

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Camille JOUNES**

Titre de la thèse : Nouvelle approche thérapeutique par inhibition de la biogenèse des ribosomes dans le cancer du sein triple négatif

Résumé



Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente 15 à 20 % des cancers du sein. Il se caractérise par l'absence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) et de l'amplification du récepteur HER2, rendant les hormonothérapies inefficaces. Les options thérapeutiques se limitent donc à la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, dont le taux de réponse est faible. Cela conduit à des rechutes fréquentes et à une survie à 5 ans de 20 % à 50 %, selon le statut métastatique. Cette situation souligne un besoin urgent de nouvelles thérapies plus efficaces et ciblées pour améliorer le traitement du CSTN. Les ribosomes sont composés de deux sous-unités, la petite (40S) et la grande (60S). Il contient 80 protéines ribosomiques (PR) et quatre ARN ribosomiques (ARNr), qui sont synthétisés et assemblés de manière complexe lors de la « biogenèse des ribosomes ». Cette biogenèse est régulée par plus de 200 facteurs. Initialement, un pré-ARNr 47S est synthétisé dans le nucléole par l'ARN polymérase I (Pol I), et l'ARNr 5S par l'ARN Pol III dans le cytosol. L'ARNm des PR est transcrit dans le noyau par la Pol II. Le pré-ARNr 47S subit une maturation, comprenant des clivages et des modifications chimiques, et s'assemble avec des PR et l'ARNr 5S pour former les sous-unités du ribosome, qui sont exportées vers le cytosol pour s'assembler en ribosomes matures. Il

a été démontré que les cellules cancéreuses produisent plus de ribosomes que les cellules saines, ce qui leur permet de traduire plus de protéines et préférentiellement certains ARNm, ce qui favorise leur prolifération. Par conséquent, les cellules cancéreuses dépendent fortement de l'augmentation de la biogenèse des ribosomes et elles sont donc sensibles à son inhibition. Cette inhibition présente deux avantages majeurs : elle induit un stress cellulaire dit stress ribosomique, sans effet génotoxique, et elle semble efficace dans les cellules déficientes en p53, une mutation fréquente dans les cancers. Depuis dix ans, la biogenèse des ribosomes a connu un regain d'intérêt majeur grâce aux preuves de concept faites avec les composés CX-3543, CX-5461 et BMH- 21. Ils inhibent sélectivement l'activité de l'ARN Pol I, sont efficaces, et sont également sélectifs des cellules cancéreuses vis-à-vis des cellules saines. Ces inhibiteurs ciblent l'étape initiale de la biogenèse des ribosomes. Dans le contexte du CSTN, nous avons validé que les deux inhibiteurs de l'ARN Pol I, CX-5461 et BMH-21 ont un effet anti-tumorigènes in vitro et in vivo, et qu'ils induisent un arrêt du cycle cellulaire. Cependant, bien qu'efficaces, les inhibiteurs actuels de l'ARN Pol I sont des inhibiteurs de la transcription qui ont été rapportés pour leurs effets génotoxiques. La biogenèse des ribosomes repose sur de nombreux autres facteurs essentiels à la production des ribosomes, qui pourraient constituer des cibles thérapeutiques prometteuses. L'un de ces facteurs impliqués dans la maturation de l'ARNr est la fibrillarine (FBL). La FBL est responsable du clivage du pré-ARNr et de la 2'-O-Méthylation post-transcriptionnelle des ARNr. Dans mon équipe, il a été démontré que l'inhibition de la FBL altère le clivage du pré-ARNr ainsi que le schéma de 2'-O-Méthylation de l'ARNr, affectant la traduction de certains ARNm. La FBL est surexprimée dans les cancers du sein, en particulier dans le sous-type CSTN. Dans notre étude, nous avons déterminé que la réduction de l'expression de la FBL induit un effet anti-tumorigène in vitro et in vivo. De plus, nous avons montré que la réduction de l'expression de la FBL induit un arrêt du cycle cellulaire. Ces résultats confirment que cibler la maturation du pré-ARNr représente une nouvelle approche thérapeutique potentielle pour ce sous-type CSTN.

Mots-clés : Biogenèse des ribosomes, Cancer du sein, thérapie ciblée, Stress Ribosomique