



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LEONCE Camille**

Titre de la thèse : « *Mécanismes moléculaires associés à la tolérance aux inhibiteurs de tyrosine kinase dans les adénocarcinomes pulmonaires* »

Résumé



Les cancers du poumon représentent la première cause de mortalité par cancer. Des altérations génétiques au sein du gène de l'*EGFR* ont été identifiées comme responsables de l'émergence d'adénocarcinomes pulmonaires par un mécanisme d'hyper-activation du récepteur. Malgré le succès de thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase, TKI) en termes de survie, les patients présentent une réponse partielle aux traitements, avec la persistance de cellules tumorales constituant une maladie résiduelle. Il a récemment été démontré que ces cellules tolérantes (DTP) représentent un réservoir à partir duquel des cellules résistantes pouvaient émerger. Les objectifs de mon projet de thèse ont été (1) de mettre en évidence la présence de DTP sous EGFR-TKI, (2) d'identifier les altérations moléculaires associées et (3) de caractériser fonctionnellement leur impact sur l'émergence de ces cellules. Les résultats acquis pendant ma thèse ont permis de caractériser d'avantage le phénotype des cellules DTP et d'identifier un groupe de sérine thréonine kinases dérégulées intervenant initialement dans la modulation du cycle cellulaire. Nous avons démontré que les DTP maintenaient la synthèse protéique de ces kinases par un mécanisme d'adaptation traductionnel permettant notamment à l'une d'entre elles, de réactiver les voies de signalisations cellulaires tel un mécanisme de compensation. L'inhibition pharmacologique de cette kinase et de l'*EGFR* peut réduire de la proportion de DTP et à démontrer une efficacité sur les cellules résistantes. L'identification de cette vulnérabilité des DTP représente une piste intéressante pour cibler la maladie résiduelle et inverser l'émergence de la résistance.

Mot clés : EGFR, adénocarcinome pulmonaire, thérapies ciblées, résistance, maladie résiduelle, persistance, tolérance