

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **12 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Fabien LUIGGI**

Titre de la thèse : Rôle de la Draxine dans les tumeurs solides

### **Résumé**



Le récepteur de dépendance UNC5B joue un rôle essentiel dans le destin cellulaire. En effet, il peut déclencher des signaux pro-survie et pro-apoptotiques, selon son interaction avec la nétrine-1, une protéine de guidage axonal. En l'absence de nétrine-1, UNC5B peut induire l'apoptose, ce qui en fait un suppresseur tumoral potentiel. Des études récentes ont mis en évidence le rôle de la draxine, une autre molécule de guidage, dans la modulation de l'influence de la nétrine-1 sur la survie cellulaire. Si le rôle de la draxine dans le développement du système nerveux central est bien établi, son implication dans le cancer est moins bien comprise. Nos recherches ont révélé que la draxine est fréquemment surexprimée dans divers cancers, en particulier les glioblastomes, et que son expression est corrélée à des stades plus agressifs de la maladie et à un pronostic défavorable. Nous avons découvert que l'inactivation de la draxine dans les lignées cellulaires de glioblastome déclenche l'apoptose via le récepteur de dépendance UNC5B, modulant probablement son interaction avec la nétrine-1. Ces résultats nous ont incités à développer un anticorps neutralisant la draxine capable de déclencher la mort des cellules cancéreuses et d'inhiber la croissance tumorale dans divers modèles in vitro et in vivo. Afin d'élucider les mécanismes

moléculaires sous-jacents à la régulation du gène de la draxine dans les cellules cancéreuses, nous avons identifié le facteur de transcription p53 comme un régulateur transcriptionnel crucial de la draxine, notamment lors de traitements par chimiothérapies conventionnelles (doxorubicine, 5-fluorouracile et cisplatine) ou par des activateurs spécifiques de p53, tels que la nutline-3a. Nous avons démontré que l'activation de p53 régule positivement l'expression du gène de la draxine, ainsi que celle de l'UNC5B et de la nétrine-1. Il est intéressant de noter que la régulation positive de la draxine lors de l'activation de p53 est associée à une chimiorésistance. Cependant, l'inactivation de l'expression de la draxine ou l'utilisation de l'anticorps neutralisant la draxine peut permettre de surmonter la résistance aux médicaments et d'induire l'apoptose. D'un point de vue mécanistique, nous avons démontré que l'effet de l'inhibition de la draxine sur la mort cellulaire dépend du récepteur UNC5B, bien que le mécanisme moléculaire précis reste à l'étude. Dans un modèle murin greffé avec une lignée cellulaire cancéreuse p53 sauvage, nous avons observé *in vivo* qu'une exposition prolongée à l'anticorps neutralisant la draxine sensibilisait les cellules cancéreuses au traitement par la doxorubicine. En conclusion, nos résultats suggèrent que l'association de l'activation de p53 et de l'inhibition de la draxine pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse pour un large éventail de cancers, et pas seulement ceux à forte expression de la draxine. Même dans les cancers à faible taux de draxine, l'activation de p53 peut induire l'expression de la draxine, ce qui en fait des cibles potentielles pour cette approche combinée.

**Mots-clés :** cancer, récepteurs à dépendance, drug resistance