

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé	Origine du financement :
Titre de la thèse : C Étude de nouvelles fonctions transcriptionnelles et épigénétiques de Erk au cours de la sénescence.		3 mots-clés : Sénescence/cancer/Erk
Unité/équipe encadrante : CRCI2NA Inserm U1307, Équipe 3. Échappement à la sénescence et marqueurs solubles de la progression tumorale		
Directeur de thèse : Dr E. Lelievre,		N° de tél : 02 41 35 28 51 Mail : eric.lelievre@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La sénescence est un mécanisme suppresseur de tumeur induit en réponse aux oncogènes ou à la chimiothérapie (Chemotherapy Induced Senescence ou CIS). Initialement décrit dans des cellules primaires. Cette suppression entraîne théoriquement un arrêt définitif de la division cellulaire (Perez-Mancera, Young et al. 2014). Ces cellules ne sont cependant pas neutres car elles influencent leur environnement par leur sécrétome (ou SASP), celui-ci présentant des effets suppresseurs ou à l'inverse oncogéniques (Rodier and Campisi 2011). Des doutes sont apparus sur la valeur de ce mécanisme en tant que suppression car des données récentes publiées par plusieurs laboratoires dont le nôtre montrent que certaines cellules échappent à la sénescence et deviennent plus invasives (Gosselin, Martien et al. 2009, Vredevelde, Possik et al. 2012, Jonchere, Vetillard et al. 2015, Galanos, Vougas et al. 2016, Guillon, Petit et al. 2019). Nos résultats montrent que la CIS est incomplète, elle possède un rôle oncogénique et adaptatif non soupçonné à l'origine, ce qui a été confirmé par d'autres groupes (Milanovic, Fan et al. 2018). Caractériser les sous populations capables d'échapper, comprendre l'hétérogénéité de la sénescence et ses effets délétères sont des questions majeures du domaine (Lee and Schmitt 2019) (Petit, Guillon et al. 2019).</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nos résultats récents montrent que la kinase erk est nécessaire au maintien de la sénescence et à l'arrêt définitif de la prolifération en réponse à la chimiothérapie. Contrairement à ce qui pourrait être attendu, erk joue donc un rôle suppresseur de tumeur lors de la sénescence. Comme décrit plus haut, les cellules sénescents produisent un sécrétome ou SASP. Nous avons observé que Erk régule la composition du SASP et que cette kinase active l'expression de l'IL1β et de l'IL-8, deux cytokines qui permettent le maintien de la sénescence et la mise en place d'arrêt définitif de la prolifération. A l'aide d'expériences préliminaires d'immunoprécipitation de chromatine, nous avons observé que Erk interagit avec les promoteurs proximaux de l'IL1β et de l'IL-8 et que cette présence se traduit par un réarrangement chromatinién, en particulier avec des mouvements de l'histone H3. La présence de Erk se traduit également par une perte de phosphorylation de l'ARN polymérase et un blocage du processus d'élongation. Des articles récents ont décrit que cette kinase pouvait effectivement fonctionner comme facteur de transcription et interagir directement avec l'ADN. Ces résultats décrivent donc un nouveau rôle suppresseur de Erk lors de la sénescence et ils indiquent que cette kinase est recrutée sur les promoteurs du SASP pour agir comme régulateur de la transcription. Le but de ce projet de thèse sera donc de caractériser le rôle de Erk dans la sénescence et l'émergence de cellules plus agressives. Au vu de résultats préliminaires cette approche se focalisera en premier sur les nouvelles fonctions transcriptionnelles de Erk.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analyse de la liaison à l'ADN de Erk, par ChIP et Gel retard, dans des cellules en croissance, sénescents ou émergentes. Des lignées mammaires, colorectales ou des cellules primaires exprimant l'oncogène Ras seront utilisées. Cette première approche sera faite sur des gènes candidats du SASP. 2. Rôle de Erk et régulation du SASP dans la réponse d'organoïdes mammaires issus du bloc opératoire (technique fonctionnelle) 3. Analyse du lien entre Erk et la forme d'élongation de la polymérase, phosphorylation du CTD sur Ser2, Ser5 ; interaction Erk-Polymerase, compétition avec cdk7 4. Analyse de l'effet épigénétique de Erk sur les promoteurs du SASP, avec un focus sur la présence des marques H3K27me3, H3K9me3, H4K16Ac. Analyse des mouvements d'histone avec un focus sur macro H2A et histone H3. 5. Analyse combinée par ChIP Seq et approche protéomique des cibles plus générales de Erk. Cette approche est commencée sous la responsabilité de B. Toutain, ingénieur du laboratoire, elle donnera de nouveaux gènes cibles, au-delà des cibles classiques du SASP. 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Expérience classique en culture et extractions cellulaire, western blot, QPCR, transfection et siRNA. Immunoprécipitation de chromatine</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Maarouf A, Boissard A, Henry C, Leman G, Coqueret O, Guette C, Lelièvre E. Anterior gradient protein 2 is a marker of tumor aggressiveness in breast cancer and favors chemotherapy-induced senescence escape. Int J Oncol. 2022 Jan;60(1):5 . Guillon J, Toutain B., Petit C., Coquelet H., Boissard A., Guette C. and O. Coqueret. tRNA biogenesis and specific Aminoacyl-tRNA Synthetases regulate senescence stability under the control of mTOR. . Guillon J, Petit C, Moreau M, Toutain B, Henry C, Roché H, Bonichon-Lamichhane N, Salmon JP, Lemonnier J, Campone M, Verrière V,</p>		

Lelièvre E, Guette C, Coqueret O. Regulation of senescence escape by TSP1 and CD47 following chemotherapy treatment. **Cell Death Dis.** 2019 Feb 27;10(3):199

. Guillon J, Petit C, Toutain B, Guette C, Lelièvre E, Coqueret O. Chemotherapy-induced senescence, an adaptive mechanism driving resistance and tumor heterogeneity. **Cell Cycle.** 2019 Oct;18(19):2385-2397.

. Petit C, Guillon J, Toutain B, Boissard A, Patsouris A, Lelièvre E, Guette C, Coqueret O. Proteomics Approaches to Define Senescence Heterogeneity and Chemotherapy Response. **Proteomics.** 2019 Apr 10:e1800447.

. Le Duff M, Gouju J, Jonchère B, Guillon J, Toutain B, Boissard A, Henry C, Guette C, Lelièvre E, Coqueret O. Regulation of senescence escape by the cdk4-EZH2-AP2M1 pathway in response to chemotherapy. **Cell Death Dis.** 2018 ;9(2):199

Collaborations nationales et internationales :