

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 Janvier 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Aurélie BELLANGER**

Titre de la thèse :

ZNF217, un rôle majeur dans le cancer du sein :

- Un nouvel instigateur du développement de métastases ostéolytiques

- Isoforme ZNF217- Δ E4 : implication en cancérogénèse mammaire et valeur pronostique.



RESUME DE LA THESE

ZNF217 est un oncogène codant pour un facteur de transcription de la famille Krüppel-like. Nos objectifs sont d'explorer le rôle de l'oncogène ZNF217 dans le développement de métastases du cancer du sein à tropisme osseux et la valeur pronostique ainsi que les fonctions d'une nouvelle isoforme de ZNF217. Nous avons identifié que de forts niveaux d'expression de l'ARNm de ZNF217 dans les tumeurs primitives du sein pourrait être un indicateur d'un développement ultérieur de métastases osseuses. Nous avons montré que ZNF217 est un nouvel activateur de la voie BMP et que l'inhibition de cette voie permet de reverser les propriétés métastatiques des cellules ZNF217 positives in vitro (migration, invasion et chimiotactisme vers des cellules osseuses). In vivo chez la souris, les cellules ZNF217-positives de cancer du sein développent très rapidement des métastases ostéolytiques. Dans notre deuxième axe de travail, nous avons prouvé l'existence de l'isoforme ZNF217- Δ E4 et montré qu'elle possède une valeur de mauvais pronostic dans le cancer du sein ER- α +. Les cellules surexprimant ZNF217- Δ E4 développent un phénotype encore plus agressif que les cellules possédant la forme WT (prolifération, résistance au paclitaxel), et de manière intéressante, ZNF217- Δ E4 semble jouer un rôle de régulateur de l'expression de ZNF217-WT. En conclusion, ZNF217 et/ou la voie BMP pourraient représenter des cibles thérapeutiques dans le traitement des cancers du sein ZNF217-positif.