



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BERTRAND Adrien**

Titre de la thèse : « *Propriétés oncogéniques des protéines SMAD2 et SMAD3 dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique SMAD4-négatif* »

## Résumé



L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADKP) est l'une des tumeurs solides les plus agressives en raison de son diagnostic tardif, de son potentiel métastatique élevé et de sa résistance aux traitements conventionnels. La voie du TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor beta) est l'une des seules cascades de signalisation altérées dans la quasi-totalité de ces tumeurs pancréatiques. L'une des mutations les plus fréquentes touche le gène *SMAD4*, qui code un facteur de transcription impliqué dans la transduction de la voie du TGF- $\beta$ . Sa mutation est un facteur de mauvais pronostic. L'induction de la voie du TGF- $\beta$  induit l'association de SMAD4 aux deux autres effecteurs de la voie, SMAD2 et/ou SMAD3, qui subissent ensemble, une translocation nucléaire afin d'exercer leurs fonctions de facteurs de transcription. L'impact oncogénique de la mutation de *SMAD4* est donc largement supposé résulter de la perte de fonction de cette protéine. Cependant, le rôle de SMAD2 et SMAD3 en l'absence de SMAD4 reste peu étudié.

Au cours de ma thèse, j'ai montré qu'en l'absence de SMAD4, les protéines SMAD2 et SMAD3 agissent de manière indépendante et déclenchent l'expression de gènes impliqués dans des processus oncogéniques tels que la migration et l'invasion des cellules cancéreuses pancréatiques. J'ai pu caractériser l'impact phénotypique de l'activité oncogénique de SMAD2/3 en l'absence de SMAD4 à l'aide de modèles cellulaires originaux. Enfin, la pertinence de ces observations réalisées *in vitro* a été confirmée par l'étude d'une cohorte d'adénocarcinomes pancréatiques. Nous avons en effet établi que les tumeurs associant l'absence de SMAD4 et un haut niveau d'activation de SMAD2 étaient plus agressives et de moins bon pronostic.

L'impact phénotypique des altérations de la voie du TGF- $\beta$  est complexe, compte-tenu de la dualité fonctionnelle de cette cytokine au cours de la tumorigenèse. Dans son ensemble, ma thèse a permis de révéler un niveau additionnel de complexité, en montrant l'impact oncogénique du complexe SMAD2/3 sur l'échappement tumoral en l'absence de SMAD4.