



SOUTENANCE DE THÈSE



*Architecture, Function, and Self-Assembly of
Molecular Bottlebrush Polymers for
Nanomedicine Applications*

Quoc Thang PHAN

Mardi 9 septembre 2025 à 9 h au local Z-240 du pavillon Claire-McNicol

JURY DE THÈSE

Président-rapporteur : **François-Xavier Lacasse**

Membre du jury : **Davide Brambilla**

Directeur : **Xavier Banquy**

Examineur externe : **Marc A. Gauthier**

Représentant des ESP : *À venir*

RÉSUMÉ

Cette thèse de doctorat explore les polymères en forme d'écouvillon (ou « bottlebrush ») comme plateformes innovantes pour la nanomédecine. Ces polymères de haut poids moléculaire se caractérisent par des chaînes latérales densément greffées sur une structure linéaire, formant des nanostructures cylindriques stables. Leur architecture covalente garantit leur stabilité après dilution, tandis que leur conception modulable permet une compartimentation, une multifonctionnalité et des morphologies diverses, idéales pour les applications de livraison de médicaments. En exploitant leurs structures unimoléculaires et auto-assemblées, cette recherche examine leur potentiel à améliorer l'efficacité d'encapsulation et la pénétration tissulaire, répondant ainsi aux défis majeurs de la délivrance thérapeutique. L'étude se concentre également sur l'optimisation des nanoparticules basées sur des polymères « bottlebrush » pour améliorer leur performance, en vue d'accroître leur stabilité et leur efficacité pour des applications en nanomédecine. Les résultats obtenus dans cette thèse mettent en évidence leur potentiel en tant que matériaux polyvalents, stables et multifonctionnels pour faire progresser les applications biomédicales.

Trois études distinctes sont présentées dans cette thèse détaillant le développement itératif et la caractérisation des diverses nano-formulations basées sur des polymères en forme d'écouvillon.

Le chapitre 2 se concentre sur les caractéristiques uniques des polymères en écouvillon, notamment leurs paramètres de synthèse, leurs propriétés structurales et d'auto-assemblage, leurs morphologies modulables avec précision et leur potentiel de modifications fonctionnelles étendues. Dans ce chapitre, l'utilisation de polymères « bottlebrush » à cœur hydrophobe en polyester permet de créer des particules compartimentées allant de la taille micrométrique à l'échelle moléculaire. Ces polymères peuvent servir de blocs de construction pour créer des particules multicompartimentalisées et des réseaux via un processus d'auto-assemblage.

Le chapitre 3 explore la conceptualisation et la mise en œuvre d'une bibliothèque de polymères « bottlebrush » fonctionnels comme système unimoléculaire. Ce chapitre met l'accent sur l'indépendance des différents composants du système, en particulier la capacité de charge thérapeutique et l'efficacité de pénétration. L'étude a révélé l'application des polymères « bottlebrush » en tant que nanotransporteurs unimoléculaires, évalués de manière systématique pour leur efficacité de charge en principe actif et leurs capacités de pénétration, en comparaison avec les micelles polymères (PM) conventionnelles formées à partir de polymères amphiphiles linéaires. Les nanotransporteurs basés sur les polymères « bottlebrush » ont démontré une internalisation cellulaire supérieure dans des modèles de culture cellulaire 2D et 3D par rapport aux micelles polymères basé sur des polymères dibloc linéaires.

Le chapitre 4 passe des systèmes unimoléculaires à l'exploration de nanoparticules (NP) à cœur stabilisé conçues à partir de précurseurs polymères « bottlebrush ». Cette approche exploite les avantages structurels uniques des polymères en écouvillon pour contrôler l'assemblage des nanoparticules, révélant des corrélations clés entre l'architecture des polymères et la capacité de charge en médicament. En outre, elle examine comment la composition du cœur influence la biodistribution et la pénétration tissulaire des nanoparticules.

Enfin, le chapitre 5 résume les avancées majeures réalisées dans le développement des polymères en brosse bouteille pour la délivrance moléculaire et les applications biomédicales, tout en abordant les défis actuels et en décrivant les orientations futures pour leur développement en tant que plateformes de nanomédecine de nouvelle génération.

Mots-clés: polymère en forme de brosse, auto-assemblage, transporteur unimoléculaire, système de délivrance de médicaments, polymères non linéaires.

LISTE DE PUBLICATIONS DURANT LE DOCTORAT

Phan, Q. T., Filippini, A., Mekhjian, D., Rabanel, J. M., Kouassi E. A., Zhang, H., ... & Banquy, X. (2025). Core-Dependent Nanoparticles using Hydrophobic Bottlebrush Polymers as Precursor to Enhance Loading Capacity and Penetration. (En préparation).

Patience, N. A., **Phan, Q. T.**, Sanchez, M. A., Jean-Fulcrand, A., Banquy, X., & Boffito, D. C. Continuous Nanoprecipitation of Poly (D, L-Lactide) in a Rotor-Stator Spinning Disk Reactor. Available at SSRN 5339541.

Robert, J., Chauhan, D. S., Cherifi, K., **Phan, Q. T.**, Sangwan, V., De Crescenzo, G., & Banquy, X. (2025). Hybrid Nanocarrier Delivers Immuno-Photothermal Therapy to Modulate Pancreatic Tumor Microenvironment. ACS Applied Bio Materials, 8(6), 5239-5251.

Phan, Q. T., Rabanel, J. M., Mekhjian, D., Saber, J., Garcia Ac, A., Zhang, H., ... & Banquy, X. (2025). Core-Shell Bottlebrush Polymers: Unmatched Delivery of Small Active Compounds Deep Into Tissues. Small, 21(5), 2408616.

Passos Gibson, V., Tahiri, H., Gilbert, C., Yang, C., **Phan, Q. T.**, Banquy, X., & Hardy, P. (2024). Modulating the nature of ionizable lipids and number of layers in hyaluronan-decorated lipid nanoparticles for in vitro delivery of RNAi. Pharmaceutics, 16(4), 563.

Phan, Q. T., Zhang, H., Pham, D. A., Rabanel, J. M., Filippini, A., Boffito, D., & Banquy, X. (2023). Multicompartment micro-and nanoparticles using supramolecular assembly of core-shell bottlebrush polymers. ACS Macro Letters, 12(11), 1589-1594.

Passos Gibson, V., Tahiri, H., Yang, C., **Phan, Q. T.**, Banquy, X., & Hardy, P. (2023). Hyaluronan decorated layer-by-layer assembled lipid nanoparticles for miR-181a delivery in glioblastoma treatment. Biomaterials, 302, 122341.

Charmi, G., Rahimi, M., Socha, K., Pham, D. A., Séguy, L., **Phan, Q. T.**, ... & Pietrasik, J. (2023). Bottlebrush polymer with dual functionality for osteoarthritis treatment: curcumin delivery and lubrication properties. Polymer Chemistry, 14(33), 3827-3833.