

# Avis de Soutenance

Madame Marie HUBER

SCIENCES DU VIVANT Biologie du Cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Rôle de la voie exosomale synténine/syndécan dans le trafic de la MT1-MMP et dans le potentiel invasif des cellules du cancer du sein.*

dirigés par Madame Pascale ZIMMERMANN et Madame Sylvie THUAULT

Soutenance prévue le **vendredi 07 novembre 2025** à 14h00

Lieu : 27 boulevard Leï Roure, bâtiment Z, 13009, Marseille

Salle : Bibliothèque

## Composition du jury proposé


Mme Pascale ZIMMERMANN	Department of Human Genetics, KU Leuven & CRCM, Inserm, CNRS, Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
Mme Sylvie BRASSART-PASCO	UMR CNRS/URCA 7369, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, UFR Médecine de Reims	Rapporteuse
M. Julien SAINT-POL	Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique (LBHE), Université d'Artois	Rapporteur
Mme Sylvie THUAULT	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Aix-Marseille Université	Co-directrice de thèse
Mme Cécile GAUTHIER-ROUVIÈRE	Centre de Recherche en biologie cellulaire de Montpellier, INSERM	Examinatrice
M. Basile STAMATOPOULOS	Institut Jules Bordet, Université Libre de Belgique	Examinateur

**Mots-clés :** MT1-MMP, Petites vésicules extracellulaires, Synténine, Syndécan, Invasion, Exosomes

## Résumé :

Le remodelage de la matrice extracellulaire (ECM), essentiel à la progression tumorale, implique la MT1-MMP, une métalloprotéinase membranaire qui favorise l'invasion des cellules en dégradant des composants majeurs de l'ECM. Sa surexpression est liée à un mauvais pronostic, notamment dans le cancer du sein. Acheminée vers les invadopodes, structures riches en actine, qui assurent une dégradation localisée de l'ECM, la MT1-MMP est également présente à la surface des vésicules extracellulaires (EV), impliquées dans la communication cellulaire. Des données suggèrent une relation entre les invadopodes et les EV. Cependant, les mécanismes de chargement de la MT1-MMP dans les EV, ainsi que l'implication de celle-ci dans l'activité de dégradation matricielle de ces dernières sont encore mal compris. Des observations préliminaires au laboratoire suggère une interaction directe avec la synténine, une protéine à domaines PDZ qui, en collaboration avec les syndecans (SDC), contrôle la biogénèse d'une large fraction des petites EV (sEV) au niveau des endosomes tardifs. Cette thèse vise à comprendre le rôle de la voie synténine-SDC dans le trafic intracellulaire de la MT1-MMP et dans le potentiel invasif du cancer du sein. Nous avons utilisé les

cellules MDA-MB-231, un modèle de cancer du sein triple négatif (TNBC) exprimant la MT1-MMP et formant des invadopodes. Nous avons validé l'interaction directe entre la synténine et le domaine intracellulaire (ICD) de la MT1-MMP par résonance plasmonique de surface. Bien que l'ICD de la MT1-MMP contienne un motif de liaison PDZ, l'interaction repose sur la région PRR, identifiée par une mutagénèse dirigée avec substitution séquentielle en alanine de l'ICD de la MT1-MMP. En immunofluorescence, les deux protéines co-localisent préférentiellement dans les endosomes tardifs. L'isolement par ultracentrifugation différentielle des sEV après déplétion de la synténine ou des SDC a révélé une diminution significative du chargement de la MT1-MMP, indiquant la nécessité de cette voie. La biotinylation des protéines de surface a montré que ces déplétions n'altèrent ni les taux de MT1-MMP à la surface, ni son endocytose, confirmant la spécificité du tri vers les sEV par la voie synténine-SDC. Le test de dégradation de la gélatine a permis de montrer que la synténine favorise la dégradation de l'ECM via les invadopodes, renforçant son rôle pro-tumorigène. Cependant, les SDC limitent la dégradation. Ainsi, s'ils coopèrent avec la synténine pour le chargement de la MT1-MMP dans les sEV, leur action est antagoniste au niveau des invadopodes. Enfin, nous démontrons que les sEV contribuent à la dégradation de l'ECM via la MT1-MMP, un mécanisme dépendant de la synténine, soulignant son rôle central non seulement dans le tri intracellulaire, mais aussi dans la fonctionnalité des sEV. Ces résultats révèlent que la synténine occupe une position centrale dans la régulation de la MT1-MMP, en orchestrant son trafic intracellulaire, en particulier son incorporation dans les sEV. L'identification de la région PRR comme site d'interaction, plutôt que le motif de liaison PDZ canonique, met en évidence un mode de liaison original et une cible potentielle pour moduler la fonction de la MT1-MMP dans les cancers agressifs. Le contraste entre la coopération synténine-SDC pour le tri dans les sEV et leur opposition dans la régulation des invadopodes suggère une régulation fine et compartiment spécifique de l'activité protéolytique de la MT1-MMP. De plus, la démonstration que la synténine contrôle le potentiel de dégradation de l'ECM par les sEV renforce l'idée qu'elle contribue directement à la mise en place d'un microenvironnement tumoral propice à l'invasion. Ainsi, cette étude met en lumière la double dimension, intracellulaire et extracellulaire, du rôle pro-tumoral de la synténine et ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant cette voie.

**LE DOYEN**  
  
**Georges LEONETTI**