

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 octobre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Maëva HERVIEU**

Titre de la thèse : Caractérisation du rôle de la Nétrine-3 dans la progression du cancer bronchique à petites cellules

Résumé



Les protéines de la famille des Nétrines ont initialement été décrites pour leur rôle majeur dans le guidage axonal au cours du développement embryonnaire. De nombreuses études ont révélé que ces protéines seraient aussi impliquées dans divers processus physiologiques tels que la survie, la prolifération, la migration cellulaire mais également pathologiques comme la tumorigenèse. La Nétrine-1 est aujourd'hui une cible thérapeutique reconnue pour sa forte expression dans de nombreux cancers. Des essais cliniques de phase 1 et 2 sont en cours avec le NP137, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la Nétrine-1. De manière surprenante, la biologie des autres membres de la famille des Nétrines est encore mal comprise, probablement en raison d'un manque d'outils moléculaires. Ce projet de thèse a donc pour but d'identifier le rôle du membre le plus proche de la Nétrine-1 chez l'homme, la Nétrine-3, qui fut décrite pour la première fois en 1999 comme facteur de guidage. Nous avons démontré que cette protéine est exprimée dans le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), contrairement aux autres sous-types de cette pathologie où elle n'est pas détectable, impliquant une vulnérabilité thérapeutique. Le CBPC est le plus meurtrier des cancers pulmonaires, avec une survie à 5 ans inférieure à 5%, et est associé à un taux élevé de métastases au moment du diagnostic. Depuis les années 1970, peu d'avancées thérapeutiques ont vu le jour et le traitement de référence reste la chimiothérapie. Nous avons pu mettre en évidence que l'expression de la Nétrine-3 est fortement corrélée à l'un des sous-types moléculaires de très mauvais pronostic du CBPC, caractérisé par l'expression d'un facteur de transcription neuronal appelé NEUROD1. De façon intéressante, les métastases distantes sont fortement enrichies en cellules

appartenant à ce sous-type. La surexpression constitutive de la Nétrine-3 chez des lignées humaines de CBPC a permis de caractériser le premier mécanisme d'action de cette protéine. Nos résultats montrent qu'elle perturbe l'organisation de la matrice extracellulaire des cellules tumorales, modifiant ainsi leur ancrage, ce qui constitue probablement une étape clé lors de la dissémination métastatique et la progression de la maladie.

Mots-clés : guidage axonal, cancer du poumon, matrice extracellulaire, progression tumorale, métastase