

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 octobre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Simon AHO**

Titre de la thèse : Rôle de la voie BMP dans l'émergence des cellules souches cancéreuses mammaires et l'initiation du cancer du sein basal-like

### Résumé



Introduction : Le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde. Il s'agit d'une maladie hétérogène dont il existe plusieurs sous-types moléculaires corrélés au pronostic. Parmi ces différentes entités, le sous-type basal-like présente le pronostic le plus défavorable. Il est caractérisé par une expression accrue de marqueurs de différenciation basale et une instabilité génétique importante, fréquemment due à des altérations de la recombinaison homologue. Il est également enrichi en cellules souches cancéreuses. Ces cellules semblent être impliquées dans les étapes précoces de la carcinogenèse mais également dans la résistance aux traitements cytotoxiques et la rechute. Plusieurs voies de signalisation influencent leur biologie, notamment la voie des « Bone Morphogenetic Proteins » (BMP). Des dérégulations de cette voie ont été mises en évidence dans certaines tumeurs mammaire de sous-type luminal mais son implication dans l'émergence des tumeurs basal-like reste à explorer. Matériels et méthodes : A l'aide d'échantillons primaires et en interrogeant des bases de données publiques, nous avons recherché des anomalies de la voie BMP dans des tumeurs basal-like et des tissus prédisposés mutés pour BRCA1. Nous avons également utilisé la lignée de cellules souches épithéliales mammaires humaines MCF10A afin de modéliser in vitro les processus d'initiation tumorale des cellules souches dans la glande mammaire. Résultats : Nous montrons que l'expression du récepteur BMPR1A et du ligand BMP4 sont dérégulés dans les tumeurs basal-like et les tissus prédisposés. Ces dérégulations entraînent une répression transcriptionnelle de BRCA1 dans notre modèle de cellules souches. Les conséquences fonctionnelles incluent une différenciation préférentielle selon le phénotype basal, une augmentation de la stemness et des altérations de la voie de la recombinaison homologue. Conclusion : Nous suggérons un rôle de l'axe BMP4-BMPR1A dans les étapes précoces de la

carcinogénèse de certaines tumeurs mammaires basal-like (i) en soutenant le maintien d'un contingent de cellules souches dans la glande mammaire, (ii) en orientant leur différenciation vers un phénotype basal, (iii) en favorisant l'instabilité génétique nécessaire à leur transformation en cellules souches cancéreuses.

**Mots-clés :** Cellules souches cancéreuses, voie des BMP, cancer du sein basal-like, BRCAness