Angers, le 24 novembre 2026

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Madame Marie BEQUIN

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

le 30/11/2026 à 14h00

UFR Santé
Département Médecine
Amphithéâtre Ambroise Paré
28, rue Roger Amsler
49045 ANGERS CEDEX 1

sur le sujet suivant :

Implication des régions non-codantes du gène TP53 en cancérologie

Directrice de thèse : **Madame Isabelle TOURNIER**

Composition du jury :
Madame Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE, Maîtresse de Conférences Université de Rouen Normandie, Examinatrice
Monsieur David CAPPELLEN, MCU-PH HDR Université de Bordeaux, Rapporteur
Monsieur Yves DELNESTE, Directeur de Recherche Inserm Université d'Angers, Examinateur
Madame Sophie KRIEGER, PU-PH Centre François Baclesse, Caen, Rapporteure
Madame Isabelle TOURNIER, Professeure des Universités Université d'Angers, Directrice de thèse

Résumé de la thèse

En génétique constitutionnelle comme en génétique somatique, les altérations du gène *TP53* ont un impact majeur sur la prise en charge des patients atteints de cancer. Au niveau constitutionnel, elles sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de prédisposition génétique au cancer. L'interprétation biologique des variants constitue une étape essentielle pour le diagnostic et la prise en charge médicale. Si les variants codants sont aujourd'hui relativement bien caractérisés, ceux localisés dans les régions transcrites mais non traduites en 5' et en 3' (5'UTR et 3'UTR) restent peu étudiées. Pourtant des variants localisés dans ces régions pourraient perturber la stabilité du transcrit, sa localisation ou l'efficacité de sa traduction. Afin d'améliorer l'interprétation de ces variants, nous avons développé un test fonctionnel reposant sur un vecteur contenant le promoteur, le 5'UTR et le 3'UTR de *TP53*. Grâce à cette approche, nous avons caractérisé de manière systématique 77 variants des régions UTR, identifiés chez des patients ou sélectionnés à partir de prédictions *in silico*. Nous avons mis en évidence plusieurs variants altérant l'expression de *TP53,* notamment par la création de cadres de lecture ouverts en amont (uORF) dans le 5'UTR ou par l'altération du signal de polyadénylation dans le 3'UTR. Les données générées ont également permis d'évaluer les performances de six outils de prédiction *in silico* et de définir des seuils expérimentaux facilitant la priorisation des variants non codants. Ce travail met en évidence un nouveau mécanisme d'altération de *TP53* par la création d'uORF et fournit un jeu de données fonctionnelles utile au développement d'outils de prédictions dédiés aux régions non codantes.

A AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE