

# AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

## Monsieur Hugo COQUELET

candidat au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisé à soutenir publiquement sa thèse

**le 10/02/2025 à 14h00**

**Institut de Cancérologie de l'Ouest  
Amphithéâtre  
15, rue André Boquel  
49055 ANGERS**

sur le sujet suivant :

### **Rôle de la tyrosyl-ARNt synthétase YARS dans l'induction de la sénescence et la résistance à la chimiothérapie**

Directeur de thèse : **Monsieur Olivier COQUERET**

Composition du jury :

Madame Corinne ABBADIE, Professeure des Universités Université de Lille, Rapportrice

Monsieur Éric CHEVET, Directeur de Recherche Université de Rennes, Rapporteur

Monsieur Olivier COQUERET, Professeur des Universités Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Philippe JUIN, Directeur de Recherche Nantes Université, Examineur

Monsieur François PARIS, Directeur de Recherche Nantes Universités, Membre Invité

#### **Résumé de la thèse**

La sénescence est un processus physiologique induit en réponse à différents stress tels que l'érosion télomérique, l'expression d'oncogènes ou l'exposition à des traitements de chimiothérapie. Sa mise en place permet de bloquer la prolifération d'une population cellulaire transformée, limitant ainsi le développement tumoral. Néanmoins, cet arrêt prolifératif est parfois réversible, conduisant certaines cellules à échapper à la sénescence et à acquérir des capacités tumorales supplémentaires. Dans ce contexte, la sénescence est donc considérée comme un mécanisme pouvant potentialiser le développement de cancers. Lors de ce travail, nous nous sommes intéressés à mieux comprendre et caractériser les mécanismes régulant la sénescence et sa stabilité. Dans un premier temps, nous avons étudié la régulation de l'ARN polymérase III par la protéine mTORC1 ainsi que l'expression spécifique de certains ARNt, notamment Tyr-GTA et Leu-CAA. Cette régulation hétérogène de certains ARNt pourrait traduire une réorganisation plus large du pool d'ARNt lors de la sénescence, influençant ainsi la synthèse protéique pour soutenir ou déstabiliser ce phénotype. Par la suite, nous avons caractérisé de nouvelles fonctions non canoniques de la tyrosyl-ARNt synthétase (YARS). Cette dernière migre dans le noyau et régule l'activité de l'ARN polymérase II afin de contrôler la transcription du gène *LIN9*, un régulateur clé du cycle cellulaire. Le blocage de cette fonction non canonique suffit à induire un phénotype sénescence, suggérant une implication de YARS dans l'établissement de ce mécanisme suppresseur. Ainsi, la sénescence est caractérisée par l'implication de nombreux effecteurs de la traduction, un processus encore peu étudié dans ce contexte, et qui pourrait représenter un point clé dans la compréhension des mécanismes influençant sa mise en place et sa stabilité.