



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

**Anastasia Samarkina**

Master - Msc Molecular mechanisms of disease  
Radboud Universiteit Nijmegen, Pays-Bas

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de  
**Doctorat ès sciences de la vie (PhD)**  
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Androgen receptor as a determinant  
of targeted drug resistance in melanoma**

**Directeur·trice de thèse :**

Monsieur le Professeur  
Gian-Paolo Dotto

Cette soutenance aura lieu

**Lundi 19 juin 2023  
à 16h00**

Salle B301, CLE, ch. des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

05.06.23

# **Le récepteur des androgènes comme déterminant de la résistance aux médicaments ciblés dans le mélanome**

**Anastasia Samarkina**  
**Département de Immunobiologie**

## **Résumé**

Le mélanome métastatique est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Les mutations activatrices de BRAFV600 sont à l'origine d'environ 50 % des mélanomes. Les inhibiteurs spécifiques de BRAF/MEK (BRAF/MEKi) font rapidement régresser les tumeurs des patients. Cependant, presque tous les patients rechutent au cours des deux premières années. La plupart des tumeurs résistantes à BRAFi/MEKi présentent également une résistance croisée aux immunothérapies. Il est donc urgent de développer des approches pour prévenir et contourner la résistance. Nous avons récemment montré que la suppression de l'activité du récepteur des androgènes (AR) dans un panel de cellules de mélanome favorise la sénescence cellulaire et supprime la tumorigénicité. Ici, nous constatons que la signalisation AR augmente considérablement dans les mélanomes BRAFi-résistants (BR) ainsi que dans les cellules de mélanome sensibles naïves de traitement, peu après l'exposition au BRAFi. L'augmentation de l'expression de l'AR est suffisante pour conduire à un état BRAFi-résistant dans les cellules de mélanome, provoquant l'expression de multiples gènes importants pour le mélanome BR et d'une importance clinique potentielle. L'inhibition pharmacologique de l'AR atténue les changements dans l'expression des gènes, ralentit la croissance des cellules de mélanome et réduit la tumorigénicité des cellules de mélanome BR tout en renforçant les réponses immunitaires. Ainsi, nos résultats soulignent l'importance de la signalisation AR dans le développement de la résistance BRAF/MEKi et l'utilisation d'inhibiteurs AR pour atténuer ce processus.