

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

ECOLE DOCTORALE N° 637
Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : *Génétique, Génomique, Bioinformatique*

Par

Quoc Manh NGUYEN

Transfection de gènes suicides dans le traitement du cancer de l'ovaire

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 14 Novembre 2024
Unité de recherche : UMR 1078 Génétique, Génomique fonctionnelle et Biotechnologies

Rapporteurs avant soutenance :

Sandrine DABERNAT	Professeur des universités-praticienne hospitalière	INSERM U1312 (Bordeaux)
Patrick SAULNIER	Professeur des universités-praticien hospitalier	INSERM U1066 (Angers)

Composition du Jury :

Président :

Examineurs :	Alexandra LEARY	Praticienne hospitalière - IGR	INSERM U981 (Paris)
	Pascal LOYER	Directeur de Recherche - INSERM	INSERM U1241 (Rennes)

Rapporteurs :	Sandrine DABERNAT	Professeur des universités-praticienne hospitalière	INSERM U1312 (Bordeaux)
	Patrick SAULNIER	Professeur des universités-praticien hospitalier	INSERM U1066 (Angers)

Dir. de thèse :	Tristan MONTIER	Professeur des universités-praticien hospitalier	INSERM U1078 (Brest)
-----------------	-----------------	--	----------------------

Co-Dir. :	Frédérique d'ARBONNEAU	Professeur des universités-praticienne hospitalière	INSERM U1078 (Brest)
-----------	------------------------	---	----------------------

Invité(s)

Sylvie CHOBLET THERY	Ingénieur de Recherche - CNRS	CNRS UAR3426 (Avignon)
Pierre-François DUPRÉ	Praticien hospitalier – CHU Brest	INSERM U1078 (Brest)
Vincent LAVOUÉ	Professeur des universités-praticien hospitalier	INSERM U1085 (Rennes)

Titre : Transfection de gènes suicides dans le traitement du cancer de l'ovaire

Mots clés : cancer de l'ovaire, nanoparticules, vecteurs synthétiques, gènes suicides, cisplatine, olaparib

Résumé : Le taux important de récurrence et la résistance au cisplatine sont deux problématiques majeures dans la prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire (CO). La thérapie génique représente une alternative prometteuse pour traiter ces tumeurs malignes. Ce travail s'est intéressé à un groupe particulier de gènes thérapeutiques : les gènes suicides. Trois gènes ont été étudiés: TRAIL, granzyme M et le système purine nucléoside phosphorylase / fludarabine. Ces gènes, une fois exprimés, sont capables d'induire la mort cellulaire. Pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses, le promoteur hTERT et ses dérivés ont été appliqués. Des formulations lipidiques, dont

le BSV163/DOPE, ont été utilisés pour transporter ces gènes jusqu'aux cellules cibles. Les lignées cellulaires testées (OVCAR3 et Caov3), sensibles ou rendues résistantes au cisplatine, représentent le sous-type le plus répandu du CO et constituent un bon modèle. La transfection de ces cellules avec des gènes suicides a été combinée avec les traitements majeurs du CO: le cisplatine et l'olaparib. L'expression des transgènes, l'impact sur la viabilité cellulaire ainsi que les mécanismes de la mort induite par ces traitements ont ensuite été étudiés. Enfin, les perspectives de ces travaux, comme les améliorations du promoteur spécifique ou de la formulation des nanoparticules, sont aussi discutées.

Title: Suicide genes transfection in the treatment of ovarian cancer

Keywords: ovarian cancer, nanoparticles, synthetic carriers, transfection, suicide genes, cisplatin, olaparib

Abstract: The high recurrence rate and resistance to cisplatin are two major problems in the management of ovarian cancer (OC). Gene therapy represents a promising alternative for treating these malignant tumors. This work focused on a particular group of therapeutic genes: suicide genes. Three genes were studied: TRAIL, granzyme M, and the purine nucleoside/fludarabine system. Once expressed, these genes are capable of inducing cell death. The hTERT promoter and its derivatives were applied to target cancer cells specifically. Lipid formulations, including BSV163/DOPE, can deliver these

genes to the target cells. The tested cell lines (OVCAR3 and Caov3), sensitive or made resistant to cisplatin, represent the most common subtype of OC and therefore represent a relevant model. The transfection of these cells with suicide genes was combined with the main treatments for OC: cisplatin and olaparib. The expression of the transgenes, the impact on cell viability, and the mechanisms of death induced by different treatments were then examined. The perspectives of the work presented, such as improvements of the specific promoters or the formulation of nanoparticles, are also discussed.