



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **08 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LOLLO Giovanna**

Titre de la thèse : « *Franchissement des barrières biologiques à l'aide des nanoparticules pour le traitement des pathologies liées au dysfonctionnement du système immunitaire* »

### Résumé



L'ensemble des travaux présentés dans ce manuscrit concerne la mise au point de formulations galéniques innovantes basées sur des nanotechnologies. Le manuscrit est organisé en 3 chapitres dont la thématique générale est centrée sur la conception des nanomédicaments pour l'administration de principes actifs d'origine chimique ou biologique et le ciblage du système immunitaire dans différentes pathologies. Les originalités principales de ces recherches résident dans i) la composition de la formulation, ii) les procédés de préparation employés et iii) les applications médicales visées : pathologies liées au dysfonctionnement du système immunitaire et en particulier certaines pathologies auto-immunes et cancers.

La première partie s'intéresse à des nanocomposés constitués de nanosystèmes associés à des matrices de polysaccharides tels que le chitosane. L'objectif du développement de ces nanocomposés est de combiner les propriétés mucoadhésives des polymères avec les propriétés mucopénétrantes des nanosystèmes pour augmenter le temps de résidence intestinal et accroître soit leur effet local soit l'absorption systémique. Les applications thérapeutiques pressenties sont le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite ulcéreuse.

La deuxième partie du manuscrit porte sur l'optimisation de nanosystèmes lipidiques et polymères pour une approche multimodale : effets cytotoxiques et immunomodulateurs pour exploiter et réactiver le système immunitaire contre les cellules tumorales. Les caractéristiques physicochimiques des nanosystèmes développés ont été étudiées afin d'identifier et sélectionner des paramètres optimaux permettant le ciblage de populations cellulaires immunitaires présentes dans le microenvironnement tumoral. Un principe actif connu pour ses propriétés immunomodulatrices a ensuite été encapsulé (oxaliplatine) et les systèmes chargés ont été étudiés. Finalement, la troisième partie du manuscrit concerne des systèmes nanoparticulaires associés à du matériel génétique (ARNm). L'objectif est le ciblage des cellules monocytaires présentes dans la circulation générale et la rate pour la prise en charge de pathologies liées au dysfonctionnement du système immunitaire telles que la sclérose en plaques ou la réaction du greffon contre l'hôte. Le développement de complexes associés au matériel génétique a permis l'établissement d'une nouvelle thématique de recherche au sein du LAGEPP en créant une plateforme associant nanoparticules et différents types d'acides nucléiques (mRNA, pDNA).

Pour chaque partie, des perspectives sur les formulations, les caractérisations des systèmes présentés et sur les applications thérapeutiques sont discutées. Globalement, mes recherches se positionnent à travers les différentes disciplines abordées à l'interface de la pharmacie galénique et de la biologie visant à améliorer la conception des nouvelles thérapeutiques.