

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 janvier 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BEN HASSOUN Rahma**

Titre de la thèse : « *Caractérisation épigénétique de la compliance cellulaire dans le cancer du sein* »



### Résumé

La compétence intrinsèque de la cellule d'origine a un impact profond sur la voie de la tumorigenèse et implique une forte interaction entre l'état de différenciation cellulaire et la transformation maligne. Dans ce contexte, nous avons introduit le concept de compliance cellulaire comme la capacité intrinsèque d'une cellule à s'adapter à un événement oncogénique et nous avons émis l'hypothèse que chaque état de différenciation est associé à un niveau unique de compliance qui est déterminé épigénétiquement. Par conséquent, la hiérarchie définie du tissu mammaire est un modèle unique pour étudier l'influence de l'état cellulaire dans une réponse précoce à un événement oncogène. En effet, les travaux de notre équipe ont démontré que les cellules souches mammaires présentent une capacité unique à résister à l'activation aberrante de l'oncogène RAS par rapport aux cellules plus différenciées de la hiérarchie mammaire, concomitamment à l'activation aberrante des facteurs de transcription induisant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT-TF).

Sur la base de ces hypothèses, mon projet de thèse visait à étudier comment le paysage épigénétique à différents niveaux peut avoir un impact sur la plasticité des cellules cancéreuses induite par l'EMT aux premiers stades de l'initiation du cancer.

Les résultats obtenus au cours de ma thèse ont fourni le premier cadre caractérisant l'interaction entre l'état de différenciation des cellules épithéliales mammaires et la compliance cellulaire et a permis de déchiffrer l'impact de la compliance cellulaire sur la transformation néoplasique. Dans ce projet, nous avons établi pour la première fois un score de compliance qui quantifie la réponse précoce des cellules mammaires au stress oncogénique RAS en fonction de leur état de différenciation. En outre, une analyse approfondie du paysage épigénétique des cellules épithéliales mammaires normales en

réponse à l'oncogène a permis d'identifier les acteurs clés impliqués dans la configuration de l'épigénome, permettant le déclenchement de programmes d'expression génique qui déterminent les niveaux de compliance. De plus, l'analyse des profils épigénétiques et transcriptomiques de sous-populations mammaires au cours de la réponse à l'activation oncogénique de RAS nous a permis de proposer un nouveau modèle de hiérarchie mammaire par la définition de nouveaux clusters qui intègrent le profil d'expression génique et l'état d'accessibilité de la chromatine et de démontrer que la trajectoire prise par les cellules épithéliales en réponse à RAS est intrinsèquement liée à leur phénotype d'origine.

L'ensemble de ces travaux de thèse a permis de proposer une nouvelle approche pour comprendre l'interaction entre les mécanismes épigénétiques, la différenciation cellulaire et le stress oncogénique en établissant un lien entre l'identité cellulaire via les données phénotypiques et transcriptomiques et la potentialité cellulaire via les données épigénomiques pour élucider la nature complexe de la tumorigenèse et le cheminement des cellules mammaires normales depuis le stress oncogénique lié à RAS jusqu'à la transformation.