



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **6 juillet 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GENESTE Aline**

Titre de la thèse : « Tissu adipeux et résistance tumorale aux thérapies ciblées ».



Résumé

Les thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont permis d'améliorer le traitement du cancer du sein en ciblant HER2. Cependant, il a été observé que le lapatinib était moins efficace chez les patients obèses ou en surpoids que chez les patients de poids normal.

Nous avons d'abord reproduit l'effet de résistance des cellules de cancer du sein au lapatinib en présence de tissu adipeux tel qu'il a été observé pour d'autres thérapies. Les cellules tumorales qui surexpriment HER2 étaient partiellement résistantes au lapatinib mais également à d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase lorsqu'elles étaient en contact avec le milieu conditionné d'adipocytes. En implantant du tissu adipeux humain et des tumeurs humaines chez la souris, nous avons pu étudier la résistance du cancer du sein au lapatinib *in vivo*.

Pour comprendre le mécanisme de cette résistance, nous avons exposé les adipocytes à plusieurs modulateurs du métabolisme. La cytotoxicité cellulaire induite par le lapatinib était plus faible pour les cellules tumorales exposées à un milieu conditionné d'adipocytes préalablement incubés avec les alpha-bloquants qu'à un milieu conditionné à partir d'adipocytes seuls. De la même manière, cette toxicité était inférieure pour les agonistes des récepteurs alpha adrénergiques, pour les bêtabloquants et pour les inhibiteurs de lipolyse. Au contraire, la cytotoxicité a été augmentée pour les cellules tumorales en contact avec le milieu conditionné d'adipocytes exposés aux agonistes du récepteur bêta-adrénergiques.

Au niveau des cellules cancéreuses, l'arrêt du cycle cellulaire induit par le lapatinib était réduit pour les cellules tumorales exposées au milieu conditionné d'adipocytes en ce qui concerne le pourcentage de cellules dans la phase G0/G1. Ceci s'est vérifié en étudiant l'expression des gènes codant pour plusieurs protéines impliquées dans la progression du cycle cellulaire.