



Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

Soudeh Fakhari Tehrani

SOUTENANCE DE THÈSE

**Mardi, 5 novembre 2019
à 9h30**

Salle S1-139, Pavillon Jean-Coutu

**Propriétés de surface des nanoparticules et interactions avec
les cellules endothéliales vasculaires**

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : Xavier Banquy
Directeur : Patrice Hildgen
Codirectrice : Gaëlle Roullin
Membre : Davide Brambilla

Examinateur externe : Nicolas Bertrand
Représentant de la vice-rectrice adjointe des
ESP : Annie Angers

Résumé

Les traitements et l'imagerie des tumeurs cérébrales malignes se sont avérés jusqu'à présent très peu efficaces, en raison de la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui freine le passage des molécules thérapeutiques et diagnostiques vers les tissus du système nerveux central (SNC). Le développement de vecteurs nanométriques chargés en agents thérapeutiques et capables de traverser la BHE pourrait être une alternative pour améliorer la bio-distribution de principes actifs et d'agent d'imagerie au cerveau. Parmi les différents types de vecteurs proposés, les nanoparticules polymériques (NP) constituées de polymères dibloc comportant un bloc de poly (éthylène glycol) (PEG) pourrait présenter une solution prometteuse pour transporter des actifs à travers la BHE. La PEGylation de la surface des NPs améliore la stabilité colloïdale des NPs. De plus, elle diminue l'adsorption non spécifique des protéines à la surface de NPs (appelée aussi opsonisation). La vitesse de clairance des NPs est ainsi ralentie et les NPs circulent plus longtemps dans le sang. Malgré l'effet bénéfique de la couche de PEG à la surface des NPs, le rôle exact des propriétés de surface liées à la longueur de la chaîne PEG sur l'interaction des NPs avec les cellules endothéliales vasculaires est encore mal compris.

Dans une première partie de ce travail, le rôle de la longueur de PEG sur l'endocytose et la transcytose des NPs a été étudié sur des monocouches de cellules bEnd.3, un modèle *in vitro* de BHE. Les mécanismes de transport des NPs ont été évalués en utilisant différents inhibiteurs de l'endocytose. Dans une seconde partie de ce travail, l'effet de la longueur du PEG sur la toxicité des NPs et les processus inflammatoires a été étudié sur deux modèles de monocouche de cellules endothéliales vasculaires, soit les cellules bEnd.3 et HUVEC.

Publications durant le doctorat

(6) PEG length of PLA-PEG nanoparticles modulates nanoparticle interactions with endothelial cells: effects on inflammatory responses and ROS production. Soudeh F. Tehrani, Samuel Legeay, Jean-Michel Rabanel, Jérôme Cayon, Jérémie Riou, Patrick Saulnier, Sylvie Marleau¹, V. Gaëlle Roullin, Patrice Hildgen, Guillaume Bastiat (soumis à Molecular Pharmaceutics le 28 Août 2019)

(5) Nanocarriers for the Pulmonary Delivery of Levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: A Comparative Study. Rabeb Mouna Derbali ,Valery Aoun,Ghina Moussa Giorgia Frei , Soudeh F. Tehrani, Juliana Campos Del'Orto, Patrice Hildgen, V. Gaëlle Roullin*, Jeanne Leblond Chain*. Mol Pharm. 2019.16(5): p1906-1916.

(4) PEG length triggers polymeric nanoparticle transcytosis across brain endothelial cells. S. F. Tehrani, F. Bernard, I. Puscas, G. Leclair, P. Hildgen and V G. Roullin. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2019.16 p 185-194.

(3) Nanoparticle heterogeneity: an emerging structural parameter influencing particle fate in biological media? J-M Rabanel*, V Adibnia*, S. F. Tehrani*, S. Sanche, P. Hildgen, X. Banquy & C. Ramassamy, Nanoscale. 2019.11(2): p383-406. *Ces auteurs ont participé à ce travail à part égale

(2) Release Kinetics from Nano-Inclusion-Based and Affinity-Based Hydrogels: A Comparative Study. S. Alsharif, P-L. Latreille, O. Gourgas, S. F. Tehrani, V.G. Roullin, X. Banquy, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2017 ;529 :739-49.

(1) Effect of polymer architecture on the structural and biophysical properties of PEG-PLA nanoparticles. J-M. Rabanel, J. Faivre, S. F. Tehrani, A. Laloz, P. Hildgen, X. Banquy. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2015. 7(19) p10374–10385 .