

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Coline KERBAJ**

Titre de la thèse : Etude du rôle d'OGT et c-Myc dans la modulation des fonctions d'EZH2 dans le carcinome hépatocellulaire

Résumé



Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers du foie et une importante cause de mortalité. Les modifications épigénétiques jouent un rôle essentiel dans ce cancer et sont des cibles thérapeutiques intéressantes. Au cours de ma thèse, je me suis intéressée à l'histone méthyltransférase (HMT) EZH2, qui augmente dans le CHC et est liée à la résistance au traitement. En tant que sous-unité catalytique du complexe PRC2, EZH2 est responsable de la marque H3K27me3 et la répression de gènes (rôle canonique). Dans le cancer, EZH2 a d'autres fonctions indépendantes de PRC2 et peut contribuer à l'expression de gènes (rôle non canonique). Les inhibiteurs enzymatiques d'EZH2 ne sont pas efficaces sur les tumeurs solides, suggérant que l'activité non catalytique d'EZH2 joue un rôle dans ces cancers. EZH2 est régulé par des modifications post-traductionnelles, telle la O-GlcNAcylation par l'O-GlcNAc transférase (OGT) qui augmente dans le CHC. Nous avons montré que dans le CHC la fraction d'EZH2 associée à OGT est surtout impliquée dans l'expression de gènes. Notre but était de caractériser les mécanismes sous-tendant l'activation de gènes par EZH2/OGT et de déterminer le rôle du complexe PRC2 et c-Myc, qui peut être modulé par OGT et joue un rôle important dans le CHC, dans ces processus. Nous avons montré que EZH2 et c-Myc sont O-GlcNAcylés dans les cellules hépatocytaires et que l'O-GlcNAcylation de EZH2 est importante pour son recrutement aux gènes cibles. Nos données indiquent que c-Myc joue un rôle important dans la régulation de gènes par EZH2/OGT. De manière intéressante, nos résultats suggèrent qu'une partie des fonctions non canoniques d'EZH2 dans les cellules hépatocytaires humaines pourrait être dépendante du complexe PRC2. L'ensemble de nos résultats indiquent qu'OGT et c-Myc contribuent aux fonctions non canoniques d'EZH2 dans des cellules hépatocytaires humaines et apportent de nouvelles connaissances quant au potentiel des régulations épigénétiques comme cible thérapeutique dans le CHC. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires sous-tendant les dérégulations de gènes dans le CHC ouvrira des perspectives pour de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mots-clés : Modulations épigénétiques, histones méthyltransférase, carcinome hépatocellulaire, EZH2, OGT, c-Myc