



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **19 Novembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Mme REYNAUD Caroline**

Titre de la thèse : « **Rôle des Lysyl oxydases dans la progression tumorale** ».



Depuis mon recrutement au CNRS en octobre 2003 dans le groupe de Pascal Sommer à l'Institut de Biologie et Biochimie des Protéines, j'ai travaillé principalement sur les lysyl oxydases et leurs rôles dans la progression tumorale et métastatique. Mon intérêt pour ces enzymes matricielles avait débuté dès mon stage de Master 2 (DEA à l'époque), effectué à l'Institut Pasteur de Lyon.

J'ai tout d'abord mis en place au laboratoire un modèle expérimental animal compatible avec les questions qui nous intéressaient, le zebrafish. Ceci a été fait lors de mon recrutement donc chronologiquement bien avant mes travaux sur la progression tumorale mais ce sujet étant un peu à part j'ai préféré le traiter en dernier. Nous avons montré que LOX était impliquée dans le développement des interactions neuromusculaires et dans la migration et la différenciation de cellules progénitrices, les cellules issues de la crête neurale, comme les mélanocytes, les cartilages, et le système nerveux périphérique. Ces résultats originaux nous conduisent à penser que des défauts de LOX pourraient être à l'origine des symptômes neurodégénératifs inexplicables observés dans les pathologies dues aux déficiences en cuivre (dont LOX est dépendante). Cette étude est l'objet du chapitre 1 de ce mémoire (Reynaud C et al., Matrix Biology 2008).

En parallèle, j'ai développé un projet de recherche au niveau cellulaire concernant le rôle de LOX dans les tumeurs de l'épiderme (Financements de la Ligue Nationale Contre le Cancer, comité du Rhône, **Thèse de Charbel Bouez**). Nous avons montré dans le modèle organo-typique de peau reconstruite, que l'inhibition de l'expression de LOX induit l'invasion des kératinocytes dans le derme, et ceci indépendamment de

son activité enzymatique. Dans les kératinocytes comme dans les fibroblastes, **LOX exerce donc un rôle anti-tumoral** qui ne dépend pas de son activité enzymatique. Cette étude est l'objet du chapitre 2 de ce mémoire (Bouez C. et al., *Clinical Cancer Research* 2006).

Cependant, pour déterminer les mécanismes d'action de LOX, les kératinocytes ne se sont pas avérés être les meilleurs candidats. J'ai donc poursuivi mon étude moléculaire dans des cellules épithéliales issues de carcinomes de côlon (financement IBCP : Projet de Recherche Interne Multi-Equipe (2005, 2006), ANR (CutHyLOX) en collaboration avec le laboratoire de J. Pouyssegur, Nice, financements de la Ligue Nationale Contre le Cancer, comité du Rhône, **Thèse de Floriane Pez**). Nous avons commencé par développer des outils lentiviraux nous permettant de moduler l'expression de LOX dans tout type de lignées. Nous avons ensuite montré que dans ces cellules, **LOX exerce un rôle pro-tumoral** dépendant de son activité enzymatique. De plus, LOX peut réguler le facteur de transcription induit par l'hypoxie HIF1□□□□ez et al., *Cancer Research* 2011).

Dans le même temps, j'ai collaboré avec David Bernard (Centre de Cancérologie Léon Bérard, Lyon) sur un projet visant à déterminer le rôle de LOX et LOXL2 dans la sénescence cellulaire. Nous avons montré que l'activité LOX favorise la réversion de la sénescence en régulant la voie de signalisation impliquant les intégrines et la kinase d'adhésion focale FAK (Wiel C. et al., *Cell Death & Disease* 2013).

Mes travaux sur le rôle de LOX dans la progression des cancers colorectaux m'ayant amenés à réfléchir sur le rôle des Lysyl oxydases dans processus métastatique, j'ai alors rejoint en 2013 le laboratoire de Philippe Clezardin (LYOS, INSERM U1033, Lyon ; financements de la Ligue Nationale Contre le Cancer, comité du Rhône). J'ai montré que la surexpression de LOX modifie le tropisme des cellules colorectales tumorales qui métastasent alors à l'os. Au site osseux, LOX active les ostéoclastes, cellules qui résorbent l'os, et induit donc la lyse osseuse. De plus, LOX favorise l'ancrage précoce des cellules tumorales de cancer colorectal dans la moelle osseuse, leur donnant des caractéristiques de cellules tumorales disséminées (DTCs, Reynaud C. et al., *Cancer Research* 2017)). Depuis fin 2016, je m'intéresse plus spécifiquement au cancer du sein et aux rôles différents que peuvent avoir LOX et LOXL2 a niveau de la croissance de la tumeur primaire et du développement métastatique (financements de la Ligue Nationale Contre le Cancer, comité du Rhône, **Thèse de Paola Di mauro**, Di Mauro et al., *en rédaction*).