

Avis de Soutenance

Madame Ludivine PRUVOST

Biologie cellulaire

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Implication de PRMT5 et du récepteur aux glucocorticoïdes dans la résistance à la doxorubicine dans les cancers du sein triple négatif.

Travaux dirigés par Madame Coralie POULARD

Soutenance prévue le **jeudi 02 juillet 2026** à 14h00

Lieu : Amphithéâtre Christophe & Rodolphe Mérieux Centre Léon Bérard 28 rue Laennec - 69008 Lyon

Composition du jury proposé

Mme Coralie POULARD	Chargée de recherche	INSERM Lyon	Directrice de thèse
Mme Delphine DUTEIL	Chargée de recherche	INSERM Strasbourg	Rapporteuse
M. Thierry DUBOIS	Chargé de recherche	CNRS Paris	Rapporteur
M. Laurent MOREL	Professeur des universités	Université Clermont Auvergne	Examineur
Mme Muriel LE ROMANCER	Directrice de recherche	INSERM Lyon	Examinatrice
M. Marc LE BORGNE	Professeur des universités	Lyon 1 Université	Examineur

Mots-clés : Récepteur aux glucocorticoïdes, PRMT5, Cancer du sein Triple Négatif, Doxorubicine

Résumé :

Chaque année, plus de 2 millions de femmes sont diagnostiquées d'un cancer du sein dans le monde, entraînant près de 670 000 décès, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. Ainsi, il paraît indispensable de mieux comprendre les processus impliqués dans la progression de la maladie ainsi que dans la résistance aux thérapies existantes. Les cancers du sein triple négatif représentent 15% des cancers du sein et sont caractérisés par leur hétérogénéité et leur agressivité. Ils sont caractérisés par l'absence d'expression de plusieurs récepteurs rendant l'utilisation de certaines thérapies impossible. De ce fait, la chimiothérapie cytotoxique, notamment les anthracyclines (i.e. doxorubicine, Doxo) et les taxanes (i.e. paclitaxel, PTX), constitue le traitement systémique de référence. Cependant, les tumeurs s'adaptent rapidement, permettant aux cellules tumorales de devenir résistantes aux traitements. Identifier les acteurs impliqués dans ces processus est donc essentiel pour prévenir les rechutes. Dans ce contexte, le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) apparaît comme une cible thérapeutique intéressante puisque des données suggèrent que l'activation de GR par ses ligands peut favoriser la chimiorésistance et la dissémination métastatique. Dans ce contexte, nous avons démontré que la doxorubicine se lie directement à GR et agit comme un ligand jusqu'alors non reconnu. Contrairement à d'autres ligands, la doxorubicine induit une translocation nucléaire de GR sans activer sa fonction transcriptionnelle. Dans le noyau, GR interagit et est méthylé par PRMT5 sous doxorubicine, une modification nécessaire à son

interaction avec DNA-PKcs et à la régulation de la phosphorylation de cette kinase, contribuant ainsi au contrôle de la mort cellulaire. De manière notable, l'inhibition pharmacologique de GR augmente la méthylation de GR et la formation du complexe GR/PRMT5/DNA-PKcs, entraînant une augmentation de la mort cellulaire. Dans les cellules résistantes à la doxorubicine, où GR ne parvient pas à se transloquer dans le noyau, les antagonistes de GR restaurent sa localisation nucléaire et resensibilisent les cellules à la doxorubicine. L'ensemble de nos données ont permis de mettre en avant un nouveau ligand de GR convergeant vers une nouvelle fonction de GR dans l'induction de la mort cellulaire induite par la doxorubicine mais également d'identifier les mécanismes sous-jacents permettant de resensibiliser les cellules tumorales résistantes à la doxorubicine. Ce travail apporte des perspectives thérapeutiques intéressantes notamment par la modulation de la formation du complexe GR/PRMT5/DNA-PKcs et la stimulation de l'activité de DNA-PKcs dans les cancers du sein résistants à la doxorubicine.

Summary:

Each year, more than 2 million women worldwide are diagnosed with breast cancer, resulting in nearly 670,000 deaths, making it a major public health concern. It is therefore essential to better understand the processes underlying disease progression and resistance to existing therapies. Triple-negative breast cancers (TNBC) account for 15% of breast cancers and are characterized by their heterogeneity and aggressiveness. Their lack of expression of several key receptors limits the use of targeted therapies, making cytotoxic chemotherapy, particularly anthracyclines (e.g., doxorubicin, Doxo) and taxanes (e.g., paclitaxel, PTX), the standard systemic treatment. However, tumors rapidly adapt, allowing cancer cells to develop resistance. Identifying the molecular drivers of these processes is therefore critical to prevent relapses. In this context, the glucocorticoid receptor (GR) emerges as an attractive therapeutic target, as evidence suggests that its activation by ligands can promote chemoresistance and metastatic dissemination. We have demonstrated that doxorubicin directly binds GR and acts as a previously unrecognized ligand. Unlike other ligands, doxorubicin promotes GR nuclear translocation without triggering transcriptional activation. In the nucleus, GR interacts with and is methylated by PRMT5 under doxorubicin treatment, a modification required for its interaction with DNA-PK and for the regulation of DNA-PK phosphorylation, thereby contributing to the control of cell death program. Notably, pharmacological inhibition of GR enhances GR methylation and the formation of the GR/PRMT5/DNA-PK complex, leading to increased cell death. In doxorubicin-resistant cells, where GR fails to translocate to the nucleus, GR antagonists restore nuclear localization and resensitize the cells to doxorubicin. Overall, our data identify a novel GR ligand converging on a new GR function in doxorubicin-induced cell death and uncover the mechanisms underlying the resensitization of doxorubicin-resistant cancer cells. This work opens promising therapeutic perspectives, particularly through modulation of the GR/PRMT5/DNA-PK complex and stimulation of DNA-PK activity in doxorubicin-resistant breast cancers.