

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

Huu Trong Phan

SOUTENANCE DE THÈSE

Vendredi 16 septembre 2022
à 9h30

Salle S1-139
Pavillon Jean-Coutu

Réponse sélective de nanoparticules fonctionnelles à des stimuli endogènes

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : Valérie Gaele Roullin
Directrice : Suzanne Giasson

Représentant de la FESP: Clément Arsenault

Examinateur externe : Nicolas Bertrand

Codirecteur : Jeanne Leblond-Chain
Membre du jury : Davide Brambilla

Résumé

L'un des principaux défis de la nanomédecine est la capacité à cibler sélectivement les sites pathologiques. Le ciblage repose généralement sur la réponse sélective à une ou certaines caractéristiques des tissus ciblés (stimuli endogènes). Cette thèse s'intéresse à l'étude de la réponse sélective des nanoparticules fonctionnelles à deux stimuli endogènes bien caractérisés : la densité surfacique élevée d'un récepteur biologique sur une membrane cellulaire et le milieu acide des endosomes.

Dans un premier temps, nous démontrons que les nanoparticules peuvent s'adsorber sélectivement sur les surfaces présentant une densité de récepteurs supérieure à un certain seuil, en fonctionnalisant leur surface avec une monocouche de polymères bimodaux (un poly (éthylène glycol) non-fonctionnel et un PEG portant un ligand). Les paramètres de conception de la monocouche comme la longueur relative des chaînes, la densité surfacique globale de la monocouche ou la densité surfacique de ligands peuvent être modulées pour améliorer la sélectivité des nanoparticules.

Dans un second temps, nous rapportons des nanoparticules lipidiques capables de déstabiliser des membranes lipidiques à pH acide grâce à un lipide bascule pH-sensible. Nous montrons que le changement de conformation du lipide bascule augmente son aire interfaciale et provoque une dynamique membranaire qui peut se traduire macroscopiquement par des changements morphologiques et relargage du contenu des nanoparticules lipidiques.

En améliorant le ciblage sélectif pour les membranes cellulaires, d'une part, et la livraison intracellulaire, d'autre part, ce travail servira à concevoir des nanoparticules multifonctionnelles sélectives et ciblées, pour une meilleure efficacité de vectorisation de médicaments ou d'acides nucléiques.

Publications

- Phan H.T., Passos Gibson V, Le Meins J.F., Giasson S., Leblond-Chain J., pH-Switchable lipids: from molecular switch to macroscopic changes in lipid vesicles (Prêt à soumettre)
- Phan H.T., Lauzon D., Vallée-Bélisle A., Angioletti-Uberti S., Leblond-Chain J., Giasson S., Bimodal tether selective to receptor surface density for drug delivery (soumis à la revue de Proceedings of the National Academy of Sciences 2022)
- Guerron A., Phan H.T., Peñaloza-Arias C., Brambilla D., Roullin V.G., Giasson S., Selectively triggered cell detachment from poly(N-isopropylacrylamide) microgel functionalized substrates, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2022, 112699
- Passos Gibson V, Derbali RM, Phan H.T., Tahiri H, Allen C, Hardy P, Leblond-Chain J., Survivin silencing improved the cytotoxicity of carboplatin and melphalan in Y79 and primary retinoblastoma cells *Int. J. of Pharmaceutics*. 2020;589:119824.