Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Ruxue JIA

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude des voies de signalisation cellulaire modulées par les génotoxines bactériennes

dirigés par Madame Armelle MENARD

Soutenance prévue le ***mardi 23 septembre 2025*** à 13h30
Lieu : Bâtiment Biologie Bordeaux Santé, Université de Bordeaux, Campus Carreire, 2 rue du Docteur Hoffman Martinot, 33000 Bordeaux
Salle : s nord et sud (rdc)

Composition du jury :

Mme Armelle MENARD	BRIC, Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme Gladys MIREY	TOXALIM, Université de Toulouse	Rapporteure
Mme Hang NGUYEN	M2iSH, Université Clermont Auvergne	Rapporteure
M. Jean-Philippe NOUGAYREDE	institut de Recherche en Santé Digestive (Inserm, INRAE, ENVT, UT3 Paul Sabatier)	Examinateur
M. Fabien DARFEUILLE	ARNA, Université de Bordeaux	Examinateur

Mots-clés : Hippo, cytolethal distending toxin B, Colibactin, Wnt/β-caténine, Dommages à l'ADN, transition épithélio-mésenchymateuse

Résumé :
Certaines bactéries, productrices de génotoxines, comme la Cytolethal Distending Toxin (CDT) et la colibactine, sont associées à divers cancers, notamment colorectal. Ces toxines endommagent directement l'ADN des cellules hôtes et perturbent la réponse aux dommages, entraînant une instabilité génomique et une accumulation de mutations transmissibles aux cellules filles, favorisant ainsi la carcinogenèse. Reconnues pour leur rôle crucial, ces génotoxines manipulent les voies de signalisation cellulaire de l'hôte. Cette thèse visait à évaluer comment deux voies majeures, Hippo-YAP/TAZ-TEAD et Wnt/β-caténine, sont modulées dans la réponse cellulaire à ces génotoxines. La voie Hippo joue un rôle clé dans la régulation de la prolifération, de la survie cellulaire et de la stabilité génomique. Certains phénotypes induits par les génotoxines, CDT et colibactine, tels que le remodelage du cytosquelette d'actine, les fibres de stress, la perturbation des adhérences focales, le désassemblage des jonctions cellulaires, l'augmentation de la ploïdie, l'instabilité génomique et l'endoréplication, sont connus pour impliquer cette voie. Cela suggère un lien entre certains effets induits par ces toxines et la voie Hippo. Nous avons étudié la voie Hippo dans des lignées cellulaires épithéliales intestinales et hépatiques, non cancéreuses et cancéreuses, après exposition à CDT/CdtB et à la colibactine. La sous-unité active CdtB de la CDT module l'expression des transcrits et protéines associés aux coactivateurs YAP/TAZ. L'exposition à la CDT/CdtB a induit une augmentation de la transcription médiée par TEAD, confirmée par l'augmentation de l'expression des gènes cibles directs de TEAD. L'inhibition de l'interaction de YAP/TAZ-TEAD par la vertéporfine et K-975 a atténué les effets de la CdtB, notamment les dommages et la réparation de l'ADN, ainsi que l'augmentation de la ploïdie. Ces données suggèrent que la signalisation YAP/TAZ-TEAD est impliquée dans l'augmentation de la ploïdie dans les cellules survivant aux dommages de l'ADN induits par la CDT/CdtB. De plus, l'exposition à la colibactine, un métabolite génotoxique produit par Escherichia coli, a induit des effets similaires. Globalement, nos résultats indiquent que l'infection par des bactéries produisant des génotoxines implique la voie de

signalisation YAP/TAZ-TEAD pour réguler la ploïdie en réponse aux dommages à l'ADN dans les cellules épithéliales. La deuxième partie de la thèse a porté sur l'impact des génotoxines bactériennes sur la voie Wnt/β-caténine, autre régulatrice clé de la prolifération et de la différenciation cellulaires. L'exposition à CDT/CdtB a entraîné une phosphorylation accrue de la β-caténine sur la sérine 552, sa dissociation des jonctions adhérentes et sa translocation nucléaire. Cela a activé la transcription médiée par TCF/LEF, avec une augmentation des gènes cibles de la β caténine. L'inhibition de la voie AKT, par MK 2206 ou via l'activation d'AMPK par la metformine, a réduit plusieurs effets induits par la CDT/CdtB, comme la phosphorylation de la β caténine sur la sérine 552 ainsi que son accumulation nucléaire, ce qui a diminué l'activité transcriptionnelle médie par TCF/LEF. De plus, MK 2206 et la metformine ont aussi protégé contre la perturbation des jonctions cellule-cellule induite par la CdtB, ainsi que l'accumulation nucléaire de SNAIL, l'augmentation de la dégradation de la matrice et de la motilité cellulaire. L'utilisation de ces inhibiteurs a révélé que la phosphorylation de la β caténine à la sérine 552 suite à l'exposition à CdtB implique l'activation d'AKT. Globalement, ces données montrent que l'infection par des bactéries produisant des génotoxines régule la transition épithélio-mésenchymateuse par une signalisation dépendante de la β caténine. Pris dans l'ensemble, ces résultats démontrent que les génotoxines bactériennes modulent la signalisation des cellules hôtes à travers les voies Hippo-YAP/TAZ-TEAD et Wnt/β caténine.