



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 mars 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PHAM Thuy Ha**

Titre de la thèse : « *Le rôle de la méthylation des récepteurs stéroïdiens par PRMT5 dans le cancer du sein* »

## Résumé



Le cancer du sein (CS) est considéré comme un problème majeur de santé humaine, avec le taux d'incidence et de mortalité le plus élevé au monde (Centre international de recherche sur le cancer, OMS 2020). Les hormones stéroïdiennes et leurs récepteurs nucléaires jouent un rôle majeur dans la tumorigenèse du sein. En effet, le récepteur des œstrogènes ( $ER\alpha$ ) est exprimé dans 75% de la population de CS et il est un marqueur de bon pronostic. En clinique, ces patientes sont traitées par une thérapie endocrinienne qui entrave la signalisation des œstrogènes soit par des antagonistes (blocage de l'action de  $ER\alpha$ ), soit par des inhibiteurs de l'aromatase (inhibition de la production d'œstrogènes). Bien que les thérapies endocriniennes aient considérablement améliorées la prise en charge des CS, l'efficacité est réduite par la résistance intrinsèque et acquise de la thérapie, ce qui constitue un défi majeur pour le traitement des tumeurs à récepteurs d'œstrogènes ( $ER\alpha$ ) positifs. Ce phénomène est particulièrement observé chez les patientes pré-ménopausées traitées par l'anti-œstrogène Tamoxifen (Tam), dont 25 % meurent des suites d'une rechute. Jusqu'à présent, aucun biomarqueur prédictif de la sensibilité au Tam n'est disponible. Par ailleurs, le récepteur des glucocorticoïdes (GR) est également impliqué dans la pathologie du sein.

La fonction des récepteurs des hormones stéroïdiennes est largement décrite comme étant régulée par des modifications post-traductionnelles. Notre équipe a identifié que l'enzyme PRMT5 qui catalyse la méthylation post-traductionnelle est un tel biomarqueur. Dans une cohorte de 440 patientes, nous avons constaté que l'expression de PRMT5 dans le noyau est associée à un bon pronostic, en particulier chez les patients traités au Tam. Après le traitement par Tam, nous avons démontré que PRMT5 migre du cytoplasme vers le noyau où il méthyle  $ER\alpha$ . De plus, PRMT5 favorise le recrutement des corépresseurs SMRT et HDAC-1 avec  $ER\alpha$ , ce qui induit l'effet antiprolifératif induit par le Tam. Il est intéressant de noter que dans les xénogreffes dérivées de patientes présentant une

résistance acquise au Tam, PRMT5 est retenue dans le cytoplasme. Cependant, son importation dans le noyau est observée dans les tumeurs qui répondent au Fulvestrant, un autre anti-œstrogène. Par conséquent, la capacité de PRMT5 à se déplacer vers le noyau pourrait être un prédicteur de la réponse générale aux anti-estrogènes, et l'induction de l'importation de PRMT5 devrait permettre une meilleure réponse des patientes atteintes de CS exprimant le ER $\alpha$ .

En raison du haut niveau de conservation des récepteurs des hormones stéroïdiennes, nous avons démontré que le GR est également méthylé par PRMT5. L'interaction et la méthylation de GR sont induites par la Dex ; et sont exprimées dans les types de cellules ER $\alpha$  positives et négatives. De manière surprenante, l'interaction PRMT5/GR est fortement exprimée dans les xénogreffes dérivées de patients chimiorésistants, ce qui suggère l'implication de PRMT5 dans la résistance à la chimiothérapie.

Dans l'ensemble, PRMT5 fonctionne différemment suivant les sous-types tumoraux : PRMT5 dans le noyau est essentiel à la signalisation ER $\alpha$  pour sensibiliser les cellules CS à la thérapie anti-œstrogénique, PRMT5 peut également se combiner avec GR pour protéger les cellules ER $\alpha$  négatives de la mort cellulaire induite par la chimiothérapie.