THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie-Santé
Spécialité : *Biologie Cellulaire, Biologie du Développement*

Par

Aurore DUPUY

Étude du remodelage de la glande mammaire lié à la grossesse et exploration des liens avec le cancer du sein

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 26 novembre 2026
Unité de recherche : CRCI²NA – INSERM U1307, CNRS UMR 6075

Rapporteurs avant soutenance :

Han Li	Directeur de Recherche CNRS, Institut Pasteur, Université Paris Cité
Christophe Ginestier	Directeur de Recherche INSERM, CRCM, INSERM U1068, Université Aix-Marseille

Composition du Jury :

Examinateurs :

Anne Camus	Directeur de Recherche CNRS, RMES, INSERM U1229, Université de Nantes
Matthieu Le Gallo	Chercheur centre Eugène Marquis, OSS, INSERM U1242, Université de Rennes I

Directeur de thèse : Vincent Guen, CR INSERM, CRCI2NA, INSERM U1307, Université de Nantes
Co-directrice de thèse : Jacqueline Lees, Professeure, Koch Institute, MIT, Boston

Titre : **Étude du remodelage de la glande mammaire lié à la grossesse et exploration des liens avec le cancer du sein.**

Mots clés : Glande mammaire, cycle de reproduction, scRNA-seq, transcriptomique spatiale

Résumé : La glande mammaire est un organe doté d'une forte capacité de remodelage. Au cours du cycle reproductif, elle subit des phases de prolifération et de régression, médiées par différents types cellulaires et leurs interactions, dont la dynamique à l'échelle de l'organe reste largement méconnue. Cette étude présente un atlas murin de l'ensemble du tissu mammaire au cours du cycle reproductif combinant scRNA-seq, transcriptomique spatiale et la microscopie d'organe entier. La transcriptomique spatiale a permis de caractériser les profils transcriptionnels des adipocytes, révélant les signatures de leur plasticité phénotypique au cours de ce cycle. Nous identifions un état immunomodulateur des cellules sécrétrices épithéliales luminales qui apparaîssent lors de la phase 2 de l'involution. Nous révélons une colocalisation entre les macrophages TREM2+ et des cellules épithéliales spécifiques de l'involution, révèlant de nouveaux mécanismes sous-jacents au remodelage du tissu mammaire. Enfin, les macrophages TREM2+ identifiés partagent des caractéristiques transcriptionnelles avec les macrophages associés aux tumeurs, suggérant des liens entre reproduction et cancer. Une étude préliminaire avec un modèle murin de cancer du sein suite à un cycle reproductif a révélé des phénotypes invasifs associés à une tendance à développer davantage de métastases. Dans l'ensemble, nos données révèlent un atlas unicellulaire et spatialement résolu du tissu mammaire adulte au cours du cycle reproductif, apportant de nouvelles perspectives sur les programmes de plasticité cellulaire favorisant le développement et le remodelage de la glande mammaire. Nous mettons en évidence de nouvelles interactions entre les cellules épithéliales et immunitaires susceptibles d'influencer l'apparition du cancer après une grossesse.

Title : **Investigating mechanisms of pregnancy-associated mammary gland remodeling and of its link with breast cancer.**

Keywords : Mammary gland, reproductive cycle, scRNA-seq, spatial transcriptomic

Abstract : The mammary gland is an organ with significant remodeling capabilities. During the reproductive cycle, this organ undergoes multiple cycles of proliferation and regression mediated by multiple cell types and their interactions, whose dynamics at the organ level remain poorly understood. This study provides a mouse atlas of the entire mammary gland across the reproductive cycle by combining scRNA-seq, spatial transcriptomics, and whole-mount microscopy. Spatial transcriptomics has enabled the characterization of the transcriptional profiles of adipocytes, revealing signatures of their phenotypic plasticity during the reproductive cycle. We demonstrate an immunomodulatory state of luminal epithelial secretory cells emerging during phase 2 of involution. We identify colocalization between TREM2+ macrophages and epithelial cells during involution, revealing new mechanisms underlying breast tissue remodeling. Finally, we demonstrate that TREM2+ macrophages share transcriptional characteristics with tumor-associated macrophages, suggesting possible links between reproduction and cancer. A preliminary study using a mouse model of breast cancer following a reproductive cycle revealed invasive phenotypes associated with a tendency to develop more metastases. Overall, our data reveal a spatially resolved, single-cell atlas of adult breast tissue throughout the reproductive cycle, offering new insights into cellular plasticity programs driving mammary gland development and remodeling. We highlight new interactions between epithelial and immune cells that may influence the onset of cancer following pregnancy.