



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 Décembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Justine LENGRAND.**

Titre de la thèse : « *Rôle de nétrine-1 dans la transition épithélio-mésenchymateuse tumorale* »



La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) est processus de transdifférenciation cellulaire réversible durant lequel les cellules perdent progressivement leurs caractéristiques épithéliales pour acquérir des nouvelles propriétés mésenchymateuses telles que la migration et l'invasion. L'EMT est décrite pour être importante au cours du développement embryonnaire et dans certains processus de cicatrisation. Elle fait également l'objet de nombreuses recherches sur la tumorigenèse, depuis la formation d'une tumeur, à sa capacité de former des métastases. Aujourd'hui un des enjeux importants pour comprendre l'EMT tumorale est d'identifier les molécules impliquées dans sa régulation. Nétrine-1 (Ntn1) est une molécule sécrétée de la matrice extracellulaire qui est apparentée à la famille des Laminines. Initialement décrite pour son rôle dans le guidage axonal lors du développement embryonnaire, elle est également retrouvée surexprimée dans un grand nombre de cancers. En effet durant ces dix dernières années, des travaux ont permis de mettre en évidence la place importante de Ntn1 dans la progression tumorale. Un fort niveau d'expression est identifié comme de mauvais pronostique avec notamment un rôle dans la formation des métastases. Ntn1 est aujourd'hui une cible thérapeutique, un anticorps ciblé est actuellement en première phase d'essai clinique.

Dans ce projet qui a fait l'objet de ma thèse, nous nous sommes intéressés à la régulation et au rôle de Ntn1 dans la plasticité des cellules tumorales. Ces travaux ont été conduits dans un modèle murin spontané de carcinome spinocellulaire présentant naturellement des caractéristiques d'EMT. Nous avons pu mettre en évidence que l'expression de Ntn1 est induite dès les phases précoces de l'EMT. Par ailleurs, l'inhibition de son interaction avec ses récepteurs par l'usage d'un anticorps thérapeutique conduit à la réversion du processus d'EMT responsable de la ré-épithélialisation des tumeurs et la diminution de l'incidence des métastases.

Les mécanismes de régulation de l'expression de Ntn1 ont également été étudiés dans des modèles cellulaires humains dans lesquels l'EMT est induite par le TGF- β ou par les facteurs de transcription responsables de ce processus.

Ces travaux ont permis de caractériser le rôle de Ntn1 dans un processus oncologique d'EMT et d'enrichir la compréhension des mécanismes d'action des anticorps de la thérapie ciblée.