



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **5 mai 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Flora CLEMENT**

Titre de la thèse : « *La régulation des cellules souches épithéliales mammaires humaines : un jeu entre signaux extrinsèques et intrinsèques.* »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

L'incidence, le coût et l'issue fatale dans un nombre encore trop élevé de cas font du cancer un problème majeur en santé publique. Malgré les progrès réalisés dans le développement de thérapies, la plupart des cancers rechutent, vraisemblablement à cause de l'échappement des cellules souches cancéreuses (CSC) qui survivent et régénèrent la tumeur. L'enjeu clinique en cancérologie aujourd'hui est d'éliminer les cellules souches cancéreuses en épargnant les cellules souches normales. Pour atteindre cet objectif, il est primordial de comprendre les mécanismes ayant conduit à la transformation des CSC. Nous évaluons dans mon équipe de recherche l'implication du microenvironnement dans la transformation et la résistance des CSC épithéliales, à travers les effets de différents facteurs : l'enzyme CD10, et la voie des BMPs (Bone Morphogenetic Proteins).

Notre équipe étudie le rôle du dialogue permanent entre la CS normale et son microenvironnement qui régule la prolifération et la survie des CS. Nous utilisons la glande mammaire et la prostate comme systèmes modèles car ces deux types d'épithélium présentent des similitudes, ce qui nous permet d'aborder la question de l'apparition et de la résistance des CSC dans ces deux modèles tumoraux. Des dérégulations de la voie des BMPs comme de l'enzyme CD10 sont observées dans ces tumeurs. Enfin, nous cherchons à comprendre comment les dérégulations de la voie des BMPs apparaissent, en s'intéressant principalement aux facteurs pouvant modifier directement le microenvironnement, tels que les polluants présents dans l'environnement (bisphénols, benzo(a)pyrène).

Au sein du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, nous étudions plus spécifiquement le cancer du sein, à l'aide de prélèvements issus de patientes (non malades, ayant des prédispositions génétiques, ou encore atteintes de cancer) et de lignées cellulaires humaines. J'ai récemment pu établir un protocole d'isolation et de quantification des CS épithéliales normales et tumorales à partir de prélèvements humains et de lignées cellulaires, puis j'ai pu adapté un test fonctionnel in vitro pour l'étude des cellules épithéliales immatures, nommé « ECP-DC » pour « Early Common Progeniteur-Derived Cells ». Cette technique a été publiée dans le journal « Current Protocol in Stem Cells Biology » en 2015. Afin d'étudier le modèle de la prostate, nous avons initié une collaboration avec le laboratoire du Pr Gao à Shanghai, spécialiste de renommée internationale tant du développement normal que pathologique de la prostate.

Les objectifs de mon projet de thèse étaient de déterminer le rôle de CD10 dans les mécanismes de transformation et de résistance dans les cancers de la prostate et du sein (et notamment quelle partie de CD10 est impliquée : la fonction enzymatique extracellulaire, ou la signalisation intracellulaire), ainsi que le lien entre les effets de CD10 et l'activation de la

voie des BMPs. Nous souhaitons de plus identifier les partenaires et les cibles des BMPs comme de CD10, afin d'envisager des cibles thérapeutiques innovantes dans le traitement du cancer de la prostate et du sein.

J'ai commencé mon projet de thèse par l'élaboration d'un modèle d'étude de progression tumorale dans le modèle mammaire permettant d'étudier le processus de transformation allant de la cellule immature normale à la cellule transformée résistante aux chimiothérapies classiques du cancer de sein pour mimer les tumeurs lumorales mammaires pour lesquelles il n'existe que très peu de modèles d'étude. Ce modèle est maintenant bien caractérisé et utilisé pour la compréhension des tumeurs lumorales mammaires (publication parue en janvier 2015 dans le journal « Stem Cell Report »). Cette étude nous a permis de mettre en évidence le rôle de polluants (par exemple les bisphénols A et S) dans la transformation des cellules souches épithéliales mammaires, ce que nous avons confirmé à l'aide de prélèvements issus de donneuses saines et de patientes atteintes de cancer du sein. De plus, je me suis intéressée au rôle précis du microenvironnement dans le processus de transformation des cellules souches mammaires, afin de déterminer comment les altérations de la niche peuvent impacter ces cellules et inversement. Un article paru en 2016 dans le journal « Cell Death and Differentiation » démontre le rôle des polluants, comme le bisphénol ou le benzo(a)pyrène, dans la modification de la réponse des cellules souches épithéliales mammaires à la voie des BMPs.

Par ailleurs, nous avons constaté que la proportion de cellules exprimant la molécule CD10 à leur surface augmente avec la transformation tumorale et l'acquisition de la résistance, ce qui nous pousse à poursuivre l'étude afin d'analyser le rôle exact de CD10 (un article est en cours de rédaction). Nous cherchons maintenant à déterminer s'il existe un mécanisme de résistance commun entre le cancer du sein et le cancer de la prostate (et pouvant potentiellement être également étendu à d'autres types de tumeurs).

L'ensemble de ces événements soulignent l'importance des facteurs de survie de ces CSC par un effet majeur du maintien dans leur microenvironnement qui pourrait favoriser l'émergence de clones résistants à l'origine des rechutes et de résistance aux traitements. Ceci pourrait constituer un mécanisme plus général de résistance dans différents cancers tels les cancers épithéliaux du sein et de la prostate.

En conclusion, notre approche novatrice et originale de comparaison de tumeurs épithéliales de deux organes différents m'a permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes à la fois de transformation mais aussi de résistance des tumeurs épithéliales humaines et pourrait permettre de proposer des mécanismes généraux entre plusieurs types de cancers. Nous nous appuyons sur une compréhension globale des pathologies, basée sur l'étude de la cellule de façon intrinsèque, mais aussi sur son comportement au sein de son microenvironnement et notamment lors d'altérations dues au macroenvironnement (tels que les polluants). L'objectif final est de proposer à la communauté scientifique de nouveaux éléments afin d'envisager des outils thérapeutiques et diagnostiques.