

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « Cancérologie »

Par

Margaux LE GUYON

« CK1 α régule les fonctions de MALT1 dans les cellules de type souche de glioblastome »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 29 septembre 2026

Unité de recherche : CRCI2NA – INSERM U1307, CNRS UMR6075

Rapporteur·rices avant soutenance

Dr. Lucie BRISSON
Dr. Guillaume BOSSIS

Chargée de recherche, Université de Bordeaux
Directeur de recherche, Université de Bordeaux

Composition du jury

Président·e : *(à préciser après la soutenance)*
Examinateur·rices : Dr. Hervé ENSLEN
Dr. Carolina ALVES NICOLAU

Directeur de recherche, Université Paris Cité
Maître de conférences, Nantes Université

Directrice de thèse : Dr. Julie GAVARD

Directrice de recherche, Nantes Université

Titre : CK1 α régule les fonctions de MALT1 dans les cellules de type souche de glioblastome

Mots clés : Glioblastome ; Cellules de type souche de glioblastome ; MALT1 ; CK1 α ; Dégradation ciblée des protéines ; glues moléculaires

Résumé : Le glioblastome (GB) est la tumeur primitive du système nerveux central la plus fréquente et la plus agressive chez l'adulte. Malgré l'existence d'un protocole thérapeutique de référence, le pronostic des patients demeure particulièrement défavorable, notamment en raison de la persistance de cellules de type souche de glioblastome (GSC), responsables de l'initiation, de la progression, de la résistance thérapeutique et des récives tumorales. L'identification de nouvelles vulnérabilités moléculaires propres à cette population cellulaire constitue un enjeu majeur pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes.

Parmi les protéines récemment impliquées dans la biologie des GSC, la paracaspase MALT1 apparaît comme un régulateur majeur de leur survie et de leurs propriétés souches.

Toutefois, les mécanismes responsables de sa régulation ainsi que les fonctions biologiques qu'elle contrôle dans ce contexte demeurent largement méconnus.

Mon travail de thèse met en évidence une activité protéolytique constitutive de MALT1 dans les GSC et identifie CK1 α comme un régulateur majeur de ses fonctions biologiques. Il montre que l'invalidation génétique ou pharmacologique de CK1 α diminue l'activité protéolytique de MALT1, altère l'homéostasie lysosomale et compromet les propriétés souches ainsi que la survie des GSC. Enfin, il établit que des glues moléculaires ciblant CK1 α reproduisent ces effets, apportant une preuve de concept en faveur du ciblage pharmacologique de cette kinase dans le GB.

Title: CK1 α regulates MALT1 functions in glioblastoma stem-like cells

Keywords: Glioblastoma; Glioblastoma stem-like cells; MALT1; CK1 α ; Targeted protein degradation; Molecular glues

Abstract: Glioblastoma (GB) is the most common and aggressive primary tumor of the adult central nervous system. Despite the current standard of care, patient prognosis remains particularly poor, largely due to the persistence of glioblastoma stem-like cells (GSCs), which drive tumor initiation, progression, therapeutic resistance, and recurrence. Identifying molecular vulnerabilities specific to this cell population therefore represents a major challenge for the development of innovative therapeutic strategies.

Among the proteins recently implicated in GSC biology, the paracaspase MALT1 has emerged as a major regulator of GSC survival and stemness.

However, the mechanisms regulating MALT1 and the biological functions it controls in this context remain largely unknown.

This thesis demonstrates that GSCs exhibit constitutive MALT1 proteolytic activity and identifies CK1 α as a major regulator of its biological functions. It shows that genetic or pharmacological inhibition of CK1 α reduces MALT1 proteolytic activity, disrupts lysosomal homeostasis, and impairs GSC stemness and survival. Finally, it demonstrates that molecular glues targeting CK1 α reproduce these effects, providing proof of concept for the pharmacological targeting of this kinase in GB.