

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 février 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Nerea MUNOZ-UNCETA**

Titre de la thèse : **Rôle de la nétrine-1 dans les carcinomes squameux**

Résumé



Les récepteurs à dépendance représentent une famille de récepteurs transmembranaires impliqués dans plusieurs processus, dont le cancer. Leur double mécanisme d'action leur permet de se comporter comme des suppresseurs de tumeurs en l'absence de leur ligand. La nétrine-1, l'un de ces ligands, a d'abord été décrite comme une protéine impliquée dans le guidage axonal et s'est ensuite révélée être surexprimée dans de nombreux cancers. En se liant aux récepteurs à dépendance, elle empêche les cellules cancéreuses de subir l'apoptose, assurant ainsi leur survie et leur prolifération. Un nouvel anticorps monoclonal ciblant la nétrine-1 est en cours de développement clinique. Il présente un excellent profil de sécurité et une efficacité modeste en monothérapie chez des patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus ou de l'endomètre, grâce à la modulation de la transition épithélio-mésenchymateuse et à ses effets sur le microenvironnement tumoral. Un travail précédent a démontré dans un modèle murin de carcinome épidermoïde de la peau qu'en surexprimant la nétrine-1, nous pouvions induire la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules tumorales, ce qui est associé à une résistance accrue aux traitements et à une capacité supérieure de dissémination métastatique. De plus, lorsque nous bloquons la nétrine-1, nous sommes en mesure d'inverser cette tendance. Etant donné que les carcinomes épidermoïdes partagent des caractéristiques génomiques et immunologiques, nous avons décidé de mener plusieurs expériences pour étudier le rôle de la nétrine-1 dans ce type de tumeurs. Pour ce faire, des modèles cellulaires et murins de carcinome épidermoïde de la cavité buccale et du poumon ont été utilisés, sur lesquels le NP137 a été testé en monothérapie ou en combinaison avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Dans le modèle murin du carcinome squameux de la cavité buccale, nous avons induit des tumeurs de la langue avec 4NQO. Après plusieurs mois de traitement, nous avons montré que le groupe de souris traitées avec NP137 présentait un nombre de dysplasies et de carcinomes invasifs inférieur à celui du groupe contrôle. Les analyses transcriptomiques ont montré... Lorsque nous avons regardé par immunofluorescence l'infiltrat immunitaire des lésions malignes, nous avons observé une tendance à une infiltration plus importante de lymphocytes T CD4 et CD8, avec une majeure proportion de macrophages M1 et moins de M2 chez les souris ayant reçu le NP137. En parallèle, un essai clinique en cours teste la combinaison du NP137 et d'un anti PD1, les échantillons des patients inclus dans cette étude ont donc été prélevés à l'inclusion et après avoir reçu 3 cycles de traitement. De cette façon, nous avons étudié les changements dans l'EMT et le microenvironnement tumoral d'un patient présentant une réponse partielle. Alors qu'aucune

modification du score EMT n'a été observée dans les analyses par RNAseq, nous avons détecté une légère augmentation du nombre de lymphocytes T CD8 infiltrants et une diminution notable du nombre de neutrophiles. Ces résultats montrent la capacité du NP137 à moduler le microenvironnement tumoral et à potentialiser les effets de l'immunothérapie.

Mots-clés : Carcinome épidermoïde, Netrin-1, Récepteurs de dépendance