

## Avis de Soutenance

Madame Antonija HANZEK

SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Développement d'aptamères pour la détection de biomarqueurs de cancers ovariens dans les urines*

dirigés par Monsieur Christian SIATKA et Madame Anne-Cécile DUC

Soutenance prévue le **vendredi 23 juin 2023** à 14h00

Lieu : Université de Nîmes Bâtiment Vauban 5 Rue du Docteur Georges Salan CS 13019, 30021 Nîmes

Salle : de conseil (Vauban)

### Composition du jury proposé

M. Christian SIATKA	Université de Nîmes	Directeur de thèse
Mme Anne-Cécile DUC	Université de Nîmes - UPR CHROME	Co-directrice de thèse
Mme Catherine ALIX PANABIERES	Université de Montpellier; LCCRH - Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC)	Rapporteuse
M. Eric PEYRIN	Université Grenoble Alpes; Département de Pharmacochimie Moléculaire, UMR 5063	Rapporteur
M. Jean-Charles BRES	Etablissement Français du Sang (EFS) Occitanie; UMR 1058	Examinateur
M. Frédérique DUCONGE	CEA - Institut de biologie François Jacob	Examinateur
M. Philippe BERTA	Université de Nîmes	Examinateur
M. Christophe HIRTZ	Université de Montpellier; Institute for Regenerative Medicine & Biotherapy (IRMB)	Examinateur

**Mots-clés :** aptamères,cancer,cancer ovarien,biomarqueurs,SELEX,urine

### Résumé :

Le cancer ovarien est le huitième cancer le plus répandu et le cancer gynécologique le plus meurtrier. Avec des symptômes non spécifiques de la maladie et le manque de méthodes de diagnostic efficaces, les mauvais pronostics sont souvent le résultat d'un diagnostic tardif. Par conséquent, le développement de nouvelles approches diagnostiques est nécessaire. Les biomarqueurs de ce cancer ont été l'axe principal de l'amélioration des méthodes diagnostiques. La protéine 4 de l'épididyme humain (HE4) est une protéine surexprimée chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, et ne l'est pas dans des conditions saines ou bénignes. Le marqueur HE4 urinaire apparaît comme un biomarqueur de diagnostic non invasif intéressant du fait de sa grande stabilité. Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer le potentiel des aptamères comme outils de diagnostic pour la détection de biomarqueurs du cancer de l'ovaire dans l'urine. Les aptamères sont de courts oligonucléotides simple brin qui peuvent se lier sélectivement à des molécules cibles spécifiques avec une haute affinité. Les aptamères d'ADN anti-HE4 de haute affinité ont été sélectionnés par 10 cycles d'évolution systématique haute-fidélité des ligands par enrichissement EXponentiel (Hi-Fi SELEX) dans l'urine, cette méthode de sélection des aptamères est basée sur la PCR digitale en gouttelettes (ddPCR). Le séquençage ADN et l'analyse bioinformatique ont révélé un panel d'aptamères enrichis pour cibler la protéine HE4. Les 10 séquences candidates les plus enrichies ont été criblées par résonance des plasmons de surface (SPR), tandis que les 3 séquences les plus enrichies et les plus prometteuses ont été caractérisées par analyse thermofluorimétrique (TFA). La TFA a révélé la liaison de deux aptamères anti-HE4, appelés AHE1 et AHE3, au biomarqueur HE4 du cancer de l'ovaire dans l'urine. Les aptamères se lient à HE4 dans l'urine dans la gamme nanomolaire, avec respectivement des constantes de dissociation  $K_d$  (AHE1) =  $87 \pm 9$  nM et  $K_d$  (AHE3) =  $127 \pm 28$  nM. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les aptamères

décrits pourraient être des outils prometteurs pour une application par tests urinaires ou par biocapteurs dans le diagnostic du cancer de l'ovaire.