

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Madame Raneem JATAL

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

le 17/12/2021 à 09h30

Lieu : Faculté des Sciences

Salle A020

2, boulevard Lavoisier

49045 ANGERS Cedex 01

sur le sujet suivant :

Novel Therapeutic strategies that interfere senescence escape for the treatment of resistance in colorectal and breast cancer

Directeur de thèse : **Monsieur Éric LELIEVRE**

Composition du jury :

Monsieur Frank BOURY, Professeur des Universités Université d'Angers, Examineur

Madame Maria DE LA FUENTE, Directrice de l'unité de nano-oncologie Université Santiago de Compostelle, Espagne, Co-directeur de thèse

Madame Jenifer GARCIA FERNANDEZ, Docteur Université Santiago de Compostelle, Espagne, Examineur

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

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

Madame Dolores TORRES LOPEZ, Professeur Université Santiago de Compostelle, Espagne, Rapporteur

Résumé de la thèse

Les agents chimiothérapeutiques et anticancéreux ont la capacité d'induire l'entrée en sénescence des cellules en croissance mais aussi les cellules cancéreuses. Ces cellules cancéreuses sénescents présentent des caractéristiques proches de cellules quiescentes. Plusieurs études ont montré que ces cellules sont capables de recommencer à proliférer et qu'elles possèdent des propriétés d'agressivités plus marquées que les cellules parentales, pouvant conduire chez les patients à une rechute. Les cellules sénescents sécrètent un ensemble de molécules appelé SASP, qui favorisent l'inflammation et contribue à long terme à plusieurs maladies liées à l'âge. Par conséquent, l'utilisation d'agents sénolytiques et sénostatiques ciblant les cellules sénescents peut prévenir les rechutes du cancer, réduire les effets secondaires à court et à long terme attribués aux agents anticancéreux et améliorer la qualité de la santé avec l'âge et éventuellement la durée de vie. Dans ce travail, nous avons montré que le peptide 4N1Ks, dérivé du domaine C-terminal de la protéine TSP1, inhibe l'échappement à la sénescence dans un modèle de sénescence induite par chimiothérapie des cellules tumorales mammaires MCF7 et colorectales LS174T. Ce peptide réduit aussi les propriétés du SASP produit par ces cellules et notamment la capacité migratoire de cellules tumorales. Nous avons également montré que 4N1Ks réduit l'activité métabolique des cellules sénescents. L'ensemble de ces résultats nous a permis de montrer que ce peptide est capable d'induire l'autophagie de cellules tumorales sénescents. Nous avons incorporé 4N1Ks à la surface de nanosystèmes à base de sphingomyéline après modification chimique avec du PEG-C18 afin de faciliter son association à la surface de ces nanosystèmes. Les nanosystèmes préparés par SNs-Ks ont démontré des caractéristiques appropriées en termes de taille (~ 100 nm), d'efficacité d'association ($87,2 \pm 6,9\%$) et de stabilité dans différents milieux biopertinents. Les SNs-Ks ont montré un profil de toxicité plus élevé par rapport aux peptides modifiés et aux 4N1Ks. De plus, les SNs-Ks possédaient un bon profil d'hémocompatibilité et un taux d'internalisation cellulaire plus élevé que les nanosystèmes vierges. Les SNs-Ks ont amélioré l'activité sénolytique du peptide 4N1Ks et réduit le nombre de clones émergents dans les expériences d'échappement de la sénescence de cellules MCF7 à une dose 10 fois inférieure à celle du peptide modifié. Ces nanosystèmes représentent une approche intéressante pour réduire le nombre de cellules sénescents accumulées après des traitements anticancéreux.