



## SOUTENANCE DE THÈSE



JORDAN ROBERT

**Modulation du microenvironnement tumoral  
du cancer du pancréas par une approche thérapeutique combinée  
à base de nanoparticules polymère-métal**

**Mercredi, 27 novembre 2024 à 9 h 30**  
Salle S1-125 du Pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Président-rapporteur : <b>François-Xavier Lacasse</b>	Membre du jury : <b>Simon Matoori</b>
Directeur : <b>Xavier Banquy</b> Codirecteur : <b>Gregory de Crescenzo</b>	Examineur externe : <b>Nicolas Bertrand</b>
Représentant des ESP : <b>Sylvain Meloche</b>	

## RÉSUMÉ

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), une forme de cancer particulièrement agressive avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 10%, motive le besoin urgent de nouvelles approches thérapeutiques. Les traitements de première ligne ne sont pas efficaces pour des tumeurs avancées du PDAC. En effet, il se distingue des autres formes de cancer par son microenvironnement tumoral (TME) complexe qui joue un rôle prépondérant dans la résistance thérapeutique. Ainsi, notre recherche aborde comment concevoir et optimiser des nanoparticules (NPs) capables de combiner efficacement la thérapie photothermique avec la délivrance ciblée d'un agent de reprogrammation des macrophages, pour surmonter les barrières physiologiques et l'immunosuppression caractéristiques du PDAC. Cette thèse explore tout d'abord les progrès récents dans le développement pré-clinique de la thérapie photothermique et son état actuel en essais cliniques, afin de mieux appréhender les problématiques de conception d'un traitement. Ainsi, l'étude se concentre sur la conception de nanoparticules composites AuNRs@PLA-PEG, combinant les propriétés photothermique de nano-bâtonnets d'or (AuNRs) avec les capacités d'encapsulation et de libération contrôlée des nanoparticules polymériques PLA-PEG. Nous avons développé avec succès une méthode d'assemblage novatrice utilisant des peptides de type coiled-coil permettant un contrôle précis de la structure et améliorant leur efficacité photothermique par rapport à des assemblages conventionnels. Les nanoparticules AuNRs@PLA-PEG ont été optimisées pour l'encapsulation de IPI-549, un inhibiteur de PI3K- $\gamma$  connu pour ses propriétés de reprogrammation phénotypique des macrophages. Les études de libération contrôlée ont démontré que ces NPs pouvaient libérer sur demande IPI-549, en réponse à une irradiation laser proche infrarouge. Nous avons développé des sphéroïdes multicellulaires combinant des cellules cancéreuses pancréatiques (KPC) et des macrophages anti-inflammatoires (M2), pour démontrer que la combinaison de la thérapie photothermique et de la délivrance de IPI-549 via les nanoparticules AuNRs@PLA-PEG conduisait à une repolarisation améliorée des macrophages M2 vers le phénotype pro-inflammatoire (M1) et à une inhibition de la croissance tumorale. Les cellules cancéreuses KPC ont montré une sensibilité plus élevée à l'hyperthermie par rapport aux macrophages. Les études d'efficacité à long terme ont démontré que les macrophages traités avec nos nanoparticules maintenaient leur état repolarisé même après une résurgence de cellules cancéreuses, suggérant un potentiel de réponse immunitaire antitumorale in vivo. En conclusion, cette thèse présente une nouvelle approche testée in vitro pour le traitement du PDAC, combinant nanotechnologie, thérapie photothermique et immunothérapie.

## LISTE DE PUBLICATIONS

- Combined nano-therapy : immunotherapy and photothermal therapy to modulate the pancreatic tumor microenvironment, *Small*, 2024 (en cours de soumission)
- Photothermal therapy : from encouraging lab results to clinical translation, *Advanced Therapeutics*, 2024 (Soumis)
- Coiled-coil peptide-based assembly of a plasmonic core-satellite polymer-metal nanocomposite as an efficient photothermal agent for drug delivery applications, **J Robert**, DS Chauhan, A Cherraj, J Buiel, G De Crescenzo, X Banquy, *Journal of Colloid and Interface Science* 641, 929-941, 2023
- Scratching the surface of the protein corona: challenging measurements and controversies, PL Latreille, M Le Goas, S Salimi, **J Robert**, G De Crescenzo, DC Boffito, *ACS nano* 16 (2), 1689-1707, 2022
- Bioinspired polymers for lubrication and wear resistance, V Adibnia, M Mirbagheri, J Faivre, **J Robert**, J Lee, K Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science* 110, 101298, 2020
- Nontoxic black phosphorus quantum dots inhibit insulin amyloid fibrillation at an ultralow concentration, S Wang, C Li, Y Xia, S Chen, **J Robert**, X Banquy, R Huang, W Qi, Z He, *Iscience* 23 (5), 2020
- Chitosan hydrogel micro-bio-devices with complex capillary patterns via reactive-diffusive self-assembly, V Adibnia, M Mirbagheri, PL Latreille, J Faivre, B Cécyre, **J Robert**, *Acta biomaterialia* 99, 211-219