

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2077

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue
par

MALRIC Laure

**INTEGRINES ET GLIOBLASTOME :
Vers de nouvelles thérapies ciblées**

Date de soutenance : **24 septembre 2014**

Directeur de thèse : **Dr LEMARIE Anthony**

JURY

Président : **Pr DOISNEAU-SIXOU Sophie**
1er assesseur : **Dr MONFERRAN Sylvie**
2ème assesseur : **Dr RACAUD-SULTAN Claire**
3ème assesseur : **Dr LEMARIE Anthony**

AUTEUR : MALRIC Laure

TITRE : « Intégrines et Glioblastome : vers de nouvelles thérapies ciblées »

DIRECTEUR DE THESE : Dr LEMARIE Anthony

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : 24 septembre 2014 à TOULOUSE

RESUME en français :

Les glioblastomes (GBM) sont des tumeurs cérébrales qui récidivent rapidement, malgré un traitement associant chirurgie, chimio- et radiothérapie. En effet, les GBM sont fortement invasifs et résistants aux thérapies. Ces propriétés agressives reposeraient en partie sur la présence, au sein de ces tumeurs, de cellules souches de glioblastome (GSC), très tumorigènes et radiorésistantes. Les recherches actuelles visent donc à cibler précisément cette population cellulaire afin d'améliorer le traitement des GBM.

Les intégrines, famille de récepteurs transmembranaires jouant un rôle majeur tout au long de la progression tumorale, représentent des candidats intéressants pour une thérapie anticancéreuse. Parmi elles, $\alpha\beta3$ et $\alpha\beta5$ sont impliquées dans l'invasion, l'angiogenèse et la radiorésistance des GBM, tandis qu' $\alpha6\beta1$ est associée au statut souche des GSC. Ces GSC pourraient ainsi présenter un profil d'expression en intégrines différents des autres cellules tumorales de GBM, et certaines pourraient constituer des cibles spécifiques de cette sous-population.

Au vu de résultats préliminaires obtenus au laboratoire, une nouvelle intégrine est apparue comme une cible potentielle des GSC. Mon projet de M2R a permis de démontrer que cette intégrine est surexprimée dans ces cellules et qu'elle serait associée à des caractéristiques et fonctionnalités propres aux GSC, notamment leur radiorésistance. Ces résultats pourraient à terme contribuer à l'identification d'un nouveau marqueur membranaire des GSC mais aussi à de nouvelles stratégies thérapeutiques radiosensibilisantes.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Cancérologie

MOTS-CLES : Glioblastomes, intégrines, radiorésistance, thérapies ciblées

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

Equipe de radiorésistance tumorale dirigée par le Pr Elizabeth COHEN-JONATHAN MOYAL

UMR1037 - INSERM - CRCT - ICR

2 avenue Hubert Curien, ONCOPOLE, entrée C, 31100 TOULOUSE

DIRECTEUR DE THESE : Dr LEMARIE Anthony

TITRE EN ANGLAIS : “Integrin and glioblastoma: towards news targeted therapies”

RESUME EN ANGLAIS :

Glioblastoma (GBM), some malignant, invasive and resistant brains tumors are characterized by prompt relapse, despite conventional treatment which include surgical resection and subsequent chemo- and radiotherapy. These aggressive properties at least involve, among these heterogeneous tumors, a subpopulation of highly tumorigenic and radioresistant glioblastoma stem-like cells (GSC). Current research focuses therefore on a specific targeting of this population in order to improve the treatment of GBM.

Integrins, a family of cell adhesion receptors which have significant roles during tumor progression, may represent attractive candidates for cancer therapy. Among them, $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ are involved in GBM invasion, angiogenesis and radioresistance, while $\alpha 6 \beta 1$ is associated with GSC stemness. These GSC could express different integrins compared to the others tumor cells and some of them could be considered as some specific targets for this particular subpopulation.

Based on our preliminary results in the laboratory, a new integrin appears as a potential target for these GSC. We report during my M2 project that this integrin, highly and specifically expressed in GSC, could sustain their cancer stem features and functions and could be involved in their radioresistance. These results may lead to the identification of a new GSC marker and also contribute to the development of innovating therapeutic strategies for an improved radiosensitization of these aggressive brain cancers.
