

## Résumé

Le cancer colorectal (CRC) est l'un des cancers les plus agressifs. Afin de rechercher de nouveaux marqueurs de progression de ce cancer, des puces tout transcriptome et épissage, ainsi que des puces microARNs, ont été précédemment utilisées au laboratoire. Dans une première partie, l'analyse des données transcriptomiques a permis de trouver un ensemble de transcrits dérégulés dans les adénomes et dans le CRC, dont la surexpression de TIMP1, associée à la diminution de rétention de l'intron 3, par rapport à la muqueuse normale. Ce transcrit aberrant n'est pas sujet au mécanisme de dégradation active des ARNm (« Nonsense-Mediated mRNA Decay »). Nous avons alors analysé les mécanismes d'épissage de TIMP1, ce qui nous a conduits à identifier hnRNPA1 comme un régulateur important, à la fois in vitro et in vivo, de la rétention de l'intron 3 de TIMP1, via sa fixation au début de l'exon 4. Le rôle de TIMP1i3 (+) dans la progression du CRC reste à identifier. Dans une seconde partie, l'analyse des données de la puce microARNs (miRs) a permis de trouver un ensemble de miRs dérégulés dans le CRC. Nous avons sélectionné des gènes codant des facteurs d'épissage dont l'expression était modifiée au cours de la progression cancéreuse, en tant que cibles possibles de certains de ces miRs. Six interactions ont été montrées (PRMT5/miR145; SRSF6/miR375; RBMX/miR23a; RBMX/miR24; RBMX/miR125a5p; SRSF11/miR143). En utilisant la technique de « Luciferase Reporter Gene Assay » couplée à la mutagenèse dirigée, nous avons montré que le miR145 régule négativement l'expression de PRMT5 par interaction avec la région 3' non traduite du gène. Du fait du contrôle de la machinerie d'épissage des ARN pré-messagers par PRMT5, nous proposons que miR145 pourrait être un régulateur général de l'épissage.

### • Title

New markers in colorectal cancer progression

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most aggressive cancers in the world. In order to look for new markers in progression of this cancer, all transcriptome and splice chips, as well as microRNA chips, have been previously used in the laboratory. In the first part of my thesis, transcriptomic data analysis revealed a set of deregulated transcripts in adenoma and in CRC, including overexpression of TIMP1, associated with the decrease of intron 3 retention, compared to normal mucosae. This aberrant transcript is not subject to the active mechanism of mRNAs degradation ("Nonsense-Mediated mRNA Decay"). Then we analysed the splicing mechanisms of TIMP1, which led us to identify hnRNPA1 as a major regulator, both in vitro and in vivo, of TIMP1 intron 3 retention via its binding in the beginning of exon 4. TIMP1i3 (+) role in the progression of CRC remains to be identified. In a second part, the analysis of microRNA data (miRs) revealed a set of deregulated miRs in CRC. The aim was to identify target genes for these miRs. We selected genes encoding splice factors whose expression was modified during cancer progression as possible targets for some of these miRs. Six interactions were shown (PRMT5/miR145; SRSF6/miR375; RBMX/miR23a; RBMX/miR24; RBMX/miR125a5p; SRSF11/miR143). Using the "Luciferase Reporter Gene Assay" technique coupled with site directed mutagenesis, we have shown that miR145 negatively regulated the expression of PRMT5 by interaction with its 3' untranslated translated region. Due to the control of the pre-messenger RNA splicing machinery by PRMT5, we propose that miR145 could be a general splicing regulator.