



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Romain BARNAULT.**

Titre de la thèse : « **. La nétrine-1 et son récepteur UNC5A en contexte de stress réticulaire et d'inflammation hépatiques** »



Les pathologies hépatiques chroniques évoluent à plus ou moins long terme vers la cirrhose, qui est un facteur de risque majeur pour l'hépatocarcinome. Quelques soient les étiologies de ces pathologies : virale, métabolique ou, plus rarement génétique, des voies de signalisation assez similaires, même si non identiques, sont impliquées.

Parmi ces évènements, on trouve la réponse UPR (Unfolded Protein Response) déclenchée par le stress du réticulum endoplasmique, l'inflammation chronique due aux antigènes viraux présents et entretenue par la cytolysse des hépatocytes, et enfin, à un niveau plus moléculaire, la présence en quantité augmentée d'un ligand carcinogène : la nétrine-1.

Ce travail de thèse a exploré les liens entre ces différentes composantes en vue d'identifier de nouveaux déterminants de la carcinogénèse du foie. Nous avons pour cela considéré des échantillons cliniques, de souris, ainsi que issus de cellules primaires et de lignées en culture, lesquels ont été mis en œuvre dans des approches préparatives et analytiques.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'implication d'un récepteur de la nétrine-1 (UNC5A) au cours du processus d'UPR. La nétrine-1 voit son expression maintenue dans un tel contexte, et inhibe l'apoptose induite par l'UPR dans l'hépatocyte. Nous avons mis en évidence que la nétrine-1 inhibait l'apoptose via son récepteur à dépendance UNC5A, dont l'expression est aussi logiquement abaissée durant le stress du réticulum endoplasmique.

La nétrine-1, protéine sécrétée carcinogène, semble également régulée par l'inflammation, largement impliquée dans la carcinogénèse hépatique. Nous avons montré que la nétrine-1 est régulée topologiquement et traductionnellement via son transcrite par l'inflammation hépatocytaire *in vitro*, *in vivo*, et probablement chez les patients. Nous avons disséqué les modalités cellulaires et biochimiques de cette induction.

Dans leur ensemble, mes travaux de thèse suggèrent que la nétrine-1, via ses récepteurs à dépendance et, dans ce travail, UNC5A, jouent des rôles délétères en physiopathologie hépatique, probablement en lien avec leur capacité, in fine, à inhiber la mort cellulaire dans un contexte de susceptibilité accrue à l'hépatocarcinome comme la cirrhose.