



CENTRE DE  
RECHERCHE EN  
AUTOMATIQUE DE  
NANCY  
UMR 7039

Nancy, le 15 avril 2010

## Rapport sur le manuscrit de thèse de Eva PIKHARTOVA-MARTINKOVA

Présenté à l'Université de Strasbourg, Ecole Doctorale de la Vie et de la Santé

**Discipline** : Sciences du Vivant

**Spécialité** : Aspects moléculaires et Cellulaires de la Biologie

**Titre** : Combinaison de la chimiothérapie conventionnelle à l'ellipticine avec la thérapie ciblée sur l'intégrine  $\alpha 5\beta 1$  dans les glioblastomes humains

Le manuscrit de thèse présenté par Eva PIKHARTOVA-MARTINKOVA s'inscrit dans une recherche cognitive visant à entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement des tumeurs primaires malignes du cerveau dont le glioblastome multiforme (GBM ou astrocytome de grade IV) est la forme la plus agressive. Le pronostic du glioblastome reste parmi les plus graves de la cancérologie. Le traitement de ces tumeurs représente un des plus importants défis. L'objectif général et principal de ce travail de recherche visait à examiner les effets de l'ellipticine et de son association avec une thérapie ciblée sur l'intégrine  $\alpha 5\beta 1$  dans le traitement du GBM.

En remarque générale, le manuscrit rédigé en anglais, est très bien structuré et didactique. Il aborde dans une première partie introductive, une synthèse bibliographique colligeant successivement les informations nécessaires sur les tumeurs cérébrales. Les différentes notions présentées sont utiles pour appréhender les différentes approches concernant le métabolisme de l'ellipticine et le blocage de l'intégrine  $\alpha 5\beta 1$  avec des antagonistes non-peptidiques. La recherche bibliographique est de bonne qualité et récente en particulier pour les thèmes scientifiques en relation avec l'ellipticine. Une présentation des changements physiologiques, structuraux, biochimiques et moléculaires du processus de sénescence cellulaire permettrait d'aborder les chapitres expérimentaux avec plus de facilité.

Dans la première partie expérimentale, les travaux sont menés à partir de deux lignées cellulaires de glioblastome (U87MG et U373) sensibles à l'ellipticine mais par des mécanismes d'inhibition de prolifération différents. Dans le contexte d'une protéine P53 fonctionnelle (lignée U87MG), l'ellipticine induit la sénescence cellulaire, par opposition à la lignée p53 muté (lignée U373), où l'agent cytotoxique induit de l'apoptose. Les deux lignées

Nancy-Université



Centre Alexis Vautrin  
Avenue de Bourgogne  
54511 Vandoeuvre les Nancy  
Tél : 03 83 59 83 06  
Fax : 03 83 59 83 78

Nancy, le 15 avril 2010

cellulaires expriment des enzymes de biotransformation de l'ellipticine CYP1A1, CYP1B1, CYP3A4, lactoperoxydase et cyclooxygenase ; l'ellipticine induit l'expression de CYP1B1, CYP3A4 et CYP1A1 dans les cellules U87MG. Le choix de la concentration d'ellipticine (1 ou 10  $\mu$ M) mise en contact avec les cellules influence le profil métabolique suggérant son autorégulation ce qui n'a pas été mis en évidence pour la lignée cellulaire U373. Ainsi, à la plus forte concentration testée, le rôle des métabolites de l'ellipticine responsables de la formation d'adduits apparait prédominant.

Les résultats sont clairement présentés et il est fort appréciable d'avoir un résumé à l'issue de chaque paragraphe. Au titre de transition, il aurait été idéal de clore cette première étude par quelques mots relatant la toxicité clinique de l'ellipticine et de ses métabolites d'où la nécessité d'appréhender d'autres stratégies comme la combinaison avec des antagonistes de l'intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1.

A travers la deuxième étude, deux antagonistes non-peptidiques de l'intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 ont été étudiés en combinaison avec deux agents cytotoxiques, l'ellipticine et le témozolomide, l'objectif étant de sensibiliser les cellules de GBM à cette chimiothérapie en modulant le rapport des effets de sénescence cellulaire et d'apoptose. Les modalités d'application de ces agents bloquant et les conditions expérimentales testées apparaissent néanmoins décisives sur la viabilité cellulaire mesurée. Le niveau scientifique du travail présenté dans cette partie expérimentale est excellent. L'originalité de l'approche repose notamment sur le fait qu'aucune étude n'a décrit jusqu'ici la possibilité d'utiliser des antagonistes de l'intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 comme modulateur de la réponse cellulaire à la chimiothérapie pour des lignées cellulaires de phénotype p53 sauvage. Les perspectives en terme de combinaison thérapeutique avec une thérapie ciblée sont nombreuses.

Ce travail de thèse établit également pour la première fois le lien fonctionnel existant entre la signalisation médiée par p53 et l'intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1, suggérant son implication inattendue dans le phénomène de sénescence.

Cette originalité, combinée à l'intérêt que présente cette recherche pour la communauté scientifique du domaine, a permis de publier trois articles dans des publications internationales dont une dans l'International Journal of Cancer qui constitue une revue de référence en cancérologie. Il est donc possible d'affirmer que les résultats obtenus à travers cette recherche ont permis de faire progresser la communauté scientifique du domaine de façon significative. La doctorante a bénéficié de bases solides et d'une formation de grande qualité.

Toutes ces raisons font que j'affirme sans aucune réserve que la thèse mérite d'être soutenue.

Dr. Muriel Barberi-Heyob