



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 septembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **EL HELOU Myriam**

Titre de la thèse : « Exploration de l'impact de l'exposition chronique et faibles doses de facteurs environnementaux sur les cellules pré-cancéreuses mammaires MCF10AT1 »



## Résumé

Les facteurs environnementaux que sont le Bisphénol A (BPA), un perturbateur endocrinien, et le Benzo[a]pyrène (B[a]P), un agent génotoxique, représentent un véritable enjeu parmi les facteurs de risques du cancer du sein associés à l'exposition environnementale. Nos objectifs sont d'explorer l'impact d'une exposition chronique à de faibles doses (10<sup>-10</sup> M) de BPA et/ou de B[a]P sur l'agressivité de la lignée cellulaire pré-cancéreuse mammaire MCF10AT1 (immortelle, transformée, ER-, PR-, HER2-). Les buts principaux sont : (i) d'explorer si la combinaison de deux molécules possédant deux mécanismes d'action distincts conduit à un effet potentialisé par rapport à l'exposition aux molécules seules ; (ii) d'identifier et de prévenir les mécanismes moléculaires et cellulaires associés à cette exposition multiple. Nos résultats démontrent que l'exposition chronique des MCF10AT1 à de faibles doses de BPA et/ou de B[a]P induit un phénotype cellulaire agressif de façon temps-dépendant, avec un effet potentialisé pour la combinaison BPA+B[a]P, comparée aux molécules seules. Le phénotype observé est un phénotype acquis, car toujours présent 30 jours post-exposition. Nous avons également déterminé dans les cellules MCF10AT1 la présence et la fonctionnalité de deux récepteurs : le récepteur Aryl hydrocarbon (AhR) liant le B[a]P et le récepteur couplé à la protéine G (GPER1/GPR30) liant le BPA. D'un point de vue mécanistique, ces deux récepteurs sont impliqués dans le phénotype cellulaire agressif BPA et/ou B[a]P-dépendant, et notre travail révèle un nouveau cross-talk fonctionnel entre ces deux récepteurs. L'inhibition in vitro d'AhR et de GPR30 (inhibiteurs chimiques ou siRNA) permet de bloquer les effets délétères de l'exposition chronique au BPA et/ou au B[a]P. Enfin, l'analyse rétrospective de tumeurs primitives du sein ER-négatives démontre que la signature moléculaire GPR30/AhR possède une valeur de mauvais pronostic, alors que l'expression de GPR30 ou d'AhR n'en possède pas. L'ensemble de ces résultats souligne donc le rôle particulier que joue la présence concomitante d'AhR et de GPR30 dans des cellules précancéreuses/cancéreuses mammaires. En conclusion, nos résultats permettent d'identifier des cibles potentielles pour le développement de nouvelles stratégies préventives capables de bloquer la carcinogenèse mammaire due à l'exposition chronique au BPA et/ou B[a]P, et d'envisager des nouveaux biomarqueurs de cette exposition environnementale.