



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MATHOT Pauline**

Titre de la thèse : « Mécanismes épigénétiques et réponse des cellules cancéreuses au microenvironnement. Implication de la méthylation de l'ADN et de l'un de ses interprètes, MBD2 »



Résumé

Les cancers du sein ont la particularité de développer un microenvironnement tumoral important où les fibroblastes associés au cancer (CAF) jouent un rôle crucial dans la tumorigénèse via la sécrétion de différents facteurs de croissance, cytokines, protéases et composants de la matrice extracellulaire. Ces différents facteurs sécrétés par les CAFs sont impliqués dans de nombreuses voies de signalisation suggérant que la reprogrammation des cellules cancéreuses par les CAFs peut affecter de nombreux gènes.

Le séquençage des ARN messagers (RNAseq) de lignées cellulaires de cancer du sein cultivées en présence de milieux conditionnés de CAF, nous a permis d'identifier 372 gènes surexprimés in vitro par les facteurs sécrétés par les CAF et in vivo selon la teneur en cellules stromales des tumeurs mammaires. De façon inattendue, nous avons pu constater que les facteurs sécrétés par les CAF ainsi que le contenu en cellules stromales des tumeurs n'induisent pas de changements significatifs de méthylation de l'ADN mais activent de manière spécifique des gènes caractérisés par une signature méthylation. Différentes approches expérimentales, telles que l'inhibition de la méthylation de l'ADN, l'inhibition de l'expression de la protéine MBD2 (protéines de liaison à l'ADN méthylé) et des expériences d'immuno-précipitation de la chromatine (ChIP) ont permis de montrer l'implication de ces marques de méthylation et des protéines de liaison à l'ADN méthylé dans la réponse des cellules cancéreuses aux facteurs sécrétés par les CAFs. Ces résultats ont permis l'identification d'événements moléculaires impliqués dans la réponse des cellules tumorales aux signaux sécrétés par les cellules stromales dans les tumeurs mammaires mettant en lumière l'importance des marques épigénétiques dans la reprogrammation des cellules cancéreuses induites par les cellules stromales.

Mots clefs : Epigénétique, Méthylation de l'ADN, Fibroblastes associés au cancer, Protéines de liaison à l'ADN méthylés.