

PhD offer

NANOCATALYTIC TUMOR THERAPY BASED ON A BIOMIMETIC CASCADE REACTION CATALYZED BY A NANOZYME

Host laboratory: Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire L2CM – Nancy, France

Context. Cancer remains a major global health concern, presenting a serious risk to human health.^[1] Tumor microenvironment (TME) is generally known to feature abundant unique characteristics such as acidity, hypoxia, inflammation, and over produced hydrogen peroxide (H_2O_2). Based on the unique tumor physiological microenvironment and the rising nanotechnology, a number of promising nanotheranostic strategies of designing TME-specific/responsive nanoplatforms for efficient tumor therapy and precise bioimaging diagnosis have been extensively explored and developed. Based on the fact that, the intratumoral H_2O_2 concentration, generally believed to be 50–100 μM , is too low to produce desirable and sufficient amount of hydroxyl radicals ($\cdot OH$) for inducing satisfactory nanocatalytic-therapeutic reactions.^[2] Therefore, effective monomodal treatment is challenging because of cellular heterogeneity, rapid metastasis, and the strong possibility of developing resistance to therapeutics. However, these challenges can be addressed through multimodal synergistic therapies that employ combinations of treatments. Despite great efforts, designing and developing anticancer materials that specifically and effectively self-supply H_2O_2 to the tumor cells site still challenging. Among these treatments, glucose oxidase (GOx)-based catalytic nanomedicine has emerged as an excellent technical platform for powerful multimodal cancer therapies.^[3] In order to selectively increase the level of H_2O_2 in the tumor, one approach is to use glucose oxidase (GOx) to catalyse the oxidation of intracellular glucose to produce high levels of H_2O_2 . The short in vivo half-life, immunogenicity and systemic toxicity, limit the applications of natural enzymes.^[4] Moreover, the high-temperature induced by photothermal therapy would significantly reduce the enzymatic activity of GOx.^[5] Nanozymes with GOx-like activity hold great potential in producing self-supplying H_2O_2 due to their high stability and the maintenance of activity over broad ranges of temperature.^[4] Therefore, it is highly desirable to integrate nanozymes into the construction of therapeutics to bridge the gap between the self-supplied of endogenous H_2O_2 and Photothermal therapy. These strategies overcome the problem of insufficient H_2O_2 concentration in infected areas and achieve inspiring therapeutic effects. However, the main problem with nanomaterials is their passive diffusion, which leads to poor or non-existent interactions between the materials and the tumoral cells. Consequently, stimulating the mobility of these nanomaterials helps to overcome the current problem in the treatment of infections. Artificial nanomotors are tiny objects capable of transforming various kinds of energy into autonomous movements, like chemical fuels or external stimuli. They have attracted a great interest due to their inherent advantages, such as self-propulsion, high tissue penetration and anticancer therapy.^[6,7]

Objectives. This research project focuses on the development of prototype self-propelled nanomotors, via a catalytic cascade oxidation reaction. That uniquely combines (1) motion-based sensing of infected area, and (2) localized light-assisted therapy by phototherapy (3) that will increase the motility. To do so, we propose to design a new type of nanozymes (e.g. MnO_2 mesoporous derivatives) that have a (i) the light activation for a self-supply of H_2O_2 and the (ii) enhancement of the ROS production (iii) catalase-like activity which allow to reveal the presence of H_2O_2 , the substrate fuel, by converting it into propulsion by O_2 (iv) a high

photothermal activity insuring rapid and controlled enhancement of the local temperature by precise irradiation within the suitable wavelength and increasing the catalase-like activity. The dependence of the nanozyme velocity on the substrate fuel concentration will be exploited for motion-based biosensing approaches. Moreover, the faster motion of these probes can considerably reach hardly accessible areas and the analyte detection, which in turn, not only increases photocatalytic antimicrobial therapy in affected area but also improves the sensitivity of the system. As the motion of a nanomotor can always be attributed to some kind of asymmetry, such as the chemical composition, the shape of the particles and the electric potential gradients around the particles, an important objective of the present work is the control of those parameters and consequently of the motion.

PhD candidate profile:

Highly motivated candidates with a university degree at master's level or an engineering diploma in materials science, catalysis or chemistry are invited to apply. He/she will have obtained or will obtain before the end of September 2024 his/her diploma in good conditions attested by an average >12/20. Candidates must have a genuine interest in experimental science and must demonstrate teamwork and organizational skills, as well as a sense of initiative. Knowledge of English is mandatory (travel abroad possible). Spoken and written French is an asset. Communication skills are also required.

Application:

Applicants should submit to Dr Almudena Marti (almudena.marti-morant@univ-lorraine.fr) and Dr Robert Wojcieszak (robert.wojcieszak@cnr.fr)

- a detailed curriculum vitae,
- a letter describing their motivation for joining this thesis project,
- a complete list of credits and grades obtained in the Master's program,
- a copy of the Master's report (if completed and not confidential)
- names and e-mails of two professional references

1. Gesesse Getaneh D., Wang C., Chang Bor K., Tai Shih-H., Beaunier P., Wojcieszak R., Remita H., Colbeau-Justin C., Ghazzal Mohamed N. *Nanoscale*, vol. 12, pg. 7011-7023 (2020)
2. da Silva A., Rodrigues T., Candido E., de Freitas I., da Silva A., Fajardo H., Balzer R, Gomes J., Assaf J., de Oliveira D., Oger N, Paul S, Wojcieszak R, Camargo P. *Journal of Colloid Interf. Sci*, vol. 530, pg. 282-291 (2018)
3. Ferraz Camila P., da Silva Marques A, Rodrigues T., Camargo P., Paul S., Wojcieszak R. *Applied Sciences*, vol. 8, pg. 1246 (2018)
4. Saada T., Marques da Silva A., Subramanian P., Pang L., Adnane N.I, Djafari-Rouhani B., Mishyn V., Meziane D., Melinte S., Sandu G., Dumeignil F., Paul S., Wojcieszak R., Boukherroub R., Szunerits S.. *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 8, pg. 10395-10401 (2020)
5. Lancien A, Heuson E., Dumeignil F., Itabaiana I., Froidevaux R., Wojcieszak R.. *ChemNanoMat*, vol. 8 (2022)
6. Alwin E., Nowicki W., Wojcieszak R., Zieliński M, Pietrowski M. *Dalton Transactions*, vol. 49, pg. 12805-12813 (2020)
7. D.Di Iorio, A. Marti, S. Koeman, J. Huskens. *RSC Advances*, vol.9, pg. 35608-35613 (2019)

Offre de thèse

THERAPIE TUMORALE NANOCATALYTIQUE BASEE SUR UNE REACTION EN CASCADE
BIOMIMETIQUE CATALYSEE PAR UN NANOZYME

Laboratoire d'accueil: Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire L2CM – Nancy, France

Contexte:

Le cancer reste un problème mondial majeur, présentant un risque sérieux pour la santé humaine [1]. Le microenvironnement tumoral (EMT) est généralement connu pour présenter de nombreuses caractéristiques uniques telles que l'acidité, l'hypoxie, l'inflammation et la surproduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Sur la base du microenvironnement physiologique unique de la tumeur et de l'essor des nanotechnologies, un certain nombre de stratégies nanotheranostiques prometteuses de conception de nanoplateformes spécifiques/réactives à l'EMT pour une thérapie efficace de la tumeur et un diagnostic précis par bio-imagerie ont été largement explorées et développées. La concentration intratumorale de H_2O_2 , généralement estimée à 50-100 μM , est trop faible pour produire une quantité souhaitable et suffisante de radicaux hydroxyles ($*OH$) afin d'induire des réactions nanocatalytiques-thérapeutiques satisfaisantes [2]. Par conséquent, un traitement monomodal efficace est difficile à mettre en œuvre en raison de l'hétérogénéité cellulaire, de la rapidité des métastases et de la forte possibilité de développement d'une résistance aux thérapies. Cependant, ces défis peuvent être relevés grâce à des thérapies synergiques multimodales qui utilisent des combinaisons de traitements. Malgré de grands efforts, la conception et le développement de matériaux anticancéreux qui fournissent spécifiquement et efficacement de l' H_2O_2 aux cellules tumorales restent un défi. Parmi ces traitements, la nanomédecine catalytique à base de glucose oxydase (GOx) est apparue comme une excellente plateforme technique pour des thérapies anticancéreuses multimodales puissantes [3]. Afin d'augmenter sélectivement le niveau de H_2O_2 dans les cellules tumorales, une approche consiste à utiliser la glucose oxydase (GOx) pour catalyser l'oxydation du glucose intracellulaire afin de produire des niveaux élevés de H_2O_2 . La courte demi-vie in vivo, l'immunogénicité et la toxicité systémique limitent les applications des enzymes naturelles [4]. En outre, la température élevée induite par la thérapie photothermique réduirait considérablement l'activité enzymatique de la GOx [5]. Les nanozymes ayant une activité similaire à celle de la GOx présentent un grand potentiel pour la production d' H_2O_2 en auto-alimentation en raison de leur grande stabilité et du maintien de leur activité dans de larges gammes de températures [4]. Il est donc hautement souhaitable d'intégrer des nanozymes dans la construction de thérapies pour combler le fossé entre l'auto-alimentation en H_2O_2 endogène et la thérapie photothermique. Cependant, le principal problème des nanomatériaux est leur diffusion passive, qui entraîne des interactions faibles ou inexistantes entre les matériaux et les cellules tumorales. Par conséquent, stimuler la mobilité de ces nanomatériaux permet de surmonter le problème actuel dans le traitement des infections. Les nanomoteurs artificiels sont de minuscules objets capables de transformer différents types d'énergie en mouvements autonomes, comme des combustibles chimiques ou des stimuli externes. Ils ont suscité un grand intérêt en raison de leurs avantages inhérents, tels que l'autopropulsion, la forte pénétration dans les tissus et la thérapie anticancéreuse [6-7].

Objective de thèse:

Ce projet de recherche se concentre sur le développement de prototypes de nanomoteurs autopropulsés, via une réaction d'oxydation catalytique en cascade. Cette approche combine de manière unique (1) la détection de la zone infectée basée sur le mouvement et (2) la

thérapie localisée assistée par la lumière par photothermie (3) qui augmentera la motilité. Pour ce faire, nous proposons de concevoir un nouveau type de nanozymes (par exemple des dérivés mésoporeux de MnO_2). dérivés mésoporeux de MnO_2) qui ont (i) une activation lumineuse pour un auto-approvisionnement en H_2O_2 et (ii) une augmentation de la production de ROS (iii) une activité de type catalase qui permet de révéler la présence de H_2O_2 , le carburant du substrat, en le convertissant en propulsion par O_2 (iv) une activité photothermique élevée assurant une augmentation rapide et contrôlée de la température locale par une irradiation précise dans la longueur d'onde appropriée et en augmentant l'activité de type catalase. La dépendance de la vitesse du nanozyme par rapport à la concentration en carburant du substrat sera exploitée pour des approches de biodétection basées sur le mouvement. En outre, le mouvement plus rapide de ces sondes peut considérablement atteindre des zones difficilement accessibles et la détection de l'analyte, ce qui, à son tour, non seulement augmente la thérapie antimicrobienne photocatalytique dans la zone touchée, mais améliore également la sensibilité du système. Comme le mouvement d'un nanomoteur peut toujours être attribué à un certain type d'asymétrie, comme la composition chimique, la forme des particules et les gradients de potentiel électrique autour des particules, un objectif important du présent travail est le contrôle de ces paramètres et, par conséquent, du mouvement.

Profil recherché :

Les candidats hautement motivés, titulaires d'un diplôme universitaire de niveau master ou d'un diplôme d'ingénieur en science des matériaux, catalyse ou en chimie, sont invités à postuler. Il/elle aura obtenu ou obtiendra avant fin septembre 2024 son diplôme dans de bonnes conditions attestées par une moyenne $>12/20$. Les candidats doivent avoir un réel intérêt pour les sciences expérimentales et doivent faire preuve de capacités de travail en équipe et d'organisation ainsi que d'un sens de l'initiative.

La connaissance de l'anglais est obligatoire (déplacement à l'étranger possibles). Le français parlé et écrit est un atout. Des compétences en communication sont également nécessaires.

Candidature :

Les candidats doivent soumettre à Dr Almudena Marti (almudena.marti-morant@univ-lorraine.fr) et à Dr Robert Wojcieszak (robert.wojcieszak@cnr.fr):

- un curriculum vitae détaillé,
- une lettre décrivant leur motivation à rejoindre ce projet de thèse,
- une liste complète des crédits et des notes obtenus en Master,
- une copie du rapport de Master (si terminé et non confidentiel)
- les noms et emails de deux références professionnelles

References:

1. Gesesse Getaneh D., Wang C., Chang Bor K., Tai Shih-H., Beaunier P., Wojcieszak R., Remita H., Colbeau-Justin C., Ghazzal Mohamed N. *Nanoscale*, vol. 12, pg. 7011-7023 (2020)
2. da Silva A., Rodrigues T., Candido E., de Freitas I., da Silva A., Fajardo H., Balzer R., Gomes J., Assaf J., de Oliveira D., Oger N, Paul S, Wojcieszak R, Camargo P. *Journal of Colloid Interf. Sci.*, vol. 530, pg. 282-291 (2018)
3. Ferraz Camila P., da Silva Marques A, Rodrigues T., Camargo P., Paul S., Wojcieszak R. *Applied Sciences*, vol. 8, pg. 1246 (2018)
4. Saada T., Marques da Silva A., Subramanian P., Pang L., Adnane N.I, Djafari-Rouhani B., Mishyn V., Meziane D., Melinte S., Sandu G., Dumeignil F., Paul S., Wojcieszak R., Boukherroub R., Szunerits S.. *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 8, pg. 10395-10401 (2020)
5. Lancien A, Heuson E., Dumeignil F., Itabaiana I., Froidevaux R., Wojcieszak R.. *ChemNanoMat*, vol. 8 (2022)
6. Alwin E., Nowicki W., Wojcieszak R., Zieliński M, Pietrowski M. *Dalton Transactions*, vol. 49, pg. 12805-12813 (2020)
7. D.Di Iorio, A. Marti, S. Koeman, J. Huskens. *RSC Advances*, vol.9, pg. 35608-35613 (2019)