



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 janvier 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LO MONACO Piero**

Titre de la thèse : « *La biogénèse des ribosomes cible thérapeutique dans le cancer du sein* »

Résumé



Le cancer du sein est classé en plusieurs sous-types dont les caractéristiques cliniques varient considérablement. En particulier, le sous-type dit triple-négatif est associé à un mauvais pronostic et à une probabilité plus élevée de récurrence du cancer après traitement, un problème clinique majeur dans le traitement de cette maladie. Cela s'explique principalement par l'absence de thérapies ciblées spécifiques. Il est nécessaire d'identifier de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la survie en fonction de la nature de la tumeur et de nouvelles cibles thérapeutiques, afin de développer de nouveaux médicaments et ainsi améliorer la prise en charge clinique des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif.

Récemment, il a été démontré qu'une nouvelle cible peut être utilisée dans le traitement des cancers : le ribosome. Les ribosomes sont responsables de la synthèse des protéines cellulaires et jouent donc un rôle central dans la croissance et la prolifération cellulaire. La biogénèse des ribosomes est altérée dans la plupart des cancers, en raison de la dérégulation des principales voies oncogéniques et suppresseurs de tumeur, tels que MYC, p53 et PTEN, qui régulent l'activité de la ARN Polymerase I, l'enzyme responsable de la transcription de l'ARN ribosomique. Ainsi, la biogénèse des ribosomes apparaît aujourd'hui comme un processus essentiel dans la tumorigénèse et l'idée de cibler la biogénèse des ribosomes s'impose dans le domaine du traitement anti-tumoral.

L'inhibition de la biogénèse des ribosomes a été validée comme outil thérapeutique, à partir de trois composés qui inhibent l'activité de l'ARN Polymerase I (CX-5461, CX-3543 et BMH-21) qui ciblent sélectivement les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines.

Leur activité anti-tumorale a été rapportée dans plusieurs types de cancer, y compris la leucémie, le lymphome, le myélome, l'ostéosarcome, le cancer de la prostate et le cancer de l'ovaire, mais l'avantage potentiel de cibler la biogenèse des ribosomes dans certains types de cancer du sein, notamment les triple-négatifs, n'a pas été étudié à ce jour. Bien que très peu de choses soient connues sur la biogénèse des ribosomes dans les cancers du sein triple-négatifs, il y a aujourd'hui un besoin urgent de nouveaux outils thérapeutiques et le potentiel de l'inhibition de la biogenèse des ribosomes doit être évalué.

Par ailleurs, la biogenèse des ribosomes dépend de nombreux facteurs de maturation qui représentent une nouvelle famille de cibles à explorer. Ici, le ciblage de la Fibrillarine est proposé. Cela pourrait être particulièrement pertinent, car la fibrillarine est souvent surexprimée dans les cancers du sein triple-négatifs et est associée à un mauvais pronostic et à un risque de récurrence. Ainsi, dans ce travail de thèse, l'inhibition de la biogénèse des ribosomes est réalisée en ciblant soit sa première étape, par l'intermédiaire des inhibiteurs de l'ARN Polymerase I, soit l'effecteur Fibrillarine en aval, par ciblage génique.

Plusieurs mécanismes cytotoxiques ont été décrits dans divers modèles de cancer lors du traitement par des inhibiteurs de l'ARN Pol I et la réponse obtenue semble être propre à chaque modèle. À l'heure actuelle, comme l'effet sur les cellules est imprévisible, la caractérisation d'une telle réponse dans les modèles d'études n'est pas sans fondement, d'autant plus que les cancers du sein triple-négatifs sont très hétérogènes.

Les deux principaux objectifs de cette thèse sont donc :

1. Étudier la sensibilité de lignées de cancer du sein triple négatif à l'inhibition de la biogénèse des ribosomes par un traitement pharmacologique ciblant l'ARN Polymerase I ou bien par ciblage génétique de la Fibrillarine ;
2. Déterminer les mécanismes induisant l'effet cytotoxique de l'inhibition de la biogenèse des ribosomes dans ce modèle d'étude.

Dans ce travail, en utilisant un large panel de lignées de cellules cancéreuses représentant quatre sous-types différents des triple-négatifs, il est montré que l'inhibition de la biogénèse des ribosomes par les composés BMH-21 et CX-5461 induit une forte inhibition de la croissance cellulaire et une perte du phénotype tumorigène *in vitro*. Conformément à l'hétérogénéité du modèle, les lignées cellulaires triple-négatives présentent une large gamme de sensibilité allant de 10 nM à 500 nM, mais sans association avec les sous-types

selon les systèmes de classification courants. Concernant les réponses cellulaires induites par ces traitements, un phénomène intéressant a été observé : bien que le BMH-21 provoque l'apoptose, aucun signe d'apoptose n'a été observé lors du traitement par CX-5461. De plus, les résultats de ce travail de thèse montrent que l'inhibition de la biogénèse des ribosomes au niveau post-transcriptionnel, en aval de l'ARN Polymerase I, par ciblage génique de la Fibrillarine, induit également une forte inhibition de la croissance cellulaire, associée à une réponse apoptotique. L'inhibition de la croissance induite par le ciblage de la biogénèse des ribosomes ne s'est pas avérée associée aux niveaux d'expression des facteurs impliqués dans la biogénèse des ribosomes ni aux mutations courantes des lignées cellulaires triple-négatives, ce qui reste un problème pour l'identification des tumeurs qui pourraient bénéficier d'avantage de ce genre de traitement. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'inhibition de la biogénèse des ribosomes pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse pour le cancer du sein triple-négatif, en démontrant le potentiel clinique de cette approche et en positionnant la Fibrillarine et la maturation des ARN ribosomiques comme de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes.

En parallèle de l'avancement de ce projet principal, des études supplémentaires ont été menées au cours de cette thèse, dont un travail dans le même esprit que le principal, visant à évaluer la pertinence de l'inhibition de la biogénèse des ribosomes dans le neuroblastome.

De plus, des collaborations dans d'autres projets scientifiques au sein de l'équipe de recherches ont permis la contribution à des travaux concernant la fonction des ribosomes dans plusieurs modèles d'intérêt clinique, ou bien d'approfondir des sujets de biologie fondamentale du ribosome tels que la fonction des modifications post-transcriptionnelles des ARN ribosomiques et leur contribution à l'hétérogénéité des ribosomes, selon le concept récent de "ribosomes spécialisés".