



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 février 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PIECYK Marie**

Titre de la thèse : « *Identification de fonctions antagonistes de GCN2 sur la biogenèse des ribosomes selon la disponibilité en nutriments* »

Résumé



La vascularisation anormale des tumeurs conduit à une hétérogénéité spatiale d'accès aux nutriments pour les cellules cancéreuses. Leur adaptation au stress métabolique local implique à la fois des mécanismes de survie et de changement d'identité associés aux résistances thérapeutiques et donc favorisant la progression tumorale. Cette réponse adaptative nécessite la répression de processus anaboliques afin de préserver les ressources énergétiques et prévenir la mort induite par privation en énergie. Ceci passe notamment par la limitation concomitante de la biogenèse des ribosomes (RiBi) et la synthèse protéique, deux voies métaboliques hautement consommatrices en métabolites dérivés des nutriments. Toutefois, les mécanismes moléculaires à l'origine de ces ajustements restent partiellement élucidés. Ce travail de thèse s'inscrit donc dans la compréhension des mécanismes associés à la survie des cellules tumorales en réponse au manque en nutriments. Plus spécifiquement, cette étude a été focalisée sur l'identification de nouvelles voies de signalisation régulant la voie de biogenèse des ribosomes en fonction du contexte nutritionnel.

Des études récentes suggéraient qu'une kinase impliquée dans le « sensing » des nutriments, GCN2, était nécessaire au maintien de l'intégrité nucléolaire, site de la RiBi, bien que les conditions nutritionnelles associées n'étaient pas clairement définies. Ainsi, dans une première partie de mon projet de recherche, j'ai démontré que, sous stress nutritionnel, la kinase GCN2 contribue à la répression de l'activité de l'ARN polymérase I, enzyme responsable de la transcription du précurseur 47S essentiel à la RiBi. La perte de GCN2 dans ces conditions de déprivation aboutit à un stress nucléolaire et la mort par apoptose. Dans une seconde partie du projet, j'ai également mis en évidence que GCN2 soutient de manière inattendue la prolifération des cellules tumorales

en condition riche en nutriments. Le mécanisme sous-jacent implique que GCN2 stimule la transcription de ce même précurseur 47S et, par extension, l'activation de la voie mTORC1 dans les cellules tumorales coliques en prolifération. L'inhibition de GCN2 dans ce contexte aboutit à une forte diminution de l'activité de l'ARN polymérase I, provoquant un stress nucléolaire. Cette vulnérabilité potentialise les effets cytotoxiques des agents chimiothérapeutiques perturbant la RiBi, conduisant alors à une mort importante des cellules.

Collectivement, mes résultats démontrent que la kinase GCN2 contrôle différemment l'activité de l'ARN polymérase I en fonction de la disponibilité en nutriments dans l'environnement. L'inhibition de GCN2 aboutit à : i) un stress nucléolaire indépendamment du contexte nutritionnel, ii) la mort des cellules lorsqu'elle est combinée à un second stress impactant la RiBi. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour l'amélioration des traitements déjà utilisés en clinique, notamment dans le cadre des cancers colorectaux.