

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Lisa FRYDMAN**

Titre de la thèse : Netrin-1 et son récepteur à dépendance UNC5B : régulation, signalisation pro-apoptotique et ciblage thérapeutique en contexte tumoral

Résumé



Netrin-1, une protéine sécrétée et impliquée dans la régulation de la tumorigénèse, est le ligand de UNC5B, un récepteur de la famille des récepteurs à dépendance capables d'induire des signalisations opposées en fonction de la présence ou non de leur ligand. Lorsque netrin-1 est lié, UNC5B favorise la survie cellulaire, la différenciation ou la migration. En revanche, en l'absence de netrin-1, le récepteur libre déclenche activement l'apoptose, et élimine les cellules qui se développent anormalement au-delà des limites de la disponibilité en netrin-1, jouant ainsi un rôle potentiel de suppresseur tumoral conditionnel. Pour contourner ce mécanisme, les cellules tumorales peuvent acquérir trois avantages sélectifs : la perte de l'expression de UNC5B, la modification de la voie pro-apoptotique en aval du récepteur ou la surexpression de netrin-1. Comme cette dernière est observée dans de nombreux cancers, un anticorps ciblant netrin-1 a été récemment développé par notre laboratoire pour empêcher sa fixation à UNC5B, et ainsi restaurer l'activité pro-apoptotique du récepteur dans les cellules tumorales. Cependant pour optimiser l'efficacité d'une telle thérapie, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes de régulation de netrin-1 et de UNC5B dans le contexte tumoral, ainsi que les résistances potentielles à l'apoptose induite par UNC5B. Ce travail de thèse s'articule ainsi autour de deux axes, avec l'objectif principal d'étudier les mécanismes d'échappement à la suppression tumorale médiée par UNC5B. Le premier axe explore le rôle du facteur de transcription KLF4 dans la régulation du couple netrin-1/UNC5B. Nous montrons que KLF4 régule de manière opposée ces deux cibles, agissant comme un répresseur transcriptionnel de netrin-1 et un activateur transcriptionnel de UNC5B. Cette régulation révèle une fonction antitumorale inédite de KLF4, favorisant l'apoptose dépendante de UNC5B dans les cellules tumorales. Le second axe, portant sur les mécanismes pro-apoptotiques de UNC5B, propose que le récepteur libre, via une signalisation impliquant COMMD2 et l'ubiquitine ligase E3 CRL3, conduit à l'inhibition de Mcl-1, une protéine anti-apoptotique de la famille Bcl-2, déclenchant ainsi l'apoptose mitochondriale intrinsèque. Ces résultats nous ont ouvert des perspectives thérapeutiques pour cibler spécifiquement Mcl-1 dans les tumeurs, et suggèrent des combinaisons intéressantes associant des inhibiteurs de la famille Bcl-2 à l'anticorps anti-netrin-1 pour abolir la résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses cancers surexprimant ces protéines. Dans l'ensemble, ces deux axes de recherche ont permis d'approfondir notre compréhension des mécanismes de régulation du couple netrin-1/UNC5B et de la signalisation apoptotique du récepteur, ce qui devrait contribuer à mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier de ces thérapies innovantes.

Mots-clés : Apoptose,Récepteur à dépendance,Transcription,Thérapie ciblée,KLF4,Mcl-1,