



Université Claude Bernard  Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 Mars 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Elise BERTHEL**

Titre de la thèse : « Recherche des ARNm dont la traduction est régulée par la protéine BRCA1 : vers l'identification de nouveaux outils théranostiques des tumeurs du sein déficientes en BRCA1. »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

On estime que 5 à 10% des cancers du sein, 1^{er} cause de mortalité par cancer chez la femme, sont dus à une forte prédisposition génétique. Le suppresseur de tumeur *BRCA1* (BR^east CAⁿcer 1) est l'un des deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein. *BRCA1* est donc impliqué à la fois dans les cancers de type héréditaire mais également dans les cancers du sein sporadiques. La protéine BRCA1 présente de nombreuses fonctions qui confèrent à BRCA1 un rôle de surveillance du bon état de la cellule, ses fonctions nucléaires étant les mieux décrites. Notre équipe étudie les fonctions de la protéines BRCA1, notamment dans le cytoplasme. Nous avons identifié un partenaire original de BRCA1: la protéine PABP1 (Poly(A) Binding Protein 1), acteur majeur de la synthèse protéique. Par cette interaction, BRCA1 régule la synthèse protéique. Des travaux récents suggèrent que dans des conditions dangereuses pour la cellule et potentiellement oncogéniques, comme par exemple un stress endommageant l'ADN (génotoxique), la synthèse protéique est fortement altérée. Nous proposons que BRCA1 puisse être un facteur qui coordonne la traduction et son activité traductionnelle de BRCA1 participerait alors, comme ses autres fonctions, à son rôle majeur de surveillance de la cellule et de maintien de l'intégrité du génome. Mes travaux de thèse ont permis 1/ de mieux comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels la protéine BRCA1 exerce cette fonction cytoplasmique nouvelle qu'est la régulation de la traduction, par l'identification de ses ARNm cibles 2/ d'évaluer les conséquences d'un stress génotoxique sur l'activité traductionnelle de BRCA1, 3/ d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques ou encore de nouvelles cibles thérapeutiques. En conclusion, l'ensemble de ce travail contribue à la compréhension des conséquences fonctionnelles de l'altération, la diminution ou l'absence de la protéine BRCA1 dans l'apparition et/ou la progression tumorale des cancers du sein, un enjeu majeur de santé publique.