

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Amira AL MAHI**

Titre de la thèse : Etude des interactions entre la signalisation IGF-1 et l'adhésion cellulaire dans la régulation du comportement des cellules de mélanome

### Résumé



La progression vers un stade métastatique reste un défi clinique majeur dans le mélanome. Une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la dissémination tumorale pourrait révéler de nouvelles vulnérabilités thérapeutiques spécifiques aux cellules tumorales métastatiques. Nous avons précédemment montré qu'une diminution locale du signal IGF1 coopérait de manière inattendue avec la perte génétique fréquente de NECTIN1, une molécule clé des jonctions adhérentes, pour favoriser la dissémination du mélanome. Cependant, le lien moléculaire entre la signalisation IGF1 et les jonctions adhérentes restait inconnu. Dans cette étude, nous identifions la kinase WNK1 comme un médiateur essentiel de l'action du signal IGF1 sur l'adhésion et la migration des cellules de mélanome. L'inhibition pharmacologique du récepteur IGF1 dans des lignées de mélanome humain a révélé une diminution marquée de la phosphorylation de trois protéines clés : AKT, GSK3 $\beta$  et WNK1, comme déterminé par des tests de phosphorylation des kinases. De manière surprenante, la manipulation d'AKT n'a eu aucun effet sur l'adhésion ou la migration des cellules de mélanome en réponse au blocage d'IGF1. En revanche, des analyses en immunofluorescence ont montré que l'inhibition de WNK1 empêchait la formation des jonctions adhérentes entre cellules de mélanome NECTIN1-sauvages après déplétion en IGF1. Par ailleurs, des tests de migration ont démontré que l'inactivation de WNK1 réduisait significativement la capacité migratoire des cellules déficientes en NECTIN1. Une expression élevée de WNK1 est d'ailleurs associée à un mauvais pronostic dans le mélanome. Afin d'identifier ses partenaires, nous avons marqué et purifié WNK1 endogène dans des cellules de mélanome humain et mis en évidence une interaction directe avec plusieurs protéines impliquées dans la biogenèse des filaments intermédiaires et des microtubules, notamment la vimentine et la tubuline bêta 6 (TUBB6). De plus, les phénotypes induits par la

déplétion en IGF1 nécessitent une traduction active des protéines, comme en témoigne l'incapacité des cellules de mélanome à former des jonctions en présence de cycloheximide. Une analyse du profil de traduction par ribosome profiling dans des cellules de mélanome traitées avec un inhibiteur du récepteur IGF1 a révélé des programmes translationnels liés à l'inflammation et à l'homéostasie cutanée, incluant une signature d'adhésion cellulaire composée notamment de l'intégrine bêta 4 (ITGB4), de la plakoglobine des jonctions, et de la vimentine. Parmi ces protéines, ITGB4 s'est révélée être l'une des plus systématiquement traduites après inhibition d'IGF1, et son expression dépendait de WNK1. De manière importante, ITGB4 était indispensable à la fois à la formation des jonctions adhérentes et à la migration des cellules déficientes en NECTIN1 en condition de déplétion en IGF1. Dans l'ensemble, ces résultats identifient WNK1 comme un régulateur clé, à la fois direct et indirect, de l'adhésion cellulaire et de la dissémination du mélanome, et suggèrent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les formes avancées de cette maladie.

**Mots-clés :** Mélanome, Signalisation, Migration, Adhésion,