

Ecole Doctorale
Sciences de la Mer et du Littoral

Laboratoire de Microbiologie des Environnements Extrêmes

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le vendredi 14 décembre 2018 à 13h

à l'Institut Universitaire Européen de la Mer, amphithéâtre "A", Technopôle Brest-Iroise, Plouzané

Madame JAIN CAROLINE

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Potentiels des poly-hydroxyalcanoates (PHAs) bactériens pour l'encapsulation de molécules à visée thérapeutique ".

Le jury sera ainsi composé :

- **MME GREF RUXANDRA, Directrice de Recherche**
Université Paris Sud - ORSAY
- **MME LANGLOIS VALERIE, Professeure des universités**
Université Paris Est Créteil - THIAIS
- **MME LE BLAY GWENAELLE, Professeure des universités**
Univ. de Bretagne Occidentale - PLOUZANE
- **MME MONGE-DARCOS SOPHIE, Professeure des universités**
Université de Montpellier - MONTPELLIER
- **MME SIMON-COLIN CHRISTELLE, Cadre de Recherche**
IFREMER - Centre Bretagne - PLOUZANE
- **M. ZINN MANFRED, Professeur**
HES-SO - CH-1950 SION 2 - SUISSE

A BREST, le 29 novembre 2018

Le Président de l'Université
de Bretagne Occidentale,



M. GALLOU

Titre : Potentiels des Poly-HydroxyAlcanoates (PHA) bactériens pour l'encapsulation de molécules à visée thérapeutique.

Mots clés : PHA, fermentation, phylogénie, Metal-Organic Frameworks (MOF), nanoparticules hybrides

Résumé : Les Poly(HydroxyAlcanoates) (PHA) sont des polymères naturels, biodégradables et biocompatibles, synthétisés par de nombreux organismes, et plus particulièrement des procaryotes. Il existe à ce jour plus de 150 types de monomères de PHA différents, accumulés chez différents genres bactériens, en tant que source d'énergie et de carbone. En effet, les granules de PHA intracellulaires sont produites en réponse à un apport en excès de sources de carbone dans l'environnement (glucides, acides gras...), couplé à une carence en éléments azotés nécessaires à la division cellulaire. De par leur caractère biodégradable et biocompatible, les PHA sont employés depuis plus de 20 ans comme biomatériaux dans les domaines pharmaceutiques et biomédicaux, notamment comme micro/nanovecteurs à visée thérapeutique. Ce Doctorat met en évidence des méthodes de criblage moléculaire par PCR pour la sélection de bactéries productrices de PHA, isolées de sites hydrothermaux des océans Atlantique et Pacifique au cours de campagnes océanographiques Ifremer. Selon des protocoles de fermentation standardisés et optimisés, des polymères de poly(3-hydroxybutyrate-4-hydroxybutyrate) P(3HB4HB) d'intérêt biomédical ont été produits, puis des études taxonomiques et phylogénétiques ont été menées pour explorer la biodiversité microbienne associée aux environnements marins profonds. Ensuite, des PHA ont été modifiés par réaction thiol-ène photoactivée afin d'obtenir des copolymères hydrosolubles, adaptés pour l'enrobage de nanoparticules poreuses de type Metal-Organic Frameworks (MOF). La caractérisation physico-chimique a été réalisée par différentes techniques, et notamment par SEM et STEM-EDX. Les systèmes hybrides poreux MOF-PHA ont ensuite été évalués quant à leur biocompatibilité vis-à-vis de cellules immunitaires (macrophages), par des tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire. Cette étude met en évidence les potentialités de cette nouvelle génération de nanovecteurs, synthétisés pour augmenter le bénéfice thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires sur l'organisme humain.

Title : Potentials of bacterial Poly-HydroxyAlkanoates (PHA) for the encapsulation of therapeutic molecules.

Keywords : PHA, fermentation, phylogeny, Metal-Organic Frameworks (MOF), hybrid nanoparticles

Abstract : Poly(HydroxyAlkanoates) (PHA) are natural polymers, biodegradable and biocompatible, synthesized by many organisms, especially prokaryotes. There are over 150 kinds of these polyesters, accumulated in a wide variety of bacteria as carbon and energy storage material. PHA granules are deposited intracellularly when microorganisms are cultivated in the presence of an excess of carbon source (glucids, fatty acids...) together with a nitrogenous nutrient deficiency. Due to their biodegradability and biocompatibility, PHA can be used as biomaterials in medical or pharmaceutical fields, and numerous therapeutic micro/nanovectors have already been developed over the past two decades. The present PhD research project highlighted molecular screening methods by PCR for the PHA-producing Bacteria selection, isolated during Ifremer cruises from hydrothermal vents in Atlantic and Pacific oceans. According to standardized and optimized fermentation protocols, poly(3-hydroxybutyrate-4-hydroxybutyrate) P(3HB4HB) polymers of biomedical interest were produced, then taxonomic and phylogenetic studies were performed to explore microbial biodiversity associated with deep-sea environments. Next, PHA were modified by thiol-ene photoreaction to obtain hydrosoluble copolymers, suitable for coating high porous Metal-Organic Frameworks (MOF) therapeutic nanoparticles. Physico-chemical characterization was performed using different techniques, and more particularly by SEM and STEM-EDX. MOF-PHA hybrid porous systems were then evaluated for their biocompatibility against immune cells (macrophages), by cytotoxicity and cellular proliferation tests. This study highlights potentials of these new generation of nanovectors, synthesized to increase the therapeutic benefit while minimizing side effects on the human body.