

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Kexin ZHU**

Titre de la thèse : Caractérisation de nouveaux régulateurs de la sénescence cellulaire

Résumé



La sénescence cellulaire est un arrêt stable de la prolifération cellulaire qui peut être induit par de nombreux stress et qui joue un rôle crucial dans de nombreux contextes physio-pathologiques. En plus de l'arrêt du cycle cellulaire, une caractéristique clé des cellules sénescents est leur sécrétome appelé phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP), qui peut impacter le microenvironnement. En réponse à des signaux pro-tumoraux, la sénescence agit comme une barrière anti-tumorale cruciale, qui doit être dépassée pour la progression tumorale. Ainsi, comprendre les mécanismes régulant la sénescence est essentiel. Par un criblage perte de fonction ciblé, nous avons identifié BUD23, une méthyltransférase de l'ARN ribosomique (ARNr) 18S et facteur de maturation des ribosomes, comme un nouveau régulateur de la sénescence. Nous avons démontré que le knockdown de BUD23, qui induit une diminution de la méthylation m7G en position G1639 de l'ARNr 18S et un déséquilibre ribosomique, cause une sénescence prématurée dans des fibroblastes normaux humains en activant p53 via le point de contrôle de la biogenèse des ribosomes IRBC. De plus, nous avons observé que le niveau de BUD23 est diminué lors de la sénescence induite par l'oncogène (OIS) RAF et que la surexpression de BUD23 promeut l'échappement des cellules à cette sénescence. L'analyse de The Cancer Genome Atlas (TCGA) a révélé que l'expression de BUD23 est plus élevée dans les mélanomes cutanés humains avec une mutation de BRAF que dans ceux avec BRAF sauvage. En lien avec nos observations dans l'OIS in vitro, l'expression de BUD23 est plus élevée dans les mélanomes avec BRAF muté que dans les naevi avec BRAF muté et corrèle négativement avec des marqueurs de sénescence dans ces naevi. Dans des lignées cellulaires de mélanomes avec BRAF muté, le knockdown de BUD23 induit la sénescence, ce qui suggère un rôle potentiel de BUD23 dans la mélanomagenèse. Enfin, par un criblage perte de fonction ciblé, nous avons identifié d'autres méthyltransférases de l'ARNr contrôlant la sénescence, suggérant un rôle fonctionnel plus large de la méthylation de l'ARNr dans ce processus. En résumé, dans cette thèse, nous avons identifié BUD23

comme un régulateur clé de la sénescence via son rôle dans la biogenèse des ribosomes, avec une implication dans le mélanome. Nous avons de plus identifié d'autres méthyltransférases de l'ARNr impliquées dans la sénescence. Ce travail apporte ainsi de nouvelles connaissances sur les mécanismes moléculaires de la sénescence cellulaire et de la tumorigenèse.

Mots-clés : Sénescence cellulaire, BUD23, Ribosome, Tumorigenèse