

**L'ACADÉMIE ROUMAINE**  
**INSTITUT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE CELLULAIRE**  
**„NICOLAE SIMIONESCU”**

**Le développement de thérapies anti-inflammatoires  
ciblées utilisant nanotransporters des médicaments**

**RÉSUMÉ**

**Scientifique:**

**Acad. MAYA SIMIONESCU**

**PhD:**

**STAN DANIELA**

**BUCAREST**

## TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos .....	1
Présentation .....	5

### PARTIE I

#### État actuel des connaissances sur l'utilisation des nanotransporteurs pour effectuer des traitements anti-inflammatoires ciblés

1. Introduction à l'inflammation .....	11
1.1. Molécules pro-inflammatoires sécrétées dans l'inflammation .....	12
1.1.1. Cytokines .....	14
1.1.2. Chimiokine .....	15
1.2. Le recrutement et la transmigration des leucocytes au site inflammatoire .....	19
1.2.1. Les molécules d'adhésion impliquées dans l'adhérence et la transmigration des leucocytes .....	20
1.2.2. La transmigration des leucocytes .....	21
1.3. Résiliation du processus inflammatoire .....	23
1.4. L'inflammation chronique .....	26
1.4.1. Causes .....	27
1.4.2. Le rôle des monocytes / macrophages .....	28
1.4.3. Fibrose, caractéristique de l'inflammation chronique .....	33
2. Utilisation de la nanothérapie pour réduire les processus inflammatoires .....	35
2.1. Introduction .....	35
2.2. Types de transport de nanoparticules .....	37
2.3. Les avantages de nanosystèmes pour le transport ciblé .....	40
2.4. L'utilisation des nanoparticules dans le traitement de l'inflammation .....	41

2.4.1. Ciblage spécifique des nanoparticules à l'endothélium activé .....	41
2.4.1.1. Le ciblage des molécules d'adhésion: E-sélectine, ICAM-1, VCAM-1, VLA-4 .....	42
2.4.2. Le transport des nanoparticules par les monocytes / macrophages .....	47
- Monocytes marquage pour étudier par imagerie les processus pro-inflammatoires dans accident vasculaire cérébral .....	47
- Transport du gènes utilisant des nanoparticules à monocytes / macrophages pour réduire l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde .....	48
- Transport du gènes utilisant des nanoparticules à monocytes / macrophages pour réduire l'inflammation dans l'athérosclérose .....	49
- Suppression de monocytes / macrophages .....	50

## **PARTIE II CONTRIBUTIONS ORIGINALES**

<b>Abréviations .....</b>	<b>52</b>
<b>I. Transport ciblé de nanotransporteurs avec agents thérapeutiques à l'endothélium vasculaire activé .....</b>	<b>54</b>
I.1. Introduction et objectifs .....	54
I.2. Matériels et méthodes .....	54
2.1. Préparation des différents types de nanoparticules .....	54
2.1.1. Préparation de liposomes .....	54
2.1.2. Préparation de nanoparticules lipidiques .....	55
2.1.3. Le couplage de ligands à la surface de la nanoparticule .....	57
2.2. Caractérisation des nanoparticules .....	59
2.2.1. Analyse des nanoparticules par microscopie électronique à transmission .....	59

2.2.2. Détermination de la taille des nanoparticules par diffusion dynamique de la lumière laser (DSL) .....	59
2.2.3. Détermination de l'efficacité de couplage de ligands en surface des liposomes .....	60
2.2.3.1. DTNB technique (5-5'-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque)) ..	60
2.2.3.2. HPLC technique (Chromatographie Liquide Haute Performance) .....	61
2.3. Détermination de l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire de VCAM-1 sur les cellules endothéliales activées .....	61
2.3.1. ELISA technique .....	62
2.3.2. La cytométrie en flux technique .....	62
2.4. Etude de la liaison et l'internalisation des liposomes par les cellules endothéliales .....	63
2.5. Test de capacité des liposomes directionees a VCAM-1 de se lier spécifiquement à aorte des souris ApoE-déficientes .....	64
2.6. Le suivi du transport intracellulaire de nanoparticules avec inhibiteur de JAK2/STAT3 dans les cellules endothéliales .....	66
I.3. Résultats .....	69
3.1. Caractérisation des nanoparticules .....	69
3.1.1. Microscopie électronique à transmission .....	69
3.1.2. La taille des nanoparticules par diffusion dynamique de la lumière laser (DSL) .....	70
3.1.3. Le rendement de couplage de ligands sur la surface de liposomes .....	71
3.2. L'expression de la molécule d'adhésion cellulaire VCAM-1 sur les cellules endothéliales activées .....	73
3.3. Liaison des liposomes aux cellules endothéliales .....	74
3.4. Capacité des liposomes directionees a VCAM-1 de se lier spécifiquement à aorte des souris ApoE-déficientes .....	76
3.5. Transport intracellulaire de nanoparticules support pour inhibiteur de JAK2/STAT3 dans les cellules endothéliales .....	79

## **II. Développement d'un nanosystème de transport des agents thérapeutiques spécifiques aux surface des cellules endothéliales activées pour inhiber l'interaction chimiokine-récepteur ..... 80**

II.1. Introduction et objectifs .....	80
II.2. Matériels et méthodes .....	82
2.1 Modèle expérimental pour l'étude de la transmigration des monocytes à travers monocouche de cellules endothéliales .....	82
2.2. Préparation de liposomes cibles sensibles destinées à VCAM-1 .....	84
2.3. Caractérisation des liposomes cibles sensibles .....	85
2.4. Évaluation de la stabilité des liposomes cibles sensibles .....	86
2.5. Détermination de la liaison de liposomes cible sensibles à la surface des cellules endothéliales .....	87
2.6. Estimation de libération de marquer intégré dans liposomes cibles sensibles après liaison aux cellules endothéliales .....	88
2.7. Essais la capacité liposomes cibles sensibles pour lier spécifique de l'aorte des souris ApoE- déficientes .....	88
II.3. Résultats .....	90
3.1. Effet de l'inhibition de l'interaction des chimiokines / récepteurs sur la transmigration des monocytes à travers la monocouche endothéliale .....	90
3.2. Caractérisation des liposomes cibles sensibles .....	95
3.2.1. Microscopie électronique à transmission .....	95
3.2.2. Taille et le potentiel Zeta .....	95
3.3. Stabilité des liposomes cible sensibles .....	97
3.3.1. Influence de la température et du temps de stockage sur la stabilité des liposomes cible sensibles .....	97
3.3.2. Influence du sérum sur la stabilité des liposomes cible sensibles .....	98
3.4. Liaison des liposomes cible sensibles sur la surface la surface des cellules endothéliales .....	100
3.5. Libération du marqueur incorporé dans les liposomes cible sensible après la liaison a surface des cellules endothéliales .....	101
3.6. Liaison spécifique de liposomes cibles sensibles a l'aorte des souris ApoE- déficientes .....	103

**III. Utilisation de la nanotechnologie pour moduler les fonctions des monocytes /  
macrophages afin de réduire l'inflammation de la plaque athéroscléreuse ..... 104**

III.1. Introduction et objectifs .....	104
III.2. Matériels et méthodes .....	105
2.1. Détermination de la production de cytokine pro-inflammatoire résistine par les monocytes exposés à concentrations élevés de glucose .....	105
2.1.1. Détermination de l'expression du gène resistin par RT-PCR .....	108
2.1.2. Détermination de l'expression du protéine résistine par Western blot .....	109
2.1.3. Détection du facteur de transcription NF-kB dans la fraction nucléaire isolé à partir de monocytes .....	109
2.2. Détermination de l'interaction entre liposomes au clodronate et les différents types de cellules (monocytes / macrophages, les cellules du paroi vasculaire) .....	110
2.2.1. Obtenir des liposomes clodronate .....	111
2.2.2. Détermination de l' internalisation de liposomes multilamellaires et unilamellaires par divers types de cellules .....	112
2.2.3. L'évaluation de l'effet de l'incubation avec différentes concentrations de liposomes de clodronate sur la viabilité des différents types cellulaires .....	113
2.2.4. Investigation de l'apoptose induit des liposomes de clodronate dans différents types cellulaires.....	114
2.3. L'induction de l'apoptose dans les monocytes / macrophages avec des liposomes de clodronate et suivre les effets de leur interaction avec les cellules paroi vasculaire .....	115
2.3.1. Détermination de l'adhérence des monocytes apoptotiques sur les cellules du paroi vasculaire .....	116
2.3.2. . L'évaluation de l'interaction entre les monocytes apoptotiques et les cellules musculaires lisses sur des voies de signalisation dans les cellules de muscle lisse .....	116
III.3. Résultats .....	117
3.1. Concentrations élevés de glucose induit l'expression du gène et de la protéine résistine dans les monocytes .....	117

3.2 L'insuline diminue l'expression du gène et de la protéine résistine dans les monocytes exposés à concentrations élevés de glucose .....	120
3.3. L'interaction entre les liposomes de clodronate et divers types de cellules (monocytes / macrophages, les cellules du paroi vasculaire) .....	127
3.3.1 Internalisation des liposomes au clodronate par des diverse types de cellules .....	127
3.3.2. Effet de l'incubation avec différentes concentrations de liposomes au clodronate sur la viabilité des différents types cellulaires .....	129
3.3.3. Apoptose induits par les liposomes au clodronate dans différents types cellulaires .....	131
3.4. L'induction de l'apoptose dans les monocytes / macrophages avec des liposomes de clodronate et surveiller les effets de leur interaction avec les cellules du paroi vasculaire .....	133
3.4.1. Liposomes au clodronate augmente l'activité de caspase 3 dans les monocytes .....	133
3.4.2. Les monocytes apoptotique augmenté une adhérence accrue aux cellules de la paroi des vaisseaux sanguins .....	134
3.4.3. L'interaction des monocytes apoptotiques et des cellules musculaires lisses modulent phosphorylation des protéines ERK et p38 .....	135
3.4.4. L'interaction entre les monocytes apoptotiques et des cellules musculaires lisses entraîne la prolifération diminué .....	136
<b>Résultats et conclusions.....</b>	<b>141</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>143</b>
<b>Liste des articles publiés .....</b>	<b>155</b>
<b>Articles publiés dans des revues CNCSIS national .....</b>	<b>156</b>
<b>Liste des documents présentés lors scientifique .....</b>	<b>156</b>
<b>Document présenté lors d'événements internationaux qui se produisent dans des revues ISI (Actes) .....</b>	<b>156</b>
<b>Posté le scientifique internationale .....</b>	<b>157</b>
<b>Posté le scientifique national .....</b>	<b>164</b>
<b>Subventions .....</b>	<b>165</b>

**Mots-clés:** inflammation, inflammation aiguë, inflammation chronique, cytokines, chimiokines, des cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires humaines, monocytes / macrophages, des molécules d'adhérence cellulaire, souris déficientes en ApoE, adhérence, transmigration, nanothérapie, nanotransporteurs, nanoparticules lipidiques, liposomes, antagonistes des récepteurs de chimiokines, résistine, MAP kinases, clodronate, apoptose.

L'inflammation est un mécanisme du système immunitaire inné dans le cadre d'une réponse biologique complexe de tissus vasculaires aux stimuli nuisibles (pathogènes, les cellules endommagées, des irritants). Le résultat final du processus inflammatoire est de protéger l'organisme contre l'infection et la restauration structurelle et fonctionnelle des tissus endommagés. Selon la gravité de la réaction peut être une inflammation aiguë, entraînant l'élimination des stimuli inflammatoires et la récupération des tissus dans les conditions physiologiques, ou peut être un processus inflammatoire chronique conduisant à l'exagération et l'apparition de diverses pathologies. L'inflammation chronique est impliquée dans de nombreuses pathologies, notamment l'athérosclérose, le cancer, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie intestinale inflammatoire, la maladie d'Alzheimer, le lupus, les allergies, etc.

Un rôle important dans le processus inflammatoire revient à l'activation de l'endothélium. Dans des conditions normales, l'endothélium vasculaire est non thrombogène et non adhérent. Les changements dans micro-environnement affecte les cellules endothéliales qui expriment molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, E et la sélectine P, fractalkine), qui en se liant aux récepteurs correspondants sur la surface des leucocytes et des plaquettes, conduisent à leur recrutement et leur adhésion à l'endothélium. En plus de molécules d'adhésion, les cellules endothéliales expriment de chimiokines telles que la MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), fractalkine (CX3CL1) qui se lient à des récepteurs homologues sur la surface des leucocytes et ensemble aux les molécules d'adhérence contribuent à leur adhérence et au transmigration. Les chimiokines se lient aux glycosaminoglycanes présents sur la membrane des cellules endothéliales et guident l'entrée des leucocytes dans la paroi artérielle. Les monocytes sont attirés par des chimiokines CCL2, CCL5 et CX3CL1 qui activent les récepteurs CCR2, CCR5 et CX3CR1 sur les monocytes.

En raison de l'implication des molécules d'adhésion cellulaire et des chimiokines dans le développement des maladies inflammatoires chroniques, l'intervention thérapeutique ouvre de nouvelles perspectives dans la prévention et le traitement de ces maladies.



Manipulation fonctionnelle du système des chimiokines , comme inhiber de l'interaction chimiokines / récepteurs des chimiokines, en utilisant des antagonistes des chimiokines (AC) ou des antagonistes des récepteurs de chimiokines (ARC) pourrait être une option thérapeutique importante pour éviter l'accumulation de cellules inflammatoires et l'aggravation de la maladie (athérogenèse, métastases). Une approche de moduler le ciblage d'un médicament à un site spécifique est de concevoir des véhicules de transport pour être en mesure de «livrer» le médicament au site actif affecté. Le façon plus prometteur pour cibler des nanotransporteurs aux sites spécifiques est la fixation du ligands sur leur surface qui peut transporter la substance active dans la cellule ou de reconnaître des molécules cibles spécifiques.

Compte tenu de l'association de l'inflammation chronique à diverses maladies et le rôle joué de l'adhérence des leucocytes à l'endothélium et la migration endothéliale, cette thèse a proposé l'introduction de différentes stratégies thérapeutiques en fonction des nanoparticules pour contrôler l'inflammation et de s'ingérer dans les étapes de recrutement globules blancs. La première partie présente les enjeux actuels sur l'utilisation de nanoparticules pour le développement de thérapies anti-inflammatoires ciblées. La partie originale de l'article se concentre sur (1) le développement de transporteurs d'agents thérapeutiques par parvenir un transport cible a l'endothélium activé afin d'interférer sélectivement avec dysfonction endothéliale ou inhiber l'interaction chimiokine-récepteur afin d'éviter l'accumulation de cellules pro-inflammatoires dans paroi vasculaire et (2) l'utilisation des nanoparticules pour moduler les fonctions des monocytes / macrophages afin de réduire l'inflammation de la plaque athéroscléreuse.

La première partie de la thèse montre l'état actuel des connaissances et est organisé en deux sections.

La première section présente les notions générales sur le processus inflammatoire. La pénétration des micro-organismes pathogènes ou des molécules propres modifiées , provoque le déclenchement d'une réponse inflammatoire aiguë caractérisée par une infiltration de neutrophiles dans les premiers 6-24 heures, et apres leur remplacement par des monocytes / macrophages. Survient l'elimonation de l'agent pro-inflammatoire avec lésion réversible de le tissus de collatéral, enlèvement des debris cellulaire par les macrophages et la restauration de l'homéostasie avec restauration complète de l'architecture initiale du tissu. Si une réponse inflammatoire n'est pas correctement induit, le stimulus persiste, il y a infiltration des macrophages et des lymphocytes qui synthétisent des cytokines et de chimiokines qui amplifient la réponse inflammatoire, provoquant des lésions irréversibles des tissus. Elle

produit une fibrose - tissu initial est remplacé de tissus conjonctif. L'inflammation chronique est impliquée dans de nombreuses pathologies telles que l'athérosclérose, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le cancer, l'obésité, l'asthme, les maladie intestinale inflammatoire, et les maladies neurodégénératives.

La section 2 présente quelques concepts préliminaires sur l'utilisation nanothérapie à réduire le processus inflammatoire. De nombreuses cellules et les médiateurs de l'inflammation, peuvent être utilisés comme marqueurs de la cible ou à l'étape de détection de la maladie.

Présentation des patients à un stade avancé de la maladie, l'incapacité des organismes à répondre à des modèles de thérapie en cours, et l'amélioration de l'encapsulation de l'activité biologique d'agents pharmacologiques / médicaments dans des nanoparticules a conduit au développement d'une nouvelle thérapie et les stratégies de diagnostic - nanoteragnostic qui supposent au même temps le diagnostic et le traitement du patient.

Parce que les médicaments peuvent facilement diffuser à l'extérieur ou en le vaisseau sanguin, conduisant à une diminution de la substance active dans la zone touchée a été adoptée à l'encapsulation des nanoparticules que une fois qu'ils ont quitté le vaisseau sanguin ne reviendront pas en raison de leur grande taille conduisant à leurs accumulation progressive dans la zone touchée. Ajoutant de peptides des nanotransporteurs ou de anticorps sur la surface, capable de reconnaître des molécules exprimées par les cellules affectées peut conduire à un transport dirigé de substances actives dans les tissus touchés.

Dans la Partie II - "contributions originales" sont présentés les résultats d'expériences visant à contrôler l'inflammation et capable d'intervenir dans les étapes de recrutement des leucocytes. Le présent travail était centralisé à atteindre trois grands objectifs:

- I. le transport ciblé dans endothélium vasculaire activé utilisant nanotransporteurs d' agents thérapeutiques pour interférer sélectivement avec dysfonction endothéliale,
- II. le développement d'un nanosistem de transport spécifiques des composés aux cellules endothéliales activées pour inhiber l'interaction chimiokine-récepteur, afin d'éviter l'accumulation de cellules pro-inflammatoires dans la paroi vasculaire
- III. utiliser la nanotechnologie de moduler les fonctions des monocytes / macrophages pour réduire l'inflammation de la plaque d'athérome.

Dans le chapitre I, nous avons présenté le transport ciblé de nanotransporteurs d'agents thérapeutiques à l'endothélium vasculaire activé. Dans l'inflammation, l'endothélium joue un rôle important. Une exposition excessive et prolongée à des médiateurs pro-

inflammatoires conduisent à la dysfonction endothéliale qui se traduit, en partie, par l'expression des molécules d'adhésion à la surface cellulaire (par exemple, E et P-sélectine, VCAM-1 et ICAM-1) qui interviennent dans le recrutement et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. Induction ou augmentation de l'expression de molécules spécifiques offre des possibilités pour le transport sélectif d'agents thérapeutiques à l'endothélium affectée d'un segment vasculaire. Pour obtenir un transport sélectif à l'endothélium activé ont été utilisés différents nanosystèmes de transport (liposomes, nanoparticules lipidiques) et d'évaluer le capacité de ciblage du nanotransporteurs à l'endothélium activé par rapport à l'endothélium normal, l'efficace de l'internalisation de nanoparticules par les cellules endothéliales, et des effets thérapeutiques des composés incorporés dans des nanoparticules. À cette fin, des études *in vitro* ont été réalisées dans les cellules endothéliales en culture et a été également suivre l'efficacité du ciblage des endothéliales vasculaires avec liposomes utilisant des modèles animaux de souris transgéniques qui développent l'athérosclérose (souris déficientes en ApoE). Les résultats *in vitro* et *in vivo* indiquent une liaison spécifique de liposomes destinés à VCAM-1 et que les liposomes obtenus peuvent ensuite être utilisées comme vecteurs de médicaments à l'endothélium couvrant plaques d'athérome.

En outre, les résultats préliminaires indiquent que AG490, à la fois encapsulé dans les nanoparticules de transporteur et libre contribuent à réduire l'adhérence des monocytes à l'endothélium activé par inhibition du chemin Jak2/STAT3 et l'effet de l'inhibiteur est augmenté par encapsulation dans nanovehicule.

Le chapitre II est axé sur l'obtention d'un nanosystème pour le transport spécifique d'agents thérapeutiques, capable de déstabiliser et de libérer contrôlée le composé encapsulé sur la surface de la cellule cible. Ces moyens de nanotransporteurs peuvent être transport efficace pour une libération contrôlée des antagonistes des récepteurs de chimiokines qui bloquent l'interaction chimiokine / chimiokine récepteurs de surface endothéliales activées et donc entraver la transmigration des leucocytes dans l'espace sous-endothélial.

Infiltration leucocytaire est fortement réglementée par les chimiokines. Les chimiokines sont des petits polypeptides, très spécialisés qui fonctionnent comme des régulateurs du trafic cellulaire à travers des interactions faites par G récepteurs couplés aux protéines à la surface des leucocytes. Dans notre recherche, nous avons étudié l'effet des antagonistes des récepteurs de chimiokines sur l'adhérence et l'infiltration des monocytes à travers monocouche endothéliale imitant conditions inflammatoires. En utilisant le système de xCELLigence, j'ai regardé en temps réel: 1) monocouche formant des cellules endothéliales, 2) l'effet de la cytokine pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  sur les cellules endothéliales,

3) adhérence et l'infiltration des monocytes et 4) l'effet protecteur des antagonistes des récepteurs de chimiokines sur l'intégrité monocouche. Les données indiquent que le blocage des récepteurs des chimiokines CCR2 et CCR5 permet de réduire considérablement la transmigration travers l'endothélium, ceci étant réalisé grâce à une diminution de l'accumulation de monocytes dans la paroi du vaisseau sanguin et à réduire les processus inflammatoires. Cependant, les essais expérimentales et cliniques des inhibiteurs potentiels de chimiokines et leurs récepteurs pour le traitement des maladies inflammatoires, ont révélé des effets immunologiques latérale. Transport local de antagonistes des récepteurs de chimiokines dans certaines zones pourraient être une meilleure stratégie pour ralentir ou interrompre le processus inflammatoire. Conception des véhicules de transport pour être en mesure de «livrer» le médicament au site actif affecté est un moyen prometteur pour traiter l'inflammation. Ainsi, pour obtenir un bénéfice thérapeutique en ciblant l'activité endothéliale spécifique, nous avons conçu des liposomes cibles sensibles capables de libérer le composé encapsulé après la liaison au cible. Ils peuvent être transport efficace pour une libération contrôlée des antagonistes des récepteurs de chimiokines aux surface des endothéliales activées qui bloquent l'interaction chimiokine / chimiokine récepteurs et empêchent la transmigration des leucocytes dans l'espace sous-endothélial.

Dans le chapitre III, nous avons regardé fonctions de modulation de monocytes / macrophages en utilisant la nanotechnologie afin de réduire l'inflammation de la plaque d'athérome.

Les macrophages sont essentiels dans le processus inflammatoire qui accompagne l'athérogenèse, de la formation de stries de lipide aux processus à la rupture de plaque et les syndromes coronariens aigus. L'un des objectifs était de suivre la production d'une cytokine pro-inflammatoire récemment découvert, la résistine, par des monocytes humains en raison de leur exposition à la glucose élevé. Nous avons également étudié les mécanismes impliqués dans l'effet de l'administration de liposomes de clodronate (traitement conduit à l'épuisement des monocytes / macrophages) sur la viabilité des cellules paroi vasculaire (cellules endothéliales - CE, cellules musculaires lisses - CML) et les monocytes et les macrophages. Nous avons étudié les effets de l'interaction monocytes apoptotique des cellules de la paroi vasculaire en consultant d'adhésion des monocytes / macrophages aux cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et des changements survenus dans la prolifération (PCNA) et les voies de signalisation intracellulaires (MAPKinazele: p38 et ERK) dans cellules musculaires lisses. Les résultats montrent que: (1) des niveaux élevés de glucose induisent expression de la résistine chez monocytes l'homme U937 (ARNm et protéine), (2) MAPKinazele p38 ERK1

/ 2 et JNK et NF-kB facteur de transcription impliqué dans cette mécanisme, (3) l'insuline significativement réduit expression de la résistine induit par l'hyperglycémie indépendant de voies de signalisation MAP-kinase PI3K, ERK1 / 2 et p38.

Les expériences réalisées pour étudier les effets de l'administration de liposomes de clodronate sur les cellules de la paroi vasculaire et les monocytes / macrophages montrent que les petits liposomes unilamellaires sont prises prédilection par les cellules endothéliales et musculaires lisses, alors que des liposomes multilamellaires sont internalisées par les monocytes humains U937, les macrophages murins Raw 264.7 et les macrophages péritonéale isolées de souris. Études de faisabilité énumérés ci-dessus types de cellules ont montré que la viabilité des cellules endothéliales et musculaires lisses n'est pas significativement affectée par MLV et SUV encapsulé clodronate, alors que, en macrophages, l'activité biologique des clodronate encapsulé dans MLV est plus élevé que le clodronate libre avec une diminution significative de leur viabilité, le type de mort cellulaire induite par l'apoptose.

L'induction de l'apoptose dans les monocytes provoque des changements dans leurs interactions avec les cellules de la paroi vasculaire. La communication entre les cellules apoptotiques et les cellules musculaires lisses entraîne une diminution de la prolifération de 35% et de la phosphorylation MAP-Kinases p38 (~ 35%) et ERK (70%) dans les cellules musculaires. En outre, les monocytes a été induite l'apoptose par les liposomes de clodronate montrer une adhérence accrue de cellules de la paroi vasculaire par rapport à monocytes normaux.

Voici les résultats obtenus dans différents modèles expérimentaux pour induire l'inflammation et en utilisant différents types de nanotransporteurs, nous pouvons tirer les conclusions suivantes: 1) liposomes destinés à VCAM-1 sont capables de transporter médicaments à des cellules endothéliales activées, 2) nanoparticules lipidiques peut être utilisé pour le transport intracellulaire dans les cellules endothéliales des substances hydrophobes, 3) nanosystèmes de transport cible sensible développé peut fournir des agents thérapeutiques locales au voisinage de l'endothélium activé et 4) les liposomes peut être capable de transporter des substances actives pour moduler les fonctions des monocytes / macrophages dans réduire le processus inflammatoire.

Les études dans ce papier sont appliquées nature, le but ultime étant de contrôler et de réduire le processus inflammatoire en utilisant différentes stratégies thérapeutiques basées sur nanotransporteurs.

Nombre de figures dans la première partie – 17

Nombre de figures dans le texte original (partie II) – 40

Indications bibliographiques – 177

Articles publiés dans des revues internationales ISI – 10

Articles publiés dans des revues CNCSIS national – 2

Les résumés des communications présentées lors de réunions scientifiques internationales – 48

Les résumés des communications présentées lors de réunions scientifiques nationales  
- 6

Trainings et stages effectués – 4

Participation à des projets de recherche - 4 national, 2 internationaux.