



AVIS DE PRESENTATION DE THESE EN SOUTENANCE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE DOCTEUR

Madame Chanez MANSEUR

Présentera ses travaux

intitulés :

« **Conception et optimisation d'oligosaccharides de lambda-carraghénanes et de fucoïdanes à visée anti-cancéreuse** »

Spécialité : Chimie des substances naturelles

Le 17 mai 2024 à 9h30

Lieu :

**La Rochelle Université
Pôle Communication, Multimédia et Réseaux
Amphithéâtre Michel Crépeau
44 Av. Albert Einstein
17000 LA ROCHELLE**

Composition du jury :

**Mme ARNAUDIN Ingrid
Mme CZJZEK Mirjam
Mme FAUMONT Nathalie
M. PIERRE Guillaume
Mme POTOCKI-VERONESE Gabrielle
M. PIOT Jean-Marie
M. MAUGARD Thierry
M. GROULT Hugo**

**Professeure, La Rochelle Université
Directrice de recherche CNRS, Sorbonne Université
Maîtresse de conférences, Université de Limoges
Maître de conférences, HDR, Clermont-Auvergne Université
Directrice de recherche, INRAE, Université de Toulouse
Professeur Émérite, La Rochelle Université
Professeur, La Rochelle Université
Chargé de recherche CNRS, La Rochelle Université**

Résumé :

Les oligosaccharides (OS) sulfatés d'origine algale se sont clairement démarqués ces dernières années grâce à leurs fonctions anti-tumorales supportées par des effets pro-apoptotiques ou d'arrêt du cycle cellulaire. Plus récemment, leur capacité d'inhibition de l'héparanase (HPSE), une enzyme clé dans de nombreux mécanismes de la progression tumorale, a été démontrée, faisant de cette protéine une cible d'intérêt pour le criblage de nouveaux OS anti-tumoraux. Néanmoins, si plusieurs de ces OS ont été identifiés comme prometteurs dans la régulation de ces fonctions clés dans la pathologie cancéreuse, ils font encore à ce jour face à plusieurs défis limitant leur translation vers le stade clinique. Dans ces travaux, trois défis majeurs ont été traités incluant : la standardisation des formulations OS, le criblage et l'identification de nouveaux OS thérapeutiques, et la compréhension de leurs modes d'actions. La résolution de ces défis a été appliquée à des formulations d'oligosaccharides de λ -carraghénanes (λ -COs) et de fucoïdanes (F-Os), obtenues par une dépolymérisation radicalaire par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) à partir de leurs polysaccharides (PS) natifs commerciaux. Pour le premier défi, les résultats ont démontré des différences de composition entre six λ -CARs natifs commerciaux. L'hétérogénéité structurale s'est transférée au sein des formulations d'OS même si elle était à la fois liée à la composition initiale du PS natif (présence d'autres CARs ou d'additifs) et à la méthode de dépolymérisation par l' H_2O_2 (présence d'espèce atypiques : lactones, polyols, etc). Dans un second temps, sur la base d'un crible phénotypique *in vitro*, nous avons démontré que, en plus des λ -COs, les κ -COs représentaient des candidats anti-HPSE prometteurs contrairement aux κ -COs. Surtout, nous avons pu mettre en avant les F-Os comme de nouveaux inhibiteurs de l'activité enzymatique de l'HPSE, rarement décrits jusqu'à lors. La comparaison de cette large « oligothèque » nous a permis de dégager une interaction « sucre-dépendant » et probablement « sulfate-dépendant ». Enfin, l'activité anti-migratoire des formulations de λ -COs et de F-Os a été évaluée sur deux lignées cancéreuses humaines de modèles de cancers solides du foie (Huh7) et du sein (MDA-MB-231). Les résultats obtenus sur cette activité dégagent des formulations d'OS thérapeutiques prometteuses mais montrent clairement qu'elle n'est pas fortement reliée à leur capacité d'inhiber l'activité enzymatique de l'HPSE. Par ailleurs, dans le cas des F-Os, nous avons montré qu'en plus d'inhiber la migration des cellules MDA-MB-231, les formulations sont aussi capables d'inhiber la prolifération de ces cellules malignes. Ce caractère « poly-pharmacologique » s'est de nouveau illustré dans un autre modèle, où deux formulations F-Os ont pu simultanément induire l'apoptose des cellules de lymphomes B et moduler l'expression membranaire de l'effecteur PD-L1.