# Résumé de la thèse

**Identification d'un nouveau régulateur et d'une nouvelle fonction**

**de la sénescence cellulaire**

La sénescence cellulaire, arrêt stable de la prolifération cellulaire, est accompagnée de la sécrétion de nombreux facteurs pro-inflammatoires (programme sécrétoire associé à la sénescence appelé SASP). La sénescence est induite par divers stimuli, et joue un rôle clé dans de multiples contextes physiopathologiques. Cependant, la régulation de la sénescence est encore mal comprise.

Notre laboratoire a récemment identifié le récepteur inositol 1,4,5-trisphosphate de type 2 (ITPR2, canal calcique du ER) comme nouveau régulateur de la sénescence. L'expression du gène ITPR2 est réprimée dans la plupart des cancers, mais sa régulation transcriptionnelle est peu connue. Dans ce contexte, le premier objectif de ma thèse était de caractériser de nouveaux régulateurs de l’expression d’ITPR2. Par un criblage (siRNA) et une analyse Nanostring, nous avons identifié le récepteur nucléaire RXRA comme répresseur transcriptionnel d’ITPR2. Nous avons montré que dans les fibroblastes primaires humains, le knockdown de RXRA induit l’expression d’ITPR2 et de ce fait la signalisation calcique, la production d’espèces réactives de l’oxygène (ROS), le dommage de l’ADN et finalement la sénescence via l’activation de la voie p53-p21. Inversement, la surexpression constitutive de RXRA retarde la sénescence réplicative.

 Les molécules du SASP, induisant ou renforçant la sénescence, peuvent réguler la signalisation calcique. Le deuxième objectif de ma thèse était d’étudier le rôle du SASP et la participation de la signalisation calcique dans celui-ci. Nous avons observé que le SASP induit la sénescence cellulaire accompagnée d’une différenciation neuroendocrine (NED) dans des cellules de cancer du sein. Le SASP induit une accumulation de calcium dans le cytoplasme qui paraît être impliquée dans la régulation de la NED. Une analyse de données d’échantillons de tumeurs du sein humaines et observé que les échantillons positifs pour la NED présentent des marques de sénescence.

**Mots-clés:** sénescence; signalisation calcique; RXRA; SASP; différenciation neuroendocrine

# Abstract

**Identification of a new regulator and a new function**

**of cellular senescence**

Cellular senescence is a stable proliferation arrest accompanied with senescence-associated secretory phenotype (SASP). Senescence is induced by diverse stimuli such as telomere shortening and oncogene activation and plays key roles in many physiopathological contexts like embryonic development, cancer and aging. However the molecular mechanisms regulating senescence remain partially understood.

Our laboratory recently identified a new senescence regulator: the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2 (ITPR2), an ER calcium release channel. *ITPR2* is repressed in many cancers, but its transcriptional regulation is barely known. Therefore, the first aim of my thesis was to characterize new ITPR2 regulators. Through siRNA screen and Nanostring analysis, we identified the nuclear receptor RXRA as a transcriptional repressor of ITPR2. We found that in primary human fibroblasts, RXRA knockdown induces ITPR2 expression and thereby calcium signaling, reactive oxygen species (ROS) production, DNA damage and ultimately senescence through p53-p21 axis. Conversely, RXRA overexpression delays replicative senescence.

SASP has been described to induce/reinforce senescence, and most of the SASP factors are able to regulate calcium signaling through their receptors. The second aim of my thesis was to investigate the role of the SASP and the participation of calcium signaling in it. We observed that the SASP induces senescence accompanied with a neuroendocrine differentiation (NED) in some breast cancer cells. Interestingly, SASP triggers calcium accumulation in the cytoplasm which seems to be involved in the regulation of NED. We then analyzed human breast tumor datasets and observed that NED-positive samples display some senescence marks: functional p53, low proliferation level and Sprouty 2 expression.

Altogether, my work identified RXRA as a new senescence regulator and showed calcium signaling is involved in SASP-induced NED in breast cancer cells.

**Keywords:** senescence; calcium signaling; RXRA; SASP; neuroendocrine differentiation