

**Titre du sujet de stage :** Rôle de la réponse adaptative UPR (Unfolded Protein Response) dans le phénotype de sécrétion des cellules sénescentes cutanées: impact sur la cancérogenèse

**Nom, adresse de l'unité ou de l'entreprise d'accueil / Nom du responsable de l'unité ou de l'entreprise :**

Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, CNRS UMR8161, Mechanisms of Tumourigenesis and Targeted Therapies  
1, rue du Pr Calmette, CS50447, 59021 Lille

**Nom, adresse de l'équipe ou service d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'équipe ou de service à contacter :**

Equipe Initiation des Cancer Epithéliaux

**Nom, qualité et coordonnées du tuteur de stage :**

Olivier Pluquet, MCU,HDR Univ Lille

[olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr](mailto:olivier.pluquet@ibl.cnrs.fr)

Tel : +33 (0)320 871 026

**Sujet de stage (une dizaine de ligne) :**

L'UPR est un mécanisme d'adaptation mis en place par les cellules eucaryotes pour répondre au stress du réticulum endoplasmique (RE) induit par les changements environnementaux ou intrinsèques y compris la privation de nutriments, l'hypoxie, et le stress oxydant. Son activation entraîne une reprogrammation de la cellule sur le plan transcriptomique, protéomique et du sécrétome. Dans le contexte de la sénescence répllicative ou induite par les oncogènes, il est bien établi que le sécrétome associé à cet état physiologique (appelé SASP) joue un rôle crucial dans les effets du vieillissement et dans les effets pro-tumoraux. Nous avons récemment montré que l'UPR et en particulier ATF6 $\alpha$  intervient dans la sénescence des fibroblastes de derme humain. Cependant, le rôle de l'UPR dans la régulation du phénotype sécrétoire des cellules sénescentes du derme reste mal connu.

**L'objectif du projet de Master 2 est d'étudier la contribution des voies de l'UPR sur l'expression et la sécrétion des composants du SASP au cours de la sénescence cutanée et du processus néoplasique lié au vieillissement *in vitro* et *in vivo*.** Pour cela nous :

- 1- caractériserons le rôle fonctionnel de l'UPR dans la sécrétion des composants du SASP
  - 2- examinerons le rôle de l'UPR dans la pré-transformation, la progression tumorale
  - 3- évaluerons la pertinence physiologique de nos résultats *in vivo* sur des coupes de peau humaines.
- Les données issues de ce projet ouvriront de nouvelles portes pour les thérapies anti-cancer dans le contexte du vieillissement cutané

**Technologies utilisées :** Culture cellule primaire, Western Blot, qPCR, Immunofluorescence, Cytométrie en flux, siRNA

**Mots clés :** Sénescence, vieillissement, stress du réticulum endoplasmique, UPR, fibroblastes de derme, kératinocytes de l'épiderme

**Publications d'intérêt si possible (5 maxi) :**

Drullion C, Marot G, Martin N, Deslé J, Saas L, Salazar-Cardozo C, Bouali F, Pourtier A, Abbadie C and Pluquet O. (2018) *Pre-malignant transformation by senescence evasion is prevented by the PERK and ATF6alpha branches of the Unfolded Protein Response.* **Cancer Letters.** 438 :187-196

Cormenier J, Martin N, Deslé J, Salazar-Cardozo C, Pourtier A, Abbadie C and Pluquet O. **(2018)** *The Activating Transcription Factor 6a (ATF6a) mediates replicative senescence in human fibroblasts through a prostaglandin E2 pathway.* **Mech Ageing Dev.** 170 :82-91

Druelle C, Drullion C, Deslé J, Martin N, Saas L, Cormenier J, Malaquin N, Huot L, Slomianny C, Bouali F, Vercamer C, Hot D, Pourtier A, Chevet E, Abbadie C and Pluquet O. **(2016)** *ATF6a regulates morphological changes associated with senescence in human fibroblasts.* **Oncotarget.** 7:67699-715.

Nassour J, Martien S, Martin N, Deruy E, Tomellini E, Malaquin N, Bouali F, Sabatier L, Wernert N, Pinte S, Gilson E, Pourtier A, Pluquet O, and Abbadie C. **(2016)** *Defective DNA single-strand break repair is responsible for senescence and neoplastic escape of epithelial cells.* **Nat Commun.** 7:10399.

Pluquet O, Pourtier A and Abbadie C. **(2015)** *Unfolded Protein Response and cellular senescence.* **Am J Physiol-Cell Physiol** 308:C415-25.

Martin N, Salazar-Cardozo C, Vercamer C, Ott L, Marot G, Slijepcevic, Abbadie C and Pluquet O. **(2014)** *Identification of a gene signature of a pre-transformation process by senescence evasion in normal human epidermal keratinocytes.* **Mol Cancer** 13 :151