

## Avis de soutenance

Madame Chloé REDOUTE

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Impact des isoformes DDR1a et DDR1b sur le développement du carcinome rénal à cellules claires (ccRCC)*

dirigés par Monsieur Patrick AUGUSTE

Soutenance prévue le **lundi 13 octobre 2025** à 9h00

Lieu : Bâtiment Bordeaux Biologie Santé 2 Rue Dr Hoffmann Martinot 33000 Bordeaux

Salle : Amphi RDC bâtiment BBS

### Composition du jury :

M. Ulrich VALCOURT	Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie Thérapeutique (LBTI) UMR 5305 CNRS et Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteur
M. Curzio RUEGG	University of Fribourg, Switzerland	Rapporteur
Mme Elisabeth GENOT	Bioingénierie Tissulaire (BioTis) Inserm U1026 Université Bordeaux	Examinatrice
M. Hamid MORJANI	BioSpectroscopie Translationnelle BioSpecT - EA7506 UFR de Pharmacie - Université de Reims	Examinateur
Mme Isabelle SAGOT	IBGC UMR 5095 - Université de Bordeaux	Examinatrice

**Mots-clés :** Carcinome rénal à cellules claires, DDR1, Tyrosine Kinase, Cycle cellulaire, Phase G0, Signalisation intracellulaire

### Résumé :

Les carcinomes rénaux (RCC) représentent environ 90 % des cancers du rein, le carcinome à cellules claires (ccRCC) en constituant le sous-type le plus fréquent (75 % des cas). Les traitements actuels du ccRCC reposent sur des combinaisons d'inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) et d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4). Malgré ces thérapies, certains patients en rémission peuvent présenter des rechutes tardives, parfois plusieurs décennies après la fin du traitement. Ce phénomène peut être attribué à la présence de cellules tumorales dormantes (quiescentes) au sein des organes cibles des métastases. Parmi les nombreuses cibles des ITK figure le récepteur DDR1 (Discoidin Domain Receptor 1), dont les ligands sont les collagènes fibrillaires. Cinq isoformes de DDR1 ont été décrites (a-e), mais seules DDR1a et DDR1b sont exprimées dans le ccRCC. L'isoforme DDR1b diffère de DDR1a par une séquence additionnelle de 37 acides aminés parmi laquelle se trouvent deux tyrosines : la tyrosine 513 (Y513) et la tyrosine 520 (Y520). Nos analyses des données TCGA ont montré qu'une expression élevée de DDR1 est corrélée à une meilleure survie des patients atteints de ccRCC, suggérant un rôle protecteur potentiel via l'inhibition de la progression tumorale. Afin d'explorer le rôle fonctionnel de DDR1 et de ses isoformes, la lignée cellulaire 786-O a été modifiée pour surexprimer séparément DDR1a ou DDR1b, ainsi que des versions mutées de DDR1b sur Y513, Y520 ou sur les deux tyrosines simultanément. Nos études in vitro ont révélé qu'en présence de collagène I seule l'isoforme DDR1a diminue la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires. De plus, un enrichissement des cellules en phase G0 du cycle cellulaire, accompagné d'une accumulation nucléaire de p27, ont été observés, suggérant une entrée en quiescence possiblement liée à de la dormance cellulaire tumorale ou à un état de sénescence. Les Y513 et 520 participent toutes les deux aux phénotypes induits par DDR1b et seul le double mutant de DDR1b mime le phénotype

DDR1a : réduction des propriétés pro-tumorales, enrichissement en phase G0 et augmentation de p27 nucléaire. Les objectifs de ce projet sont d'identifier les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'état de quiescence induit par DDR1a, de discriminer entre quiescence réversible (dormance) ou irréversible (sénescence) et de déterminer l'importance des tyrosines 513 et/ou 520 dans les voies de signalisation de DDR1b permettant l'inversion de la quiescence. Afin d'identifier les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'état de quiescence, des approches protéomiques et kinomiques ont été réalisées sur les cellules exprimant DDR1a et DDR1b. Le système rapporteur FUCCI est utilisé in vitro pour caractériser la capacité des cellules à réintégrer le cycle cellulaire, un critère discriminant entre dormance et sénescence. Afin de démontrer l'importance des Tyrosines 513 et 520 de DDR1b dans les voies de signalisation permettant l'inversion de la quiescence, une majorité des expériences in vitro utilisées précédemment ont été effectuées avec les différentes cellules mutantes sur Y513, 520 ou les deux. Ce projet de thèse permet une meilleure compréhension dans le rôle et l'importance des différentes isoformes de DDR1 dans le développement des ccRCC, dans l'état de quiescence des cellules de ccRCC et dans leur réactivation afin de former des métastases.