DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **6 novembre 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PRODHOMME Mélanie**

Titre de la thèse : *« Modulation des voies de réparation des cassures double-brin de l'ADN par ZEB1, un facteur de transcription impliqué dans l'EMT, dans le cancer du sein »*

Résumé

Les cancers du sein constituent la première cause de mortalité par cancer chez la femme. En particulier un des sous-types de cancers du sein triples négatifs, les tumeurs *claudin-low* très agressives présentent l'expression de facteurs impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse. Ce mécanisme complexe de transdifférenciation cellulaire est contrôlé par des facteurs de transcription embryonnaires comme ZEB1.

Au sein de notre équipe, il a été montré que certaines tumeurs *claudin-low* ont évolué sur la base d'une faible instabilité génétique, probablement imputable à la réparation fautive de lésions de l'ADN apparues au cours du processus de progression tumorale.

Les résultats, obtenus au cours de ma thèse, montrent que les cellules *claudin-low* limitent l'utilisation d'une voie de réparation par jonction très mutagène, appelée TMEJ dépendante notamment du gène *POLQ* et de PARP1. En effet, les cellules *claudin-low*, exprimant très fortement ZEB1, présentent à l'inverse de très faible niveau d'expression de *POLQ* et une diminution de l'activité de PARylation, conduisant à une réduction de l'utilisation de la voie du TMEJ. Ainsi ce mécanisme original de régulation TMEJ met en évidence ZEB1 comme un acteur clé de la stabilité du génome lors de la progression du cancer, *via* sa répression de *POLQ*.

L'ensemble de ces travaux de thèse a permis en caractérisant le rôle de ZEB1 sur l'utilisation relative des voies de réparation de l'ADN d'exploiter cette modulation en terme thérapeutique pour le traitement ces tumeurs *claudin-low* actuellement résistantes aux chimiothérapies conventionnelles.