

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Elisa PICCIONI**

Titre de la thèse : La nétrine-1, une cible thérapeutique prometteuse dans le carcinome rénal à cellules chromophobes

Résumé



Le carcinome rénal à cellules chromophobes (chRCC) est un sous-type distinct de carcinome rénal (RCC), représentant environ 5% des cas. Caractérisé par une morphologie particulière, il présente généralement un pronostic plus favorable que les autres sous-types. La résection chirurgicale est souvent curative, mais la rareté du chRCC limite les données sur les traitements non chirurgicaux, notamment en cas de métastases, soulignant le besoin de nouvelles stratégies. Dans notre laboratoire, nous avons identifié la Nétrine-1 (NTN1), une protéine impliquée dans le guidage axonal, comme fortement exprimée dans le chRCC, mais faiblement dans les tissus sains ou autres sous-types de RCC. NTN1 pourrait favoriser la progression tumorale via ses récepteurs tels qu'UNC5B. Pour explorer son rôle, nous avons mené des analyses sur la lignée cellulaire UOK276. Les études in vitro ont montré que NTN1 n'affectait pas significativement la mort cellulaire ni d'autres fonctions majeures impliquées dans la tumorigenèse. Ces résultats ont été confirmés in vivo sur des souris NMRI-nu traitées avec notre anticorps anti-NTN1 (NP137), qui n'a pas montré d'effet antitumoral notable. Toutefois, la forte expression de NTN1 suggère son intérêt potentiel comme marqueur tumoral. En effet, des analyses bioinformatiques réalisées au laboratoire suggèrent que NTN1 pourrait être un marqueur de la cellule d'origine des chRCC. Face au besoin de traitements innovants, notamment pour les formes métastatiques, nous avons testé une thérapie radionucléidique au Lutécium-177 (^{177}Lu) conjugué à NP137. Cette approche a réduit la croissance tumorale avec peu d'effets secondaires. En outre, des analyses immunohistochimiques d'échantillons de patients ont confirmé une forte expression de NTN1 dans les métastases hépatiques, suggérant que les thérapies ciblant NTN1 pourraient constituer une stratégie prometteuse pour le traitement du chRCC métastatique qui à ce jour est associé à un sombre pronostique.

Mots-clés : Carcinome rénal à cellules chromophobes, Cancer du rein, Nétrine-1, Lutetium-177, Radiothérapie