

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Cancérologie

Par

Florestan COURANT

**Etude des mécanismes épigénétiques et épitranscriptomiques
impliqués dans l'acquisition de la résistance aux inhibiteurs du cycle
cellulaire (CDK4/6) dans les cancers du sein hormonaux dépendants.**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 17 octobre 2022

Unité de recherche : INSERM UMR 1307, CRCl₂NA

Rapporteurs avant soutenance :

Fabienne MEGGETTO

Florence DALENC

Directrice de recherche, INSERM, Université de Toulouse

Professeure des Universités, Praticienne Hospitalier, Université de Toulouse

Composition du Jury :

Présidente :

Valérie GEOFFROY

Directrice de recherche, INSERM, Université de Nantes

Examineurs :

Fabienne MEGGETTO

Directrice de recherche, INSERM, Université de Toulouse

Florence DALENC

Professeure des Universités, Praticienne Hospitalier, Université de
Toulouse

Paul PEIXOTO

Maître de conférences, INSERM, Université de Franche Comté

Dir. de thèse : Pierre-François CARTRON

Chargé de Recherche, INSERM, Université de Nantes

Co-dir. de thèse : Jean-Sébastien FRENEL

Praticien Hospitalier, INSERM, Université de Nantes

Invité :

Benjamin ORY

Maître de conférences hors classe, INSERM, Université de Nantes

Titre : Etude des mécanismes épigénétiques et épitranscriptomiques impliqués dans l'acquisition de la résistance aux inhibiteurs du cycle cellulaire (CDK4/6) dans les cancers du sein hormonaux dépendants.

Mots clés : Cancer du sein, épigénétique, épitranscriptomique, Palbociclib, résistance, biomarqueurs

Résumé. Depuis plusieurs années, la prise en charge des cancers du sein luminaux repose sur l'utilisation d'inhibiteurs du cycle cellulaire ciblant les kinases CDK4/6 (CDK4/6i) comme le Palbociclib. Malgré des résultats prometteurs, on constate que la plupart des patientes développent une résistance à ces inhibiteurs. Pour surmonter, éviter ou retarder cette résistance, des combothérapies peuvent être mises en place. Afin de proposer un rationnel au design de combothérapies innovantes, nous avons émis l'hypothèse que les reprogrammations épigénétiques et épitranscriptomiques induites par les CDK4/6i pourraient générer des vulnérabilités thérapeutiques « dynamiques/transitoires » pouvant être inhibées par des molécules de thérapies ciblées. Les travaux présentés vont dans ce sens. La surexpression de la protéine BRD4 au sein de cellules Palbociclib-résistantes et l'intégration de résultats de 3'RNAseq et de BRD4-ChIPseq nous ont conduit à mettre en évidence l'existence de trois options de combothérapies dynamique/adaptative. De plus, nos travaux identifient le niveau de méthylation du gène *BRD4* dans le sang des patientes comme pouvant être un biomarqueur de sensibilité à ces combothérapies. L'étude des mécanismes et signatures épitranscriptomiques a ensuite montré que ceux-ci étaient modifiés au sein de cellules Palbociclib-résistantes et l'intégration de ces résultats nous a également permis de mettre en évidence l'existence d'options de combothérapies dynamiques/adaptatives. En conclusion, l'ensemble de ces travaux supportent l'idée d'utiliser des biomarqueurs épigénétiques et/ou épitranscriptomiques pour le design de combothérapies innovantes s'inscrivant dans un cadre de traitement personnalisé et de précision des cancers.

Title: Study of epigenetic and epitranscriptomic mechanisms involved in acquiring resistance to cell cycle inhibitors (CDK4/6) in homono-dependant breast cancers.

Keywords : Breast cancer, epigenetic, epitranscriptomic, Palbociclib, resistance, biomarkers

Abstract. For several years, the management of luminal breast cancers has been based on the use of cell cycle inhibitors targeting CDK4/6 kinases (CDK4/6i) as the Palbociclib. Despite promising results, most patients develop resistance to these inhibitors. To overcome, avoid or delay this resistance, combotherapy can be implemented. To propose a rationale for the design of innovative combotherapy, we hypothesized that the epigenetic/epitranscriptomic reprogramming induced by CDK4/6i could generate "dynamic/transitory" therapeutic vulnerabilities that could be inhibited by targeted-therapy molecules. The work presented is in line with this idea. The overexpression of BRD4 protein in Palbociclib-resistant cells and the integration of 3'RNAseq and BRD4-ChIPseq results led us to highlight the existence of three options of dynamic/adaptive combotherapy. Furthermore, our work identifies the methylation level of *BRD4* gene in the blood of patients as a possible biomarker of sensitivity to these combotherapy. The study of epitranscriptomic mechanisms and signatures then showed that these were modified in Palbociclib-resistant cells and the integration of these results led us to highlight the existence of dynamic/adaptive combotherapy options. In conclusion, all of this work supports the idea that epigenetic and/or epitranscriptomic biomarkers can be used to design innovative dynamic/adaptive combotherapy in a personalized and precision cancer treatment framework.