



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ZHAO Yajie.**

Titre de la thèse : « **Etude du rôle des voies de signalisation des Activins dans l'initiation et la progression du cancer du pancréas** ».



L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est une maladie agressive dans le monde. En raison du manque d'outils de détection hautement sensibles et spécifiques à un stade précoce de la maladie et de traitements peu curatifs, la plupart des patients sont diagnostiqués à un stade incurable avec une mortalité élevée. Comprendre la pathologie moléculaire, en particulier le stade précoce de cette maladie mortelle, est d'une importance capitale pour améliorer les bons pronostics de ces patients.

La première et principale partie de mes travaux reposait sur une analyse de profilage génétique dans laquelle ils mettaient en évidence le rôle de la signalisation TGF $\beta$  / Activine et du récepteur ALK4 au cours du développement de la PDAC, en plus des quatre gènes oncogéniques courants (KRAS, CDKN2A, TP53 et SMAD4). ). D'autre part, INHBA (codant pour ActivinA) en tant que membre clé des ligands de la superfamille TGF $\beta$  est une cible de l'activation oncogénique de Kras dans les cellules du canal pancréatique et a été désigné comme composant potentiel de la SASP par une analyse au sécrétome de cellules subissant une sénescence induite par Kras. . Le but de mes travaux est donc d'étudier l'impact de la signalisation ActivinA lors de l'initiation de la PDAC. Dans la première partie de mon projet, j'ai démontré qu'ActivinA était un facteur SASP protecteur de la tumeur, produit par les cellules sénescentes d'ADM / PanIN, qui limitent leur prolifération et leur expansion dans les lésions hautement prolifératives via son récepteur ALK4 lors de l'initiation du PDAC. De plus, nos travaux ont révélé que les cellules sénescentes Dclk1 + limitent l'expansion des lésions préneoplasiques et ont un impact partiel sur le composant stromal soutenu par la signalisation ActivinA. En outre, j'ai également exploré les fonctions autocrines et paracrines de la signalisation ActivinA au dernier stade de la PDAC. Nous avons constaté que le manque de signalisation ActivinA-ALK4 chez la souris entraînait une augmentation de la capacité de prolifération des cellules tumorales et une accumulation réduite de cellules stromales, ce qui pourrait aider à expliquer leurs métastases variées et un temps de survie relativement plus long.

En conclusion, mon travail donne un autre aperçu de la signalisation ActivinA et Dclk1 dans l'initiation de la PDAC et leur existence dans des cellules sénescentes au sein de lésions précurseurs pancréatiques de bas grade devrait être considérée comme une étape cruciale pour développer de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour les patients atteints de PDAC.