

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **31 mai 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KARAM Nathalie**

Titre de la thèse : « *Déchiffrer les voie pro-apoptotiques induites par le récepteur à dépendance UNC5B* »



Résumé

L'équilibre entre la vie et la mort cellulaire est crucial pour la fonctionnalité des organismes vivants. La régulation des processus de survie et d'apoptose est particulièrement importante dans les contextes physiologiques et pathologiques, comme le cancer. Malgré des progrès thérapeutiques, le cancer reste une cause majeure de décès, nécessitant de nouvelles approches thérapeutiques.

Les récepteurs à dépendance (RD), découverts par Patrick Mehlen et Dale Bredesen en 1998, activent des voies de signalisation positives en présence de leur ligand et négatives en son absence, induisant ainsi l'apoptose. Ces récepteurs rendent les cellules dépendantes de la disponibilité du ligand pour leur survie, jouant un rôle crucial dans la progression tumorale. Ils peuvent agir comme des suppresseurs de tumeurs en induisant la mort cellulaire lorsque le ligand est limité. L'expression autocrine du ligand par les cellules tumorales leur permet d'échapper à ce contrôle pro-apoptotique des RD. Bloquer l'interaction RD-ligand inhibe efficacement la croissance et la dissémination tumorale *in vivo*.

Notre recherche s'est concentrée sur la voie apoptotique du récepteur à dépendance UNC5B, lié à la nétrine-1, une protéine impliquée dans le guidage axonal et la migration cellulaire, mais aussi dans la progression tumorale. Nous avons avancé que l'inhibition de l'interaction nétrine-1/UNC5B serait une approche thérapeutique efficace contre les cancers surexprimant la nétrine-1. Cette interaction favorise la survie cellulaire, et son interférence déclenche l'apoptose *in vitro* et ralentit la croissance tumorale *in vivo*. Cependant, les molécules interférant avec la nétrine-1 présentaient des caractéristiques pharmacocinétiques insuffisantes. Pour pallier ce problème, notre laboratoire, en collaboration avec Netris Pharma, a développé des anticorps monoclonaux neutralisant la nétrine-1, notamment l'anticorps NP137. Spécifique aux cellules tumorales surexprimant la nétrine-1, NP137 offre un traitement ciblé. Utilisant des modèles cellulaires et murins, nous avons évalué l'efficacité de NP137 dans la régulation de la croissance tumorale et de la métastase. Nos résultats montrent que NP137 induit l'apoptose des cellules tumorales

surexprimant la nétrine-1, entraînant une régression tumorale significative et la suppression de la transition épithélio-mésenchymateuse, essentielle à l'invasion tumorale.

Par ailleurs, notre recherche a révélé que COMMD2 est un partenaire clé d'UNC5B dans la régulation de l'apoptose. COMMD2 est nécessaire à l'apoptose induite par UNC5B et son absence réduit l'effet suppressif d'UNC5B sur les tumeurs. COMMD2 régule l'apoptose en formant un complexe d'ubiquitine-ligase CRL3 impliqué dans la dégradation de Mcl-1, une protéine anti-apoptotique.

En utilisant la technique de criblage APEX2, nous avons identifié plusieurs partenaires potentiels d'UNC5B. Parmi eux, TRAF2 est un régulateur clé de la réponse cellulaire à UNC5B. TRAF2 joue un rôle crucial dans la modulation de la réponse apoptotique en présence de nétrine-1 et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ouvrant de nouvelles perspectives pour des traitements combinés du cancer.

En conclusion, notre étude démontre le potentiel de l'anticorps NP137 dans le traitement du cancer en ciblant la voie apoptotique UNC5B/nétrine-1 et apporte de nouvelles connaissances sur les mécanismes moléculaires de UNC5B, favorisant le développement de thérapies plus ciblées contre cette maladie dévastatrice.