

# Avis de Soutenance

Monsieur Tanguy FENOUIL

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Impact de la baisse de Nucléoline sur les propriétés tumorales des cellules cancéreuses colorectales*

dirigés par Monsieur Jean-Jacques DIAZ

Soutenance prévue le **mercredi 10 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Amphi Hermann Faculté de Médecine Lyon Est 8 avenue Rockefeller 69008 LYON

## Composition du jury proposé

|                             |                                  |                    |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|
| M. Jean-Jacques DIAZ        | INSERM Lyon                      | Directeur de thèse |
| Mme Michèle SABBAH          | CNRS Lyon                        | Rapporteure        |
| Mme Anne-Catherine PRATS    | INSERM Toulouse                  | Rapporteure        |
| Mme Caroline MOYRET-LALLE   | Université Claude Bernard Lyon 1 | Examinatrice       |
| M. David BERNARD            | CNRS Lyon                        | Examineur          |
| M. Simon LEBARON            | INSERM Toulouse                  | Examineur          |
| Mme Marie-Alexandra ALBARET | Centre Léon Bérard Lyon          | Invitée            |

**Mots-clés :** Cancer colorectal, Nucleoline, Polyploïdie, SASP,

## Résumé :

Le cancer colorectal (CRC) représente le troisième cancer en termes de fréquence et le second en termes de mortalité, en France en 2025. Les options thérapeutiques demeurent peu efficaces dans les stades métastatiques alors que dans les stades moins avancés le bénéfice de la chimiothérapie reste limité, sans stratégie de stratification efficace à l'heure actuelle. Le CRC est un cancer hautement proliférant qui requiert une activation de la biogenèse des ribosomes (RiBi). C'est pourquoi plusieurs thérapies ciblant des facteurs régulateurs de la RiBi ont vu le jour. Parmi eux, la nucléoline (NCL), majoritairement nucléolaire, fait partie des nouvelles cibles thérapeutiques. La NCL est une protéine multifonctionnelle dont un des rôles les mieux connus est celui de régulateur de la RiBi. En effet la NCL participe à la synthèse des ARN ribosomiques, à leur maturation ainsi qu'à l'assemblage de la grande sous-unité ribosomique (60S). Elle intervient également dans d'autres fonctions cellulaires comme la synthèse protéique IRES-dépendante, la réparation des dommages à l'ADN ou encore le métabolisme des microtubules, notamment durant la mitose. Dans le cancer, de nombreuses études s'accordent sur l'impact spatial et temporel de son expression sur ses capacités pro-oncogéniques. Cependant il existe 2 études rapportant une association entre faible expression de la NCL dans le cancer pancréatique et mammaire et un mauvais pronostic, sans explication au niveau cellulaire. Dans le CRC, la NCL est surexprimée par rapport au tissu adjacent et est parfois associée à un mauvais pronostic. Elle est également associée à une prolifération accrue notamment en favorisant la glycolyse aérobie. Enfin la NCL est associée à un phénotype d'EMT favorisant la migration et les métastases à la fois via une activation de la voie NFκ-B mais aussi par sa

phosphorylation, induisant une translocation à la membrane. Bien que plusieurs études s'intéressent à son ciblage thérapeutique, aucune étude à ce jour ne s'est penchée sur les mécanismes mis en jeu en réponse à son ciblage en terme de biologie cellulaire. Notre étude fait le lien entre baisse de la NCL et induction du stress nucléolaire aboutissant à une activation de p53. Grâce à notre modèle inductible pour l'inhibition de la NCL en présence ou en absence de p53, nous avons pu mettre en évidence que la NCL joue un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire, indépendamment de p53, alors qu'il existe un impact non négligeable de p53 sur son rôle d'inhibition de l'apoptose. De plus nous avons mis en évidence, que dans un contexte p53 dépendant, la baisse de NCL est responsable d'une induction de la senescence mais également de son versant pro-oncogène qu'est le phénotype sécrétoire associé à la senescence (SASP). Enfin, la baisse de NCL, per se, est responsable de l'apparition d'une population hétérogène de cellules polyploïdes capables de survivre au long court. Nous avons pu confirmer ces données in vivo grâce à des données publiques issues de l'Atlas du Génome du Cancer (TCGA). Les CRC humains exprimant faiblement la NCL sont associés à un mauvais pronostic, présentent un enrichissement de différentes signatures en lien avec le blocage du cycle, l'apoptose, la senescence et le SASP, et montrent une augmentation du nombre d'évènements moléculaires suggérant fortement une plus grande instabilité génomique. Ces effets se traduisent dans un modèle murin de tumeurs spontanées intestinales par une augmentation de la fréquence des tumeurs dans les souris présentant une haplo-insuffisance de la NCL. En conclusion, nos travaux confirment le rôle d'oncogène de la NCL dans le CRC avec un rôle d'activateur du cycle cellulaire et d'inhibiteur de l'apoptose. Toutefois nous montrons des effets inattendus secondaires à la baisse de la nucléoline avec la mise en place d'un SASP et d'une instabilité génomique qui doivent être pris en compte dans les stratégies de développement thérapeutiques ciblant la NCL.