

RESUME

Le récepteur de la progestérone (PR) est un facteur de transcription hormono-régulé qui joue un rôle crucial dans la coordination de tous les aspects de la fonction de reproduction chez la femme. Pour activer ses gènes cibles, PR recrute de façon dynamique, séquentielle et combinatoire différents partenaires moléculaires : les corégulateurs transcriptionnels. Les coactivateurs de la famille p160 (Steroid Receptor Coactivator-1, SRC-1, 2, 3), dont l'expression est augmentée dans certains cancers hormono-dépendants, sont les partenaires privilégiés de PR.

Au cours de ce travail, nous avons étudié les mécanismes d'interaction entre le récepteur de la progestérone et ses corégulateurs ainsi que leurs conséquences fonctionnelles sur l'activité de PR. Nous avons ainsi pu mettre en évidence l'importance de la dégradation des complexes PR/SRC-1 par le protéasome sous l'effet du ligand agoniste de PR, et le caractère nécessaire de cette régulation négative pour l'activation de la transcription des gènes cibles de PR. Nous avons également identifié un candidat possiblement impliqué dans la dégradation des complexes PR/coactivateurs p160 : le corégulateur transcriptionnel Jab1. En effet, il a été décrit comme un coactivateur des complexes PR-SRC-1 au laboratoire, et nous avons pu observer que, hors du cadre de l'activation par l'hormone, Jab 1 régule les niveaux d'expression de SRC-1 et SRC-2. En revanche, ce corégulateur reste sans effet sur SRC-3. Enfin, nous avons mis au point les conditions expérimentales de l'étude de la dynamique des interactions entre PR et ses corégulateurs par la technique de FRET.

Les évidences croissantes de l'implication de PR et de ses cofacteurs (SRC-1, SRC-3, Jab1) dans le développement et les métastases des cancers du sein font de la compréhension de leurs mécanismes d'action un élément important dans la recherche de nouvelles thérapies. La détermination du rôle exact des corégulateurs de PR dans ces processus permettra une éventuelle redéfinition des cibles pharmacologiques dans le traitement de ces maladies, qui représentent un véritable enjeu de santé publique.

ABSTRACT

The progesterone receptor (PR) is a ligand-activated transcription factor playing a crucial role in female reproduction. To regulate gene expression, PR recruits several coregulators to target gene promoters, in a cyclic and combinatorial manner. Among these coregulators, PR recruits most notably members of the p160 family coactivators (Steroid Receptor Coactivators SRC-1, -2 and -3) which have recently been implicated in several hormone-dependent cancers.

Here, we studied the mechanisms of interaction between PR and its coregulators as well as their functional consequences on PR transcriptional activity. We have demonstrated that PR activity is paradoxically coupled to the agonist ligand-dependent down-regulation of PR/SRC-1 complexes. Two degradation motifs found in SRC-1 were identified as signals involved in this proteasome- and ubiquitin-mediated process. We also identified a putative candidate implicated in the degradation of these complexes, namely the transcriptional coregulator Jab1. Indeed, Jab1 has previously been described in our laboratory as a coactivator of PR/SRC-1 complexes. We observed that it can specifically regulate SRC-1 and SRC-2 expression in absence of hormone. Finally, we optimized the experimental conditions of FRET experiments to get new insights on the dynamic interactions between PR and its coregulators. Collectively our findings are consistent with the emerging role of proteasome-mediated proteolysis in the gene-regulating process.

Understanding PR mechanisms of action is an important step in the development of new therapies, due to growing evidences of PR and its coregulators implication in breast carcinogenesis and metastasis. Deciphering precisely the role of PR coregulators in these processes will permit to define new pharmacological targets for the treatment of these diseases, which represent a serious public health problem.