Fiche de présentation

GReD, CNRS UMR6293, INSERM 1103, Clermont Université (Chantal Vaury)

Directeur de thèse : Pr Marie Lefrançois-Martinez (a-marie.lefrancois-martinez@uca.fr)

Lésions ovariennes du complexe de Carney, PKA et plasticité de l'identité ovarienne

Dans les gonades, la biosynthèse des hormones stéroïdes est stimulée par la signalisation AMPc/PKA relayant le contrôle des hormones hypophysaires gonadotropes FSH/LH. La fixation de l'AMPc aux sous-unités régulatrices R les dissocie des sous-unités catalytiques de la PKA qui sont alors activées et conduiront à la stimulation de la stéroïdogenèse. Les mutations inactivatrices du gène PRKAR1A codant l'isoforme R1A se traduit par une activité constitutive de la PKA et sont responsables d'une maladie rare autosomale dominante, le complexe de Carney (CNC). Le CNC est un syndrome multinéoplasique de prédisposition aux myxomes cardiaques et aux tumeurs endocrines. Les atteintes ovariennes du CNC (70%des patientes) très peu caractérisées ont une présentation kystique parfois associée à des hyperproductions d'androgènes et une survenue de cancers ovarien augmentée. En s'appuyant sur des biopsies humaines et des modèles génétiques murins reproduisant la mutation et le phénotype ovarien humain, le projet a pour but d'identifier les circuits moléculaires perturbés dans la pathogenèse ovarienne du CNC en précisant :-1) l'origine et le rôle des excès androgéniques dans l'apparition des lésions et -2) les circuits prolifératifs responsables de la tumorigenèse ovarienne et son origine cellulaire.

Dumontet T *et al* (2018) *PKA signaling drives reticularis differentiation and sexually dimorphic adrenal cortex renewal.* JCI Insight 3(2) e98394

Batisse-Lignier M *et al* (2017) *P53/Rb inhibition induces metastatic adrenocortical carcinomas in a preclinical transgenic model*. Oncogene 36(31):4445-4456