

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Laura BILLON**

Titre de la thèse : Coopération des voies de signalisation des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) et des oestrogènes dans la dynamique de transformation des cellules souches mammaires à l'origine des cancers du sein.

Résumé



La découverte de cellules souches cancéreuses et leurs similitudes avec les cellules souches normales souligne l'importance de leur étude dans les mécanismes d'initiation tumorale. C'est notamment le cas pour les cancers du sein dont les premières étapes de transformation sont encore mal comprises. Nous savons que l'environnement peut jouer une grande part dans les processus de transformation. Cependant, ce dernier point est encore source de nombreux débats quant aux composés identifiés comme cancérigènes. Le bisphénol A (BPA) a été largement utilisé pour la fabrication de nombreux objets en plastique, avant d'être identifié en 2017 comme un perturbateur endocrinien. Il est capable d'agir comme un œstrogéno-mimétique en se fixant sur les récepteurs aux œstrogènes et en perturbant leur signal. Sachant que 70% des cancers du sein sont des cancers hormonaux-dépendants, de nombreux articles ont démontré que l'exposition au BPA pouvait favoriser le développement des cancers du sein. Tout cela a conduit au remplacement progressif du BPA par des bisphénols alternatifs comme le bisphénol S (BPS). Sur la base de tests d'affinité pour le récepteur canonique des œstrogènes ER α 66, le BPS serait moins nocif car il a une affinité 10 fois plus faible que le BPA. Cependant, si on s'intéresse aux cellules souches mammaires, on constate qu'elles n'expriment pas ER α 66 mais un autre récepteur aux œstrogènes appelé GPER. La différence d'affinité pour ce type de récepteur est beaucoup moins marquée et des études récentes suggèrent que le BPS pourrait également être dangereux pour la santé. Par exemple, nous avons déjà démontré au laboratoire que l'exposition au BPA ou au BPS conduisait à des altérations des cellules du microenvironnement mammaire et du fonctionnement des cellules souches. L'exposition à ces deux

polluants entraîne une sursecretion de BMP2 par les cellules stromales, pouvant induire une transformation luminale des cellules souches dans un contexte inflammatoire. Collectivement, ces données ont conduit à établir l'hypothèse de mon projet qui est que le BPS pourrait avoir des effets cancérogènes sur une population particulière de cellules, les cellules souches mammaires, en induisant une signalisation via le récepteur GPER et en interaction avec la voie des BMP. Pour cela, j'utilise un modèle de cellules souches mammaires non transformées (MCF10A). J'ai démontré qu'il existerait des interactions entre la voie des BMP et des œstrogènes. J'ai montré par Western Blot que le ligand BMP2 augmente l'expression protéique de GPER. De plus, les résultats de « Proximity Ligation Assay » et de co-immunoprécipitation suggèrent la présence d'un complexe entre les récepteurs BMPR1b et GPER au sein des cellules MCF10A. J'ai également démontré que le BPS était capable d'avoir des effets spécifiques par rapport au BPA, lorsqu'il était associé au BMP2, sur le comportement des cellules souches mammaires. En effet, la coexposition au BMP2 et au BPS augmentait de façon synergique la capacité souche des cellules MCF10A en formant d'avantage de mammosphères de manière dépendante de l'activation de GPER. De plus, cette association semblait entraîner une suractivation de certaines kinases appartenant toutes à la voie de signalisation NF-Kb. Cette voie a déjà été décrite comme pouvant être impliquée dans la tumorigenèse mammaire et la résistance aux thérapies hormonales via une activation constitutive de la voie. Ces résultats mettent en évidence l'importance d'évaluer la dangerosité des bisphénols dans des modèles plus complexes en interaction avec d'autres voies de signalisation, bien qu'on ne puisse pas encore formellement associer cela à une transformation. Au-delà de ces connaissances fondamentales, ce projet a pour objectif de contribuer aux bases scientifiques sous-jacentes aux futures actions de régulation et de prévention liées aux bisphénols pour réduire l'incidence des cancers du sein et pourrait dégager de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots-clés : Cellules souches, BMP, Oestrogènes, Bisphénols,