

# Avis de Soutenance

Monsieur Bashir AHMED

SCIENCES DU VIVANT Biologie du Cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés  
*Contrôle protéolytique de l'homéostasie redox et de la ferroptose dans le cancer du poumon*

Travaux dirigés par Monsieur Luca LIGNITTO

Soutenance prévue le **mercredi 08 avril 2026** à 14h00  
Lieu : CRCM, 27 Boulevard Leï Roure, 13009 Marseille, France  
Salle : CRCM Library

## Composition du jury proposé

M. Luca LIGNITTO	Chargé de recherche	CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
M. Dimitris XIRODIMAS	Directeur de recherche	CRBM - Centre de Recherche en Biologie cellulaire de Montpellier, INSERM-Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Chloe FERAL	Directrice de recherche	IRCAN - INSTITUT DE RECHERCHE SUR LE CANCER ET LE VIEILLISSEMENT, INSERM - Université Cote d'Azur	Rapporteuse
Mme Sophie VAULONT	Directrice de recherche	Institut Cochin, INSERM	Examinatrice
M. Flavio MAINA	Directeur de recherche	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université	Président

**Mots-clés :** Cancer du poumon, Hème, Ubiquitine, Cullin-RING Ligase (CRL), BACH1, Ferroptose


## Résumé :

Pour maintenir leur croissance, les cellules cancéreuses ont un besoin accru en fer, ce qui les rend plus vulnérables à la ferroptose, une forme de mort cellulaire catalysée par le fer et provoquée par la peroxydation lipidique. Les médicaments ciblant la ferroptose, tels que la sulfasalazine et le sorafénib, se sont révélés prometteurs pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie et de l'immunothérapie, offrant une stratégie potentielle pour éliminer les cellules cancéreuses résistantes aux traitements. Cependant, les cancers du poumon activent fréquemment des voies qui leur permettent d'échapper à la ferroptose. En particulier, des mécanismes de protection tels que GPX4

et SLC7A11 jouent un rôle essentiel dans la protection des cellules cancéreuses contre la ferroptose, favorisant ainsi leur survie. Il est donc crucial de développer de nouvelles stratégies pour sensibiliser les tumeurs pulmonaires à la ferroptose afin d'améliorer l'efficacité des traitements prodigués aux patients. Le système ubiquitine-protéasome est la principale voie responsable de la dégradation des protéines, les ligases E3 ubiquitines reconnaissant des substrats cibles spécifiques. L'hypothèse de mon projet repose sur des preuves récentes suggérant que les ligases ubiquitines Cullin RING (CRL) participent à la régulation du métabolisme du fer et du stress oxydatif, influençant ainsi la sensibilité à la ferroptose. Au cours de ma thèse, j'ai identifié un nouveau complexe CRL comme régulateur clé de la ferroptose dans les cellules cancéreuses du poumon par la dégradation protéolytique de BACH1, un facteur de transcription contrôlant l'expression des gènes qui régulent l'équilibre redox et l'homéostasie du fer, y compris SLC7A11. La perte de ce complexe CRL stabilise BACH1 et supprime SLC7A11, sensibilisant les cellules tumorales pulmonaires aux inducteurs de ferroptose in vitro et dans les modèles précliniques. Mes résultats identifient l'axe CRL-BACH1 comme une cible thérapeutique potentielle pour améliorer l'induction de la ferroptose in vivo. Ces résultats offrent de nouvelles possibilités pour accroître l'efficacité des traitements induisant la ferroptose qui, associés aux thérapies standard, pourraient contribuer à améliorer les résultats pour les patients.

### Summary:

To sustain growth, cancer cells often increase their demand for iron, which makes them more vulnerable to ferroptosis, a form of iron catalyzed cell death driven by lipid peroxidation. Drugs targeting ferroptosis, such as sulfasalazine and sorafenib, have shown promise in enhancing the effectiveness of chemotherapy and immunotherapy, offering a potential strategy to eliminate therapy resistant cancer cells. However, lung cancers frequently activate pathways that enable them to evade ferroptosis. In particular, protective mechanisms like GPX4 and SLC7A11 play a critical role in shielding cancer cells from ferroptosis, thereby supporting their survival. Developing new strategies to sensitize lung tumors to ferroptosis is therefore crucial for improving the efficacy of patient therapies. The Ubiquitin-Proteasome System is the primary pathway responsible for protein degradation, with E3 ubiquitin ligases recognizing specific target substrates. The hypothesis of my project is based on recent evidence suggesting that Cullin RING Ubiquitin Ligases (CRLs) are involved in regulating iron metabolism and oxidative stress, thereby influencing ferroptosis sensitivity. I identified a novel CRL complex as a key regulator of ferroptosis in lung cancer cells through the proteolytic degradation of BACH1, a transcription factor controlling the expression of genes that regulate redox balance and iron homeostasis, including SLC7A11. Loss of this CRL complex stabilizes BACH1 and suppresses SLC7A11, sensitizing lung tumor cells to ferroptosis inducers in vitro and in preclinical models. Altogether, my findings identify the CRL-BACH1 axis as a potential therapeutic target to enhance ferroptosis induction in vivo. These results provide new opportunities to increase the effectiveness of ferroptosis-inducing treatments that, in combination with standard therapies, may help improve patient outcomes.

LE DOYEN  
  
Georges LEONETTI