



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Saki Matsumoto

Diplôme d'Ingénieure Agroparistech - Grade de Master - Spécialisation Biotech
AgroParisTech (Institut des sciences et industries du vivant), France

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Molecular characterization of mechanisms involved in the antitumor activities of NAD biosynthesis inhibitor

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur
Michel Duchosal

Cette soutenance aura lieu

**Vendredi 22 septembre 2023
à 17h15**

Auditoire Jequier Doge (BL08-1132), CHUV PMU, rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

29.08.23

RÉSUMÉ (GRAND PUBLIC)

Thèse de doctorat

« Caractérisation moléculaire des mécanismes impliqués dans les effets antitumoraux des inhibiteurs de la biosynthèse du NAD »

Saki Matsumoto

Le cancer est une maladie qui se caractérise par un dérèglement et une prolifération incontrôlée des cellules de notre organisme. Selon les statistiques, une personne sur cinq dans le monde se verra diagnostiqué un cancer au cours de sa vie. Grâce aux progrès de la recherche durant les dernières décennies, de nombreux cancers peuvent aujourd'hui être traités efficacement, et même être guéris pour certains. Toutefois, le taux de survie est faible pour d'autres cancers qui restent incurables. Les principaux obstacles sont les effets secondaires indésirables des traitements, la résistance aux traitements et les rechutes. Afin de mettre au point de nouvelles solutions thérapeutiques, les efforts de recherche portent sur la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, la détermination des facteurs prédictifs des réponses au traitement, et l'identification des mécanismes de résistance.

Les inhibiteurs de nicotinamide phosphoribosyltransférase (NAMPT) ont été développés et étudiés intensivement pour leurs effets antitumoraux prometteurs. Le NAMPT est une enzyme qui existe dans les cellules humaines et qui permet la production de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), une molécule essentielle au bon fonctionnement des cellules. Les cellules cancéreuses étant particulièrement dépendantes du NAD pour leur survie, le ciblage et la déplétion du NAD avec les inhibiteurs de NAMPT engendrent la mort des cellules cancéreuses. Plusieurs travaux ont démontré l'efficacité de ces inhibiteurs dans des modèles de cancers hématologiques et solides. Toutefois, leur efficacité est limitée chez les patients dans les études cliniques. Par conséquent, des efforts sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les effets antitumoraux de ces inhibiteurs, ainsi que pour déterminer les facteurs diminuant la réponse des cellules cancéreuses au traitement.

L'objectif de cette thèse a été de déterminer les mécanismes par lesquels les cellules leucémiques et de lymphome acquièrent la résistance aux inhibiteurs de NAMPT. Dans un premier projet, nous avons réalisé une analyse se basant sur la technologie de séquençage à haut débit et démontré que des altérations des expressions de certains gènes rendent les cellules leucémiques capables de s'échapper à l'induction de la mort cellulaire par l'inhibiteur. Dans un deuxième projet, nous avons montré que le microbiote intestinal affecte l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de NAMPT dans les tumeurs distantes. Enfin, nous avons identifié une nouvelle molécule qui peut servir à la biosynthèse de NAD dans les cellules cancéreuses de manière indépendante de NAMPT, ce qui peut donc impacter négativement l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de NAMPT.

En résumé, cette étude a permis de décrire les mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses résistent aux inhibiteurs de NAMPT. Une réorganisation des expressions de gènes permet aux cellules cancéreuses d'acquérir une résistance à la mort cellulaire. Elles profitent également des apports de métabolites depuis leur environnement pour effacer les effets antitumoraux des inhibiteurs de NAMPT. Ces découvertes contribuent au développement de stratégies thérapeutiques efficaces pour traiter les cancers avec des inhibiteurs de NAMPT.