



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **01 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **SPASEVSKA Ivana**

Titre de la thèse : « *Le rôle d'EGR-1 et l'influx calcique dans l'activité antitumorale des anticorps thérapeutiques anti-CD20* »



Résumé

Les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD20 sont essentiels pour le traitement du lymphome non hodgkinien et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Les AcM agissent soit en activant directement la signalisation apoptotique dans les cellules cibles, soit via le système immunitaire. Dans une étude préclinique, nous avons montré que le traitement avec AcM anti-CD20, rituximab et GA101, induit l'expression de la protéine early growth response 1 (EGR-1) (Dalle et al., 2011). EGR-1 est un facteur de transcription régulé par le calcium (Ca^{2+}) et CD20 est impliqué dans la régulation du flux calcique transmembranaire. Nous avons donc étudié le rôle d'EGR-1 et du flux Ca^{2+} dans l'activité cytotoxique des AcM anti-CD20. Nous avons montré qu'EGR-1 est rapidement induit suite à l'exposition au rituximab et à GA101. La baisse de l'expression d'EGR-1 par shRNA a supprimé l'effet cytotoxique du GA101 à la fois in vitro et in vivo, indiquant qu'EGR-1 est requis pour la mort cellulaire médiée par CD20. De plus, la surexpression d'EGR-1 augmente la sensibilité au GA101 in vitro et in vivo. En outre, nos résultats indiquent que les AcM anti-CD20 induisent un flux Ca^{2+} . Le blocage du flux Ca^{2+} par inhibiteurs de canaux calciques (ICC) a aboli l'induction d'EGR-1 ainsi que l'efficacité du GA101 in vivo et ex vivo dans des échantillons de LLC. Plus important, nos données indiquent que les patients recevant des ICC ont une moins bonne réponse au traitement par les AcM anti-CD20. En conclusion, nous avons identifié EGR-1 comme potentiel biomarqueur pour prédire la réponse à la thérapie anti-CD20 et démontré que les ICC ont un impact négatif sur l'efficacité des AcM anti-CD20 chez les patients.