



Avis de Soutenance

Madame Rachel HAVRET

Spécialité : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés :

« Développement de stratégies thérapeutiques anti-cancéreuses et anti-inflammatoires à base de molécules bio-inspirées : caractérisation de leurs mécanismes d'action. »

Travaux dirigés par **Monsieur Kévin BARANGER** et **Madame Laure FAVOT-LAFORGE**

Soutenance prévue le **lundi 01 juin 2026** à 9h00

Lieu : Pole Communication Multimedia Réseaux

Salle : Amphithéâtre Michel Crépeau

44 Av. Albert Einstein, 17000 La Rochelle

Composition du jury proposé

M. Kévin BARANGER	Chargé de recherche	Université de La Rochelle	Directeur de thèse
Mme Laure FAVOT LAFORGE	Professeure des universités	Université de Poitiers	Co-directrice de thèse
Mme Valérie THIERY	Professeure des universités	Université de La Rochelle	Examinatrice
M. Majid KHATIB	Directeur de recherche	Université de Bordeaux,	Examineur
Mme Angela SUTTON	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université Sorbonne Paris Nord,	Rapporteuse
M. Hamid MORJANI	Professeur des universités	Faculté de Pharmacie	Rapporteur

Résumé :

Le cancer du sein triple négatif est une forme particulièrement agressive de cancer et toujours en impasse thérapeutique. Ce cancer caractérisée par l'activation de voies de signalisation pro-oncogéniques impliquant des kinases telles qu'Akt, ERK, p38 et STAT3. C'est dans ce contexte, que ce travail vise à évaluer le potentiel anticancéreux et anti-inflammatoire d'une chimiothèque de 64 dérivés hétérocycliques inspirés de l'indirubine, une molécule biosourcée, connue pour ces propriétés anticancéreuses et anti-kinases. Une sélection de composés a mis en évidence des activités cytotoxiques sur des lignées cancéreuses agressives, associées notamment à l'inhibition d'Akt et à la modulation de l'autophagie, sans toxicité sur cellules saines. Parallèlement, d'autres molécules présentent des propriétés anti-inflammatoires, caractérisées par une inhibition de la production d'IL-6. Cet effet s'accompagne d'une inhibition des kinases clés p38, ERK et STAT3, ainsi que d'une diminution de l'expression de la MMP-9 et de HPSE1, deux marqueurs impliqués conjointement dans l'inflammation et la progression tumorale. L'étude de l'inhibition de HPSE1, menée par des approches *in silico*, *in vitro* et *in cellulo*, révèle des mécanismes d'action variés, incluant une inhibition directe du site catalytique ou des effets indirects via la régulation de ses partenaires. Malgré une efficacité *in vivo* limitée et une toxicité à optimiser, ces travaux identifient des composés à double activité anticancéreuse et anti-inflammatoire, ouvrant des perspectives pour le développement de thérapies multi-cibles et pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la progression tumorale.