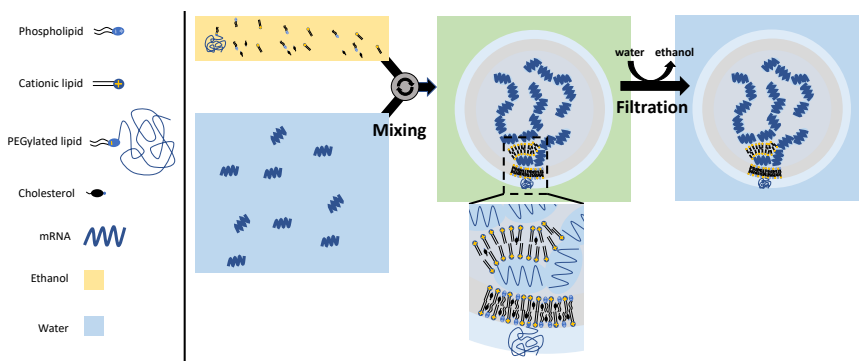


Innovative synthesis of 'lipoplex' nanocomposites using a tandem micro/millifluidic approach

PhD grant – Toulouse University

Context

From our macroscopic world, the most straightforward way to prepare small objects is to break larger ones. However, this apparent simplicity breaks down when it comes to preparing structured nano-objects, or nanocomposites. Instead, we need to precisely direct their assembly from elementary building blocks, using a bottom-up approach. 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. To build such a complex architecture, three assembly mechanisms are at work: the Ouzo effect, amphiphilic self-assembly and ionic complexation. To control the structure of lipoplexes, it is therefore necessary to precisely control the trajectory taken by the system in composition space. In practice, this requires a transition to a multi-stage continuous flow synthesis process. As the assembly steps are particularly rapid (ms), it is necessary to mix the various components very quickly.



Strategy

We propose to develop a rapid sequential mixing process for the robust and versatile synthesis of lipoplexes in both microfluidics and millifluidics. This tandem of fluidic scales will enable us to benefit from their respective advantages: in situ characterization and frugal parametric exploration for microfluidics, production and industrial scale-up for millifluidics. The study will be based on collaborations within the team with other components linked to the formulation-structure link and to the final purification stage, also carried out in micro/millifluidics. Radiation scattering techniques (X-rays, neutrons) will be used to characterize the objects.

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.

Profil

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. Kevin Roger, Pr. Sébastien Teychené

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

Advised reading

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

<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.10.071>

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

More details on the team, topic and town:

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

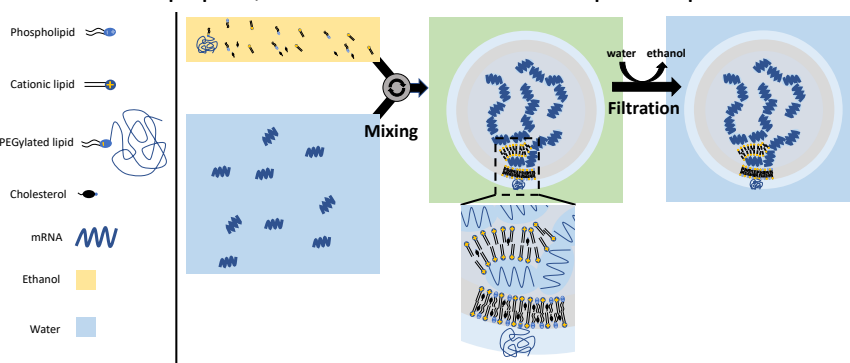
Synthèse innovante de nanocomposites 'lipoplex' par approche tandem micro/millifluidique

Offre de Thèse - Université de Toulouse

Contexte

Depuis notre monde macroscopique, la manière la plus directe de préparer des petits objets est de casser des gros. Cependant, cette apparente simplicité se brise pour préparer des nano-objets structurés, les nanocomposites. Il faut alors plutôt diriger précisément leur assemblage à partir de briques élémentaires selon une approche 'bottom-up'. 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. Pour élaborer une telle architecture complexe, trois mécanismes d'assemblages sont à l'œuvre : l'effet Ouzo, l'auto-assemblage amphiphile, la complexation ionique. Pour maîtriser la structure des lipoplex, il est donc nécessaire de piloter précisément la trajectoire empruntée par le système dans l'espace des compositions. En pratique, cela nécessite notamment d'opérer une transition vers un procédé de synthèse en flux continu multi-étapes. Les étapes d'assemblage étant particulièrement rapides (ms), il est alors nécessaire de mélanger très rapidement les différents constituants.

Phospholipid
Cationic lipid
PEGylated lipid
Cholesterol
mRNA
Ethanol
Water



Stratégie

Nous proposons de développer un procédé de mélange rapide séquentiel permettant de synthétiser de manière robuste et versatile des lipoplex, à la fois en microfluidique et en millifluidique. Ce tandem d'échelle fluidiques permettra de bénéficier de leurs avantages respectifs : caractérisation in situ et exploration paramétrique frugale pour la microfluidique, production et mise à l'échelle industrielle pour la millifluidique. L'étude s'appuiera sur des collaborations au sein de l'équipe avec d'autres volets liés au lien formulation-structure ainsi qu'à l'étape finale de purification également conduite en micro/millifluidique. Des techniques de diffusion de rayonnement (rayons X, neutrons) seront notamment utilisées pour caractériser les objets.

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. Kevin Roger, Pr. Sébastien Teychené

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

Lectures recommandées

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

<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.10.071>

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

Équipe, Sujet, Ville, plus de détails au lien suivant :
<https://www.dropbox.com/scl/fo/3s2ci68jr1z56n9anh7qg/h?rlkey=tncnr9j4unsv2c2ckj09sldtd&dl=0>