISMO)- UMR 8214 - Orsay - Examinateur

Martin ROTTMAN, Professeur des Universités/Praticien Hospitalier (PU-PH), à l' Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Hôpital Raymond Poincaré - Infection et Inflammation Chronique (2IC) - Garches - Examinateur

Contact : DREDVAL - Service SFED : theses@uvsq.fr