

**Ecole doctorale Environnements-Santé**  
**Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »**  
**ANNEE 2025**

**1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse<sup>1</sup> (1 page maximum) :**

Directeur de thèse HDR :

Nom : Feugeas

Prénom : Jean Paul

Section CNU : 4401

Grade : PU-PH

HDR : Date de soutenance : 06 -12 - 2005    Discipline : Biochimie et biologie moléculaire

***l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.***

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : Selmani

Prénom : Zohair

Section CNU : 4403

Grade : MCU-PH

HDR : non  ; oui  Date de soutenance.... Discipline : .....

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : : Université de Franche-Comté, UFR ST,  
Bâtiment DF, 16 route de Gray, 25030 Besançon Cedex

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR Right, INSERM Unité 1098, Pr  
Olivier Adotévi

**2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :**

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu) : UMR Right,  
INSERM Unité 1098, Groupe AETIC, dirigé par le Pr Michaël Guittaut

- localisation Université de Marie et Louis Pasteur, UFR ST, Bâtiment DF, 16 route de Gray,  
25030 Besançon Cedex

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu  
Pr Jean Paul Feugeas, Dr Zohair Selmani

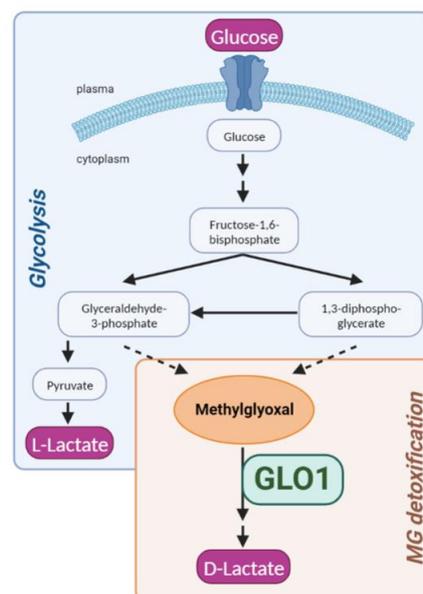
- adresse courriel du contact scientifique : [zohair.selmani@univ-fcomte.fr](mailto:zohair.selmani@univ-fcomte.fr)

- titre du projet : **Impact de l'hypoxie et du stress glycant sur l'agressivité des cancers du sein triples négatifs**

<sup>1</sup> ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

## Etat de l'art

Pour surmonter les fluctuations de la tension en oxygène, les cellules cancéreuses reprogramment leur métabolisme pour effectuer préférentiellement la glycolyse aérobie plutôt que la phosphorylation oxydative, un phénomène appelé « effet Warburg » {Koppenol, 2011}. Un métabolisme énergétique aberrant est reconnu comme une caractéristique importante du cancer, avec des preuves récentes impliquant une activité glycolytique accrue dans la promotion des métastases et de la résistance aux traitements dans plusieurs types de tumeurs solides. Plusieurs équipes dont celle du Dr Akeila Bellahcène (GIGA Cancer Liège, Belgique) s'intéresse à la commutation glycolytique des tumeurs, et plus particulièrement au rôle du méthylglyoxal (MG) sur les métastases tumorales et la résistance aux médicaments dans un certain nombre de types de cancer. Le MG est un  $\alpha$ -oxoaldéhyde hautement réactif, qui est inévitablement formé par la dégradation spontanée des intermédiaires triose-phosphate pendant la glycolyse {Schalkwijk, 2020} (Figure 1). Le MG est plus réactif que le glucose dans les processus de glycation et entraîne une modification chimique des protéines, des lipides et des nucléotides qui se traduit par un dysfonctionnement cellulaire et une mutagénicité {Schalkwijk, 2020}. En ce qui concerne la glycation des protéines, le MG réagit principalement avec les résidus arginine pour former des adduits dont les hydroimidazolones dérivées du méthylglyoxal (MG-Hs) sont quantitativement les plus abondants, suivis par les argpyrimidines (Argp).



**Figure 1.** Le méthylglyoxal (MG) est un sous-produit majeur de la glycolyse qui affecte à la fois le protéome et le génome. Le MG se forme spontanément à partir des trioses phosphates au cours de la glycolyse. Le MG est détoxifié en D-Lactate par la glyoxalase 1 (GLO1) dans toutes les cellules de mammifères.

Jusqu'à présent, seules quelques cibles protéiques du MG ont été identifiées dans les cellules cancéreuses comme les protéines de choc thermique 27 et 90 (HSP27 et HSP90). Ainsi, dans les cellules cancéreuses glycolytiques, on retrouve des groupement carbonyles sur certaines arginines de ces protéines (adduits Argp MG). La modification de la HSP27 par la MG favorise la formation d'oligomères stables de HSP27 qui sont plus efficaces pour bloquer l'apoptose {Sakamoto, 2002}.

Dans ce cadre, l'équipe du Dr Akeila Bellahcène a mise en évidence une surexpression de l'ADN méthyl transférase DNMT1 dans des modèles cellulaires de cancers du sein triple négatif déficients pour les mécanismes de détoxification du méthyl glyoxal (sh GLO1). Cette expression entraîne une modulation globale de la méthylation de l'ADN génomique qui a fait l'objet d'une publication {Dube, 2023}.

Nous avons alors été contacté dans le cadre d'une collaboration internationale pour approfondir cette étude. Ainsi, une nouvelle analyse bio-informatique plus fine a mis en évidence une hyperméthylation préférentielle de séquences consensus reconnues par le facteur de transcription HIF-1, acteur central de la tolérance des cellules cancéreuses à l'hypoxie.

## Objectif :

L'objectif de notre travail sera donc de déterminer l'impact du stress glycant sur le transcriptome dépendant de l'activité du facteur de transcription HIF-1 sur des modèles cellulaires de cancer du sein triple négatif. Le stress glycant induirait des modifications du transcriptome et donc du protéome qui permettrait à la cellule cancéreuse de mieux s'adapter aux conditions d'hypoxie. De son côté, l'équipe du Dr Bellahcène identifiera les glycations qui interviennent sur le protéome par spectrométrie de masse dans des conditions d'hypoxie. Ce travail permettra ainsi d'avoir une vue globale de l'impact du stress glycant sur la cellule cancéreuse.

### **Résultats attendus :**

Basé sur des modèles cellulaires, ces travaux permettront de mieux comprendre comment les cellules cancéreuses s'adaptent aux conditions d'hypoxie sévères rencontrées au sein des tumeurs et de proposer à terme de nouvelles combinaisons thérapeutiques basées sur l'inhibition du stress glycant (par des molécules du type dérivé de la carnosine) couplées aux thérapies conventionnelles.

En fonction de ces résultats, des modèles murins pourront aussi être envisagés. La mise à disposition de tels modèle sera possible grâce à l'équipe du Dr Bellahcène.

### **Bibliographie:**

Willem H Koppenol 1, Patricia L Bounds, Chi V Dang (2011) Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. PMID: 21508971 DOI: 10.1038/nrc3038.

Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. (2020) Methylglyoxal, a Highly Reactive Dicarbonyl Compound, in Diabetes, Its Vascular Complications, and Other Age-Related Diseases. *Physiol Rev*. DOI: 10.1152/physrev.00001.2019.

Hiroshi Sakamoto 1, Tetsuo Mashima, Kazuo Yamamoto, Takashi Tsuruo (2002) Modulation of heat-shock protein 27 (Hsp27) anti-apoptotic activity by methylglyoxal modification. *J Biol Chem*. DOI: 10.1074/jbc.M207485200.

Gaurav Dube, Assia Tiamiou, Martin Bizet, Yasmine Boumahd, Imène Gasmi, Rebekah Crake, Justine Bellier, Marie-Julie Nokin, Emilie Calonne, Rachel Deplus, Tom Wissocq, Olivier Peulen, Vincent Castronovo, François Fuks,

Akeila Bellahcène (2023) Methylglyoxal: a novel upstream regulator of DNA methylation. *J Exp Clin Cancer Res*. DOI: 10.1186/s13046-023-02637-w.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Projet chrysalide obtenu en 2024 (montant 5000 euros).

Financement fond propre (plateforme EPIGENExp, montant 5000 euros).

Demande ligue contre le cancer à venir.

- connaissances et compétences requises : bases en biologie moléculaire, expérience dans la culture cellulaire en condition d'hypoxie. Techniques utilisées en routine : qRT-PCR, Western blot, Immunoprécipitation. Connaissances en épigénétique et bases d'analyses de données RNAseq.

### **Résumé en français (limité chacun à 1800 caractères)**

Plusieurs équipes de recherche se penchent sur l'impact du méthylglyoxal (MG) sur les métastases tumorales et la résistance aux traitements dans différents cancers. Le MG, un  $\alpha$ -oxoaldéhyde réactif formé lors de la glycolyse, interagit avec l'arginine pour produire des adduits comme les hydroimidazolones (MG-Hs) et les argpyrimidines (Argp). L'équipe du Dr Akeila Bellahcène a observé une surexpression de l'ADN méthyltransférase DNMT1 dans des

modèles de cancers du sein triple négatif déficients pour les mécanismes de détoxification du MG. Cette surexpression entraîne une modulation globale de la méthylation de l'ADN, notamment une hyperméthylation de séquences reconnues par le facteur HIF-1, impliqué dans la tolérance à l'hypoxie des cellules cancéreuses.

L'objectif de notre étude est d'examiner l'impact du stress glycant sur le transcriptome dépendant de HIF-1 dans des modèles de cancer du sein triple négatif. Ce stress pourrait induire des modifications du transcriptome et du protéome, aidant ainsi la cellule cancéreuse à mieux s'adapter à l'hypoxie. En collaboration avec l'équipe du Dr Bellahcène, nous analyserons les glycations sur le protéome par spectrométrie de masse en conditions hypoxiques. Ces recherches permettront de mieux comprendre l'adaptation des cellules cancéreuses aux conditions hypoxiques sévères au sein des tumeurs et d'envisager des thérapies combinées, associant inhibition du stress glycant et traitements conventionnels.

Le projet prévoit d'étudier la prolifération et la survie cellulaire des cellules MDA-MB231 sous hypoxie, et d'analyser l'expression des gènes via des techniques comme RNA-seq, RT-qPCR et ChIP-seq. Si les résultats sont confirmés, ce projet pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à une collaboration internationale avec le GIGA cancer de Liège, contribuant ainsi à l'amélioration de la prise en charge des patients.

### **Résumé en anglais**

Several teams are investigating the impact of methylglyoxal (MG) on tumour metastasis and treatment resistance in various cancers. MG, a reactive  $\alpha$ -oxoaldehyde formed during glycolysis, interacts with arginine to form adducts such as hydroimidazolones (MG-Hs) and argpyrimidines (Argp). Dr Akeila Bellahcène's team observed overexpression of the DNA methyltransferase DNMT1 in models of triple-negative breast cancer deficient in MG detoxification mechanisms. This overexpression leads to a global modulation of DNA methylation, in particular hypermethylation of sequences recognised by the HIF-1 factor, which is involved in the tolerance of cancer cells to hypoxia.

The aim of our study is to investigate the impact of glycation stress on the HIF-1-dependent transcriptome in triple-negative breast cancer models. This stress may induce changes in the transcriptome and proteome that help the cancer cell to better adapt to hypoxia. In collaboration with Dr Bellahcène's team, we will analyse glycations on the proteome by mass spectrometry under hypoxic conditions. This research will improve the understanding of how cancer cells adapt to severe hypoxic conditions within tumours and may lead to the development of combined therapies that integrate glycan stress inhibition with conventional treatments.

The project will investigate the proliferation and survival of MDA-MB231 cells under hypoxia and analyse gene expression using techniques such as RNA-seq, RT-qPCR and ChIP-seq. If the results are confirmed, this project could pave the way for new therapeutic strategies and foster international collaboration with the GIGA Cancer in Liège to improve patient care.

**Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :**

Biologie

**Mots clés** : Hypoxie, stress glycant, cancer du sein triple négatif, épigénétique