Graduate Research School / université de BORDEAUX

Le Président de l'Université de Bordeaux,

VU l'arrêté du 25 mai 2016 relatif à la formation doctorale et notamment ses articles 17, 18 et 19

VU les rapports rédigés par :

- Mme Teresa FRISAN, Professeure des universités, Umea University (Umeå, SUÈDE)
- M. Jean-Philippe NOUGAYREDE, Directeur de recherche, IRSD (TOULOUSE CEDEX)

SUR la proposition de Monsieur Martin TEICHMANN, Directeur de l'école doctorale Sciences de la Vie et de la Santé,

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Madame Mariana DA SILVA SARAIVA est autorisée à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie du cancer sur le sujet suivant :

Implication des génotoxines bactériennes dans le remodelage du cytosquelette cellulaire et la carcinogenèse

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- Mme Armelle MENARD, Ingénieure de recherche, Université de Bordeaux (Bordeaux), ***Directrice de thèse***
- Mme Teresa FRISAN, Professeure des universités, Umea University (Umeå, SUÈDE), Rapporteure
- M. Jean-Philippe NOUGAYREDE, Directeur de recherche, IRSD (TOULOUSE), Rapporteur
- M. Fabien DARFEUILLE, Directeur de recherche, Université de Bordeaux (Bordeaux), Examinateur
- Mme Mathilde BONNET, Professeure des universités - praticienne hospitalière, Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), Université de Clermont Auvergne (Clermont-Ferrand), Examinatrice

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **mercredi 6 mai 2026** - Amphithéatre BBS Université de Bordeaux, Campus Carreire Bâtiment Biologie Santé, 2 rue Hoffmann Martinot, Bordeaux

Talence, le 28 AVR. 2026

Le Président de l'Université de Bordeaux
Dean LEWIS
Par délégation de signature,
La Directrice administrative et financière
du collège des écoles doctorales

Aurore CHENEVOY

Université de Bordeaux
351 cours de la libération
33405 Talence cedex
www.u-bordeaux.fr

Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Mariana DA SILVA SARAIVA

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Implication des génotoxines bactériennes dans le remodelage du cytosquelette cellulaire et la carcinogenèse

dirigés par Madame Armelle MENARD

Soutenance prévue le ***mercredi 6 mai 2026*** à 13h30
Lieu : Université de Bordeaux, Campus Carreire Bâtiment Biologie Santé, 2 rue Hoffmann Martinot, Bordeaux
Salle : Amphithéatre BBS

Composition du jury :

Mme Armelle MENARD	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme Teresa FRISAN	Umea University	Rapporteure
M. Jean-Philippe NOUGAYREDE	IRSD	Rapporteur
M. Fabien DARFEUILLE	Université de Bordeaux	Examinateur
Mme Mathilde BONNET	Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), Université de Clermont Auvergne	Examinatrice

Mots-clés : CDT toxine, colibactine, invadosomes, cortactine, dommages à l'ADN

Résumé :
La composition du microbiote humain influence profondément la santé et la maladie, impactant l'initiation et la progression des cancers, et modulant même l'efficacité de certains médicaments anticancéreux. Bien que Helicobacter pylori soit un carcinogène de type I bien établi, des recherches émergentes mettent en lumière le rôle d'autres pathogènes des muqueuses produisant des génotoxines, telles que la toxine CDT (pour "Cytolethal Distending Toxin") et la colibactine, dans la carcinogenèse, en particulier dans les néoplasies hépatobiliaires et intestinales. Ces toxines induisent des dommages à l'ADN et une instabilité génomique ; cependant, leur contribution dans la métastase reste mal comprise. Des études antérieures associent ces génotoxines à un remodelage du cytosquelette d'actine, avec formation de lamellipodes, modulation de l'expression de la cortactine et relocalisation de la vinculine, entraînant une diminution de l'adhérence cellulaire, ainsi que la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), un processus caractérisé par la perte des jonctions cellule-cellule, une activité accrue des métalloprotéinases matricielles et une motilité cellulaire augmentée. Au cœur de cette transition se trouve la formation d'invadosomes : des protrusions spécialisées, riches en F-actine, qui dégradent enzymatiquement la matrice extracellulaire. Cette thèse a exploré l'hypothèse selon laquelle le stress génotoxique induit par les bactéries agit comme un nouveau signal déclencheur de la formation d'invadosomes, établissant un lien entre le stress génotoxique et l'activation de la machinerie invasive cellulaire. Étant donné le rôle central de la cortactine dans la formation des invadosomes et sa modulation connue par la CDT, l'élucidation des modifications post-traductionnelles déclenchées par ces toxines a constitué l'objectif secondaire de cette étude. Nos résultats montrent que l'exposition à la CDT et à la colibactine induit la formation d'invadosomes dégradant la matrice dans des lignées épithéliales hépatiques. Nous avons mis en évidence une corrélation entre la formation d'invadosomes protéolytiques et les dommages à l'ADN induits, qu'ils soient provoqués par ces génotoxines bactériennes (CDT/CdtB, colibactine) ou par des agents inducteurs de dommages spécifiques à l'ADN créant des lésions différentes comme les radiations ionisantes ou des agents chimiothérapeutiques (streptozocine, étoposide, GEMOX).

Sur le plan mécanistique, ce processus dépend du stress oxydatif, puisque les antioxydants (N-acétylcystéine, resvératrol) atténuent significativement la formation d'invadosomes, tandis que les pro-oxydants (ménadione, H_2O_2) l'aggravent. Par ailleurs, la formation d'invadosomes induits par le stress génotoxique peut être atténuée par l'inhibition des kinases JNK, ATM ou DNA-PK. Ces données révèlent un lien entre stress oxydatif, signalisation génotoxique et formation d'invadosomes, suggérant que les génotoxines bactériennes, comme les radiothérapies et chimiothérapies ciblant l'ADN, pourraient favoriser l'invasivité des cellules cancéreuses via ce mécanisme. De plus, des analyses par spectrométrie de masse et western blot ont identifié et validé une phosphorylation inédite de la cortactine au niveau de la sérine 447 dans des cellules épithéliales hépatiques et intestinales exposées à la CdtB. L'implication de cette phosphorylation dans ce phénotype invasif reste à explorer. Dans leur ensemble, ces résultats démontrent que les génotoxines bactériennes modulent la signalisation cellulaire de l'hôte pour promouvoir un programme pro-invasif. En établissant que le stress génotoxique déclenche la biogenèse des invadosomes via une signalisation oxydative et potentiellement par la modification de la cortactine, ces travaux offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques qui cibleraient les protéines et kinases impliquées dans la progression invasive du cancer. Mots-clés : toxine CDT, colibactine, invadosomes, cortactine, dommages à l'ADN