



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 avril 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHICHEROVA Ievgeniia**

Titre de la thèse : « *Nétrine-1 et neurones dans le carcinome hépatocellulaire* »

Résumé

L'inflammation hépatique chronique  peut entraîner des maladies chroniques du foie (MCF), notamment l'hépatite, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est la tumeur maligne primaire du foie la plus fréquente et le troisième cancer le plus fréquent en termes de mortalité dans le monde. Indépendamment des facteurs étiologiques, toutes les MCFs partagent de nombreux mécanismes physiopathologiques communs : réponse aux protéines non pliées (UPR), inflammation chronique et fibrose.

A l'aide d'un modèle animal et d'échantillons cliniques nous avons étudié un autre dénominateur commun des MCFs et du CHC : la molécule neurotrophe de guidage axonal netrin-1 et ses récepteurs à dépendance UNC5A, UNC5b et UNC5C. La nétrine-1, connue de ces propriétés pro-oncogéniques dans d'autres tumeurs solides, est induite pendant l'inflammation hépatique, alors que le signal pro-apoptotique des récepteurs UNC5 est atténué avec un équilibre ligand/récepteur globalement augmenté dans la cirrhose et le CHC. L'inflammation chronique est médiée par de multiples acteurs du système immunitaire. L'implication du système nerveux autonome (SNA) dans l'inflammation hépatique et la progression du CLD reste mal comprise. En étudiant l'implication des signaux neuronaux pré-synaptiques et post-synaptiques dans la cirrhose et le CHC, nous avons observé le remaniement de l'équilibre entre les systèmes nerveux sympathique (adrénergique) et parasympathique (cholinergique) intra-hépatiques. Le modèle animal de CHC cirrhotique a montré l'établissement progressif d'une orientation cholinergique à travers les différents stades de la fibrose. Le signal cholinergique global du CHC était associé à un microenvironnement anti-inflammatoire et à une survie plus faible chez les patients. La progression observée du CLD vers le CHC *in vivo* était accompagnée de la surexpression de marqueurs neuronaux immatures dans le CHC. Dans l'ensemble, nous avons montré que le bras parasympathique du SNA est impliqué dans la physiopathologie du CHC, suggérant l'utilisation de médicaments ciblant le SNA, dont beaucoup sont cliniquement sûrs et bien caractérisés, dans les études sur le CHC. En tentant d'établir le lien entre la nétrine-1 ayant des propriétés anti-apoptotique et chimiotactique et SNA intrahépatique, nous avons identifié la corrélation positive entre le système netrine-1/UNC5s et le signal cholinergique dans le CHC. Le ciblage de la nétrine-1 par l'anticorps monoclonal NP137, actuellement étudié dans les essais cliniques dans le traitement des tumeurs solides avancées, a montré un remaniement du SNA, confirmant la sensibilité du SNA à l'axe netrine-1/UNC5 dans le contexte hépatique pathologique. Les anomalies moléculaires les plus courantes dans le CHC au niveau du promoteur du gène *TERT* et au niveau du gène *CTNNB1*, ont montré une association avec le système netrin-

1/UNC5, alors que les mutations dans *T53*, le régulateur bien connu de *NTN1* et *UNC5s* n'ont pas montré d'implication dans le remodelage de l'axe netrin-1/UNC5 dans les échantillons cliniques de CHC, également insensibles au statut fonctionnel de la protéine p53. Globalement, les échantillons cliniques hébergeant une mutation dans le gène *CTNNB1* sont corrélés à la polarité adrénergique du CHC, tandis que les mutations dans le gène *TP53* apparaissent comme positivement associées à la polarité cholinergique du CHC.

Dans l'ensemble, les résultats de ma thèse suggèrent le rôle pro-cancérogène de la nétrine-1 et l'implication de la neuroregulation associée via l'orientation de SNA dans le CLD et le CHC.

Mots clés : Système Nerveux Autonome (SNA), maladie chronique du foie, cirrhose, Carcinome Hépatocellulaire (CHC), Netrin-1 (NTN1), UNC5.