

Avis de soutenance

Madame Camille TOCQUEVILLE

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Implication de la Striatin3 dans la régulation des voies Wnt et Hippo dans le carcinome hépatocellulaire et son rôle de suppresseur de tumeur dans l'hépatoblastome

dirigés par Monsieur Philippe VESCHAMBRE

Soutenance prévue le **vendredi 20 décembre 2024** à 10h00

Lieu : Amphithéâtre du BBS Bordeaux Biologie Santé 2 rue Dr Hoffmann Martinot 33000 Bordeaux

Salle : Amphithéâtre BBS

Composition du jury :

M. Orlando MUSSO	Université de Rennes	Rapporteur
M. Francis CASTETS	Université Aix-Marseille	Rapporteur
Mme Maria MAMANI-MATSUDA	Université de Bordeaux	Examinatrice
Mme Muriel VAYSSADE	Université de Compiègne	Examinatrice

Mots-clés : Cancer, Foie, Voie de signalisation Wnt, Voie de signalisation Hippo, β -caténine, Pédiatrique

Résumé :

L'objectif de cette thèse est d'étudier le rôle de la Striatine3 dans l'hépatoblastome (HB) et le carcinome hépatocellulaire (CHC), deux cancers du foie caractérisés par des dérégulations géniques, des réarrangements chromosomiques et des mutations dans les gènes liés à la voie de signalisation Wnt/ β -caténine (Wnt). Ces altérations conduisent à une activation anormale de cette voie. Des mutations sur le gène codant pour la β -caténine (CTNNB1) sont très fréquentes dans ces cancers, avec environ 80 % des cas dans l'HB et 30 % dans le CHC. La protéine Striatine3 (STRN3) appartient à une famille de protéines d'échafaudage, les striatines, qui font partie du complexe STRIPAK. Ce complexe est connu pour réguler la phosphatase PP2A qui joue un rôle dans de multiples voies de signalisation, telles que la voie Hippo et la cascade MAPK. Dans les cancers, STRN3 a été associée à un rôle oncogène en modifiant l'action de PP2A, transformant cette protéine suppresseur de tumeur en une protéine oncogène. Nos résultats montrent que STRN3 est sous-exprimée dans des cohortes de patients atteints d'HB, ainsi que dans des lignées cellulaires dérivées d'HB. La surexpression de STRN3 entraîne une diminution de la prolifération des lignées cellulaires issues d'HB et des lignées dérivées de patients (HB-PDX). Cependant, elle n'a pas d'effet sur la prolifération des cellules Huh7, une lignée provenant de CHC qui possèdent une forme sauvage de la β -caténine. Cette réduction de la prolifération des lignées HB a été confirmée par un arrêt irréversible du cycle cellulaire. Par ailleurs, nous avons montré que l'introduction de mutations inhibitrices du complexe de dégradation de la β -caténine dans les cellules Huh7 induit une diminution de leur prolifération. De plus, dans les cellules Huh7, la surexpression de STRN3 entraîne une diminution de l'activité de la voie Wnt, parallèlement à une augmentation de l'activité nucléaire des protéines YAP/TAZ correspondant à une inhibition de la voie Hippo. En revanche, aucun effet de STRN3 sur l'activité des voies Wnt et Hippo n'a été observé dans des lignées possédant des formes mutées de la β -caténine. Nos données suggèrent que STRN3 agit sur la voie Wnt indépendamment du complexe de dégradation de la β -caténine. STRN3 intervient également sur la régulation de la voie Hippo, non pas en agissant sur la kinase MST1/2, mais via le complexe de dégradation de la β -caténine. Par ailleurs, nous avons cherché à déterminer l'impact de mutations du gène CTNNB1 retrouvées dans l'HB au cours des différentes phases du développement embryonnaire du foie. Pour cela, nous avons initié le développement d'un nouveau modèle de développement embryonnaire chez le xénope permettant une expression contrôlée de forme mutée de la β -caténine retrouvée dans l'HB, afin d'étudier la transformation maligne des cellules

hépatiques. Bien que le développement de ce modèle n'ait pas encore abouti en raison de difficultés techniques, il devrait constituer une étape importante dans l'étude des mécanismes de carcinogenèse de l'HB. Cette thèse contribue à une meilleure compréhension du rôle de STRN3 dans les cancers hépatiques, en particulier dans la modulation des voies de signalisation Wnt et Hippo, ainsi que dans la régulation du cycle cellulaire.