



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **LE PAPE François**

Titre de la thèse : « *ROBO4 dans les cellules métastatiques du cancer du sein : Identification et caractérisation d'isoformes protéiques* »



Résumé

ROBO4 dans les cellules métastatiques du cancer du sein : Identification et caractérisation fonctionnelle d'isoformes protéiques

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers tels que le cancer du poumon, de la prostate et du sein. Chez la femme, 70% des patientes présentant un cancer du sein avancé développent des métastases qualifiées d'ostéolytiques. Le développement de ce type de métastases entraîne la destruction massive de l'os causant chez les patientes des fractures pathologiques. Les traitements actuellement dispensés en clinique tels que les bisphosphonates et le dénosumab (anti-RANKL) ne sont pas curatifs mais seulement palliatifs. Pour cette raison, notre laboratoire s'intéresse particulièrement aux événements moléculaires et cellulaires précoces aboutissant à l'émergence de métastases osseuses. Les récepteurs Roundabout (ROBO) ont été initialement décrits comme des régulateurs cruciaux de la migration neuronale et vasculaire lors du développement. ROBO4 est le dernier récepteur décrit et diverge des autres récepteurs ROBO, notamment par son expression spécifique et limitée aux cellules endothéliales et hématopoïétiques. Toutefois, lors d'une analyse transcriptomique comparative le récepteur ROBO4 a été retrouvé sur-exprimé dans la lignée tumorale ostéotrope MDA-B02. Les récentes expériences, réalisées par notre équipe, visant à inhiber l'activité du récepteur ROBO4, nous ont permis de considérer le récepteur ROBO4 comme un médiateur de l'ancrage à l'os des cellules tumorales MDA-B02. En effet, L'utilisation d'un anticorps anti-ROBO4 réduit considérablement l'adhérence des cellules MDA-B02 sur les cellules ostéoblastiques MC3T3-E1 *in vitro* et l'ancrage à l'os *in vivo*. La sur-expression de ROBO4 dans un modèle cellulaire de cancer du sein murin nous a conduit à mettre en évidence la présence de deux formes de la protéine ROBO4 aux propriétés antagonistes : (i) une forme glycosylée détectée exclusivement dans les cellules endothéliales et (ii) une forme non glycosylée, issue d'un transcrite alternatif et présente en forte quantité dans les cellules tumorales MDA-B02. L'identification d'un variant protéique du récepteur ROBO4 aux propriétés fonctionnelles et structurales différentes nous a permis d'envisager de nouvelles pistes dans le décryptage des fonctions de ROBO4 dans le processus tumoral et pourrait conduire à la mise au point de thérapies innovantes pour empêcher la formation de métastases dans la moelle osseuse.