



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 juillet 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame RISSON Emma**

Titre de la thèse : « *Control de la dormance des cellules de cancer du sein disséminées dans la moelle osseuse par TGFB2 et BMP4* »

Résumé



La moelle osseuse est un des lieux majeurs de métastases de cancer du sein. La détection de cellules dormantes disséminées dans cet organe est associée à un mauvais pronostic. En effet, le réveil des cellules cancéreuses engendre la rechute métastatique chez les patients en rémission. Les traitements actuels sont développés à partir des caractéristiques de la tumeur primaire, qui ne ciblent pas les cellules cancéreuses dormantes disséminées. Il est donc essentiel de mieux comprendre comment le microenvironnement de la moelle osseuse régule la dormance des cellules cancéreuses. C'est en effet un microenvironnement complexe qui régule la quiescence des cellules souches hématopoïétiques. Nous avons interrogé le rôle de deux cytokines majeurs du microenvironnement médullaire, TGF β 2 et BMP4, dans la régulation de la dormance. Nous avons observé qu'ils ont un effet synergique d'induction de dormance. En effet, nous avons démontré que la co-exposition de TGF β 2 et BMP4 avait un effet pro-quiescence beaucoup plus important que l'exposition aux cytokines seules. De plus, des expériences fonctionnelles nous ont permis de démontrer l'hétérogénéité du compartiment G0, et du séquençage transcriptomique à l'échelle de la cellule unique nous a permis d'identifier une signature spécifique aux cellules cancéreuses en dormance profonde. Nos données révèlent également que les niveaux de BMP4 diminuent avec l'âge dans les moelles osseuses normales, ce qui pourrait contribuer au réveil des cellules dormantes. Ces cytokines pourraient donc être des biomarqueurs permettant de prédire le risque de rechutes des patients. Nos résultats ouvrent donc des opportunités pour prévenir et traiter les rechutes des patients en permettant une meilleure compréhension de la régulation de la dormance des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse par la voie TGF β et BMP.

Mots-clés: TGF β , BMP, Cancer, Sein, Cellule Souche Cancéreuse, Moelle osseuse, Métastases, Dormance.