

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 juillet 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CUELLA MARTIN Cristina**

Titre de la thèse : « *Les nanotubes à effet tunnel sont impliqués dans les étapes prénéoplasiques de la transformation des cellules mammaires* »



Résumé

Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes. Comprendre les mécanismes sous-jacents de la transformation des cellules mammaires est donc essentiel. Les cellules mammaires établissent des contacts avec les cellules voisines et distantes à travers des nanotubes à effet tunnel (TNT) enrichis en actine. Les TNT sont de longues et fines structures membranaires qui permettent entre autres l'échange de métabolites de sucre, cytokines, ARN et mitochondries entre les cellules. Les TNT contribuent à la progression tumorale et à la chimiorésistance dans de nombreux cancers, y compris le cancer du sein. Cependant, leur impact sur les événements pré-néoplasiques mammaires reste inconnu. Aux stades initiaux de la transformation, plusieurs voies de signalisation peuvent être dérégulées, telles que la voie des *Bone Morphogenetic Protein* (BMP). Celle-ci s'initie lors de la fixation d'un ligand BMP dimérique sur un complexe de récepteurs composé de deux récepteurs BMP de type I (BMPRIa ou BMPRIb) et deux récepteurs de type II (BMPRII). De façon indépendante, la signalisation BMP et les TNT ont été associés à la progression du cancer du sein. Il reste à déterminer si un dialogue entre la voie des BMP et la communication intercellulaire *via* les TNT existe aux stades précoces de la transformation mammaire.

Pour ce faire, nous avons utilisé des modèles cellulaires novateurs conçus au laboratoire imitant les stades initiaux de la transformation mammaire. Des cellules mammaires non transformées MCF10A ont été exposées chroniquement à BMP2 et interleukin-6 (IL-6) résultant en une première lignée cellulaire mimant une phase très précoce de la transformation

: MC26. Des cellules MCF10A, préalablement triées pour BMPRIb, ont subi la même exposition donnant lieu à une seconde lignée plus transformée : M1B26.

Dans cette étude, nous avons montré que le nombre et la longueur des TNT augmentaient au cours de la transformation des cellules mammaires. En reliant les cellules transformées aux cellules non transformées, les TNTs favorisent préférentiellement l'échange d'information vers les cellules non transformées. Celui-ci induit en quelques jours dans les cellules réceptrices l'augmentation de l'expression génique de *BMPRIa*, *BMPRIb* et de gènes connus pour leur implication dans le cancer.

Fonctionnellement, la voie des BMP pourrait jouer un rôle dans la formation des TNT et l'initiation tumorale. En utilisant la microscopie corrélative (CLEM), nous avons montré que le récepteur BMPRIb est localisé dans la lumière des TNT tandis que BMPRIa est situé à leur membrane. BMPRIb pourrait transiter entre les cellules à travers les TNT.

En conclusion, nos résultats établissent que les TNT pourraient participer aux processus pré-néoplasiques des cellules mammaires. Ceci suggère un dialogue entre la voie de signalisation des BMP et la communication intercellulaire *via* les TNT, favorisant l'initiation tumorale.

Mots-clés: Nanotubes à effet tunnel, communication intercellulaire, cancer du sein, voie des BMP, initiation tumorale.