



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DRAGIC Helena**

Titre de la thèse : « *Adaptation métabolique à la limitation en glucose dans l'Adénocarcinome pulmonaire: Rôle de la voie des hexosamines et du transport des vésicules COPII* »

## Résumé



La vascularisation des tumeurs pulmonaires, hétérogène et peu efficace, génère des zones intra-tumorales pauvres en oxygène et nutriments. Pour survivre à ces conditions délétères, les cellules tumorales doivent s'adapter, mais les mécanismes de leur plasticité métabolique restent mal compris. Ces mécanismes adaptatifs contribuent à augmenter l'agressivité tumorale et la résistance aux traitements. Dans ce travail, en comparant des échantillons appariés tumoraux et non-tumoraux issus de patients, nous montrons que l'adénocarcinome pulmonaire (LUAD) présente une augmentation de la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP). La voie HBP une branche métabolique qui utilise le glucose pour produire un sucre nucléotidique important pour les réactions de glycosylation. L'augmentation d'HBP est accompagnée par l'augmentation sélective des constituants des vésicules à COPII qui assurent le transport des protéines et lipides depuis le réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. Ces caractéristiques moléculaires sont récapitulées dans des lignées cellulaires de LUAD soumises à une limitation en glucose et leur assurent des fonctions protectrices. Au niveau mécanistique, l'augmentation d'HBP permet de lever un défaut lié à la limitation en glucose, dans l'ajout de résidus mannose sur les N-glycanes greffés aux protéines, dans le réticulum endoplasmique. Cette fonction inattendue de la voie HBP, ainsi que l'augmentation du système COPII, maintient l'expression à la membrane plasmique d'un sous-groupe de glycoprotéines incluant le récepteur pour l'EGF. Ce mécanisme s'oppose à la réduction de la croissance cellulaire indépendante de l'ancrage médiée par l'EGF. En accord avec ces résultats, l'augmentation d'expression de GFAT1, enzyme limitante de la voie HBP, corrèle avec l'activation du récepteur de l'EGF sauvage dans les tissus de patients LUAD. De plus, l'augmentation de la voie HBP et des constituants des COPII permettent de distinguer les LUAD des carcinomes épidermoïdes pulmonaire. Ainsi, nos résultats indiquent que la voie HBP et le système COPII jouent un rôle clé dans l'adaptation des LUAD à la carence nutritionnelle