



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 mai 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Romain TEINTURIER**

Titre de la thèse : « *Etude des fonctions biologiques et oncosuppressives du gène MEN1 dans les cancers de la prostate et du sein, et son implication dans la régulation de l'expression des récepteurs nucléaires.* »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Les mutations du gène suppresseur de tumeur MEN1 sont connues depuis de nombreuses années, pour être à l'origine du syndrome des Néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (Syndrome des NEM1). Ce syndrome constitue une maladie héréditaire associée à une perte d'hétérozygotie du gène MEN1, affectant principalement les organes endocrines. Plus récemment, l'implication du gène MEN1 a émergé dans la tumorigénèse d'autres organes, et plus particulièrement dans les glandes mammaires et prostatiques, où son rôle reste encore très controversé.

Pour mieux déterminer le rôle joué par menin dans les cellules prostatiques (oncogène ou gène suppresseur), mon projet de thèse avait donc pour but de caractériser un nouveau modèle murin d'inactivation du gène Men1 spécifiquement dans les cellules luminales de la glande prostatique déficientes en Nkx3.1, le modèle Men1F/F Nkx3.1CreERT2+/- . Les examens anatomopathologiques réalisés sur ce nouveau modèle murin ont montré que la perte d'expression du gène Men1 conduisait à une accélération de la tumorigénèse dans la glande prostatique, par rapport aux souris contrôles. D'autre part les analyses moléculaires, ont montré que l'expression du récepteur aux androgènes (RA) était diminuée dans les cellules déficientes pour le gène Men1. Enfin, mes analyses ont également montré que la protéine menin, codée par le gène MEN1, joue le rôle de régulateur transcriptionnel du RA.

De la même manière, mes travaux ont mis en évidence que la protéine menin régule l'expression du récepteur aux estrogènes alpha (RE α), en liant la région promotrice proximale de ce dernier dans des lignées cellulaires du cancer du sein. De plus, nos analyses ont révélé que l'expression réduite de menin corrélée avec la survenue du sous type luminal B du cancer du sein humain, connue pour exprimer faiblement le RE α .

Ainsi mes travaux de thèse ont permis de conforter notre hypothèse sur le rôle oncosuppressif du gène MEN1 dans la glande prostatique. D'autre part, nous avons mis en évidence l'implication de la protéine menin dans la régulation de l'expression des récepteurs nucléaires RA et RE, et son rôle dans le cancer du sein et de la prostate.