

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 Fabienne FOUFELLE, Directeur de recherche, Centre de Recherche des Cordeliers (CRC) - INSERM (Paris)
- Mme Sabrina KELLOUCHE-GAILLARD, Professeur des universités, CY Cergy Paris Université (Cergy)

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

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Madame Marianne GUILBARD est autorisée à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie du cancer sur le sujet suivant :

La complémentarité des activités intra- et extracellulaires d'AGR2, une protéine disulfure isomérase, soutient la capacité adaptative et la progression tumorale

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- Mme Fabienne FOUFELLE, Directeur de recherche, Centre de Recherche des Cordeliers (CRC) - INSERM (Paris),
Rapporteuse
- Mme Sabrina KELLOUCHE-GAILLARD, Professeur des universités, CY Cergy Paris Université (Cergy), Rapporteuse
- M. Pierre SOUBEYRAN, Professeur des universités - praticien hospitalier, Université de Bordeaux (Bordeaux), Examineur
- M. Eric OGIER-DENIS, Directrice de recherche, Université de Rennes (Rennes), Examineur

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **mardi 10 mars 2026** - Bibliothèque Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

Talence, le **02 MARS 2026**

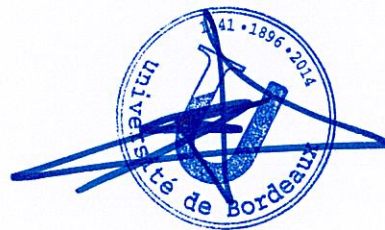
Le Président de l'Université de Bordeaux

Dean LEWIS

Par délégation de signature,

La Directrice administrative et financière
du collège des écoles doctorales

Aurore CHENEVOY



Avis de soutenance

Madame Marianne GUILBARD

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

La complémentarité des activités intra- et extracellulaires d'AGR2, une protéine disulfure isomérase, soutient la capacité adaptative et la progression tumorale

dirigés par Monsieur Frédéric DELOM

Soutenance prévue le **mardi 10 mars 2026** à 14h00

Lieu : Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

Salle : Bibliothèque

Composition du jury :

Mme Fabienne FOUFELLE	Centre de Recherche des Cordeliers (CRC) - INSERM	Rapporteuse
Mme Sabrina KELLOUCHE-GAILLARD	CY Cergy Paris Université	Rapporteuse
M. Pierre SOUBEYRAN	Université de Bordeaux	Examineur
M. Eric OGIER-DENIS	Université de Rennes	Examineur

Mots-clés : Cancer, AGR2, Protéostasie du RE, Métabolisme, Synthèse protéique

Résumé :

Les cellules tumorales évoluent dans un contexte de stress chronique imposé par une prolifération soutenue, une demande biosynthétique élevée et des perturbations persistantes de la protéostasie. L'adaptation à ces contraintes repose en grande partie sur l'activation des réponses au stress du réticulum endoplasmique (RE) et de leurs effecteurs en aval, parmi lesquels figurent les protéines disulfure isomérases (PDI). Cette thèse s'attache à caractériser le rôle du membre de la famille des PDI Anterior Gradient 2 (AGR2) dans les cancers épithéliaux, en s'intéressant plus particulièrement à la manière dont ses fonctions biologiques sont modulées par sa localisation subcellulaire. Des analyses intégratives fondées sur l'analyse conjointe de profils transcriptomiques et protéomiques humains identifient AGR2 comme l'une des PDI systématiquement surexprimées au sein des tumeurs épithéliales. Bien qu'AGR2 soit classiquement décrit comme un facteur de repliement résident du réticulum endoplasmique, une fraction d'AGR2 est retrouvée dans l'espace extracellulaire, où des activités biologiques spécifiques ont été décrites. Afin d'examiner l'implication d'eAGR2 dans les cancers épithéliaux, nous avons développé un modèle cellulaire de cancer épithélial ovarien qui surexprime iAGR2 et sécrète eAGR2. La perturbation fonctionnelle d'AGR2 extracellulaire (eAGR2) met en évidence une contribution directe au comportement des cellules tumorales. En effet, la neutralisation médiée par des anticorps entraîne une diminution de la prolifération et de la migration, tandis que la supplémentation exogène permet une restauration partielle de ces propriétés, ce qui soutient un rôle pro-tumorigène de la forme extracellulaire d'AGR2. Au niveau moléculaire, des analyses protéomiques quantitatives, complétées par l'analyse de la base de données TCGA, indiquent que la signalisation d'eAGR2 s'accompagne d'une modulation de l'expression de protéines impliquées dans le trafic intracellulaire et les processus liés à l'autophagie. Ces modifications suggèrent un soutien de l'activité dégradative et de la disponibilité en acides aminés en conditions de stress métabolique, ce qui contribue au maintien de la capacité biosynthétique. De manière concordante, une augmentation de l'activité traductionnelle est également observée dans les cellules exposées à eAGR2. Ces résultats définissent deux fonctions distinctes mais complémentaires d'AGR2. D'une part, AGR2 intracellulaire (iAGR2) agit comme une protéine disulfure isomérase résidente du réticulum endoplasmique et participe au repliement des protéines ainsi qu'au contrôle qualité du RE. D'autre part, eAGR2 exerce une fonction de signal extracellulaire qui soutient les programmes métaboliques et traductionnels. Cette organisation

bi-compartmentée fournit un cadre mécanistique dans lequel les formes intracellulaire et extracellulaire d'AGR2 coopèrent pour renforcer l'adaptation au stress des cellules épithéliales et favoriser la progression tumorale.