

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

Monsieur Nicolas POURPARD

Présentera ses travaux intitulés :

**« Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de
l'angiogénèse tumorale »**

Spécialité : **Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie**

Le 30 juin 2017 à 10h00

Lieu :

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

Composition du jury :

**Mme CHARNAUX Nathalie
Mme FRUITIER ARNAUDIN Ingrid
Mme GRILLON Catherine
M. MAUGARD Thierry
M. MICHAUD Philippe
M. PIOT Jean-Marie**

**Professeur, Université Paris 13
Maître de conférences, HDR, Université de la Rochelle
Chargé de recherche, HDR, CBM Orléans
Professeur, Université de la Rochelle
Professeur, Polytech de Clermont Ferrand
Professeur, Université de la Rochelle**

Résumé :

L'angiogénèse tumorale correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'alimenter la tumeur et d'amplifier son développement. Cette étape constitue un facteur pronostique défavorable pour les patients et son inhibition représente un fort intérêt thérapeutique. Parmi les acteurs participant à l'angiogénèse tumorale, on retrouve l'enzyme de dégradation héparanase au sein du microenvironnement tumoral de nombreux cancers. Ces travaux de thèse ont pour objectif de développer des inhibiteurs spécifiques de l'héparanase à partir de polysaccharides sulfatés pour le traitement de l'angiogénèse tumorale. La première partie de ces travaux a été consacrée à l'élaboration de polysaccharides sulfatés de bas poids moléculaires issus de sources animales (Héparine, Chondroïtine sulfate), algales (Fucoïdanes, Carraghénane- λ -I-K) ou bactérienne (Dextran sulfate). Nous avons utilisé pour cela un procédé de dépolymérisation radicalaire assisté par ultrasons, développé en 2013 au laboratoire, que nous avons associé à un procédé de modification chimique appelé glycol-split. Les composés produits ont été évalués pour leurs activités d'inhibition de l'héparanase et de la coagulation sanguine. Ce criblage a notamment permis l'identification d'un dérivé de bas poids moléculaire issu de Carraghénane- λ possédant une forte inhibition de l'héparanase pour une faible inhibition de la coagulation. La deuxième partie de ces travaux s'est ensuite concentrée sur l'évaluation du potentiel anti-angiogénique des inhibiteurs de l'héparanase. Dans ce but, nous avons dans un premier temps évalué le rôle de l'hypoxie et/ou le manque de nutriments sur la production d'héparanase par des cellules de cancers mammaires. Dans ces conditions de stress, nous avons observé que la lignée MCF-7 excrétaient une forte quantité d'héparanase. L'analyse en Matrigel 3D du réseau angiogénique formé par des cellules microvasculaires HskMEC, en présence du surnageant de MCF-7 riche en héparanase, a montré une forte stimulation de l'angiogénèse. Les mêmes tests réalisés en présence des inhibiteurs de l'héparanase ont montré une inhibition de l'angiogénèse qui semblait corrélée avec l'inhibition de l'héparanase.