

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Laura EL NACHEF**

Titre de la thèse : Carcinogénèse et transit cytonucléaire de la protéine ATM

### Résumé



L'Unité de recherche UMR1296 « Radiations : Défense, Santé et Environnement » se focalise sur la réponse individuelle aux radiations ionisantes. Les travaux de l'Unité ont permis de développer un modèle mécanistique basé sur le transit cyto-nucléaire radioinduit de la protéine ATM (Radiation-Induced ATM nucleoshuttling (RIANS) model), ATM est une protéine kinase-clé de la réponse au stress génotoxique. Le modèle RIANS permet une approche prédictive robuste des réactions tissulaires qui peuvent survenir après une radiothérapie, une interprétation biologique du modèle linéaire-quadratique, formule fondamentale de la radiobiologie qui restait empirique depuis les années 70, une explication moléculaire des phénomènes radiobiologiques spécifiques des faibles doses, eux-aussi inexpliqués depuis les années 70 et une approche nouvelle de radioprotection chimique qui supplante l'anti-oxydation. Enfin, le modèle RIANS permet aujourd'hui de détecter des maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer par la mise en évidence de couronnes périnucléaires d'ATM. Avec toutes ses applications, il paraissait naturel d'examiner si le modèle RIANS pouvait expliquer également les différentes étapes de la carcinogénèse et permettre de classer objectivement les maladies associées à une forte prédisposition au cancer. Cependant, pour ce faire, plusieurs tâches étaient nécessaires : mieux comprendre les mécanismes intrinsèques de la carcinogénèse présentés dans une littérature ultradocumentée et souvent confuse ; répertorier la plupart de syndromes associés à une forte prédisposition au cancer et en relever les aspects les plus spécifiques ; distinguer radiosensibilité et radiosusceptibilité au cancer et enfin définir les paramètres biologiques les plus pertinents pour mesurer indépendamment la mutabilité et la capacité de prolifération des cellules issues des syndromes majeurs associés au cancer. Cette thèse présente une variante du modèle RIANS qui permet d'intégrer et de mieux décrire les mécanismes de la carcinogénèse et un aspect quantitatif de la prédisposition au cancer, validé pour une dizaine de syndromes majeurs.

**Mots-clés** : cancer, radiosusceptibilité, carcinogénèse, ATM