

Ecole Doctorale

Matière, Molécules et Matériaux

Laboratoire de Chimie, Electrochimie Moléculaires et Chimie Analytique

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le jeudi 9 décembre 2021 à 9h30

à l'UFR Sciences et Techniques, amphithéâtre "B", 6 avenue Victor Le Gorgeu, Brest.

Monsieur KHALIL MONTASSAR

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Synthèse de composés amphiphiles par réaction click- Applications à la conception de liposomes ".

Le jury sera ainsi composé :

- **M. BERCHEL MATHIEU, Maître de conférences**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **MME GULEA MICHAELA, Directrice de recherche**
Université de Strasbourg - ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN
- **M. JAFFRES PAUL-ALAIN, Professeur des universités**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. MEVEL MATHIEU, Ingénieur de recherche**
Université de Nantes - NANTES

invité(e) :

- **MME FRAIX AURORE, Enseignante-chercheure**
Université de Catane - I-95125 CATANE - ITALIE
- **M. MEMBOEUF ANTONY, Maître de conférences**
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

A BREST, le 26 novembre 2021

Le Président de l'Université de
Bretagne Occidentale,



M. GALLOU

Titre : Synthèse de composés amphiphiles par réaction click – Applications à la conception des liposomes

Mots clés : Liposome, Post-fonctionnalisation, Libération de NO, Antibactérien, Thérapie génique

Résumé : Les réactions click rapides qui forment des produits de couplage avec de bons rendements, ont été élues dans la littérature pour fonctionnaliser la surface des liposomes avec plusieurs molécules d'intérêt. Le but de cette étude est de concevoir de nouvelles molécules amphiphiles via une nouvelle réaction click (PAC) et étudier la possibilité d'utiliser cette réaction pour modifier la surface des liposomes. La première partie de cette étude a donc été méthodologique pour former une brique lipidique et étudier la réaction PAC dans l'eau. Cette réaction se déroule à la surface de liposome entre les dithioester accessible et une amine soluble dans l'eau à température ambiante et sans catalyse. Des études physicochimiques ont démontré la faisabilité de la réaction click dans l'eau ainsi que son inoffensivité sur l'intégrité des liposomes. La cinétique de la réaction a été définie et la méthodologie développée

a été appliquée pour modifier la surface des liposomes par des chaînes polymères de types PEG. La deuxième partie de cette étude a été consacrée à l'application de la méthodologie développée pour modifier la surface de liposomes en greffant une molécule photosensible pouvant libérer du NO sous illumination par une lumière visible. Ces liposomes fonctionnalisés ont montré une forte libération de NO sous excitation et la possibilité d'être greffés en synergie avec une autre molécule d'intérêt dans un liposome bimodal.

Enfin, la dernière partie de cette étude a été consacrée à l'application de la nouvelle réaction click développée pour préparer de nouveaux lipides cationiques incluant un ammonium comme groupe de tête polaire. Ces composés démontrent une bonne capacité à délivrer de l'ADN avec une faible toxicité.

Title: Synthesis of amphiphilic compounds by click reaction – Applications on the design of liposomes

Keywords: Liposome, Post-functionalization, NO release, Antibacterial, gene therapy.

Abstract: Fast chemical click reaction that form products in high yield were chosen in the literature to functionalize the surface of liposomes with different ligands. The goal of this study is to design new amphiphilic species prepared by a new type of click reaction and study the viability of this reaction thereafter to modify the surface of liposome.

The first part of this study was therefore methodologic to prepare the lipid building block and to study the click reaction in water. This click reaction occurs on the surface of liposomes between the accessible dithioester functions and a water soluble amine at room temperature without catalyst. The physico-chemical studies demonstrate the feasibility of this reaction in water and its safety on the integrity of liposomes. The Kinetic of the reaction was defined and the methodology was applied to modify the surface of liposomes by chain polymers (PEG).

The second part of this study was dedicated to the application of the developed methodology to modify the surface of liposomes by grafting a NO photosensible molecule that can release NO under illumination by a visible light. These functionalized liposomes showed a high release of NO under excitation and the possibility to be grafted through synergy with another molecule of interest in a bimodal liposome.

Finally, the last part of this study was devoted to apply the new developed click reaction to prepare a new cationic lipids including an ammonium as a polar head group. These compounds demonstrate a good capacity to deliver DNA with a low toxicity.