

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 12 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Juliette SAUVEUR**

Titre de la thèse : " Développement et caractérisation de modèles de résistance au T-DM1. »

### Résumé de la thèse

Le T-DM1 est un immunoconjugué composé de l'anticorps trastuzumab qui cible HER2 lié au DM1, un agent anti-tubuline dérivé de la maytansine. Malgré son efficacité, la résistance acquise au T-DM1 a été démontré lors des tests précliniques et chez certains patients. Nous avons développé des lignées résistantes à partir de la lignée de cancer du sein MDA-MB-361 et de la lignée de cancer de l'œsophage OE-19, que nous avons exposées au T-DM1 à doses croissantes pendant une longue durée en absence ou en présence de ciclosporine A (CsA). A partir de ces conditions nous avons obtenus les lignées "TR" qui ont été exposées uniquement au T-DM1 et "TCR" qui ont été exposées au T-DM1 et CsA. Nous avons observé une augmentation de la vitesse de migration et une diminution de la force d'adhésion chez OE-19 TCR associées à une sensibilité accrue à un inhibiteur de RHOA. Aussi, la voie des prostaglandines était dérégulée chez OE-19 TR et TCR, avec une forte augmentation de l'expression de COX-2 et de prostaglandine E2 dans la lignée OE-19 TR. La sensibilité à l'aspirine, un inhibiteur des cyclooxygénases 1-2, était accrue chez les deux lignées OE-19 résistantes par rapport à la lignée parentale. En conclusion nous avons démontré que différentes voies de signalisation peuvent être impliquées dans la résistance au T-DM1. Nos résultats restent à être validés chez les patients. Nous suggérons que cibler la voie de régulation de la composition du cytosquelette ou la voie des prostaglandines pourrait permettre d'obtenir un effet thérapeutique dans le cas de cancers résistants au T-DM1.