

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 janvier 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Roumaïssa GOUASMI**

Titre de la thèse : **Rôles du NAD dans la plasticité cellulaire cancéreuse**

### Résumé



La voie de la kynurénine a longtemps été considérée comme une suite linéaire de réactions enzymatiques. Nous avons récemment émis l'hypothèse qu'elle fonctionne davantage comme deux modules successifs. Le premier, en réponse à l'activation des enzymes IDO et TDO, permet la synthèse de métabolites dotés de propriétés immunosuppressives et contribue à l'homéostasie intestinale en condition inflammatoire. Son activation aberrante dans les cancers colorectaux présente des effets protumoraux multiples en facilitant l'évasion immunitaire, la vascularisation et la dissémination métastatique. Le second module sous le contrôle de l'enzyme QPRT permet la synthèse de NAD. Aucune étude à l'heure actuelle n'adresse ni sa contribution à l'homéostasie intestinale dans des conditions physiologiques ou pathologiques ni son éventuelle implication dans la carcinogenèse colorectale. Par immunohistochimie, nous avons démontré que la protéine QPRT est indétectable dans les muqueuses intestinales saines murines ou humaines mais est par contre présente dans le contingent épithélial de muqueuses de patients atteints de maladie inflammatoire chronique ainsi que dans les lésions préneoplasiques (dysplasies et adénomes). Au sein même de ces lésions, le marquage est hétérogène. Pour comprendre la signification biologique de la détection de QPRT, des tests fonctionnels ont été menés pour tenter de définir les conditions dans lesquelles la voie de la kynurénine est induite et quelle pourrait être sa contribution et celle des autres voies de production du NAD dans la biologie cellulaire. Dans la lignée de carcinome colorectal C2BBE1, nos données montrent clairement une induction de la voie de la kynurénine marquée par une accumulation de la protéine QPRT au cours de leur différenciation entérocytaire. L'inactivation de cette voie abolit la différenciation cellulaire. Parti du principe que l'induction de la voie pourrait faciliter l'adaptation métabolique nécessaire à l'engagement dans un programme de différenciation, nous avons testé si la stabilisation de la protéine QPRT dépendant de l'état métabolique dans lequel les cellules sont. La transition des cellules de la glycolyse vers la phosphorylation oxydative, induite

par des changements de milieu, affecte effectivement la stabilité de la protéine. Sa détection dans les muqueuses pourrait donc traduire un changement métabolique des cellules pour s'adapter au stress. Au vu de ces données nous avons finalement analysé son impact sur l'incidence et la progression tumorale dans des modèles de carcinogenèse colorectale. Nos résultats montrent que la perte de QPRT augmente l'incidence de tumeurs tant sur le développement de carcinomes sporadiques que développés sur un contexte inflammatoire. Au vu de ces résultats nous proposons que le second module de la voie de la kynurénine joue également un rôle dans l'homéostasie intestinale et par ce biais s'oppose à l'émergence de tumeurs.

**Mots-clés :** NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide), cancer colorectal, Voie de la kynurénine, Voie de Preiss-Handler,