

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Monsieur Amine MAAROUF

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

le 04/06/2021 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest

Site Paul Papin

15, rue André Boquel

CS 10059

49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

L'échappement à la sénescence induite par chimiothérapie : Un nouveau rôle de la protéine AGR2

Directeur de thèse : **Monsieur Éric LELIEVRE**

Composition du jury :

Madame Isabelle CORRE, Chargée de Recherche Université de Nantes, Examineur

Monsieur Frédéric DELOM, Maître de Conférences HDR Université de Bordeaux, Rapporteur

Madame Catherine GUETTE, Directrice de Recherche Institut Cancérologie de l'Ouest Paul Papin, Examineur

Monsieur François GUILLONNEAU, Ingénieur de Recherche Institut Cochin, Examineur

Monsieur Christian LEGROS, Professeur des Universités Université d'Angers, Examineur

Monsieur Éric LELIEVRE, Maître de Conférences HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Brigitte SOLA, Directrice de Recherche Université de Caen, Rapporteur

Résumé de la thèse

La protéine AGR2 est une disulphide isomérase impliquée dans la maturation et la synthèse des protéines au sein du réticulum endoplasmique. Sa surexpression a été observée dans plusieurs types de cancer, notamment le cancer du sein. Elle est également responsable d'une augmentation de la prolifération des cellules et de leur agressivité tumorale. Par ailleurs, l'inhibition de l'expression de AGR2 permet une régulation positive des suppresseurs de tumeurs p53, p21 et p16. Ces protéines sont impliquées dans l'induction de la sénescence suite à un traitement génotoxique. Dans cette étude, l'analyse du protéome d'échantillons tumoraux et sériques de patients atteints du cancer du sein révèle une corrélation entre la surexpression de AGR2 et l'apparition de métastases. Cependant, les tumeurs exprimant faiblement AGR2 présentent des taux élevés de p16. La sénescence n'est pas un arrêt du cycle définitif, il a été observé que certaines cellules peuvent repopuler et former des clones émergents. Ces cellules présentent une surexpression de AGR2. L'inhibition de cette surexpression par ARN interférence diminue le pouvoir des cellules à repopuler. Inversement, les formes solubles de la protéine augmentent le nombre des clones émergents. L'analyse du protéome des clones émergents en absence de AGR2 révèle la dérégulation des voies de signalisations AKT et mTOR, qui sont connues pour leur implication dans l'échappement à la sénescence. Ainsi, AGR2 régule la phosphorylation des kinases AKT et RICTOR activatrices de ces voies. Ces résultats suggèrent donc un nouveau rôle de AGR2 dans l'échappement à la sénescence et ce à travers la régulation des voies AKT et mTORC2.