



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 avril 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame RAMADAN Farah**

Titre de la thèse : « *Étude du rôle de miR-1246 exosomal dans la signalisation paracrine et la progression tumorale du rhabdomyosarcome.* »



Résumé

Le rhabdomyosarcome (RMS) est un cancer pédiatrique agressif du muscle squelettique caractérisé par l'incapacité des myoblastes squelettiques mésenchymateux à se différencier en myocytes matures. Il est classé en 4 principaux sous-types histologiques : embryonnaire, alvéolaire, fusiforme et pléomorphe. La présence de métastases reste un défi pour un traitement efficace du RMS et contribue au faible taux de survie des patients atteints de cette maladie. Les exosomes sont de petites nanovésicules extracellulaires libérées en grande quantité par les cellules cancéreuses qui peuvent fournir des acides nucléiques et des protéines aux cellules réceptrices, modifiant ainsi leur comportement fonctionnel et favorisant la croissance et la progression tumorale. Plusieurs cargaisons exosomales ont été étudiées et leur rôle dans la progression tumorale et leur utilisation possible comme biomarqueurs pronostiques ou prédictifs de réponse au traitement ont été démontrés. Cette cargaison exosomale pourrait même servir de cible thérapeutique à des stratégies anticancéreuses. L'identification du contenu en microARN (miARN) des exosomes dérivés de cellules du RMS a révélé leur enrichissement en miARN impliqués dans la progression tumorale. MiR-1246 est l'un des miARN retrouvés enrichis dans les exosomes provenant de 2 différents sous-types de RMS. Il a été démontré dans d'autres cancers que miR-1246 favorise l'invasion tumorale et les métastases, et représente un

biomarqueur de l'agressivité du cancer. Notre hypothèse est que miR-1246 pourrait jouer un rôle majeur dans la progression du RMS par le biais de la signalisation paracrine médiée par les exosomes, favorisant ainsi la prolifération, la migration et l'invasion des cellules réceptrices. Nos résultats démontrent que les exosomes isolés de cellules du RMS dans lesquelles le miR-1246 a été inhibé induisent la réversion des effets observés sur la prolifération, la migration et l'invasion de fibroblastes receveurs. Par ailleurs, lorsque des fibroblastes normaux sont exposés à des liposomes délivrant miR-1246, le phénotype observé est similaire à celui des cellules exposées aux exosomes dérivés du RMS. Ces résultats suggèrent que les changements fonctionnels obtenus dans les cellules exposées à des exosomes de RMS pourraient être dus à un effet direct du miR-1246. Des modifications de l'expression de certains ARNm cibles directes du miR-1246 ont révélé un rôle potentiel de ce miRNA dans l'activation de la voie de signalisation Wnt dans les cellules réceptrices, pouvant ainsi contribuer à l'agressivité et au développement de métastases dans le RMS. En conclusion, notre travail suggère que miR-1246 pourrait représenter un nouveau biomarqueur pronostique et/ou prédictif ou une future cible thérapeutique potentielle du RMS.