



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **VARGAS Geoffrey**

Titre de la thèse : « *Rôle du récepteur nucléaire orphelin ERR alpha dans les processus de dissémination métastatique précoce des cellules de cancer du sein à l'os* »

## Résumé



La première cause de décès des patientes atteintes de cancer du sein est due aux métastases. En effet, les cellules cancéreuses de la tumeur primitive peuvent disséminer et progresser dans d'autres organes. Cependant, tous les cancers ne métastasent pas dans les mêmes tissus et chaque type de cancer semble en fait posséder des sites préférentiels pour disséminer. Cette dissémination des cellules tumorales de la tumeur primaire à des tissus distants implique de nombreux processus spécifiques qui sont de nos jours encore mal décrits. Néanmoins, de nombreuses études ont mis en évidence le fait que les cellules tumorales expriment un profil moléculaire particulier au niveau du site primaire, leurs offrant la capacité de migrer et de se développer à des sites distants spécifiques. Ce profil d'expression est corrélé avec le site de rechute métastatique. Concernant le cancer du sein, l'os est le site le plus communément atteint par la dissémination métastatique (70% des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé développent des métastases osseuses). Chez les patientes, la détection de ces métastases osseuses est associée à un mauvais pronostic et malheureusement, les traitements actuels ne permettent que de ralentir la destruction osseuse et ne sont donnés qu'à visée palliative. D'où le besoin d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires qui interviennent dans les mécanismes de dissémination à l'os à partir de la tumeur primitive dans le but d'identifier aux stades précoces de la maladie, les patientes qui pourraient présenter des risques importants de rechute métastatique à l'os.

Le récepteur orphelin  $ERR\alpha$  est connu pour jouer un rôle majeur dans l'oxydation des acides gras et dans l'adaptation aux demandes énergétiques des cellules. Il est très largement exprimé dans les tissus sains mais de nombreuses études transcriptionnelles montrent sa présence dans des biopsies de patients atteints de cancers. Dans ces tissus néoplasiques,  $ERR\alpha$  apparaît plus exprimé comparé aux tissus sains et les tumeurs positives pour  $ERR\alpha$  sont associées à un profil invasif et à un risque de rechute élevé. Deux fonctions majeures à savoir l'angiogenèse et l'invasion sont associées à  $ERR\alpha$  dans les processus cancéreux. Dans les métastases osseuses, nous avons précédemment montré que la surexpression de  $ERR\alpha$  dans le cancer du sein (triple négatif) et de la prostate (résistant à la castration) engendre l'inhibition et l'activation, respectivement, de la progression des cellules tumorales dans le microenvironnement osseux.

Dans cette étude nous avons évalué la capacité de  $ERR\alpha$  à participer aux étapes précoces du développement des métastases osseuses en régulant la dissémination métastatique spontanée des cellules de la tumeur primitive du cancer du sein et le tropisme osseux de ces cellules tumorales. Des études de méta-analyses réalisées sur la tumeur primaire de patientes atteintes de cancer du sein montrent que seule l'expression de  $ERR\alpha$  parmi la famille des ERRs est corrélée avec l'apparition des métastases au site osseux mais aucune corrélation n'est observée avec le site pulmonaire. Corrélant ces données cliniques, la sur-expression de  $ERR\alpha$  dans un modèle expérimental préclinique de métastases spontanées à l'os et aux poumons de cellules de cancer du sein, induit *in vivo* une augmentation du nombre de micro-métastases osseuses. En revanche, aucune différence n'a été observée concernant les métastases pulmonaires. Nous avons ensuite identifié RANK comme facteur stimulé dans les tumeurs primaires sur-exprimant  $ERR\alpha$  *in vivo*. De ce fait, l'invasion cellulaire et la phosphorylation de mTOR étaient augmentées dans les cellules qui sur-expriment  $ERR\alpha$  en réponse au RANKL *in vitro*. Confortant ces résultats précliniques, des méta-analyses de données transcriptomiques de tumeurs primitives de cancer du sein ont montré une corrélation positive entre  $ERR\alpha$  et RANK.

En conclusion, nos résultats montrent pour la première fois l'implication de  $ERR\alpha$  dans la dissémination métastatique des cellules de cancer du sein du site primitif à l'os et ceci *via* la stimulation de l'expression de RANK. Toutes ces données suggèrent donc que  $ERR\alpha$  pourrait être une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement des étapes précoces de dissémination métastatique au site osseux.