

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **24 septembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MAKULYTE Gabriela**

Titre de la thèse : « *Rôle de nouveaux facteurs et régulateurs du SASP dans la sénescence cellulaire induite par des oncogènes et dans l'initiation tumorale* »



Résumé

La sénescence cellulaire est activée par des stress tels que l'activation d'oncogènes (OIS), conduisant à un arrêt du cycle cellulaire et à un phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP). La sénescence joue un double rôle dans le cancer, exerçant des effets à la fois pro- et anti-tumoraux, en particulier à travers le SASP. Cependant, la régulation, la composition et les effets du SASP restent largement inconnus.

Afin d'identifier de nouveaux acteurs et régulateurs du SASP, nous avons analysé plusieurs jeux de données d'expression des gènes associés à la sénescence. Ainsi nous avons sélectionné ANGPTL4 et CDCP1 pour une étude approfondie. Nous avons découvert qu'en réponse à la sénescence, ANGPTL4 est régulé positivement par le facteur de transcription liée à l'hypoxie HIF2A et sécrété pendant l'OIS. ANGPTL4 régule le SASP pro-inflammatoire via la voie IL1A/NF- κ B. De plus, nous avons démontré qu'ANGPTL4 est clivé par la pro-hormone convertase FURINE, pendant l'OIS, et que ce clivage est nécessaire à ses effets sur le SASP pro-inflammatoire. En outre, le blocage d'ANGPTL4 réduit le nombre de lésions néoplasiques chez les souris.

Nous avons également démontré que CDCP1 est régulé positivement pendant l'OIS et dans les lésions néoplasiques chez les humains et les souris. Ce facteur pourrait être régulé positivement par le facteur de transcription STAT5A et semble promouvoir la production de SASP pro-inflammatoire. À l'instar d'ANGPTL4, le clivage de CDCP1 pendant l'OIS est nécessaire à ses effets sur le SASP pro-inflammatoire.

En conclusion, nous avons identifié de nouveaux facteurs et régulateurs du SASP qui pourraient favoriser le développement de cancers en induisant la production du SASP pro-inflammatoire. Ces découvertes permettent à la fois une meilleure compréhension du SASP dans la biologie du Cancer et de proposer de nouveaux marqueurs et cibles thérapeutiques.

