

OFFRE DE THÈSE | DOCTORANT·E | 36 MOIS

Conception assistée par IA de nanoparticules lipidiques encapsulant des polynucléotides

Microfluidique multi-étapes, caractérisation structurale et intelligence artificielle

LIEU	DURÉE	DOMAINE
LGC · Toulouse–Labège	36 mois	Matériaux pour la santé

Comment trouver le bon chemin de fabrication pour obtenir la structure fonctionnelle recherchée, dans un espace multiparamétrique ? Une alliance de la physico-chimie et de l'ingénierie des procédés, assistée par la microfluidique et l'intelligence artificielle.

Contexte scientifique

Les nanoparticules lipidiques (LNP) sont aujourd'hui les principaux vecteurs non viraux des ARN et autres polynucléotides. Leur développement reste pourtant largement empirique : deux formulations de taille comparable peuvent différer par leur organisation interne, leur état de chargement ou leur stabilité. Cette thèse cherchera à relier, dans un même cadre, **composition, procédé, structure et fonction**. Un défi redoutable est la taille de l'espace paramétrique qui comprend de nombreuses variables de composition et de procédé, augmenté par le coût des polynucléotides utilisés. Pour le relever, il faut contrôler parfaitement la mise en contact des différentes espèces moléculaires, grâce à la microfluidique, caractériser les structures, par différentes techniques de diffusion de rayonnement et de microscopie, et mettre en place des stratégies robustes et frugales d'exploration paramétrique grâce à l'intelligence artificielle.

Le projet de thèse

- **Développer un mode multi-puces** : en combinant plusieurs puces de mélange rapide, on peut explorer avec davantage de degrés de liberté l'espace des paramètres.
- **Combiner des mesures rapides et structurales** : DLS/SLS et transmission en ligne, pH et encapsulation sur aliquots, puis SAXS, SANS ou cryo-TEM sur les échantillons les plus informatifs.
- **Explorer un espace expérimental complexe** en faisant varier composition et procédé, par exemple : pH, rapport eau/éthanol, vitesse de mélange, N/P, PEG-lipide et nature ou longueur du polynucléotide.
- **Utiliser l'apprentissage actif et des modèles multi-fidélité** pour sélectionner les prochaines expériences, limiter la consommation de matière et produire des modèles explicables.

Originalité et résultats attendus

L'originalité est d'intégrer le procédé comme variable de conception, et non comme simple étape de fabrication. La thèse développera un dispositif associant plusieurs modules de mélange rapide et des détections optiques. Il s'appuiera sur la plateforme existante, étendue à plusieurs opérations successives et couplée à d'autres techniques de caractérisation. Une base de données sera constituée et des modèles prédictifs interprétables seront développés en combinant exploration paramétrique et exploration assistée par l'intelligence artificielle. Des règles reliant composition, procédé et structure seront ainsi dégagées.

Environnement de recherche

Le projet sera mené au Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse, dans l'équipe colloïdes et fluides complexes. Il s'appuiera sur la plateforme 2FAST du PEPR DIADEM Discovery Hub. Un partenariat instrumental avec Cordouan Technologies est prévu, ainsi qu'une collaboration avec le consortium nordique COMMONS (Université de Lund, Université de Copenhague, KTH Stockholm et Université de technologie Chalmers à Göteborg).

Profil recherché

Master 2 ou diplôme d'ingénieur en physico-chimie, génie chimique, science des matériaux, nanosciences, pharmacie/biophysique ou domaine proche. Curiosité, goût pour l'expérimentation, rigueur et intérêt pour l'analyse de données sont essentiels. Une expérience en microfluidique, colloïdes, diffusion de rayonnement ou Python/ML sera appréciée, **mais la motivation, le désir d'apprendre et l'esprit critique seront les critères principaux.**

CONTACT ET CANDIDATURE

Dr Kevin Roger, chercheur CNRS — kevin.roger@cnrs.fr

Premier échange : CV et quelques lignes présentant votre parcours et votre motivation.

THÈSE FINANCÉE · Candidatures examinées au fil de l'eau · Démarrage dès que possible, au plus tard le 01/10/2027

PHD POSITION | DOCTORAL RESEARCHER | 36 MONTHS

AI-assisted design of lipid nanoparticles encapsulating polynucleotides

Multi-stage microfluidics, structural characterization and artificial intelligence

LOCATION	DURATION	FIELD
LGC · Toulouse–Labège	36 months	Materials for healthcare

How can the right manufacturing pathway be identified to obtain the desired functional structure in a multiparametric space? A combination of physical chemistry and process engineering, supported by microfluidics and artificial intelligence.

Scientific context

Lipid nanoparticles (LNPs) are now the leading non-viral vectors for RNA and other polynucleotides. Yet their development remains largely empirical: two formulations with similar sizes may differ in their internal organization, loading state, or stability. This PhD project will seek to connect, within a single framework, **composition, process, structure, and function**. A major challenge is the size of the parameter space, which includes numerous composition and process variables and is compounded by the cost of the polynucleotides used. Addressing it requires precise control over how the different molecular species are brought into contact, using microfluidics; characterization of the resulting structures by a range of scattering and microscopy techniques; and robust, resource-efficient strategies for exploring the parameter space through artificial intelligence.

The PhD project

- **Develop a multi-chip mode:** by combining several rapid-mixing chips, the parameter space can be explored with additional degrees of freedom.
- **Combine fast and structural measurements:** online DLS/SLS and transmission, pH and encapsulation measurements on collected aliquots, followed by SAXS, SANS, or cryo-TEM on the most informative samples.
- **Explore a complex experimental space** by varying composition and process parameters, including pH, water/ethanol ratio, mixing speed, N/P ratio, PEG-lipid content, and the nature or length of the polynucleotide.
- **Use active learning and multi-fidelity models** to select subsequent experiments, reduce material consumption, and generate explainable models.

Originality and expected outcomes

The originality of the project lies in treating the process as a design variable rather than as a simple manufacturing step. The PhD researcher will develop a system combining several rapid-mixing modules with optical detectors. It will build on the existing platform, extend it to multiple successive operations, and couple it with other characterization techniques. A database will be assembled, and interpretable predictive models will be developed by combining parametric exploration with AI-assisted exploration. Rules linking composition, process, and structure will thus be established.

Research environment

The project will be carried out at the Laboratoire de Génie Chimique in Toulouse, within the Colloids and Complex Fluids team. It will use the 2FAST platform of the DIADEM Discovery Hub. An instrumentation partnership with Cordouan Technologies is planned, together with a collaboration with the Nordic COMMONS consortium (Lund University, University of Copenhagen, KTH Royal Institute of Technology, and Chalmers University of Technology in Gothenburg).

Candidate profile

A Master's degree (M2) or engineering degree in physical chemistry, chemical engineering, materials science, nanoscience, pharmacy/biophysics, or a related field is required. Curiosity, an interest in experimental work, rigor, and enthusiasm for data analysis are essential. Experience in microfluidics, colloids, scattering techniques, or Python/ML is welcome, **but motivation, willingness to learn, and critical thinking will be the main selection criteria.**

CONTACT AND APPLICATION

Dr Kevin Roger, CNRS researcher — kevin.roger@cnrs.fr

Initial application: CV and a few lines outlining your background and motivation.

FUNDED PHD POSITION · Applications reviewed on a rolling basis · Start as soon as possible, no later than 1 October 2027