

OFFRE DE THESE

Contrat de 3 ans (financement Université de Lorraine). A partir du 1/10/2022.

TITRE

Méthodes de relaxométrie RMN bas-champ pour l'étude et le design d'agents de contraste superparamagnétiques

CONTEXTE

La relaxométrie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est l'une des méthodes les plus puissantes permettant d'étudier les propriétés dynamiques des molécules, ceci sur une large gamme de temps de corrélation (de la ms à la ns) et en une seule expérience [1]. Elle consiste à mesurer la vitesse de relaxation longitudinale en fonction de la fréquence de Larmor (ou de manière équivalente du champ magnétique statique), et à exploiter sa dépendance vis-à-vis du champ magnétique [2]. Dans le cas de dynamiques lentes (telles que celles correspondant à des macromolécules ou des molécules en état de confinement), une « dispersion » est observée à faible fréquence, c'est-à-dire à des valeurs très basses du champ magnétique. Ces valeurs sont accessibles grâce à une méthode originale appelée champ cyclé. La relaxométrie en champ cyclé consiste ainsi à mesurer des vitesses de relaxation en fonction de la fréquence de Larmor en-dessous d'une valeur de 10MHz en faisant cycliser rapidement le champ magnétique statique. Les méthodes de relaxométrie sont également un outil de choix pour l'étude de systèmes utilisés comme agents de contraste (AC) en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) [3,4]. En effet le contraste des images en IRM est dû à la densité de protons et aux temps de relaxation de ces protons. Même si dans 70% des cas, l'IRM se suffit à elle-même, il est parfois nécessaire d'injecter des ACs qui vont accentuer la relaxation des protons de l'eau et donc le contraste des images. La relaxométrie en champ cyclé permet alors de caractériser les propriétés relaxantes des ACs sur une large plage de fréquence et donc de champ magnétique, ceci dans la gamme utilisée couramment en IRM clinique.

Ce projet vise au développement de méthodes en relaxométrie RMN bas-champ pour l'étude et le design d'agents de contraste superparamagnétiques à base de nanoparticules d'oxyde de fer. Il sera mené en étroite collaboration entre le laboratoire CRM2 d'une part pour la caractérisation des propriétés relaxantes des ACs, et le laboratoire IJL d'autre part pour leur synthèse.

REFERENCES

- [1] D.Kruk, M.Florek-Wojciechowska, "Recent development in 1H NMR relaxometry." Annual Reports on NMR spectroscopy 99, **2019**, chap 04.
- [2] E.Steiner, S.Bouguet-Bonnet, A.Robert, D.Canet, "Relaxometry" experiments and analysis of dispersion curves: an illustrative example of toluene in liquid and in an organogel phases." Concepts Magn. Reson. 40A(2), **2012**, 80-89
- [3] S.Aime, M.Botta, D.Esteban-Gomez, C.Platas-Iglesias, "Characterisation of magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents using NMR relaxometry." Molecular Physics 117, **2019**, 898-909
- [4] E.Godart, A.Long, R.Rosas, G.Lemercier, M.Jean, S.Leclerc, S.Bouguet-Bonnet, C.Godfrin, L.-L.Chapelle, J.-P.Dutasta, A.Martinez, "High relaxivity Gd(III)-hemicryptophane complex." Org. Lett. 21(7), **2019**, 1999-2003

MOTS CLES

RMN, relaxation de spin, relaxométrie en champ cyclé, nanoparticules d'oxydes de fer, agent de contraste IRM, superparamagnétique

DETAILS de l'OFFRE

Ce projet vise au développement de méthodes en relaxométrie RMN bas-champ pour l'étude et le design d'agents de contraste superparamagnétiques, il sera mené en étroite collaboration entre le laboratoire CRM2 d'une part pour la caractérisation des propriétés relaxantes des ACs, et le laboratoire IJL d'autre part pour la synthèse et la caractérisation des relations nanostructures/propriétés de matériaux magnétiques.

Les agents de contrastes étudiés seront du type SPION (superparamagnetic iron oxide nanoparticles), fonctionnalisés par une coquille organique, avec des tailles de cœur inorganique de l'ordre de 3 nm. Les suspensions de ces nanoparticules sont de bons candidats pour le développement de nouveaux agents de contraste intelligents car i) ils ne sont pas toxiques ; ii) ils possèdent des propriétés relaxantes très élevées ; iii) ils peuvent être greffés pour des ciblage spécifiques. L'efficacité de l'AC en terme de relaxation est donnée par sa « relaxivité », qui est l'amélioration de la vitesse de relaxation des protons de l'eau normalisée à 1 mM en concentration d'agent superparamagnétique. Mesurer la relaxivité d'un AC à un seul champ magnétique, par exemple à 1,5 Tesla (soit environ 60 MHz), qui est le champ magnétique auquel de nombreux examens IRM sont réalisés, ne donne que des informations sur la relaxivité de l'AC dans ce domaine spécifique, mais n'aide pas à comprendre et améliorer les propriétés magnétiques de l'AC. Pour concevoir efficacement un nouvel AC, l'acquisition d'un profil NMRD (évolution de la relaxivité en fonction de la fréquence de Larmor, ou de manière équivalente du champ magnétique statique, sur une large plage de fréquence) et la compréhension de l'influence des propriétés physiques et morphologiques sur ces profils est d'intérêt majeur. Les mesures de relaxivité seront donc réalisées entre 5kHz et 60MHz (fréquence de résonance du proton) grâce à un relaxomètre en champ cyclé ainsi que des instruments bas-champs supplémentaires fonctionnant à 20MHz, 40MHz et 60MHz, ce qui couvre parfaitement le champ des IRM cliniques.

Les modèles utilisés pour analyser les courbes de dispersion NMRD sont encore en discussion dans la littérature, et des recherches fondamentales sont encore nécessaires pour les améliorer. Ceci constituera la partie principale du travail de thèse, l'objectif étant de pouvoir à terme transposer les résultats obtenus par NMRD au milieu clinique, en pouvant notamment prédire la relaxivité transverse des SPIONS à n'importe quel champ magnétique en fonction de leurs propriétés morphologiques et dynamiques. Pour ceci, la partie expérimentale inclura des mesures NMRD en fonction de la température ou du milieu (eau pure dans un premier temps, puis milieux physiologiques). Les agents synthétisés à l'IJL seront conçus pour optimiser leurs propriétés en relation étroite avec les résultats obtenus par NMRD, notamment en jouant sur le rayon hydrodynamique des nanoparticules, mais aussi potentiellement en incluant des fonctionnalisations ciblées. La maîtrise de la fonctionnalisation peut être considérée comme garantissant l'efficacité des systèmes à base de nanoparticules et la préservation de l'intégrité des nano-objets en solution notamment pour les applications biomédicales. L'enjeu sera ici à la fois de contrôler le taux de couverture du cœur magnétique afin de s'assurer de sa stabilité colloïdale, de préserver sa nature chimique, de moduler son rayon hydrodynamique, mais également d'éviter une libération de ces molécules fonctionnalisantes en solution rendant inopérant les dispositifs.

Des mesures par IRM seront également menées en parallèle sur l'imageur de la plateforme RMN de l'Institut Jean Barriol.

PROFIL du CANDIDAT

Solides connaissances en physique, chimie ou science des matériaux (master ou équivalent). Le candidat devra montrer une forte motivation, être curieux et autonome.

Merci de joindre à votre candidature une lettre de motivation, un CV, les relevés de notes (M1 et M2), ainsi que les noms et coordonnées de deux personnes de référence.

Date limite de candidature : 6/05/2022

Contacts : Sabine.Bonnet@univ-lorraine.fr Solenne.Fleutot@univ-lorraine.fr

ENCADREMENT

Le projet de thèse sera supervisé conjointement par deux enseignants-chercheurs, Sabine Bonnet de l'équipe de « méthodologie RMN » du CRM2, et Solenne Fleutot de l'équipe de « nano-bio-matériaux pour la vie » de l'IJL.

Le/la doctorant/e commencera sa thèse par la réalisation d'une étude bibliographique de son sujet et devra rédiger un rapport sur l'état de l'art. Régulièrement des réunions seront planifiées afin de faire le point sur l'état d'avancement des travaux et de discuter des résultats obtenus. Le/la doctorant/e devra participer activement à ces réunions, notamment en faisant des propositions sur la suite des études à mener. Bien entendu entre chaque réunion, les directeurs de thèse seront disponibles pour répondre aux questions du/de la doctorant/e et discuter avec lui/elle des éventuels problèmes rencontrés. Le/la doctorant/e pourra également interagir avec les autres membres des deux laboratoires impliqués, tant pour les aspects techniques de son travail que pour l'aspect organisationnel des différents services (plannings, utilisation du petit matériel...).

Les travaux de thèse seront publiés dans des journaux internationaux de Rang A et présentés dans des congrès nationaux et internationaux. Le/la doctorant/e devra rédiger et proposer les premiers drafts qui seront discutés avec les encadrants avant validation.

Le/la doctorant/e sera encouragé/e à s'intégrer au sein des équipes et à la vie des laboratoires. Par le biais de l'école doctorale, il/elle sera en contact avec les autres doctorants de l'Université de Lorraine et aura ainsi accès aux différentes manifestations organisées.

Pour l'aider à faire son choix entre carrière à l'université et carrière dans un EPST (CNRS par exemple), il serait souhaitable que le/la doctorant/e puisse effectuer quelques heures de vacation afin de savoir si l'enseignement qui est un aspect du métier d'enseignant-chercheur lui convient.

3 year PhD position

Funded by Université de Lorraine. Starting date : 1/10/2022.

TITLE

Low-field NMR relaxometry methods for studying and designing superparamagnetic contrast agents

CONTEXT

NMR relaxometry is one of the most powerful methods for studying the dynamic properties of molecules, over a wide range of correlation times (from ms to ns) and in a single experiment [1]. It consists in measuring the longitudinal relaxation rate as a function of the Larmor frequency (or equivalently of the static magnetic field), and in exploiting its dependence on the magnetic field [2]. In the case of slow dynamics (such as those corresponding to macromolecules or molecules in a state of confinement), a "dispersion" is observed at low frequency, i.e. at very low values of the magnetic field. These values are accessible thanks to an original method named field cycling. Field cycling relaxometry thus consists in measuring relaxation rates as a function of the Larmor frequency below a value of 10 MHz by rapidly cycling the static magnetic field. Relaxometry methods are also a tool of choice for the study of contrast agents (CA) in Magnetic Resonance Imaging (MRI) [3,4]. Indeed, the contrast of MRI images is due to the density of protons and to the relaxation times of these protons. Even if in 70% of cases, MRI is sufficient on its own, it is sometimes necessary to inject CAs which will accentuate the relaxation of the water protons and therefore the contrast of the images. Field cycling relaxometry then makes it possible to characterize the relaxing properties of CAs over a wide frequency range and therefore over a wide magnetic field values, including the ones commonly used in clinical MRI.

This project aims to develop methods in low-field NMR relaxometry for the study and design of superparamagnetic contrast agents based on iron oxide nanoparticles. It will be carried out in close collaboration between the CRM2 laboratory on the one hand, for the characterization of the relaxing properties of CAs, and the IJL laboratory on the other hand, for their synthesis.

REFERENCES

- [1] D.Kruk, M.Florek-Wojciechowska, "Recent development in 1H NMR relaxometry." Annual Reports on NMR spectroscopy 99, **2019**, chap 04.
- [2] E.Steiner, S.Bouguet-Bonnet, A.Robert, D.Canet, "'Relaxometry" experiments and analysis of dispersion curves: an illustrative example of toluene in liquid and in an organogel phases." Concepts Magn. Reson. 40A(2), **2012**, 80-89
- [3] S.Aime, M.Botta, D.Esteban-Gomez, C.Platas-Iglesias, "Characterisation of magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents using NMR relaxometry." Molecular Physics 117, **2019**, 898-909
- [4] E.Godart, A.Long, R.Rosas, G.Lemercier, M.Jean, S.Leclerc, S.Bouguet-Bonnet, C.Godfrin, L.-L.Chapellet, J.-P.Dutasta, A.Martinez, "High relaxivity Gd(III)-hemicryptophane complex." Org. Lett. 21(7), **2019**, 1999-2003

KEYWORDS

NMR, spin relaxation, fast field cycling relaxometry, iron oxide nanoparticles, MRI contrast agent, superparamagnetic

SUBJECT DETAILS

This project aims at the development of methods in low-field NMR relaxometry for the study and design of superparamagnetic contrast agents, it will be carried out in close collaboration between the CRM2 laboratory on the one hand, for the characterization of the relaxing properties of CAs, and the IJL laboratory on the other hand, for the synthesis and nanostructure characterization.

Contrast agents will be of the SPION type (superparamagnetic iron oxide nanoparticles), functionalized with an organic shell, and possessing an inorganic core size of around 3 nm. Suspensions of these nanoparticles are good candidates for the development of new smart contrast agents because i) they are non-toxic; ii) they have very high relaxing properties; iii) they can be grafted for specific targeting. CA's efficiency in terms of relaxation is given by its "relaxivity", which is the enhancement of the relaxation rate of water protons normalized to a concentration of 1 mM in superparamagnetic agent. Measuring the relaxivity of a CA at a single magnetic field, for instance at 1.5 Tesla (i.e. about 60 MHz) which is the magnetic field at which most MRI performed, only gives information about the relaxivity of the CA at this specific field, but does not help in understanding and improving the CA magnetic properties. In order to efficiently design a new CA, acquiring a full NMRD profile (evolution of relaxivity as a function of the Larmor frequency, or equivalently of the static magnetic field, over a wide frequency range) and understanding the influence of physical and morphological properties on these profiles is of major interest. The relaxivity measurements will here be carried out between 5kHz and 60MHz (proton resonance frequency) using a field cycling relaxometer as well as additional low-field instruments operating at 20MHz, 40MHz and 60MHz. This frequency range perfectly covers the field of clinical MRIs.

The models used to analyze NMRD dispersion curves are still under discussion in the literature, and fundamental research is still needed to improve them, this will constitute the main part of the thesis work. The objective is to be able to transpose the results obtained by NMRD to the clinical field, in particular by being able to predict the transverse relaxivity of SPIONs at any magnetic field according to their morphological and dynamic properties. For this, the experimental part will include NMRD measurements as a function of the temperature or the medium (pure water, or physiological media). The agents synthesized at the IJL will be designed to optimize their properties in close relation with the results obtained by NMRD, in particular by playing on the hydrodynamic radius of the nanoparticles, but also potentially by including targeted functionalizations. The challenge here will be both to control the coverage rate of the magnetic core in order to ensure its colloidal stability, to preserve its chemical nature, to modulate its hydrodynamic radius, but also to avoid a release of these functionalizing molecules in solution rendering the devices inoperative.

MRI measurements will also be carried out in parallel on the equipment of the NMR platform of the Jean Barriol Institute.

CANDIDATE PROFILE

Solid knowledge in physics, chemistry or materials science (master's degree or equivalent). The candidate must show strong motivation, must be curious and autonomous.

Interested candidates should send a C.V., motivation letter, Master transcripts (M1 and M2), as well as the names of two referees.

Application deadline: 6/05/2022

Contacts : Sabine.Bonnet@univ-lorraine.fr

Solenne.Fleutot@univ-lorraine.fr