

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biochimie

Par

Lucie FONTENEAU

Recherche de molécules inhibitrices de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le « date » (6)

Unité de recherche : US2B – Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologies – UMR CNRS 6286

Rapporteurs avant soutenance :

Mauro MODESTI Directeur de Recherche, CRCM, Université Aix-Marseille
Vincent PARISSI Directeur de Recherche, LMFP, Université de Bordeaux

Composition du Jury :

Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)

Examineurs : Monique MATHE-ALLAIMAT Chargée de recherche, CEISAM, Nantes Université
Ibtissam TALHAOUI Chargée de recherche, CBM, Orléans

Dir. de thèse : Fabrice FLEURY Professeur des universités, US2B, Nantes Université
Co-dir. de thèse : Benoît CHENAIS Professeur, BIOSSE, Université Le Mans

Invité(s)

Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice

Titre : Recherche de molécules inhibitrices de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue

Mots clés : Rad51, Recombinaison Homologue, Cancer, Réparation de l'ADN, Inhibiteurs

Résumé : Les cassures double brin de l'ADN sont les plus délétères pour une cellule. L'une des voies de réparation de ces dommages est la recombinaison homologue (RH) impliquant la protéine Rad51. Cette recombinase joue un rôle central dans la RH et est surexprimée dans les cellules cancéreuses. La réparation accrue des dommages à l'ADN par les cellules tumorales conduit le plus souvent au développement de résistances aux thérapies anticancéreuses, limitant leur efficacité. Rad51 a déjà fait l'objet de ciblage par différentes approches. Son inhibition a notamment permis de sensibiliser les cellules cancéreuses aux traitements. Nous avons ici pu mettre en évidence des petites molécules capables de moduler l'activité de Rad51 *in vitro* et également de sensibiliser des cellules cancéreuses en association avec le cisplatine.

Title : Inhibition of DNA repair by homologous recombination using small molecules

Keywords : Rad51, Homologous Recombination, Cancer, DNA repair, Inhibitors

Abstract : DNA double-strand breaks are the most damaging to a cell. One of the pathways for repairing this damage is homologous recombination (HR) involving the Rad51 protein. This recombinase plays a central role in HR and is over-expressed in cancer cells. Increased repair of DNA damage by tumour cells most often leads to the development of resistance to anti-cancer therapies, limiting their efficacy. Rad51 has already been targeted using various approaches. In particular, its inhibition has enabled cancer cells to be sensitised to treatments. Here we have been able to identify small molecules capable of modulating Rad51 activity *in vitro* and also of sensitising cancer cells in combination with cisplatin.