

Avis de Soutenance

Monsieur Ivan CIGANEK

Biologie

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Nanoparticules lipidiques pour l'ingénierie des cellules immunitaires

dirigés par Madame Chantal PICHON

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : LI2RSO - Laboratoire Interdisciplinaire pour l'Innovation et la Recherche en Santé d'Orléans

Soutenance prévue le **lundi 20 octobre 2025** à 9h30

Lieu : CHU d'Orléans, 14 avenue de l'Hôpital, 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre

Composition du jury proposé

Mme Chantal PICHON	Université d'Orléans	Directrice de thèse
Mme Catalina BORDEIANU	Sanofi R&D	Co-directrice de thèse
Mme Giovanna LOLLO	LAGEPP - UMR 5007 Université Lyon1- CNRS	Rapporteuse
M. Roy VAN DER MEEL	Eindhoven University of Technology	Rapporteur
M. Michel COGNÉ	Univ & CHU Rennes, EFS Bretagne, Inserm	Examineur
M. Luigi AGROFOGLIO	ICOA UMR CNRS 7311 - Université d'Orléans	Examineur
M. Hervé BOUCHARD	Sanofi R&D	Invité
Mme Nathalie RAMEIX	Sanofi R&D	Invitée

Mots-clés : ARN messenger, nanoparticules lipidiques, lipoplexes, cellules immunitaires, Immunothérapie, CRISPR-Cas9

Résumé :

L'immunothérapie et l'immuno-ingénierie redéfinissent le traitement du cancer, des maladies infectieuses et auto-immunes en mobilisant et reprogrammant les cellules du système immunitaire. La réussite de ces approches repose sur la capacité à délivrer avec précision des instructions génétiques, notamment sous forme d'ARN messenger (ARNm), afin d'induire ou d'optimiser des fonctions cellulaires. L'ARNm peut coder une large gamme de protéines, allant des cytokines aux systèmes CRISPR-Cas, mais de nombreuses cellules immunitaires primaires, en particulier les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes B restent réfractaires aux méthodes non virales, limitant leur exploitation clinique. Cette thèse relève ce défi en associant approches conceptuelles novatrices et validations expérimentales. Après une introduction fondée sur une analyse critique des systèmes lipidiques de délivrance pour l'ingénierie génétique des cellules immunitaires, la première partie décrit la conception de formulations optimisées de nanoparticules lipidiques (LNP) et de lipoplexes cationiques pour transférer un ARNm codant l'IL-2 dans des cellules NK primaires, stimulant leur prolifération sans compromettre leur viabilité ni leur fonction cytotoxique. L'optimisation fine des paramètres physico-chimiques et l'étude de mécanismes cellulaires tels que l'endocytose ont permis d'identifier les leviers clés de la transfection. La seconde partie présente une plateforme LNP capable de surmonter la résistance des lymphocytes B à la transfection. Adaptée à la délivrance du système CRISPR/Cas9, elle permet une édition ciblée du locus des immunoglobulines afin d'induire un changement de classe des immunoglobulines produites. Des optimisations de formulation, des analyses mécanistiques et des essais in vivo ont confirmé la biocompatibilité et l'efficacité de cette approche. En conclusion, ces résultats proposent un cadre à la fois mécanistique et appliqué pour l'utilisation de l'ARNm dans l'ingénierie de cellules immunitaires difficiles à transfecter, et ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement d'immunothérapies fondées sur les cellules NK et les lymphocytes B.