



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur TORTEREAU Antonin**

Titre de la thèse : « *Choix de modèles animaux pour l'étude de l'implication des récepteurs à dépendance dans une approche thérapeutique en cancérologie* »

Résumé



Les récepteurs à dépendance forment une famille de récepteurs qui lorsqu'ils sont liés à leurs ligands induisent une signalisation positive permettant la migration d'une cellule, sa différenciation ou son activation. En l'absence du ligand, ces récepteurs ne deviennent pas inactifs mais induisent la mort cellulaire par apoptose. La résistance aux mécanismes de l'apoptose est une des propriétés des cellules tumorales. Dans ce modèle des récepteurs à dépendance, les cellules tumorales acquièrent un avantage sélectif en s'affranchissant de l'apoptose, soit par une perte d'expression du récepteur ou de sa voie de signalisation pro-apoptotique, soit par une production autocrine ou paracrine de ligand, saturant ces récepteurs. De la connaissance de ces propriétés découle le développement d'anticorps thérapeutiques qui, lorsque le ligand est produit en excès, empêchent la fixation du ligand à son récepteur à dépendance, permettant le rétablissement de l'apoptose. La nétrine-1 est le ligand de plusieurs de ces récepteurs à dépendance (DCC et UNC5Hs), pour laquelle un anticorps thérapeutique la ciblant est en cours d'évaluation

Les travaux présentés dans ce document portent notamment sur le développement et l'analyse de modèles animaux, murins (souris transgéniques et modèles de xénogreffes) et canins (développement de tumeurs spontanées), dans les lymphomes malins et les mélanomes, pour déterminer la place de la dérégulation du couple nétrine-1 / récepteur à dépendance (DCC ou UNC5Hs) dans la progression tumorale, et évaluer l'efficacité du ciblage de ce couple dans une perspective thérapeutique.

Après une première partie de synthèse bibliographique sur la nétrine-1 et les récepteurs à dépendance, nous nous attacherons à montrer dans des modèles *in vitro* et murins qu'une

telle dérégulation existe dans les lymphomes diffus à grandes cellules B et les lymphomes du manteau, et que, en utilisant un anticorps anti-nétrine-1 aussi bien *in vivo* que *in vitro*, ce ligand est un facteur de survie. Chez le chien, nous montrerons que les lymphomes B et T, principalement de haut grade, surexpriment la nétrine-1 et qu'elle joue également le rôle de facteur de survie, en en faisant donc une cible thérapeutique. Dans une troisième partie, nous mettrons en évidence dans des modèles *in vitro* et murins de mélanomes que le couple nétrine-1 / DCC est dérégulé, et l'intérêt de cibler ce couple pour restaurer la mort des cellules tumorales par apoptose. Une étude préliminaire dans les mélanomes amélanotiques spontanés de la cavité orale du chien sera présentée montrant que la nétrine-1 n'apparaît pas jouer de rôle dans la progression tumorale. Enfin, dans une dernière partie nous nous intéresserons à la caractérisation de deux modèles des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou de l'Homme (particulièrement non-fumeur et non buveur), un modèle murin de carcinogenèse induite par le 4-nitroquinoléine 1-oxyde (4-NQO), et le chien comme modèle spontané. Cette caractérisation permettra une exploration ultérieure du rôle des récepteurs à dépendance dans le développement de cette tumeur et son ciblage comme perspective thérapeutique.

MOTS CLES : modèles animaux, récepteurs à dépendance, nétrine-1, lymphome malin, mélanome, carcinome épidermoïde de la tête et du cou