

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Madame Coralie PETIT

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

le 25/06/2021 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest

Site Paul Papin

15, rue André Boquel

49100 ANGERS

sur le sujet suivant :

Echappement à la sénescence induite par chimiothérapie : Importance du SASP et de l'hétérogénéité intercellulaire // Illustration par les voies TSP1-CD47 et Klf4-ERK

Directeur de thèse : **Monsieur Olivier COQUERET**

Composition du jury :

Madame Laëtitia AYMERIC, Maître de Conférences Université d'Angers, Examineur

Monsieur Olivier COQUERET, Professeur des Universités Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Fabrice GOUILLEUX, Directeur de Recherche Université de Tours, Rapporteur

Monsieur François PARIS, Directeur de Recherche Université de Nantes, Examineur

Monsieur Gilles SALBERT, Professeur des Universités Université de Rennes 1, Examineur

Monsieur Arnaud VIGNERON, Maître de Conférences HDR Université Lyon 1, Rapporteur

Résumé de la thèse

La sénescence est un arrêt du cycle cellulaire induit en réponse à de nombreux stress tels que l'érosion des télomères, l'activation d'oncogènes ou les traitements anti-cancéreux. En empêchant le déploiement de populations cellulaires endommagées, elle représente un mécanisme suppresseur du développement tumoral. Toutefois, il a été observé que dans certains cas, des cellules sont capables de recouvrer leurs capacités prolifératives, ce qui remet en question l'irrévocabilité initialement décrite du processus. En réponse à la chimiothérapie, la sénescence constitue alors un état transitoire adaptatif qui favorise la rechute tumorale. Ces travaux mettent en évidence que ce phénomène repose notamment sur la fonction non-autonome des cellules sénescents. En effet, le phénotype sécrétoire (ou SASP) et les protéines membranaires qu'il implique sont enclins à une importante hétérogénéité responsable de l'instabilité du mécanisme suppresseur. Au laboratoire, il a été observé que la perte du récepteur CD47 de la part d'une sous-population de cellules sénescents limite la captation d'un signal suppresseur médié par la TSP1. Cette hétérogénéité membranaire s'accompagne d'une modulation de la composition du sécrétome conduite par l'acquisition précoce du facteur de transcription souche KLF4. Ce dernier est à l'origine d'un SASP délétère dont certains composants sont soumis à une régulation transcriptionnelle médiée par la kinase ERK. Ainsi, la sénescence est un processus hétérogène et dynamique au sein duquel l'acquisition de marqueurs souches et la fonction non-autonome sont deux processus collaboratifs qui concourent à la rechute tumorale.