



SOUTENANCE DE THÈSE



Design of Low-Density Granulocyte-Targeting Nanoparticles: A Potential New Approach for the Management of Systemic Lupus Erythematosus

Nastaran Rezaei

Vendredi le 5 juin 2026 à 9 h au local S1-127 - pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Président-rapporteur : Denis Deblois	Membre du jury : Valérie Gaëlle Roullin
Directeur : Davide Brambilla	Codirectrice : Sylvie Marleau
Représentant des ESP : À venir	Examineur externe : Paola Luciani

RÉSUMÉ

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune complexe caractérisée par des manifestations cliniques hétérogènes, une dysrégulation immunitaire persistante et une atteinte progressive des organes. Bien que plusieurs agents immunomodulateurs soient disponibles, le traitement demeure limité par l'absence de thérapies spécifiques de la maladie ainsi que par les effets indésirables hors cible associés à l'exposition systémique aux médicaments. Dans ce contexte, les systèmes d'administration de médicaments fondés sur la nanomédecine représentent une stratégie prometteuse pour améliorer la sélectivité et l'efficacité thérapeutiques. Cette thèse porte sur les approches nanoparticulaires appliquées au traitement du LED, en mettant un accent particulier sur la modulation des neutrophiles et des pièges extracellulaires des neutrophiles (NET).

À la suite d'une introduction générale à la thèse, le chapitre 1 présente une revue approfondie des stratégies nanoparticulaires ciblant les neutrophiles et les NET. Cette revue examine de manière critique les approches de ciblage passif et actif, et discute de leurs applications thérapeutiques dans le cancer, les maladies auto-immunes, les affections inflammatoires, les maladies respiratoires et les accidents vasculaires cérébraux. Elle met également en

évidence le potentiel des nanovecteurs pour moduler le recrutement des neutrophiles, leur fonction et la formation des NET dans divers contextes pathologiques.

Dans la continuité de ces considérations, le chapitre 2 décrit le développement et l'optimisation de formulations liposomales encapsulant le GSK484, un inhibiteur sélectif de la peptidylarginine désiminase 4 (PAD4), une enzyme clé impliquée dans la NETose. Étant donné que l'inhibition de PAD4 supprime la citrullination des histones ainsi que la libération subséquente de NET, cette stratégie a été étudiée comme une approche thérapeutique potentielle pour le LED. Les formulations liposomales ont été optimisées au moyen d'un chargement actif reposant sur un gradient de pH afin d'améliorer l'encapsulation du médicament, puis fonctionnalisées à l'aide de peptides ciblant LOX-1. Leurs propriétés de ciblage ont été évaluées *in vitro* par résonance plasmonique de surface (SPR), par ELISA, ainsi qu'au moyen d'un modèle cellulaire RAW264.7 surexprimant LOX-1, puis *in vivo* dans le modèle murin MRL/MPJ-Fas^{lpr}/J de lupus, en comparant le GSK484 libre à des formulations liposomales ciblées et non ciblées.

Dans l'ensemble, cette thèse démontre l'intérêt thérapeutique de l'encapsulation liposomale du GSK484 par rapport au médicament libre, tout en montrant que l'ajout d'un ligand de ciblage n'a pas entraîné d'amélioration notable *in vivo* dans les conditions étudiées. Ces résultats soulignent à la fois le potentiel de l'inhibition liposomale de PAD4 dans le LED et la nécessité de poursuivre l'optimisation des stratégies de ciblage afin d'améliorer l'efficacité *in vivo*. Plus largement, ces travaux confirment le potentiel des approches fondées sur la nanomédecine pour le traitement des maladies auto-immunes à médiation neutrophilique.