



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 mai 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Patricia FREIS**

Titre de la thèse : « *Interaction entre le stress du réticulum endoplasmique et la voie mTOR dans les néoplasmes neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques : vers une nouvelle option thérapeutique ?* »



### RÉSUMÉ DE THÈSE :

Les néoplasmes neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (NNE GEP) représentent un groupe de tumeurs rares se développant à partir des cellules neuroendocrines de l'organisme. L'arsenal thérapeutique disponible aujourd'hui pour les NNE GEP reste faible, même s'il s'est étoffé au cours de ces dix dernières années avec l'arrivée des thérapies ciblées (inhibiteurs de mTOR et de tyrosine-kinase). Cependant, ces traitements présentent des résistances qui conditionnent leur efficacité et aucun biomarqueur permettant de sélectionner les patients répondeurs à ces traitements ou d'anticiper le développement de résistances n'est connu. Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et comprendre les mécanismes de résistance est donc un enjeu dans le traitement des NNE GEP.

Nos travaux montrent que les cellules de NNE GEP soumises à l'hypoxie ou la déplétion en glucose activent l'Unfolded Protein Response (UPR) et que la voie PERK favorise la survie cellulaire. De plus, la modulation de la réponse UPR (via des inhibiteurs ou inducteurs de l'UPR) diminue la croissance tumorale dans un modèle murin de dissémination métastatique de NNE GEP. Nous avons également découvert qu'un inhibiteur de mTOR, la rapamycine, permet d'activer préférentiellement la voie PERK de l'UPR, favorisant la survie des cellules traitées par la rapamycine.

Ces résultats montrent l'intérêt de cibler la réponse UPR dans le traitement des NNE GEP. De plus, nous suggérons la mise en place d'un mécanisme de résistance aux inhibiteurs de mTOR impliquant la voie PERK. Si ces résultats se confirment in vivo et ex vivo, l'association d'un inhibiteur de mTOR et d'un inhibiteur de PERK pourrait palier aux phénomènes de résistance rencontrés avec les inhibiteurs de mTOR dans les NNE GEP.

Mots-clés : *NNE GEP, tumeurs neuroendocrines, stress du réticulum endoplasmique, UPR, inhibiteurs de mTOR*