



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur GAWEDA Loïc**

Titre de la thèse : « *ROBO4v dans des cellules métastatiques de cancer du sein, étude d'un variant protéique issu d'une transcription alternative* »

Résumé



Bien que les progrès en matière de dépistage et de thérapie permettent une prise en charge toujours plus efficace des cancers du sein, ils représentent toujours la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le développement de métastases osseuses fait partie des complications les plus fréquentes dans ces cancers, affectant plus de 70% des patientes à un stade avancé. Les traitements actuels ne sont que palliatifs. Comprendre les mécanismes moléculaires régulant l'ancrage précoce des cellules tumorales à l'os est donc d'un intérêt sanitaire majeur. Une analyse transcriptomique comparative entre la lignée de cancer du sein triple négatif MDA-MB-231 métastasants dans différents organes chez la souris et une sous-population de cette lignée, nommée B02, métastasants spécifiquement à l'os, a mis en évidence une surexpression de *ROBO4*, un récepteur transmembranaire faisant partie de la famille des récepteurs de guidage axonal Roundabout (*ROBO*), connue pour jouer un rôle dans l'angiogenèse, le maintien de l'intégrité vasculaire ainsi que dans l'ancrage des cellules souches hématopoïétiques à la moelle osseuse. De précédentes études au laboratoire ont démontré l'existence de deux isoformes de *ROBO4* dans les cellules endothéliales : *ROBO4s*, une forme de 160 kDa décrite dans la littérature, et *ROBO4v*, nouvellement découverte, de 92 kDa. Les cellules de cancers du sein expriment également *ROBO4*, mais ne produisent que *ROBO4v*. Un séquençage des ARNm totaux a mis en évidence une incroyable diversité de transcrits pouvant expliquer l'origine de ce nouveau variant, impliqué dans les interactions entre cellules tumorales. Dans ce contexte, nous avons démontré un lien entre la présence de *ROBO4* dans les cellules tumorales et leur expression d'*ICAM-1*, impliquée dans les interactions cellulaires et la différenciation des ostéoclastes. Ces résultats permettent ainsi de mieux comprendre le rôle de *ROBO4* dans la formation de métastases osseuses.

Mots clés : *ROBO4*, *ROBO4s*, *ROBO4v*, métastases osseuses, cancer du sein, épissage alternatif, molécules d'adhérence, *ICAM-1*