



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **31 janvier 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **NASR Rachad**

Titre de la thèse : « Etude de la surexpression du transporteur MRP1 comme talon d'Achille des cancers chimiorésistants »



Résumé

La Multidrug resistance Protein 1 (MRP1) est impliquée dans le phénotype de résistance multiple aux médicaments (MDR) des cellules cancéreuses. Les substrats physiologiques de MRP1 comprennent notamment le glutathion (GSH). Certains médicaments anti-cancéreux tels que la doxorubicine sont co-transportés avec le glutathion. Pour contourner le phénotype MDR induit par MRP1, nous proposons une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur la sensibilité collatérale (SC) des cellules résistantes surexprimant MRP1. Certains composés, comme le vérapamil, provoquent la mort sélective des cellules résistantes (les cellules témoins ne sont pas affectées) en stimulant l'efflux du glutathion médié par MRP1. La déplétion intracellulaire très rapide et très forte du glutathion induit probablement un stress oxydatif déclenchant la mort cellulaire. Nous avons identifié de nouveaux agents de sensibilité collatérale puissants *in vitro* et nous avons montré l'effet du meilleur composé sur la réduction de la croissance des tumeurs chimiorésistantes chez la souris. Nous avons étudié le mécanisme moléculaire d'action des agents de SC et identifié un résidu, localisé dans une région inattendue, impliqué dans la stimulation de l'efflux de glutathion induit par ces molécules. Enfin, nous avons étudié la faisabilité de notre stratégie sur des cellules de neuroblastomes surexprimant MRP1.

Mots clés : MRP1, résistance à de multiples médicaments, sensibilité collatérale, glutathion, neuroblastome