



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

Monsieur Rémi COUSIN

Présentera ses travaux intitulés :

« Pharmacorégulation de la progression tumorale de cancers mammaires par des oligosaccharides de lambda carraghénanes inhibiteurs d'héparanase »

Spécialité : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Le 30 septembre 2021 à 14h30

Lieu :

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

Composition du jury :

**Mme ARNAUDIN-FRUITIER Ingrid
M. BREZILLON Stéphane
Mme LIAUDET-COOPMAN Emmanuelle
M. MAUGARD Thierry
M. PIOT Jean-Marie
Mme SUTTON Angela**

**Professeure, La Rochelle Université
Directeur de recherche CNRS, Université de Reims Champagne Ardenne
Directrice de recherche INSERM, Université de Montpellier
Professeur, La Rochelle Université
Professeur Émérite, La Rochelle Université
Maîtresse de conférences, HDR, Université Paris 13**

Résumé :

Des molécules à base de sucre telles que les héparines ou les polysaccharides d'héparane sulfate naturels ont été développées et largement étudiées pour contrôler l'activité enzymatique de l'héparanase (HPSE), acteur clé du remodelage de la matrice extracellulaire au cours de la pathogenèse du cancer. Cependant, des fonctions non enzymatiques de l'HPSE ont également été décrites dans les mécanismes tumoraux. Compte tenu de leurs propriétés polyvalentes, nous avons émis l'hypothèse que les inhibiteurs à base de sucre peuvent interférer avec les activités enzymatiques mais aussi non enzymatiques de l'HPSE. Dans ce travail, nous avons évalué les effets d'un oligosaccharide marin original dérivé du carraghénane- λ (CO- λ) que nous avons décrit précédemment, ainsi que ceux de son homologue natif et des héparines, sur la viabilité cellulaire, la prolifération, la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du sein, MDA-MB-231, mais aussi des cellules sh-MDA-MB231, dans lesquelles l'expression de l'HPSE a été sélectivement régulée à la baisse en utilisant la stratégie shRNA. Nous n'avons montré aucun effet cytotoxique ni prolifératif de nos candidats inhibiteurs, mais le CO- λ était le plus efficace pour réduire la migration et l'invasion cellulaire par rapport aux héparines et ce, de manière HPSE dépendante. Nous avons mis en évidence que le CO- λ contrôlait étroitement un axe HPSE/MMP-14/MMP-2 conduisant à une activité MMP-2 réduite. Au final, cette étude met en évidence que le CO- λ est un puissant « modulateur » de l'HPSE capable de réduire non seulement l'activité enzymatique de l'HPSE mais également les fonctions contrôlées par les niveaux d'HPSE.