

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **18 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MACHON Christelle**

Titre des travaux : « *Utilisation de la LC-MS pour le dosage de composés endogènes et médicaments dans des matrices biologiques* »

### Résumé



Quarante ans après la démonstration que les ribosomes étaient les effecteurs de la traduction, de nouvelles données suggèrent que nous entrons dans une nouvelle ère dans laquelle le rôle « passif » des ribosomes dans la régulation de l'expression génique est remis en question.

Des études récentes ont révélé des rôles inattendus pour le ribosome eucaryote dans la régulation de la traduction sélective, en particulier dans la pathologie cancéreuse. De nombreuses données montrent que la composition des ribosomes eucaryotes peut varier au niveau protéique et acide nucléique. Ces observations ont conduit au concept de ribosomes spécialisés.

L'équipe de JJ. Diaz a montré qu'effectivement, les ARN ribosomiques (ARNr) sont les acteurs majeurs de la spécialisation des ribosomes. Les ARNr sont des ribozymes qui sont les effecteurs du décodage de l'ARNm, de la formation de liaisons peptidiques et de la dynamique des ribosomes pendant la traduction. L'équipe a dévoilé la plasticité de l'ARNr et démontré que cette plasticité fournit une spécificité fonctionnelle aux ribosomes humains.

L'objectif de l'équipe est de caractériser les altérations qualitatives des ribosomes, en particulier celles de l'ARNr, et leur rôle dans l'oncogenèse. Le résultat attendu est de proposer de nouvelles approches thérapeutiques anticancéreuses ciblant les ribosomes.

En 2013, l'équipe a publié un article « phare » dans *Cancer Cell* représentant une percée dans la biologie du cancer et une contribution majeure dans le domaine des ribosomes démontrant pour la première fois que l'altération de la 2'-O-méthylation de l'ARNr est une caractéristique clé des cellules cancéreuses. En 2017, dans une étude publiée dans *PNAS*, l'équipe a mis en évidence la plasticité de la 2'-O-méthylation de l'ARNr et a démontré son rôle dans le contrôle des capacités de traduction intrinsèque des ribosomes humains.

En 2021, par un travail initié d'abord en collaboration avec l'équipe, puis au sein de l'équipe, j'ai développé une méthodologie dédiée à l'analyse des ARNr modifiés. Ceci nous a permis d'analyser en profondeur l'impact du 5-FU, une des chimiothérapies les plus utilisées pour le traitement des cancers, sur la biologie de l'ARNr. Nous avons montré qu'en s'intégrant à l'ARNr, le 5-FU conduit à la formation de ribosomes dont l'activité traductionnelle est altérée. C'est ainsi qu'en 2021 nous avons pu

démontrer l'existence de ribosomes fluorés, baptisés F-ribosomes, qui jouent un rôle crucial dans l'établissement de la tolérance et de la récurrence aux traitements par le 5-FU.

Ainsi, au sein de l'équipe je suis en train de consolider un axe de chimie analytique dédié à l'analyse de la plasticité de l'ARNr. Je conduirai les recherches associées à cet axe thématique en m'appuyant sur des chercheurs et techniciens de l'équipe et des étudiants en Master et en thèse et en étant également responsable de la recherche de financements. A court terme, la plasticité des ribosomes sera étudiée via des modifications chimiques des ARNr induites par des traitements par analogues nucléosidiques et nucléotidiques (AN). Cela demandera, entre autres, de développer des approches analytiques afin de vérifier l'incorporation des AN dans les cellules traitées puis leur métabolisation en formes phosphorylées. Ensuite, une autre méthode d'analyse devra être développée pour le dosage des AN incorporés dans l'ARNr et la détermination de leur taux d'incorporation. Ces approches analytiques seront en complément d'une analyse fonctionnelle des ribosomes modifiés et de la cartographie des sites d'intégration des AN dans les ARNr. A ce stade, un dossier a été déposé dans le cadre de l'Appel à projets générique 2022 de l'Agence Nationale de la Recherche.