

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité *Cancérologie*

Par

Chloé LEFEBVRE

« Décryptage du rôle de la protéine anti-apoptotique MCL-1 dans la plasticité phénotypique des fibroblastes associés aux cancers du sein »

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 16 septembre 2025
Unité de recherche : CRCI²NA, UMR 1307 - INSERM

Rapporteurs avant soutenance :

Cédric GAGGIOLI
Gabriel ICHIM

DR INSERM, IRCAN, INSERM U1081, Université Côte d'Azur
CR INSERM, CRCL, INSERM U1052, Université Claude Bernard Lyon 1

Composition du Jury :

Présidente :

Julie GAVARD

DR CNRS, CRCI²NA, INSERM U1307, Nantes Université

Examineurs :

Fatima MECHTA-GRIGORIOU
Philippe JUIN

DR INSERM, Chimie Biologie des Cancers, INSERM U1339, Institut Curie
DR INSERM, CRCI²NA, INSERM U1307, Nantes Université

Dir. de thèse :

Frédérique SOUAZE

CR INSERM, CRCI²NA, INSERM U1307, Nantes Université

Titre : Décryptage du rôle de la protéine anti-apoptotique MCL-1 dans la plasticité phénotypique des fibroblastes associés aux cancers du sein

Mots clés : fibroblaste ; cancer du sein ; mitochondrie ; inflammation ; angiogénèse

Résumé : Les fibroblastes associés aux cancers du sein (bCAF) comprennent deux populations pro-tumorales majoritaires : les CAFs inflammatoires (iCAF), producteurs de cytokines pro-inflammatoires, et les CAFs myofibroblastiques (myCAF), caractérisés par leur phénotype contractile et invasif. Notre laboratoire a précédemment identifié MCL-1 comme étant une cible thérapeutique potentielle dans les cellules cancéreuses du sein et le stroma qui y est associé. Ces travaux de thèse se concentrent donc sur l'étude et le décryptage des effets du ciblage de MCL-1 dans les bCAFs. Nous montrons que le ciblage de MCL-1 induit une perte du phénotype myofibroblastique et favorise l'acquisition d'un phénotype inflammatoire par les bCAFs s'accompagnant d'une sécrétion accrue de VEGF-A, un puissant

facteur pro-angiogénique. Par des approches *in vitro* et *in ovo*, nous montrons que le ciblage de MCL-1 dans les bCAFs stimule l'angiogénèse. Ce travail met en avant l'importance de la dynamique mitochondriale et de l'équilibre des membres de la famille BCL-2 dans la régulation de ces phénotypes.

De plus, nous montrons que le ciblage de MCL-1 dans les bCAFs récapitule les effets de la chimiothérapie qui, en stimulant la dégradation de MCL-1 médiée par NOXA, favorise l'activité du facteur de transcription NF- κ B. Ces résultats mettent en lumière un rôle inédit de MCL-1 dans la régulation de la plasticité phénotypique des bCAFs et fournissent de nouveaux éléments pour la caractérisation des sous-populations de bCAFs, en particulier après chimiothérapie.

Title: Deciphering the role of the anti-apoptotic protein MCL-1 in the phenotypic plasticity of breast cancer-associated fibroblasts

Keywords : fibroblast; breast cancer; mitochondria; inflammation; angiogenesis

Abstract: Breast cancer-associated fibroblasts (bCAFs) comprise two major pro-tumoral populations: inflammatory CAFs (iCAFs) producing pro-inflammatory cytokines and myofibroblastic CAFs (myCAFs) characterized by their contractile and invasive phenotype. Our lab has previously identified MCL-1 as a potential therapeutic target in breast cancer cells and the associated stroma. This thesis therefore focuses on studying and deciphering the effects of targeting MCL-1 in bCAFs. We show that targeting MCL-1 induces a loss of the myofibroblastic phenotype and promotes the acquisition of an inflammatory phenotype by bCAFs accompanied by an accumulated secretion of VEGF-A, a potent pro-angiogenic factor.

Using *in vitro* and *in ovo* approaches, we show that targeting MCL-1 in bCAFs stimulates angiogenesis. This work highlights the importance of mitochondrial dynamics and the balance of BCL-2 family members in the regulation of these phenotypes.

Furthermore, we show that targeting MCL-1 in bCAFs recapitulates the effects of chemotherapy, which, by stimulating NOXA-mediated MCL-1 degradation, promotes NF- κ B transcription factor activity.

These results highlight a novel role of MCL-1 in the regulation of bCAF phenotypic plasticity and provide new elements for the characterization of bCAF subpopulations, particularly after chemotherapy.