

Résumé

Le récepteur de la progestérone (PR) est un acteur majeur du développement de la glande mammaire. Dans les cellules épithéliales normales, PR est exprimé sous deux isoformes PRA (94 kDa) et PRB (116 kDa) de façon équimolaire. Il est établi que celles-ci ont un impact important sur le développement des cancers du sein, mais leurs rôles dans l'évolution métastatique reste très mal connus. Le ratio d'expression PRA/PRB étant souvent déséquilibré dans les tumeurs mammaires, nous avons analysé le turnover des deux isoformes. Nous avons démontré que PRA et PRB sont les cibles de modifications post-traductionnelles dirigées par les MAPK qui tendent à stabiliser l'une ou l'autre isoforme de manière sélective. Ainsi, Erk1/2 (p42/44) inhibe la dégradation de PRB tandis que la p38 stabilise PRA. Il en résulte que le ratio PRA/PRB varie de façon importante en fonction des signalisations extracellulaires impliquant les facteurs de croissance et les cytokines inflammatoires souvent exacerbés dans les cancers. Pour mieux étudier les effets différentiels de PRA et PRB, nous avons établi un modèle cellulaire original exprimant de manière bi-inductible l'une ou l'autre isoforme de PR, à partir de la lignée cellulaire MDA-MB 231 provenant d'une métastase de cancer du sein. En étudiant les variations induites par PRA ou PRB sur le transcriptome de ces cellules, nous avons identifié les gènes cibles spécifiques de ces isoformes. Parmi-eux se trouvent de nombreux gènes impliqués dans les cancers, notamment agissant sur la prolifération, la survie et la motilité cellulaires comme uPA et PAI-1. De plus, en analysant la migration cellulaire, nous avons mis en évidence un effet pro-migratoire de PRB particulièrement important en absence d'hormone. En recherchant la cause de ces effets, nous avons découvert que PRB était colocalisé et interagissait avec la kinase d'adhésion focale (FAK) qu'il active au niveau des points d'adhésion focaux. Ces travaux soulignent l'incidence du ratio PRA/PRB et du statut du ligand sur les métastases du cancer du sein, aussi bien au niveau de la sélectivité transcriptionnelle que celui des régulations non génomiques impactant la migration cellulaire. Nous suggérons la possibilité de cibler les tumeurs mammaires par des antagonistes sélectifs de PR et des inhibiteurs des voies de signalisation des MAPK ou de FAK.

Mots clés : Récepteur de la progestérone, cancer du sein, métastases, FAK, système uPA, MAPK, MDA-MB 231

Abstract

Progesterone receptor (PR) is a major actor of mammary gland development. PR is equally expressed as two main isoforms PRA (94 kDa) and PRB (116kDa) in the mammary gland epithelium. However, breast cancer progression has been associated with abnormalities of their expression ratio through undefined mechanisms. In this study, using a stably transfected cell line, we showed that PRA and PRB stabilizations are differentially regulated by Erk1/2 (p42/44) and p38 MAPKs respectively, leading to strongly influence PRA/PRB ratio. These results highlight the impact of growth factors and inflammatory cytokines on PRA/PRB imbalance in cancer cells. To study the differential effect of PR isoforms, we established an original bi-inducible cell line expressing either PRA and/or PRB. By analyzing variations induced by PRA and PRB on such cell transcriptomes, we identified the isoform-specific targets genes by DNA microarrays. Most of them are implicated in cancers, notably acting on cell proliferation, survival and motility. Furthermore, focusing our studies on cell migration, we showed that PRB acts as a pro-migratory factor particularly powerful in the absence of ligand. We discovered that PRB colocalized and interacted with the focal adhesion kinase (FAK) that was activated in focal adhesion points. Our results highlight the impacts of both PRA/PRB ratio and ligand status on metastatic evolution, in the contexts of transcriptional regulation as well as non-genomic events. We suggest the possibility to target mammary tumors by PR-selective antagonists and/or inhibitors of MAPK and FAK signalings.

Key words: Progesterone receptor, breast cancer, metastasis, FAK, uPA system, MAPK, MDA-MB 231