Graduate Research School université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Léa NORMAND

Biologie Cellulaire et Physiopathologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Implication du collagène dans la dégradation, la migration et l'invasion tumorale

dirigés par Monsieur Frédéric SALTEL

Soutenance prévue le ***jeudi 14 décembre 2023*** à 14h00
Lieu : 146 rue Léo Saignant, bâtiment BBS, 33000 Bordeaux
Salle : Amphithéâtre BBS

Composition du jury :

M. Frédéric SALTEL	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Mme Anne BLANGY	CRBM CNRS	Rapporteure
Mme Corinne BOUSQUET	CRCT	Rapporteure
M. Alexis GAUTREAU	Ecole Polytechnique de Paris CNRS UMR7654 - BIOC	Examinateur

Mots-clés : Cancer, Collagène de type I, DDR1, Invasion, Matrice extracellulaire, Invadosomes

Résumé :
La formation de métastases est actuellement la cause principale des décès liés au cancer. Afin de pouvoir former les métastases, les cellules cancéreuses vont acquérir des capacités de migration et d'invasion afin d'envahir les tissus environnants. De plus, le microenvironnement tumoral incluant la matrice extracellulaire (MEC) est aussi altéré durant ce processus. Sa composition et sa structure vont être impactées afin de permettre la dissémination tumorale. En effet, le collagène de type I est surexprimé dans de nombreux cancers dont le cancer du sein. Grâce à des récepteurs au collagène, les cellules vont adhérer à la MEC afin de migrer et d'envahir. Dans ce contexte, durant la migration cellulaire, des dommages de la membrane cellulaire apparaissent, dues aux forces mécaniques et à la tension membranaire. Durant ma thèse, nous avons pu mettre en évidence la présence de dépôts membranaires, appelés collagen-tracks, formés par les cellules cancéreuses lors de la migration cellulaire spécifiquement sur des fibres de collagène. Ces collagen-tracks ont été identifiés par l'enrichissement du récepteur à domaine discoïdine de type 1 (DDR1). Nous avons caractérisé ces collagen-tracks, leur ultrastructure ainsi que leur composition moléculaire, montrant qu'ils sont différents des vésicules extracellulaires connues à ce jour. De plus, ces collagen-tracks sont des structures stables pouvant être internalisées par les cellules environnantes. Après internalisation, ils modifient le phénotype des cellules réceptrices, favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse, la dégradation et l'invasion de la matrice in vitro et in vivo. Ainsi, nous avons identifié une fonction à ces dépôts membranaires qui jouent un rôle dans la communication cellule-cellule en transférant des propriétés invasives. Par conséquent, ces collagen-tracks liés au cancer pourraient constituer un nouvel acteur dans le processus d'invasion tumorale. Lors du processus tumoral, les cellules doivent aussi acquérir des structures d'invasion. Dans ce contexte, les cellules forment des structures appelées invadosomes. Ce sont des structures dynamiques composées d'un noyau d'actine permettant aux cellules de remodeler la MEC. Les invadosomes peuvent être formées aussi bien par les cellules normales (podosomes) que tumorales (invadosomes). Ils sont capables d'adopter différentes organisations telles que des rosettes, des points ou des invadosomes linéaires sur du collagène fibrillaire. En plus de leur plasticité physique, les invadosomes diffèrent aussi dans leur machinerie moléculaire. Entre autre, les podosomes sont des structures

dépendantes de l'intégrine tandis que les invadosomes linéaires dépendent de DDR1. D'autres parts, peu de protéines telles que la protéine adaptatrice Tks5 sont partagées par toutes ces structures. Même si plusieurs études au cours des dernières années ont visées au mieux définir la composition moléculaire des invadosomes, les marqueurs communs à chacune de ces structures restent encore à définir. Durant ma thèse, nous avons donc utilisé la protéine adaptatrice Tks5 commune à toutes les structures d'invadosomes afin de mieux les caractériser. Nous avons analysé la composition moléculaire de chaque organisation d'invadosomes par co-immunoprécipitation suivie d'une analyse par spectrométrie de masse. Nous avons tout d'abord identifié des protéines de traduction communes telles qu'Eif4b. Des tests fonctionnels nous ont permis de montrer que la traduction est nécessaire à la fonction des invadosomes. Nous avons pu mettre en évidence une composition complexe par la présence de protéines du réticulum endoplasmique (RE), telles que Sec61 RTN4. La combinaison de l'analyse moléculaire et structurale de l'organisation des différents invadosomes nous a permis de mieux comprendre la composition de ces structures invasives. Dans l'ensemble, cette thèse aura permis de mieux comprendre et caractériser les mécanismes de migration et d'invasion cellulaire.