



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 Septembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame SKLIAS Athéna.**

Titre de la thèse : « **Régulation de l'épigénome par le récepteur des oestrogènes dans le cancer du sein.** »



Les travaux épidémiologiques et expérimentaux effectués à ce jour sur le cancer du sein ont montré que les oestrogènes - comme l'oestradiole (E2) - et leur récepteur (ER) - un facteur de transcription les liants - sont fortement impliqués dans au moins 70% des cas de cancer du sein. Cette implication est d'autant plus visible que les patients, suite à une thérapie anti-oestrogénique, ont tendance à développer une résistance endocrinienne au traitement.

Pendant longtemps, l'ER a été étudié en tant que facteur indépendant liant directement une séquence ADN spécifique sur le génome. Aujourd'hui le paradigme a profondément changé. Il est bien connu que ER s'associe avec de nombreux autres facteurs de transcription et protéines régulant la chromatine afin de réguler l'expression des gènes. Cependant, nos connaissances concernant la fonction de modifications épigénétiques suite à l'activation de ER - notamment la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones - sont encore limitées.

Dans cette étude, j'ai mis en place un protocole de culture cellulaire adapté à l'étude de la privation et à la re-stimulation d'E2 stricto sensu.

Dans un premier temps, ce protocole a été évalué à l'aide de la toute dernière technologie de puce permettant la lecture du méthylome et couvrant la liste complète des éléments amplificateurs.

Dans un deuxième temps, j'ai mesuré le transcriptome et les profils d'acétylation de l'histone H3 (H3K27ac) afin de déterminer la capacité de ER à réguler l'expression des gènes.

J'ai découvert que, suite à la privation de E2, les niveaux de méthylation de l'ADN et de H3K27ac changent et que ces changements s'accroissent avec le temps, en particulier au niveau des éléments amplificateurs. Une analyse d'enrichissement des facteurs de transcription et des séquences de liaison spécifiques a révélé que les facteurs de transcriptions des familles AP-1 et FOX sont des intermédiaires favorisant la liaison de ER aux éléments amplificateurs.

Finalement, la re-stimulation des cellules par de l'E2 a montré que la majorité des changements épigénétiques observés sont réversibles mais que certains éléments amplificateurs restent hyperméthylés et déacétylés. Ceci pourrait indiquer que les traitements anti-oestrogéniques sont efficaces mais pourraient également indiquer un marqueur de résistance endocrinienne.

Cette étude apporte des informations nouvelles quant aux effets de l'inhibition et l'activation de ER sur la méthylation de l'ADN et l'acétylation de l'histone H3 à l'échelle du génome et renforce l'importance du rôle d'autres facteurs au niveau des amplificateurs.