

Identification et Régulation Transcriptionnelle des Gènes Cibles du Récepteur Minéralocorticoïde dans les Cellules Rénales

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°568 Signalisation et Réseaux Intégratifs en Biologie
(Biosigne)
Spécialité de doctorat : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie

Thèse présentée et soutenue à Le Kremlin-Bicêtre, le 6 Octobre 2017, par

Florian LE BILLAN

Composition du Jury :

Madame la Dr Pascale CHAVATTE-PALMER DR INRA-ENVA, INRA Jouy-en-Josas	Président
Madame la Dr Morgane THOMAS-CHOLLIER MCU, École Normale Supérieure de Paris	Rapporteur
Monsieur le Dr Antoine OUVRARD-PASCAUD MCU, Université de Rouen	Rapporteur
Monsieur le Dr Vincent CAVAILLÈS DR Inserm, Université de Montpellier	Examineur
Monsieur le Dr Marc LOMBÈS DR Inserm, Université Paris-Sud	Directeur de thèse
Monsieur le Dr Jérôme FAGART CR Inserm, Université Paris-Sud	Co-Directeur de thèse

Titre : Identification et Régulation Transcriptionnelle des Gènes Cibles du Récepteur Minéralocorticoïde dans les Cellules Rénales

Mots clés : Récepteur Minéralocorticoïde, Aldostérone, Immunoprécipitation de la Chromatine, Cistrome, Glucocorticoïdes, Dynamique transcriptionnelle

Résumé : Le récepteur minéralocorticoïde (MR), activé par l'aldostérone, exerce de nombreuses fonctions pléiotropes, notamment au niveau rénal où il régule l'homéostasie hydrosodée. Des dysfonctionnements de la signalisation minéralocorticoïde sont impliqués dans des pathologies majeures chez l'Homme. Dans ce travail, nous avons identifié par ChIP sequencing le premier cistrome du MR dans une lignée cellulaire rénale humaine. La caractérisation des cibles génomiques a permis de décrire l'élément de réponse spécifique du MR, et de démontrer l'existence de deux modes d'action pour le MR : par liaison directe à l'ADN, ou indirecte via la liaison à d'autres facteurs de transcription. Le MR est physiologiquement confronté à une dualité face au récepteur glucocorticoïde (GR) avec lequel il partage un ligand, le cortisol, et des

cibles génomiques, dont le gène PER1. Sur ce dernier, les deux récepteurs se distinguent par des recrutements dynamiques et cycliques différents, variants selon l'hormone, et contemporains de celui de partenaires transcriptionnels, régulant ainsi des effets à court ou à long-terme. Enfin, par ChIP en série et en tandem, nous avons montré que le MR et le GR agissent sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères.

L'identification du cistrome du MR, et la caractérisation de ses mécanismes d'action moléculaires, améliore notre compréhension de la physiopathologie de la signalisation minéralocorticoïde, et pourrait aboutir, notamment par le développement d'antagonistes sélectifs du MR comme la Finérénone, à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Title: Identification and Transcriptional Regulation of the Mineralocorticoid Receptor Target Genes in Renal Cells

Keywords: Mineralocorticoid Receptor, Aldosterone, Chromatin immunoprecipitation, Cistrome, Glucocorticoids, Transcriptional dynamic

Abstract: The mineralocorticoid receptor (MR), activated by aldosterone, exhibits numerous pleiotropic functions, most notably at the renal level where it regulates electrolytic homeostasis. Dysfunctions in the mineralocorticoid signaling pathway are involved in major diseases in Human. During this work, we have identified by ChIP sequencing the first MR cistrome in a human renal cell lineage. The characterization of the identified genomic targets allowed us to define a specific MR responsive element, and to demonstrate the existence of two transactivation processes for MR: through direct binding to DNA or through indirect interaction via binding to other transcription factors. MR is physiologically confronted with a duality with the glucocorticoid receptor (GR), since they share a common ligand, cortisol, and some of their genomic

targets, whose PER1 gene. On the latter, MR and GR are distinguished by different dynamic and cyclical recruitment, varying according to hormone, and coordinated with the one of transcriptional partners, translating into the regulation of short-term and long-term effects. Finally, by serial and tandem ChIP experiment, we have demonstrated that MR and GR act as homodimer and as heterodimer.

Identification of new MR genomic targets and characterization of its molecular mechanisms of action, improve our understanding of the pathophysiology of the mineralocorticoid signaling pathway. This could ultimately, notably through the development of selective MR antagonists like Finerenone, lead to new therapeutic strategies.

Laboratoire où la thèse a été effectuée :

Inserm U1185, Signalisation Hormonale, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique

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

Directeur : Dr Marc Lombès

