



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 septembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BERTIN Lorette**

Titre de la thèse : « Etude de nouvelles signalisations impliquées dans la tumorigénèse neuroblastique »



Résumé

Le neuroblastome est un cancer pédiatrique du système nerveux sympathique. Les tumeurs primaires se développent au niveau de la glande médullo-surrénale et le long de la chaîne sympathique. Comme de nombreux cancers pédiatriques, le neuroblastome présente une origine cellulaire embryonnaire : la crête neurale sympatho-adrénale, qui participe au développement du système nerveux sympathique et de la glande médullo-surrénale. Peu de mutations ont été détectées dans les neuroblastomes laissant présager d'une étiologie distincte de celles des cancers de l'adulte. L'hypothèse d'un rôle majeur du microenvironnement, qui plus est immature et en phase de développement, où émergent ces tumeurs prend ainsi tout son sens. Cependant, l'étude de l'impact d'un tel environnement sur le développement des cancers pédiatriques restait un défi, principalement faute de modèle biologique adapté. Au cours de ma thèse, je me suis intéressée à l'impact du microenvironnement embryonnaire sur le développement des tumeurs neuroblastiques. Nous avons mis au point un nouveau modèle d'étude du neuroblastome, consistant à replacer des cellules de neuroblastome dans leur microenvironnement d'origine : la crête neurale sympathoadrénale, chez l'embryon de poulet. Les cellules cancéreuses ainsi mises en contact avec l'environnement embryonnaire ont la capacité de reconnaître les signaux développementaux de la crête neurale tout en conservant leur potentiel tumorigénique. Ainsi, les cellules de neuroblastome greffées forment des tumeurs primaires au niveau des dérivés sympathiques, puis des métastases dans des organes distants.

Une analyse transcriptomique des tumeurs formées dans le modèle aviaire de neuroblastome nous a permis de mettre en évidence de nombreux gènes dont l'expression est modifiée au contact du microenvironnement embryonnaire et d'extraire des candidats potentiellement impliqués dans les différentes phases de la tumorigénèse neuroblastique. Nous avons dans un premier temps étudié le rôle de la Semaphorine 3C dans la tumorigénèse neuroblastique et démontré que la diminution de son expression dans les tumeurs primaires induit un switch pro-métastatique. La régulation dynamique de l'expression de Sema3C, dépendante du microenvironnement, participe ainsi la dissémination des cellules, notamment via les récepteurs Neuropiline1, Neuropiline2 et PlexineA4. Durant la seconde partie de ma

thèse, j'ai exploré l'implication d'un second candidat, le facteur de croissance HDGF dans la croissance tumorale. J'ai ainsi pu mettre en évidence que HDGF contribue à la prolifération des cellules neuroblastiques in vitro et in vivo, en impactant le cycle cellulaire.

L'ensemble de ces travaux confirme donc que le microenvironnement embryonnaire joue un rôle crucial au cours de ces différentes étapes de la tumorigénèse neuroblastique. L'exploitation du nouveau modèle aviaire de neuroblastome permet de révéler des acteurs inédits de la maladie et ouvre la voie à la découverte de cibles thérapeutiques innovantes.