

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Cancérologie

Par

Lisa NOCQUET

« Etude de la résistance à l'apoptose des cellules de cancer du sein triple négatif sous l'influence des fibroblastes associés au cancer »

Thèse présentée et soutenue à NANTES, le 30 novembre 2023

Unité de recherche : CRCI²NA INSERM U1307

Rapporteurs avant soutenance :

Corinne Bousquet
Serge Manié

DR INSERM, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT), INSERM U1037
DR CNRS, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), INSERM U1052

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) (à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Géraldine Gentric Xavier Prieur	CR INSERM, Institut Curie, INSERM U830 PU, Université de Nantes, Institut du Thorax, INSERM U1087
Dir. de thèse :	Frédérique Souazé	CR, CRCI ² NA, INSERM U1307
Co-dir. de thèse :	Philippe Juin	DR, CRCI ² NA, INSERM U1307

Titre : Etude de la résistance à l'apoptose des cellules de cancer du sein triple négatif sous l'influence des fibroblastes associés au cancer

Mots clés : Apoptose, Cancer du sein, Fibroblaste associé au cancer, BH3 mimétiques, Métabolisme

Résumé :

Les cancers du sein triple négatifs (CSTN) sont particulièrement agressifs. Les résistances à l'apoptose (une mort cellulaire programmée), résultantes d'un dérèglement de l'équilibre entre protéines de la famille BCL-2, limitent la réponse aux chimiothérapies. Le microenvironnement tumoral, et notamment la présence de fibroblastes associés au cancer (CAFs), est associé à la résistance des tumeurs aux traitements. Dans ce contexte, notre étude vise à mieux comprendre comment les CAFs influencent la réponse des cellules malignes de CSTN à l'apoptose.

Nous montrons que les protéines anti-apoptotiques BCL-xL et MCL-1 jouent conjointement un rôle central dans la survie des lignées de CSTN, et que BCL-xL est le frein majeur à l'efficacité d'une combinaison de chimiothérapies conventionnelles. De plus, nous révélons que les CAFs provenant de tumeurs mammaires de patientes contribuent à la chimiorésistance des cellules malignes de CSTN même lorsque la résistance induite par BCL-xL est outrepassée.

Cela souligne l'intérêt majeur de mieux comprendre

le dialogue entre CAFs et cellules cancéreuses lors d'un ciblage de BCL-xL, afin d'identifier des vulnérabilités thérapeutiques potentielles. Nous montrons alors que les CAFs réduisent la sensibilité à l'apoptose des cellules malignes induite par le ciblage pharmacologique de BCL-xL en limitant la disponibilité du glucose. De plus, la protéine MCL-1 est impliquée dans les effets protecteurs des CAFs dans notre modèle. Finalement, nous montrons que la metformine, un anti-diabétique, est capable d'annuler les effets protecteurs des CAFs en lien avec la privation en glucose qu'ils induisent.

En conclusion, nos résultats mettent en évidence le rôle majeur de la protéine MCL-1 dans la protection des cellules de CSTN contre l'apoptose, en particulier en présence de CAFs. Nous montrons également que l'effet pro-survie des CAFs peut être médié par la suppression de facteurs métaboliques. Finalement, notre étude indique que l'exploration de l'interaction entre les CAFs et les cellules malignes ouvre la voie à l'association de la metformine avec les traitements induisant l'apoptose pour en améliorer l'efficacité dans le CSTN.

Title : Resistance to apoptosis in triple-negative breast cancer cells under the influence of cancer-associated fibroblasts

Keywords : Apoptosis, Breast cancer, Cancer-associated fibroblast, BH3 mimetics, metabolism

Abstract :

Triple-negative breast cancers (TNBC) are known for their high level of aggressiveness. Resistance to apoptosis, a controlled form of cell death, arises from an imbalance in BCL-2 family proteins and hinders the effectiveness of chemotherapy. Moreover, cancer-associated fibroblasts (CAFs) are associated with tumor progression and resistance to treatments. Our study aims to gain a deeper understanding of how CAFs influence the response of TNBC to apoptosis.

We show that anti-apoptotic proteins BCL-xL and MCL-1 collectively play a significant role in the survival of TNBC cell lines. Additionally, BCL-xL is a major resistance factor to conventional chemotherapy. Our results also reveal that patient-derived CAFs contribute to chemoresistance even when BCL-xL is overcome.

This underscores the importance of studying the

dialog between CAFs and malignant cells when targeting BCL-xL, in order to identify potential therapeutic vulnerabilities.

In this context, we show that CAFs limit malignant cells sensitivity to BCL-xL-targeting-induced apoptosis by limiting glucose availability. MCL-1 is implicated in this protective effect. Finally, metformin, an anti-diabetic treatment, counteracts CAFs protective effect in connection with glucose deprivation.

In summary, our results highlight the major role of MCL-1 in protection of TNBC cells to apoptosis, particularly under CAFs influence. Importantly, CAFs protective effect is mediated by nutrient deprivation. Our work shows that investigating the interactions between CAFs and malignant cells leads to the identification of therapies, such as metformin, that could potentially improve apoptosis-inducing treatments efficacy in TNBC.