

Le Corps professoral de
Gembloux Agro-Bio Tech - Université de Liège vous prie
de lui faire l'honneur d'assister à la défense publique de la dissertation originale que

Monsieur STAUMONT Bernard,

**Titulaire d'un diplôme de master bioingénieur chimie et bioindustries,
à finalité spécialisée,**

présentera en vue de l'obtention du grade et du diplôme de

DOCTEUR EN SCIENCES AGRONOMIQUES ET INGENIERIE BIOLOGIQUE,
le 29 novembre 2017, à 9 heures précises (personne ne sera admis après cette heure),
en l'auditorium 140-0-31 (bât. TERRA, rez-de-chaussée),
Avenue de la Faculté, 2b, à 5030 GEMBLOUX.

Cette dissertation originale a pour titre :

« New therapeutic approaches for malignant pleural mesothelioma targeting DNA
repair and transforming growth factor TGF-alpha ».

Le jury est composé comme suit :

Présidente : Prof. M.-L. FAUCONNIER, Présidente du Département AGROBIOCHEM,
Membres : Prof. L. WILLEMS (Promoteur), Dr M. DELEU, Prof. Y. HABRAKEN, Prof.
D. MOTTET, Prof. A. SCHERPEREEL (CHRU, Lille), Dr C. BLANQUART (INSERM, Nantes).

Résumé

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer de la plèvre principalement causé par l'exposition aux fibres d'amiante. Le MPM se caractérise par un faible pronostic et les traitements actuels, incluant radiation et chimiothérapies, ne sont pas satisfaisants.

Alors que des analyses génomiques montrent que les principales mutations du MPM se rencontrent au niveau des gènes impliqués dans les points de contrôle du cycle cellulaire et dans la réparation de l'ADN, la première partie de cette thèse évalue la réponse aux dommages à l'ADN et les mécanismes de réparation de l'ADN au sein de plusieurs lignées cellulaires de MPM. Au travers de cette étude, nous montrons que les radiations ionisantes gamma induisent l'arrêt des cellules de MPM au point de contrôle G2-M du cycle cellulaire. Nous démontrons également que les cellules de MPM sont poussées prématurément vers la phase de mitose suite à l'inhibition de cet arrêt en G2 par l'inhibiteur de point de contrôle UCN-01, et ce, sans une augmentation significative de mort cellulaire. Afin d'éviter une instabilité génomique excessive, les mécanismes de réparation de l'ADN sont susceptibles de jouer un rôle déterminant dans de telles conditions de dommages. Nous évaluons ici l'efficacité des deux principaux mécanismes de réparation des cassures doubles brins de l'ADN, à savoir NHEJ (jonction d'extrémités non homologues) et HR (recombinaison homologue), et soulignons des différences en terme d'efficacité de réparation parmi les différentes lignées de mésothéliome et en comparaison aux cellules mésothéliales. Nous mettons en évidence une réparation efficace par HR au sein des cellules de MPM, ouvrant la porte à des études complémentaires susceptibles de révéler une addiction à certains mécanismes de réparation et de sensibiliser les cellules de MPM à des thérapies combinées et ciblées.

Dans la seconde partie de cette étude, nous étudions la résistance du MPM envers une thérapie épigénétique associant l'acide valproïque (VPA), inhibiteur d'histone désacétylases (HDAC), et la doxorubicine. Suite à une comparaison entre des lignées de MPM présentant des sensibilités différentes au traitement, ce travail révèle une corrélation entre l'expression du facteur de croissance TGF- α et la résistance à cette thérapie combinée. Nous confirmons également le rôle de TGF- α dans cette chimiorésistance en modulant son expression dans des lignées de MPM hautement ou faiblement sensibles au traitement. L'inhibition pharmacologique du récepteur de TGF- α (EGFR) par des inhibiteurs de tyrosine kinase a permis d'améliorer l'efficacité du traitement VPA + doxorubicine in vitro. En outre, CUDC-101, double inhibiteur ciblant HDAC et EGFR, démontre une synergie avec la doxorubicine induisant l'apoptose des cellules de MPM in vitro et ralentissant la croissance tumorale dans deux modèles murins, mettant en avant son potentiel thérapeutique et ouvrant de nouvelles perspectives quant aux thérapies combinées associant les inhibitions de HDAC et EGFR contre le MPM.

Avec deux approches distinctes, cette thèse fournit une meilleure compréhension de la résistance du MPM aux chimio- et radiothérapies et présente des pistes pour de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les mécanismes de réparation de l'ADN et la double inhibition HDAC-EGFR/TGF- α .