

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 mai 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BRISSET Morgan**

Titre de la thèse : « *Régulation de de l'apoptose et de l'auto-renouvellement des cellules souches cancéreuses colorectales par les récepteurs à dépendance* »



Résumé

Le cancer colorectal, quatrième cancer le plus répandu dans le monde, reste une préoccupation majeure pour la santé mondiale. Malgré un taux de survie relativement élevé chez les patients atteints d'une forme précoce de la maladie, le taux de survie est drastiquement réduit une fois la maladie métastatique. Cette disparité dans la survie est due à l'efficacité limitée des options de traitement actuelles pour le cancer colorectal métastatique, soulignant le besoin urgent de nouvelles approches ou stratégies pour améliorer l'efficacité des traitements existants. Dans ce contexte, notre projet visait à évaluer les implications des récepteurs à dépendance, et particulièrement, du récepteur à dépendance UNC5B et son ligand Netrin-1, dans la modulation du phénotype des cellules cancéreuses colorectal.

Notre étude a utilisé une gamme de tests pour caractériser les effets de la voie UNC5B/Netrin-1 sur des caractéristiques phénotypiques, telles que l'auto-renouvellement, et des analyses transcriptomiques telles que le séquençage ARN et le séquençage ARN à cellule unique avec notre modèle d'organoïdes dérivés de patients atteints de cancer colorectal métastatique. De plus, nous avons évalué le potentiel thérapeutique du NP137, un anticorps neutralisant ciblant la Netrin-1 actuellement en essais cliniques pour le traitement de tumeurs solides. Nos résultats démontrent que la voie UNC5B/Netrin-1 joue un rôle crucial dans la modulation de l'auto-renouvellement et dans l'induction de l'apoptose dans les cellules souches cancéreuses métastatiques. L'inhibition de la Netrin-1 par le NP137 résultant en une diminution de l'auto-renouvellement, une augmentation de l'apoptose dans les cellules souches cancéreuses et une diminution de l'expression des gènes liés au caractère souche dans notre modèle de lignées cellulaire organoïde directement dérivées de tumeurs de patients.

Nous démontrons également que le ciblage de la Netrin-1 avec le NP137 est une stratégie thérapeutique attrayante et innovatrice qui a le potentiel d'améliorer l'efficacité de des chimiothérapie conventionnellement utilisées dans le cancer colorectal métastatique.

De plus, notre étude révèle de nouvelles interactions entre UNC5B et un autre récepteur de dépendance, NOTCH3, qui contribue également à la modulation de l'auto-renouvellement dans le cancer colorectal métastatique. Dans l'ensemble, notre recherche souligne l'importance des récepteurs de dépendance dans la modulation de processus cellulaires clés dans les cellules colorectales métastatiques, offrant ainsi de potentiels stratégies thérapeutiques. L'identification des implications de la voie UNC5B/Netrine-1 dans le phénotype des cellules métastatiques fournit une base pour de futures investigations et le développement de traitements plus efficaces pour le cancer colorectal métastatique.