



Université Claude Bernard



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **07 avril 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur CATEZ Frédéric**

Titre de la thèse : « *Ribosomes & Cancer - De la régulation de la traduction au ciblage thérapeutique* »



### Résumé

La traduction est un phénomène complexe exécuté par les ribosomes, qui décodent les ARN messagers (ARNm) et produisent les protéines correspondantes. Selon le modèle actuel, la traduction serait régulée par des facteurs non-ribosomiques, notamment les facteurs de traduction et les séquences génétiques présentes dans les ARNm. Cependant, la découverte récente de variations de composition des ribosomes dans différents organismes et dans plusieurs pathologies humaines a permis de mettre en évidence un nouveau rôle du ribosome dans le contrôle de la traduction. Nous avons montré que la 2'-O-méthylation des ARN ribosomiques (ARNr), varie au cours de la tumorigenèse et module l'activité de traduction du ribosome. Ces travaux ont ouvert un nouveau champ d'étude centré sur les ribosomes et leurs modifications en tant que régulateurs de la traduction et du phénotype des cellules tumorales. Nous avons montré qu'une altération globale de la 2'-O-méthylation des ARNr, induite par sous-expression de la méthyltransférase des ARNr (Fibrillarine (FBL)), module l'activité de traduction des ribosomes, et apparait influencer la sélectivité des ribosomes vis-à-vis de certains ARNm. Une nouvelle technologie de cartographie quantitative de la 2'-O-méthylation appelée RiboMethSeq permet d'identifier les sites de méthylation variable dans divers échantillons, et a été implémenté dans l'équipe. Par RiboMethSeq nous avons identifié des sites de méthylation dont le niveau varie dans des modèles cellulaires de cancérologie (tumorigenèse, résistance aux thérapies) et dans des échantillons tumoraux de cancer du sein. Un objectif central de ce projet est de déterminer le rôle de sites de 2'-O-méthylation identifiés comme variables, dans le fonctionnement du ribosome et la régulation de la traduction. Ce projet combine le ciblage de la 2'-O-méthylation, la cartographie des 2'-O-méthylation par RiboMethSeq, l'analyse structurale des ribosomes par cryoEM, et l'analyse de la traduction par des approches *in vitro* "hybride" dédiée à l'analyse de l'activité des ribosomes et des approches large échelle du "translatome". Ce projet s'appuie sur des collaborations fortes établies ou consolidées ces dernières années.

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une surproduction anormale de ribosomes, qui contribue au phénotype hyper-métabolique et hyper-prolifératif de ces cellules. Trois composés inhibiteurs de la synthèse des ARNr (inhibiteurs d'ARN Pol I) ont permis de valider l'inhibition de la biogenèse des ribosomes en tant que nouvelle approche thérapeutique anticancer. Ces dernières années, nous avons identifié un

facteur de la biogenèse des ribosomes et validé que son inhibition a un effet toxique sur les cellules cancéreuses du cancer du sein triple négatif. Un second objectif majeur est de développer un candidat médicament à activité anticancer. Pour cela, en parallèle d'un programme de Drug Discovery qui a été initié au sein du centre, un programme de validation de cible est conduit visant, d'une part, à montrer qu'inhiber la cible par des approches d'extinction génique et pharmacologique induit un effet antitumoral sélectif *in vitro* et *in vivo* et, d'autre part, à déterminer les mécanismes cytotoxiques mis en œuvre. Ce dernier volet concerne les mécanismes de stress déclenchés par l'inhibition de la biogenèse des ribosomes appelé "stress ribosomique", ainsi que les régulateurs sollicités par ce stress pour déclencher l'apoptose, qui restent aujourd'hui mal connus.

Ce programme de recherche permettra de mieux comprendre comment les altérations de production des ribosomes contribuent au phénotype des cellules cancéreuses et de caractériser les mécanismes cellulaires sur lesquels reposent une nouvelle génération de molécules thérapeutiques anticancer.