

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

Monsieur Oussama ACHOUR

Présentera ses travaux intitulés :

« Aide au ciblage du microenvironnement tumoral par le développement d'un nano-système de détection et de traitement de tumeurs avec inhibition ciblée de l'héparanase »

Spécialité : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Le 7 juillet 2014 à 9h30

Lieu :

**Université de La Rochelle
Maison des Sciences de l'Ingénieur
Amphi 100 (rez-de-chaussée)
Av. Becquerel
17000 LA ROCHELLE**

Composition du jury :

M. BRIDIAU Nicolas (<i>invité</i>)	Maître de conférences, Université de La Rochelle
Mme FRUITIER ARNAUDIN Ingrid	Maître de conférences, HDR, Université de La Rochelle
Mme KIEDA Claudine	Professeur, Centre de biophysique moléculaire, Orléans
M. MAUGARD Thierry	Professeur, Université de La Rochelle
M. MICHAUD Philippe	Professeur, Polytech Clermont Ferrand
M. PIOT Jean-Marie	Professeur, Université de la Rochelle
Mme REMAUD SIMEON Magalie	Professeur, INSA de Toulouse

Résumé :

Le microenvironnement des cellules tumorales présente plusieurs particularités comme l'hypoxie, l'acidification du milieu extracellulaire et l'hypersécrétion d'enzymes hydrolytiques. Ces hydrolases, comme la cathepsine D et l'héparanase, interviennent dans les étapes de la progression tumorale et notamment l'angiogenèse. Cette thèse s'intègre dans un projet dont la finalité est de concevoir un nano-objet moléculaire enzymo-sensible qui réagirait d'une manière spécifique aux enzymes hypersécrétées dans le microenvironnement tumoral pour assurer de façon simultanée, une fonction de détection et de ciblage des tumeurs. La première partie de nos travaux a été consacrée à la conception et à la validation d'un lien peptidique intégrable dans l'objet moléculaire, sensible aux formes de la cathepsine D actives du microenvironnement tumoral de cancers mammaires. Cet objectif a été réalisé suite à l'étude cinétique de l'hydrolyse de 5 peptides par la cathepsine D mature et la pro-cathepsine D dans les conditions de pH du microenvironnement tumoral. Nous avons également, étudié l'effet de l'hypoxie et de l'acidification du milieu extracellulaire sur la sécrétion des formes actives de la cathepsine D par la lignée tumorale de cancer mammaire MCF-7. Dans une deuxième partie, nous avons travaillé sur l'élaboration d'héparines de bas poids moléculaire pouvant assurer la fonction thérapeutique de l'objet moléculaire grâce à leur activité anti-angiogénique. Nous avons mis au point une méthode innovante pour la dépolymérisation de l'héparine qui consiste en une hydrolyse radicalaire par le peroxyde d'hydrogène assistée par les ultrasons. Cette technique permet la production d'oligosaccharides d'héparines caractérisées par des poids moléculaires et des degrés de sulfatation contrôlés. En fonction des conditions de dépolymérisation par cette technique, les héparines de bas poids moléculaires produites peuvent être utilisées comme anticoagulant ou anti-angiogénique.