
Résumé

Le rôle des progestatifs et du récepteur de la progestérone (PR) dans la carcinogénèse mammaire est maintenant établi. Le PR est exprimé sous deux isoformes PRA et PRB dont l'expression est équimolaire mais qui diffèrent par leur activité transcriptionnelle des gènes cibles. La surexpression de PRA est associée à un pronostic défavorable du cancer mammaire, et est observée chez les femmes à haut risque génétique de cancer du sein. L'utilisation d'antagonistes pour inhiber l'activité de PR pourrait constituer une stratégie thérapeutique potentielle. L'objectif de cette thèse a été d'évaluer les effets de l'ulipristal acétate (UPA), un anti-progestatif, sur la tumorigénèse mammaire dans deux modèles d'études complémentaires. *In vitro*, dans la lignée cancéreuse mammaire bi-inductible (MDA-iPRAB) développée au laboratoire Nous avons démontré qu'UPA inhibe la prolifération cellulaire induite par la progestérone en présence de PRA. L'expression de certains gènes clés de la tumorigénèse mammaire, cibles de PRA a été étudiée. Une corrélation entre avec la prolifération cellulaire et l'expression du facteur anti-apoptotique BCL₂-L₁ (messager et protéine) a été démontrée. L'activation transcriptionnelle, dépendante de la progestérone et inhibée par l'UPA, s'accompagne d'un recrutement spécifique et sélectif de PRA sur des séquences régulatrices du gène BCL₂-L₁, comme le démontrent les expériences de ChIP. *In vivo*, nous avons évalué l'efficacité anti-tumorale de l'UPA ainsi qu'une nouvelle classe d'antagoniste sélective et passive de PR, les « APRns » dans un modèle murin de xénotransgreffe de tumeur mammaire humaine HBCx34. UPA ralentit la croissance tumorale, diminue la prolifération cellulaire (Ki67, PCNA) et inhibe l'expression de BCL₂-L₁. L'ensemble de nos résultats démontrent une action antiproliférative et apoptotique de l'UPA ce qui suggère une utilisation potentielle d'antagonistes de PR dans la prise en charge du cancer du sein.

Abstract

The role of progestins and the progesterone receptor (PR) in breast tumorigenesis has now been elucidated. PR is expressed as two isoforms PRA and PRB, differing by their structure and their transcriptional activity. They are often co-expressed in normal breast tissue but the predominance of PRA expression is associated with mammary carcinogenesis, a bad prognosis and an endocrine-resistance. Antiprogestins inhibit mammary tumor growth in several experimental models. The aim of this thesis was to investigate the effect of a well-known selective PR modulator (SPRM), Ulipristal acetate (UPA) in two complementary breast cancer models. *In vitro*, we used the newly established bi-inducible breast cancer cell line "MDA-iPRAB", and demonstrated an anti-proliferative activity of UPA in progesterone-dependent, PRA-specific MDA-iPRAB cell proliferation. We also studied the expression of PRA-target genes involved in mammary tumorigenesis, and showed a correlation between cell proliferation and the expression of the anti-apoptotic factor BCL2-L1 (transcript and protein). The transcriptional activation of BCL2-L1 was stimulated by the progesterone in MDA-iPRA cell line, inhibited by UPA and was associated with a specific and selective recruitment of PRA to BCL2-L1 regulatory regions (ChIP assays). *In vivo*, we evaluated the anti-tumoral activity of UPA and a new class of selective and passive progesterone receptor antagonist 'APRns' in patient-derived breast cancer xenograft in nude mice. UPA slowed down mammary tumor growth, decreased cell proliferation (Ki67, PCNA) and inhibited the BCL2-L1 expression. Further investigations are needed to determine the actions of APRns. In summary, UPA has an antiproliferative and a pro-apoptotic activity, which suggests a potential interest of UPA in breast cancer endocrine therapy.

Mots clés : Cancer du sein, progestérone, récepteur de la progestérone, les antagonistes du récepteur de la progestérone, l'ulipristal acétate

Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été effectuée :

INSERM UMR-S 1185 : Signalisation hormonale, physiopathologie endocrinienne et métabolique

Directeur : Dr Marc Lombès

Faculté de Médecine Paris Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre