

Avis de Soutenance

Madame Clara CAMPRUBI

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Altération de l'identité mammaire par le métabolisme du tryptophane et les récepteurs AHR : une nouvelle vulnérabilité sensible aux HAPs et autres perturbateurs endocriniens.

Travaux dirigés par Monsieur Arnaud VIGNERON et Madame Samia RUBY

Soutenance prévue le **lundi 23 février 2026** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre Christophe et Rodolphe Mérieux, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon,
19 boulevard Jean XXIII, 69008 Lyon

Composition du jury proposé

M. Arnaud VIGNERON	Professeur des universités	Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
M. Pierre-Antoine DEFOSSEZ	Directeur de recherche	CNRS Paris	Rapporteur
Mme Sylvie BORTOLI	Ingénieure de recherche	Université Paris Cité	Rapporteuse
M. Jean-Marc LOBACCARO	Professeur des universités	Université Clermont Auvergne	Examineur
Mme Amandine GAUTIER-STEIN	Chargée de recherche	INRAE Lyon	Examinatrice
M. David MAGNE	Professeur des universités	Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Mme Béatrice FERVERS	Centre Léon Bérard Lyon	Invitée	
Mme Samia SELMI-RUBY	INSERM Lyon	Invitée	

Mots-clés : Métabolisme du tryptophane, Plasticité mammaire, Cancer, Epigénétique et identité cellulaire, Perturbation endocrinienne et AHR, HAPs et EOPs

Résumé :

Même après ajustement pour les facteurs démographiques et les effets du dépistage, l'incidence du cancer du sein chez la femme continue d'augmenter depuis plus de trente ans. Cette progression pourrait en partie résulter d'une multi-exposition à des composés cancérigènes, notamment des perturbateurs endocriniens, agissant en synergie avec des altérations génétiques. Parmi eux, les esters organophosphorés (EOPs), largement répandus dans l'environnement, suscitent des inquiétudes croissantes quant à leur potentiel cancérigène. Au cours de cette thèse, nous avons

porté notre attention sur leur métabolite principal, le diphényle phosphate (DPhP), et montré sa capacité à reconfigurer la physiologie mammaire. Chez la souris, une exposition à des doses pertinentes pour l'humain perturbe le métabolisme lipidique hépatique et altère la signalisation du récepteur AHR (Aryl Hydrocarbon Receptor), un régulateur clé du métabolisme du tryptophane et des xénobiotiques. Ces observations nous ont conduits à investiguer, à l'aide d'approches *in vivo* et *in vitro*, comment le DPhP et le métabolisme du tryptophane influencent l'identité et la plasticité des cellules mammaires. Nos travaux révèlent deux mécanismes complémentaires. Le premier, d'origine métabolique, montre qu'un déséquilibre dans la balance tryptophane/glutamine suffit à remodeler profondément les états métabolique et épigénétique des cellules, notamment via une perte massive des acétylations d'histones. Dans cet état vulnérable, AHR agit comme un senseur nutritif dont l'activation peut être maintenue par des voies atypiques de dégradation du tryptophane, en l'absence de ligand exogène, déstabilisant ainsi l'identité épithéliale. Le second mécanisme est directement lié au DPhP, qui modifie AHR de façon atypique : il augmente son expression sans activer la voie canonique et n'influence l'identité cellulaire que lorsque les cellules ont déjà basculé dans un état de plasticité. Cette plasticité peut être déclenchée par un stress nutritif altérant la fonction de senseur métabolique d'AHR, ou par une activation oncogénique, dépendante d'AHR en présence d'HAPs ou plus indépendante, comme dans le modèle MYC. En parallèle, le DPhP perturbe également le métabolisme lipidique de la glande mammaire, soulignant son action de perturbateur métabolique global. Ainsi, cette thèse met en lumière comment des signaux environnementaux et métaboliques convergent vers AHR pour remodeler la plasticité épithéliale mammaire. Elle met en évidence qu'en altérant l'équilibre du métabolisme des acides aminés, l'exposition aux EOPs peut détourner l'axe tryptophane-AHR, remodeler l'identité cellulaire et contribuer à l'émergence de phénotypes tumoraux plus agressifs.

Summary:

Even after adjusting for demographic factors and screening effects, the incidence of breast cancer in women has continued to rise over the past thirty years. This increase may partly result from multiple exposures to carcinogenic compounds, including endocrine disruptors, acting synergistically with genetic alterations. Among these compounds, organophosphate esters (OPEs), which are widespread in the environment, have raised growing concerns about their carcinogenic potential. In this thesis, we focused on their major metabolite, diphenyl phosphate (DPhP), and demonstrated its ability to reshape mammary physiology. In mice, exposure to doses relevant to human exposure disrupts hepatic lipid metabolism and alters signaling through the Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR), a central regulator of tryptophan and xenobiotic metabolism. These findings led us to investigate, using combined *in vivo* and *in vitro* approaches, how DPhP and tryptophan metabolism influence mammary epithelial identity and plasticity. Our work reveals two complementary mechanisms. The first, metabolic in nature, shows that an imbalance in the tryptophan/glutamine ratio is sufficient to profoundly remodel the metabolic and epigenetic states of mammary cells, notably through a marked loss of histone acetylation. In this vulnerable state, AHR acts as a nutrient sensor whose activation can be sustained by atypical tryptophan degradation pathways, even in the absence of exogenous ligands, thereby destabilizing epithelial identity. The second mechanism involves direct action of DPhP, which modulates AHR in an unusual way: it increases its expression without activating the canonical pathway and influences cell identity only once plasticity is already underway, either because of nutrient stress that disrupts AHR's metabolic sensing function or following oncogenic activation. This oncogenic activation can rely on AHR in the context of PAH exposure or be more independent, as observed in the MYC model. In parallel, DPhP also disrupts lipid metabolism within the mammary gland, highlighting its broader impact as a metabolic perturbator. Collectively, this thesis demonstrates how environmental and metabolic signals converge on AHR to reshape mammary epithelial plasticity. It highlights that by altering amino acid metabolic balance, exposure to OPEs can divert the tryptophan-AHR axis, reconfigure cellular

identity, and promote the emergence of more aggressive tumor phenotypes.