



**Fatéma Dodat**

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

# SOUTENANCE DE THÈSE

**Jeudi, 3 juin 2021  
à 13h30**

Via Zoom

**Caractérisation de la modulation de l'activité du récepteur  
nucléaire orphelin NUR77 (NR4A1) par ses modifications  
post-traductionnelles et son interactome**

## **JURY DE THÈSE**

**Présidente-rapporteuse : Geneviève Deblois  
Directeur : Daniel Lévesque  
Codirectrice : Sylvie Mader**

**Membre du jury : Simon-Pierre Gravel  
Examineur externe : Jacques J. Tremblay  
Représentant des ESP : À venir**

## Résumé

NUR77 est un récepteur nucléaire (RN) orphelin impliqué dans la régulation de processus biologiques dont la mort cellulaire, notamment dans la maladie de Parkinson (MP), découlant de la perte de neurones dopaminergiques, et dans le cancer du sein, résultant de la prolifération de cellules mammaires. NUR77 est impliqué dans le déclenchement et la protection de la mort cellulaire et son activité serait indépendante de la liaison d'un ligand. Nous avons émis l'hypothèse que l'activité de NUR77 est influencée par ses modifications post-traductionnelles (MPTs) et ses partenaires d'interactions. L'objectif général de cette thèse était de caractériser les MPTs et les partenaires d'interaction modulant l'activité de NUR77, dans des modèles de cellules en culture, afin de mieux comprendre ses fonctions biologiques - notamment dans la mort cellulaire.

Le premier objectif de ce doctorat était de caractériser le rôle de la SUMOylation, une modification modulant l'activité des RN, chez NUR77, par des essais rapporteurs dans les cellules Human Embryonic Kidney 293 (HEK293). La surexpression de la E3 SUMO ligase PIASy et/ou de l'isoforme 2 de la SUMO, protéines importantes dans la régulation de la SUMOylation chez les RN, a engendré un effet répresseur sur l'activité transcriptionnelle de NUR77. L'effet de PIASy sur l'activité de NUR77 est modulé par la Sentrin SUMO-specific protease 1, qui hydrolyse la liaison des SUMO. Les mutations des résidus lysine dans des sites consensus de SUMOylation, de NUR77 (K102 et K577), empêchant cette MPT, ont causé des effets opposés sur son activité transcriptionnelle, suggérant le recrutement différent de corégulateurs de la transcription. Ces résultats combinés indiquent que la SUMOylation et les PIASy et SUMO2 sont, respectivement, une MPT et des corégulateurs importants dans l'activité de NUR77.

Le deuxième objectif de cette thèse était de caractériser l'interactome de NUR77 dans des HEK293 vivantes afin d'identifier les interacteurs pouvant moduler son activité, à l'aide d'une méthode de marquage des protéines proximales avec la biotine basée sur la peroxydase APEX2, combinée à la spectrométrie de masse. Ce procédé a identifié 336 potentiels interacteurs de NUR77, dont plusieurs connus. Des essais de coimmunoprécipitation et de coimmunofluorescence menés dans les HEK293 et dans les cellules du cancer du sein MCF-7 ont montré, respectivement, que la protéine régulatrice de l'apoptose Apoptosis Inhibitor 5 (API5), interagissait et colocalisait avec NUR77. La privation de sérum dans le milieu de culture des cellules et la diminution de l'expression de API5 a conduit à une augmentation des niveaux protéiques et de l'activité de NUR77 et à une diminution de la survie cellulaire. Ces données suggèrent que API5 constitue un régulateur de NUR77 dans les voies de signalisation associées à la mort cellulaire et que cette interaction pourrait constituer une cible pour moduler l'apoptose. Elles valident également l'approche d'identification d'interacteurs de NUR77.

Les travaux de cette thèse ont donc permis de générer des outils pour caractériser l'activité de NUR77 et ont révélé des corégulateurs de cette activité. La poursuite de ces projets pourrait révéler le caractère opportun de cibler NUR77 comme modulateur de la mort cellulaire, notamment dans la MP et le cancer du sein.

## Publications durant le doctorat

### Scientifique

\***Dodat, F.**, Mader, S. et Levesque, D. (2021). Mini-review : What is known about SUMOylation among NR4A family members? (*soumis à Journal of Molecular Biology*)

\***Dodat, F.**, Cotnoir-White, D., Dianati, E., Vallet, A., Mader, S. et Levesque, D. (2021). Complex regulation of orphan nuclear receptor Nur77 (Nr4a1) transcriptional activity by SUMO2 and PIASgamma. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 118908. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118908

\*Bhardwaj SK., **Dodat F.**, Lévesque D., Srivastava LK. (2018) Altered regulation of Nur77 nuclear receptor gene expression in the mesocorticolimbic regions of rat brain by amphetamine sensitization. *Brain Res.*, 1694:46-54. doi: 10.1016/j.brainres.2018.05.007.

### Vulgarisation scientifique

\***Dodat, F.** Cocktail médicamenteux contre le cancer du sein. *Revue DIRE*. Octobre 2020 (Prix du public).

\***Dodat, F.** Covid-19 et antihypertenseurs : un débat sous (haute) tension. *La Conversation*. Mai 2020.

\***Dodat, F.** Quels sont les traitements testés contre la Covid-19? *Québec Sciences*. Mars 2020.