

JURY

Président de Jury

Directeurs de Thèse

S. SZUNERITS Professeur à l'Université de Lille1, IEMN
V. ZAITSEV Professeur à l'Université de Floride, USA

Rapporteurs

O. ZAPOROZHET Professeur, Taras Shevchenko National University, Ukraine
C. GRANDJEAN Directeur de Recherche à l'Université de Nantes

TITRE DE LA THESE

Fonctionnalisation de nanoparticules et leur application
biomédicale

Functionalisation of nanoparticles and their biomedical application

RESUME

L'objectif primordial a été le développement de stratégies de fonctionnalisation de surface polyvalente pour différentes nanoparticules notamment de nanoparticules de diamant, les nanostructures en or et ses nanocomposites. Un objectif particulier a été l'utilisation du graphène oxide réduite et des nanostructures en or pour l'ablation photo-thermique ou photo-dynamique des pathogènes.

Incorporation de la vertéporfine, un photo-sensibilisateur cliniquement approuvé, sur des nanostructures en a permis une éradication efficace d'une souche virulente de *E. coli* associé à une infection des voies urinaires. L'utilisation du graphène oxide réduite, lorsqu'il est éclairé avec un laser infrarouge proche, a permis une destruction photo-thermique de la même souche de *E. coli*.

En parallèle, l'intérêt d'utiliser des nanoparticules de diamant (NDs) modifié avec le menthol ainsi que différents sucres comme agent antibactérien contre les bactéries Gram-positif (*Staphylococcus aureus*) et Gram négatif (*Escherichia coli*) a été montré. Une stratégie pour l'intégration covalente des sucres, en tirant profit de la photochimie de arylazides, a été développée en parallèle. Le nitrene, une intermédiaire très réactif, est censé interagir avec des glycanes en créant des liaisons covalentes très robustes. Les glyco-NDs ainsi formés ont maintenu leur affinité envers des lectines. Grâce à un test d'agglutination à la base de fluorescence nous avons montré que les particules mannan-NDs montrent un effet d'agglutination des *E. coli* à des concentrations

Functionalized nanoparticles continue to attract interest in biomedical applications and bioassays and have become a key focus in nanobiotechnology research. The use of nanomaterials in biomedical applications is of great interest since their size scale is similar to biological molecules and structures. One of the primal focus of the research work was the development of versatile surface functionalization strategies for different nanoparticles ranging from diamond nanostructures to gold nanorods and nanocomposites.

One particular aim was the use of reduced graphene oxide (rGO) and silica coated gold nanorods for the photothermal and photodynamic ablation of pathogens. Embedding of verteporfin, a clinically approved photosensitizer, into silica-coated gold nanorods allowed an efficient eradication of a virulent strain of *E. coli* associated with urinary tract infection. The great heating effect of graphene-coated gold nanorods when illuminated with a near-infrared laser allowed for a photothermal destruction of the same pathogenic strain.

In parallel, we have shown the interest of using diamond nanoparticles (NDs) modified with menthol as well as different sugars as antibacterial agent against Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative (*Escherichia Coli*) bacteria. We developed a strategy for the covalent attachment of sugars by taking advantage of the photochemistry of arylazides, which upon light activation convert to reactive nitrenes. The highly reactive nitrene intermediate formed is believed to interact with glycans through C-H and N-H insertion reactions, creating highly robust covalent linkages. The resulting glyco-NDs maintained their expected binding affinity and specificity towards their partner lectins. Through a fluorescent based agglutination assay, we showed that mannan-NDs display *E. coli* agglutination at concentrations of $\approx 10 \mu\text{g mL}^{-1}$, being much lower than free mannan and mannose-NDs.