

La signalisation liée au récepteur des androgènes dans l'épithélium mammaire sain et dans le cancer du sein de type positif pour le récepteur α des œstrogènes

Projet de doctorat

Andrea Agnoletto sous la supervision de Cathrin Brisken, MD PhD

Plus de 70% des cancers du sein sont de type « positif pour le récepteur α des œstrogènes » (ER+) et le récepteur des œstrogènes (ER) est ciblé par les thérapies. La résistance endocrine primaire et secondaire étant un problème clinique fréquent, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires. Les cancers du sein ER+ coexpriment fréquemment d'autres récepteurs nucléaires, en particulier le récepteur des androgènes (AR). L'importance de cette constatation reste à être déterminée et on ignore si cette découverte est susceptible d'être exploitée pour les thérapies.

La recherche dans le domaine du cancer du sein sensible aux hormones est entravée par le manque de modèles physiologiquement et cliniquement pertinents. Mon laboratoire a récemment surmonté cet obstacle et a pu démontrer que tant les cellules de l'épithélium mammaire humain sain que les cellules ER+ tumorales dérivées de patients sont à même de s'établir lorsqu'elles sont xénotransplantées de manière intracanalair, et qu'elles y conservent leur réponse hormonale (Fiche *et al.*, 2018 ; Sflomos *et al.*, 2016).

Moyennant des modèles de xénotransplante intracanalair de cellules dérivées de patients (PDX, patient-derived xenograft), j'examinerai, dans un milieu endocrinien physiologiquement pertinent, le rôle de la signalisation AR dans l'épithélium mammaire sain et dans les cancers du sein ER+. Ces analyses serviront à déterminer le potentiel thérapeutique de l'inhibition du récepteur des androgènes. Dans une première étape, j'identifierai par RNA-seq et par CHIP-seq les gènes cibles d'AR. Par ATAC-seq avec des cellules de l'épithélium mammaire sain et des cellules tumorales issues d'au moins 10 individus différents par groupe, je déterminerai ensuite comment l'accessibilité de la chromatine est contrôlée par la signalisation d'AR. L'analyse bio-informatique sera effectuée en collaboration avec les bio-informaticiens G. Ambrosini et P. Bucher à l'EPFL.

La comparaison du contrôle transcriptionnel induit par AR dans les cellules saines et tumorales nous aidera à élucider les mécanismes impliqués dans le développement tumoral. J'analyserai ensuite les effets de l'inhibition d'AR, induite soit pharmacologiquement, soit par une modulation à la baisse de l'expression *in vivo* moyennant des shRNA. En ce qui concerne les cellules de l'épithélium mammaire sain, j'étudierai les répercussions sur la prolifération *in vivo* et sur le profil transcriptionnel. Dans le cas des cellules ER+, j'évaluerai les effets de l'inhibition de la signalisation AR sur la prolifération cellulaire, sur l'invasion des cellules tumorales et sur la métastase, et je caractériserai les altérations transcriptionnelles sous-jacentes.

Ces travaux fourniront des renseignements sur l'action androgénique dans l'épithélium mammaire normal, ainsi que sur les changements se produisant au cours de la carcinogenèse ER+ du sein. Les effets de l'inhibition de la signalisation AR *in vivo* et les mécanismes

transcriptionnels les sous-tendant seront identifiés. Ces informations nous aideront à déterminer s'il est possible d'exploiter la signalisation AR à but thérapeutique et, en fin de compte, à identifier des biomarqueurs prédictifs pour la réponse tumorale.

Références

Fiche, M., Scabia, V., Aouad, P., Battista, L., Treboux, A., Stravodimou, A., Zaman, K., RLS, Dormoy, V., Ayyanan, A., *et al.* (2019). Intraductal patient-derived xenografts of estrogen receptor α -positive breast cancer recapitulate the histopathological spectrum and metastatic potential of human lesions. *J. Pathol.* 247(3):287-292.

Sflomos, G., Dormoy, V., Metsalu, T., Jeitziner, R., Battista, L., Scabia, V., Raffoul, W., Delaloye, J.F., Treboux, A., Fiche, M., *et al.* (2016). A preclinical model for ER alpha-positive breast cancer points to the epithelial microenvironment as determinant of luminal phenotype and hormone response. *Cancer Cell* 29, 407–422.