

## **Conclusions et perspectives**

Ce travail, largement réalisé à l'aide d'outils extrêmement performants que constituent les petits ARN interférentiels, a contribué à préciser les mécanismes de régulation et la fonction de plusieurs RhoGTPases impliquées dans la croissance tumorale.

En premier lieu, nous avons validé nos outils technologiques en confirmant le rôle des petites GTPases Rac1 et Cdc42 dans la régulation du cytosquelette d'actine et des adhésions focales et le contrôle des propriétés contractiles et migratoires des fibroblastes humains.

L'étude du rôle individuel de RhoA et RhoC dans ces processus a révélé leurs fonctions spécifiques et mis en évidence un mécanisme de compensation entre ces deux protéines. L'analyse de l'organisation du cytosquelette d'actine nous a suggéré l'existence d'un deuxième processus de compensation impliquant RhoB, le troisième membre de ce sous-groupe.

L'étude de la régulation de RhoB par RhoA dans des cellules d'adénocarcinome mammaire a démontré le rôle de la forme de RhoA liée au GDP, réputée inactive, dans le contrôle de la stabilité de RhoB et cela par l'intermédiaire de l'inhibiteur de dissociation des RhoGTPases, RhoGDI $\alpha$ .

L'analyse *in vitro* et *in vivo* des fonctions respectives de RhoA et RhoC a également permis de conclure que RhoC, mais non RhoA, joue un rôle dans la tumorigenèse des cellules d'adénocarcinome prostatique,

par une régulation négative de protéines suppresseur de tumeurs et une régulation positive de protéines pro-invasives.

Ces résultats nous laissent entrevoir de nombreuses perspectives et pistes de recherches:

- Afin de déterminer les mécanismes par lesquels RhoGDI $\alpha$  stabilise RhoB, nous rechercherons les éventuelles protéines se liant au complexe RhoB-RhoGDI $\alpha$ .
- Les mécanismes de compensation observés parmi le sous-groupe Rho suggèrent que d'autres protéines appartenant à des sous-groupes apparentés différents pourraient présenter des régulations similaires. Nous analyserons donc la modulation de la stabilité et de l'activité d'autres RhoGTPases induites par l'inhibition de protéines homologues. Cette recherche pourra s'étendre à d'autres membres de la superfamille Ras qui interagissent avec les RhoGDIs, telles les RabGTPases.
- Lors des expériences *in vivo*, seule la croissance des tumeurs a été évaluée. Il serait dès lors intéressant d'effectuer des analyses histologiques en termes notamment de vascularisation et de prolifération.
- Nous mettrons au point des modèles de tumorigenèse *in vivo* basés sur l'utilisation de cellules exprimant de façon conditionnelle des protéines suppresseur de tumeurs ou au contraire pro-invasives.

- L'efficacité des siRNAs que nous avons utilisés devrait nous permettre de préciser le rôle de RhoC dans la formation de métastases.
- Dans le cadre du développement de nouvelles approches thérapeutiques, les associations siRNA-chitosan et siRNA-atelocollagène seront comparées dans nos modèles *in vivo* en terme de stabilité, de biodisponibilité et d'efficacité. Les bénéfices de l'association du siRhoC avec des molécules chimiothérapeutiques et/ou avec de la radiothérapie pourront en outre être évalués parallèlement.