

Etude de FOXA1 dans les cellules épithéliales mammaires humaines.



Simon BAYLE
INSERM VINCO U916, Institut Bergonié

Les cancers du sein sont divisés en sous types définis par leur histologie, leur prolifération et l'expression du récepteur aux œstrogènes ER. Notre étude porte sur le gène FOXA1 dans le sous-type luminal caractérisé par des cellules bien différenciées, peu prolifératives et exprimant fortement les protéines FOXA1 et ER. Des études suggèrent que FOXA1 est impliqué dans le développement de la glande mammaire, dans la différenciation et la prolifération des cellules mammaires.

Dans ce cadre, mon projet de thèse s'articulait autour de trois points ; développer un Knock-In au niveau du gène FOXA1, identifier le rôle de FOXA1 dans la différenciation mammaire et enfin rechercher le rôle des facteurs ER et FOXA1 dans la résistance à l'hormonothérapie. De nombreux tests d'intégration ciblée ont été réalisés à l'aide de différentes matrices de recombinaison et de nucléases spécifiques, les ZFNs. Aucune intégration ciblée n'a finalement été observée. Nous avons montré qu'en fonction du contexte cellulaire, FOXA1 jouait différents rôles dans la différenciation cellulaire et l'expression de la molécule d'adhérence E-Cadhérine. Ces résultats suggèrent que FOXA1 influence l'agressivité tumorale suivant le contexte cellulaire. Nous avons également identifié une amplification d'ER et de FOXA1 dans les cellules tumorales résistantes à l'hormonothérapie par une étude génomique. Les tests *in vitro* ont montré que la surexpression de FOXA1 augmenterait bien la résistance au fulvestrant mais la surexpression d'ER aurait l'effet inverse, suggérant l'implication d'autres facteurs. De futures recherches nous permettront d'identifier ces facteurs et de préciser les rôles de FOXA1 et d'ER dans la différenciation luminale, l'agressivité tumorale et dans la réponse cellulaire à l'hormonothérapie.