

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 octobre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Laura GERARD**

Titre de la thèse : Neuropilines et angiogénèse dans les néoplasmes neuroendocrines



Résumé

Les neuropilines (NRPs) sont des récepteurs transmembranaires initialement décrits pour leur implication dans le guidage axonal et l'angiogénèse développementale. Ils ont la capacité de lier de nombreux ligands, dont le VEGF-A, et de se complexer avec d'autres récepteurs, dont le VEGFR-2, renforçant ainsi sa signalisation en aval. Elles ont récemment été décrites dans plusieurs tumeurs solides, et en particulier dans les tumeurs présentant un phénotype hypervasculaire, comme le carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) et les néoplasmes neuroendocrines (NEN). La chromogranine A est le principal biomarqueur tissulaire et circulant utilisé dans les NEN, mais elle présente de nombreuses limites. De plus, l'axe VEGF-A/VEGFR-2 est la principale voie impliquée dans l'angiogénèse des NEN et les stratégies de ciblage thérapeutique ne permettent pas d'obtenir des bénéfices à long terme sur la survie. Ces éléments soulignent la nécessité d'identifier de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques pour améliorer la prise en charge des patients. Dans un premier travail, nous avons caractérisé l'expression de NRP2 et de son isoforme soluble (sNRP2) dans des échantillons de tissus et de sérums de patients avec NEN digestives et broncho-pulmonaires et nous avons évalué sNRP2 en tant que biomarqueur dans les NEN. Dans un second travail, nous avons évalué l'impact pronostique de NRP1 et NRP2 sur la survie des patients atteints de NEN. En utilisant des modèles in vitro de TNE, nous avons évalué leur contribution à la progression tumorale et étudié la pertinence d'un ciblage thérapeutique de leur domaine b1, impliqué dans la liaison avec le VEGF-A.

Mots-clés : neuropiline-1, neuropiline-2, biomarqueur, cible thérapeutique, angiogénèse,

