



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **4 mai 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **CHOUCAIR Ali**

Titre de la thèse : « Crosstalk entre la signalisation de l'IGF-1 et du récepteur des oestrogènes dans le cancer du sein ».



Résumé

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique qui touche 1 femme sur 5. Quatre-vingt percent des cancers sont hormono-dépendants et sont traités par hormonothérapies qui cible les œstrogènes ou le récepteur des œstrogènes (ER α) et inhibent leurs effets tumorigènes. En parallèle de la voie génomique des œstrogènes, il existe une voie non génomique dans laquelle ER α recrute Src et PI3K à la membrane, et active des cascades de phosphorylation comme Akt, qui aboutit à la survie et la prolifération des cellules cancéreuses. Notre équipe a montré que la méthylation de l'arginine 260 par les œstrogènes, est un prérequis à la formation du complexe non génomique régulant la prolifération cellulaire. En 2012, l'équipe a montré que la signalisation non génomique des oestrogènes est activée dans les tumeurs mammaires agressives, représentant de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le crosstalk entre les oestrogènes et les facteurs de croissance impliquant des phosphorylations a été largement décrit. C'est pourquoi nous avons cherché si la méthylation d'ER α sur l'arginine 260 pouvait être impliquée dans ce crosstalk. Parmi plusieurs facteurs de croissance, nous avons mis en évidence que IGF-1 était le seul facteur capable d'induire la méthylation d'ER α de façon oestrogéno-indépendante. En effet, comme pour les oestrogènes, IGF-1 induit une méthylation rapide et transitoire par l'arginine méthyltransférase 1 (PRMT1), et la formation du complexe ER α /Src/PI3K. En utilisant plusieurs approches, nous avons obtenu des résultats intéressants, montrant que PRMT1 probablement *via* la méthylation d'ER α , joue un rôle crucial dans la signalisation d'IGF-1. D'autre part, nous avons montré qu'IGF1 phosphoryle ER α au niveau de son domaine de liaison à l'ADN, modulant l'interaction son interaction avec IGF-1R. De plus, l'analyse d'une cohorte de 440 tumeurs mammaires a mis en évidence

que l'expression d'IGF-1 est corrélée à l'activation de la voie non génomique des œstrogènes, renforçant les résultats obtenus *in vitro* et ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques qui cibleraient les 2 voies de signalisation.