

Avis de Soutenance

Monsieur Michael BABOUDJIAN

RECHERCHES BIOMEDICALES Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
*Organoïdes dérivés de patients comme outils pour la thérapie personnalisée des cancers de la prostate
par l'utilisation de nanoparticule intelligentes ciblant l'ARNm*

Travaux dirigés par Madame Palma ROCCHI

Soutenance prévue le **jeudi 19 mars 2026** à 10h00

Lieu : CERIMED, Faculté des sciences médicales et paramédicales, 13005 Marseille

Salle : 2

Composition du jury proposé

Mme Palma ROCCHI	Directrice de recherche	INSERM, CINA, Aix Marseille Université	Directrice de thèse
M. Guillaume PLOUSSARD	Praticien hospitalier	Clinique CAPIO La Croix du Sud	Rapporteur
M. Jonathan OLIVIER	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université et CHU de Lille	Rapporteur
M. Cyrille BASTIDE	Professeur des universités - praticien hospitalier	Hôpital Nord - Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille	Président
M. Laurent DANIEL	Aix Marseille Université et CHU La Timone	Invité	

Mots-clés : nanoparticule, cancer de la prostate, organoïde, ARN messenger


Résumé :

Les organoïdes dérivés de patients (PDO) sont apparus comme des modèles précliniques puissants qui préservent étroitement l'hétérogénéité cellulaire, l'histopathologie et les caractéristiques moléculaires des tumeurs d'origine. Les oligonucléotides antisens (ASO) sont une nouvelle classe de médicaments de précision, offrant une spécificité élevée et la capacité de moduler l'expression génique au niveau de l'ARN. Cependant, leur application dans les systèmes basés sur les organoïdes reste peu explorée. Dans cette étude, nous avons créé une biobanque d'organoïdes dérivés de patients atteints d'un cancer de la prostate (CP) avec un taux de réussite initial élevé (> 95 %) et avons confirmé qu'ils conservaient les marqueurs histologiques et moléculaires clés, notamment CK5, CK8, AR, PSMA, AMACR, STEAP1, EGF, PTEN, PSA et HSP27. Nous avons ensuite évalué le potentiel thérapeutique de l'OGX-427 (Apatorsen), un ASO ciblant HSP27, dans ces modèles. Si l'OGX-427 a efficacement supprimé l'expression de HSP27 et inhibé la croissance cellulaire dans les cultures 2D, son efficacité était nettement limitée dans les organoïdes 3D, probablement en raison

de la matrice extracellulaire et des barrières structurelles. En supprimant le Matrigel et en appliquant une transfection unicellulaire, nous avons obtenu une absorption efficace de l'ASO et observé une inhibition robuste et dose-dépendante de la croissance des organoïdes. Ces résultats soulignent l'utilité des PDO pour évaluer les thérapies basées sur l'ASO et mettent en évidence leur potentiel pour accélérer le développement de stratégies oncologiques de précision pour le CP et d'autres tumeurs malignes.

Summary:

Patient-derived organoids (PDOs) have emerged as powerful preclinical models that closely preserve the cellular heterogeneity, histopathology, and molecular features of original tumors. Antisense oligonucleotides (ASOs) are an emerging class of precision medicines, offering high target specificity and the ability to modulate gene expression at the RNA level. However, their application in organoid-based systems remains underexplored. In this study, we established a biobank of patient-derived prostate cancer (PC) organoids with a high initial growth success rate (>95%) and confirmed that they retain key histological and molecular markers, including CK5, CK8, AR, PSMA, AMACR, STEAP1, EGF, PTEN, PSA and HSP27. We then assessed the therapeutic potential of OGX-427 (Apatorsen), an ASO targeting HSP27, in these models. While OGX-427 effectively suppressed HSP27 expression and inhibited cell growth in 2D cultures, its efficacy was markedly limited in 3D organoids, likely due to extracellular matrix and structural barriers. By removing Matrigel and applying single-cell transfection, we achieved efficient ASO uptake and observed robust, dose-dependent inhibition of organoid growth. These findings underscore the utility of PDOs for evaluating ASO-based therapies and highlight their potential to accelerate the development of precision oncology strategies for PC and other malignancies.

LE DOYEN

Georges LEONETTI