

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **11 avril 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Ruxanda CHIRA**

Titre de la thèse : Impact du traitement anti-Nétrine-1 sur la modulation des neutrophiles tumoraux

### **Résumé**



Les neutrophiles jouent un rôle central dans le microenvironnement tumoral (TME), où ils peuvent favoriser ou inhiber la progression tumorale en fonction des signaux locaux. La Nétrine-1, une protéine initialement impliquée dans le guidage axonal, est surexprimée dans divers cancers, contribuant à la survie tumorale, à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et à l'inflammation. Dans cette étude, l'inhibition de la Nétrine-1 à l'aide de l'anticorps monoclonal NP137 dans un modèle murin de cancer mammaire EMT6 a spécifiquement réduit le nombre de neutrophiles infiltrant les tumeurs, sans affecter leur présence dans le sang ou la moelle osseuse. L'analyse transcriptomique des neutrophiles infiltrant les tumeurs et traités avec le NP137 a révélé une régulation négative des gènes liés à leur migration ainsi qu'une réduction des voies associées à l'inflammation. De plus, l'inhibition de la Nétrine-1 dans les cellules tumorales in vitro a entraîné une diminution significative de la sécrétion de CXCL1 et de CXCL2, les principales chimiokines responsables du recrutement des neutrophiles. Ces résultats démontrent que le blocage de la Nétrine-1 dans les tumeurs a le potentiel de remodeler l'inflammation et représente une stratégie intéressante pour moduler le microenvironnement tumoral. De plus, l'inhibition de la Netrin-1 dans les cellules tumorales in vitro a entraîné une baisse significative de la sécrétion de CXCL1 et CXCL2, les principales chimiokines responsables du recrutement des neutrophiles. Ces résultats montrent que le blocage de la Netrin-1 dans les tumeurs est capable de remodeler l'inflammation et représente une stratégie intéressante pour moduler le microenvironnement tumoral.

**Mots-clés :** Anti-Netrin-1, Neutrophiles, Cancer, NP137