

Diafiltration of 'lipoplex' nanocomposites using a micro/millifluidic tandem approach

PhD grant – Toulouse University

Context

During the COVID-19 pandemic, a particular organic nanocomposite came to light: the lipoplex, a hundred nm particle made up of a core of mRNA condensed by a cationic lipid and surrounded by a lipid shell. This complex architecture is formed by three initial assembly mechanisms (Ouzo effect, amphiphilic self-assembly, ionic complexation). However, a purification step is required to remove solvent & impurities and modify pH and ionic strength. These compositional changes can induce a significant response in the structure of the objects, the impact of which is currently unknown in the literature. However, the structure determines the efficacy and toxicity of these objects, and must be controlled.

Strategy

We propose to develop an instrumented diafiltration

(continuous flow dialysis) process, enabling us to study the impact of a change in composition on the nanostructure of lipoplexes. The tandem of microfluidic and millifluidic scales will enable us to benefit from their respective advantages: in situ characterization, frugal multiparametric exploration for microfluidics, production and industrial scale-up for millifluidics. Radiation scattering techniques (X-rays, neutrons) will be used to characterize objects. In particular, this approach will enable us to understand the relationship between the composition (presence of solvent, pH, salinity) and structure of nano-objects. More generally, this new approach will enable us to study dynamically the response of a dispersed system to a change in its continuous phase, opening the way to a better understanding of assembly mechanisms.

Environment

The thesis will be carried out at the Toulouse Chemical Engineering Center in the complex fluids & colloids team, which has around twenty members, in a multidisciplinary, varied and collaborative environment. The thesis is funded by a single-team ANR project designed to promote internal collaborations within a research team, where you will benefit from sustained and diversified supervision to train you in research. Other parts are open to applications (thesis + post-doctorate).

Conditions

A 3-year fixed-term contract will be established to carry out this thesis, ideally starting in October 2024. Net salary approx. 1600 euros.

Profile

In addition to curiosity and motivation to lead a research project, skills in micro or millifluidics and/or physical chemistry and/or radiation scattering will be particularly appreciated.

Contact

Main supervision: Dr. Yannick Hallez, Dr. Isaac Rodriguez-Ruiz

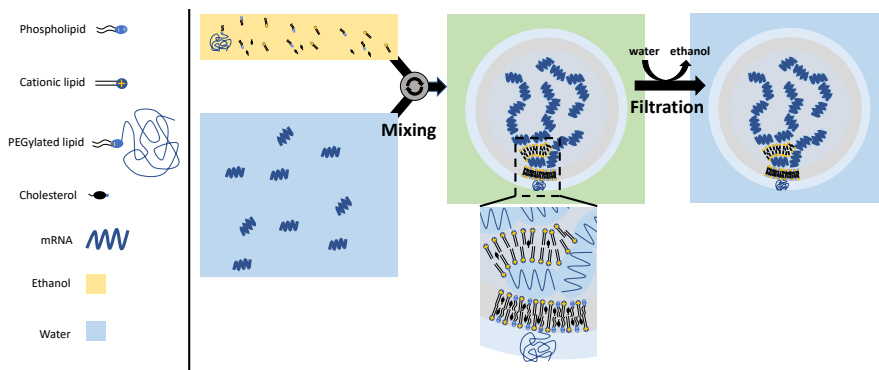
Project leader and first contact: Dr. Kevin Roger, CNRS researcher / kevin.roger@cnrs.fr

Advised reading

<https://doi.org/10.1039/D3LC00362K>

<https://doi.org/10.1039/D3LC00778B>

<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.07.065>



More details on the team, topic and town:

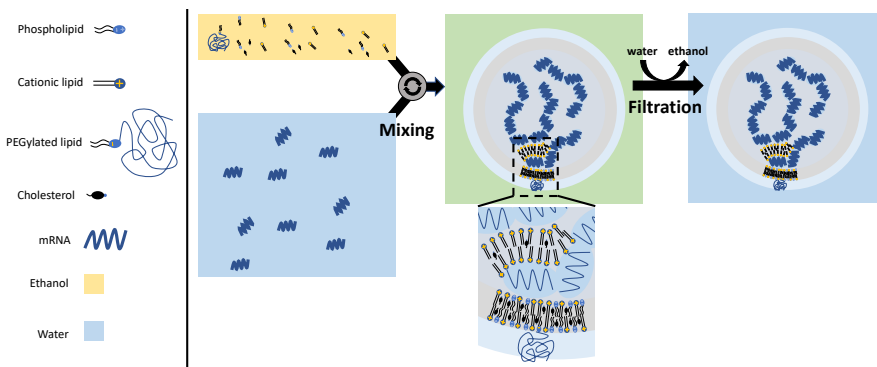
<https://www.dropbox.com/scl/fo/3s2ci68jr1z56nyanh7qg/h?rlkey=tncnr9j4unsv2c2ckj09sldtd&dl=0>

Diafiltration de nanocomposites 'lipoplex' par approche tandem micro/millifluidique

Offre de **Thèse** - Université de **Toulouse**

Contexte

Durant la pandémie de COVID-19, un nanocomposite organique particulier a été mis en lumière : le lipoplex, une particule d'une centaine de nm constituée d'un cœur d'ARNm condensé par un lipide cationique et d'une écorce de lipides. Cette architecture complexe est formée par trois mécanismes d'assemblages lors d'une première étape (effet Ouzo, auto-assemblage amphiphile, complexation ionique). Cependant, une étape de purification est nécessaire pour enlever solvant & impuretés et modifier le pH et la force ionique. Ces changements de composition peuvent induire une réponse importante de la structure des objets dont l'impact n'est pas connu à l'heure actuelle dans la littérature. Pourtant, la structure conditionne l'efficacité et la toxicité de ces objets et doit être maîtrisée.



Stratégie

Nous proposons de développer un procédé de diafiltration (dialyse en flux continu) instrumenté, permettant d'étudier l'impact d'un changement de composition sur la nanostructure des lipoplex. Le tandem d'échelle microfluidique et millifluidique permettra de bénéficier de leurs avantages respectifs : caractérisation in situ, exploration multiparamétrique frugale pour la microfluidique, production et mise à l'échelle industrielle pour la millifluidique. Des techniques de diffusion de rayonnement (rayons X, neutrons) seront notamment utilisées pour caractériser les objets. Cette approche permettra notamment de comprendre la relation entre composition (présence de solvant, pH, salinité) et structure des nano-objets. De manière plus générale, cette nouvelle approche permettra d'étudier de manière dynamique la réponse d'un système dispersé à une modification de sa phase continue, ouvrant la voie à une meilleure compréhension des mécanismes d'assemblage.

Environnement

La thèse se déroulera au Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse au sein de l'équipe colloïdes et fluides complexes qui compte une vingtaine de membres dans une ambiance pluridisciplinaire, variée et collaborative. La thèse est financée par un projet ANR mono-équipe visant à promouvoir les collaborations internes au sein d'une équipe de recherche où vous bénéficierez d'un encadrement soutenu et diversifié pour vous former à la recherche. D'autres volets sont ouverts à candidature (thèse + post-doctorat).

Conditions

Un contrat CDD de 3 ans sera établi pour conduire cette thèse à compter idéalement d'Octobre 2024. Salaire net environ 1600 euros.

Profil

Outre la curiosité et la motivation à conduire un projet de recherche, des compétences en micro ou millifluidique et/ou physico-chimie et/ou diffusion de rayonnement seront particulièrement appréciées.

Contact

Encadrement principal : Dr. Yannick Hallez, Dr. Isaac Rodriguez-Ruiz

Coordinateur : Dr. Kevin Roger, Chercheur CNRS / kevin.roger@cnrs.fr

Lectures recommandées

<https://doi.org/10.1039/D3LC00362K>
<https://doi.org/10.1039/D3LC00778B>
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.07.065>

Équipe, Sujet, Ville, plus de détails au lien suivant :
<https://www.dropbox.com/scl/fo/3s2ci68jr1z56nyanh7qg/h?rlkey=tncnr9j4unsv2c2ckj09sltd&dl=0>