



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 octobre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame RAYNARD Clotilde**

Titre de la thèse : « *Rôle du calcium et de son homéostasie dans la régulation de la sénescence cellulaire et ses effets paracrines. Implication de la protéine tamponnant le calcium, CALB1* »

Résumé



MOTS-CLÉ : Sénescence cellulaire, calcium, tampon calcique, SASP, cancer du sein, transdifférenciation neuroendocrine, vieillissement

RÉSUMÉ : La sénescence cellulaire est un processus se mettant en place en réponse à différents stress et correspondant à un arrêt stable de la prolifération accompagné par la sécrétion de nombreux facteurs (SASP), notamment des molécules pro-inflammatoires. La sénescence cellulaire, notamment par les facteurs du SASP, peut induire de la sénescence paracrine sur d'autres types cellulaires, ce qui conduit à des effets biologiques variés impactant en outre le cancer et le vieillissement. Si la sénescence finement régulée peut contribuer à des effets anti-tumoraux, l'accumulation de cellules sénescents et du SASP, comme lors du vieillissement, favorisent un environnement pro-inflammatoire, responsable notamment de l'EMT ou de l'angiogenèse, et donc d'une progression tumorale. L'ensemble des mécanismes régulant l'induction de la sénescence cellulaire et du SASP est encore mal connu et de récentes études ont montré l'implication de flux et canaux calciques. Cependant l'importance de l'homéostasie calcique *via* des protéines tamponnant le calcium a été très peu étudiée dans le contexte de sénescence. Mon travail de thèse tend à étudier les mécanismes de l'homéostasie calcique et son impact sur la sénescence cellulaire, dont la production de SASP et ses effets. Notamment, la chélation du calcium par CALB1, une protéine senseur calcique tamponnant les niveaux de calcium, serait capable de contrôler le niveau de SASP pro-inflammatoire. De plus, ce travail démontre un nouvel effet dépendant du calcium et du SASP pro-inflammatoire : celui d'induire une transdifférenciation neuroendocrine de cellules cancéreuses mammaires. Cette étude apporte de nouveaux éléments de réponses sur l'importance du SASP et du vieillissement sur la biogénèse des tumeurs neuroendocrines mammaires, encore sous-étudiées. Pour résumer, ce travail met en exergue l'importance de l'homéostasie calcique, notamment grâce à des

protéines tamponnant le calcium, dans la régulation de la sénescence cellulaire, la production de SASP et de nouveaux effets paracrines.