

Avis de Soutenance

Madame Sonia MIMOUNE

SCIENCES DU VIVANT Biologie du Cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

La stabilisation de l'histone demethylase KDM5C induit la résistance à la cisplatine dans les cellules de l'adénocarcinome du poumon

dirigés par Monsieur Luca LIGNITTO

Soutenance prévue le **jeudi 27 novembre 2025** à 14h00

Lieu : CRCM 27 Boulevard Leï Roure, 13009, Marseille, France

Salle : Bibliothèque CRCM

Composition du jury proposé


M. Luca LIGNITTO	Centre de recherche en cacérologie de Marseille, CNRS, INSERM, Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Laurence LEVY	Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA - INSERM, Sorbonne Université	Rapporteuse
Mme Marie-Odile FAUVARQUE	Laboratoire Biosciences et bioingénierie pour la Santé, CEA - Centre de grenoble	Rapporteuse
M. Mauro MODESTI	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université	Président
M. Manuel RODRIGUEZ	Laboratoire de Chimie et Coordination, Université de Toulouse	Examineur

Mots-clés : ubiquitine,cancer du poumon,histone H3 lysine 4 demethylase,Stress oxydatif,

Résumé :

Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) demeure l'une des principales causes de mortalité liée au cancer dans le monde. Malgré les avancées en matière de diagnostic ainsi que le développement de thérapies ciblées et d'immunothérapies, la résistance aux chimiothérapies à base de platine, comme le cisplatine, continue de limiter l'efficacité des traitements. L'ubiquitine ligase E3 FBXO22, impliquée dans la dégradation des protéines via le système ubiquitine-protéasome, a récemment été associée à la pathogenèse de l'adénocarcinome pulmonaire (LUAD), le sous-type le plus fréquent du NSCLC. Cette étude vise à élucider le mécanisme par lequel FBXO22 influence la progression du LUAD. À partir des données issues du projet The Cancer Genome Atlas (TCGA), j'ai identifié des mutations associées au cancer dans le domaine de reconnaissance des substrats de FBXO22. En ayant recours à la purification par affinité couplée à la spectrométrie de masse, j'ai identifié l'histone déméthylase KDM5C comme nouveau substrat protéolytique de FBXO22. Mes résultats montrent que FBXO22 se lie à KDM5C via des résidus spécifiques situés dans son domaine de liaison aux substrats, et que cette interaction est régulée par la molécule d'hème. En accordance avec ces résultats, j'ai démontré que la manipulation génétique de HO1, l'enzyme responsable du

catabolisme de l'hème, module la dégradation de KDM5C médiée par FBXO22. Au regard des données antérieures suggérant l'implication de certains membres de la famille KDM dans la résistance au cisplatine, principal agent chimiothérapeutique de première intention dans le LUAD, j'ai examiné si KDM5C pouvait jouer un rôle comparable dans ce mécanisme de résistance à la fois in vitro et dans des modèles murins de cancer du poumon. Mécaniquement, des analyses multi-omiques révèlent que la surexpression de KDM5C entraîne une reprogrammation transcriptionnelle favorisant la résistance aux traitements. Dans l'ensemble, ce travail met en évidence un mécanisme inédit, dépendant de l'hème, de régulation de KDM5C par FBXO22, positionnant FBXO22 comme un régulateur clé de la résistance thérapeutique et de la progression tumorale dans le LUAD. Ces résultats soulignent le potentiel thérapeutique du ciblage de l'axe FBXO22-KDM5C pour surmonter la résistance aux chimiothérapies à base de platine.

LE DOYEN

Georges LÉONETTI