



## AVIS DE SOUTENANCE

M. DANG TAN NGUYEN présente ses travaux en soutenance le :

**Jeudi 23 juillet 2020 de 14h00 à 16h30**

**Salle 101-Salle D**

**IPC1**

**CRCM**

\*\*\*\*\*

27 boulevard Leï Roure

**13273 MARSEILLE Cedex 09**

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé- Oncologie**

La soutenance est publique.

Titre des travaux : ETUDE DU ROLE DE LA MENINE DANS LES CANCERS DE LA PROSTATE ET DU SEIN  
Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)  
Formation doctorale : Issu d'un diplôme étranger (espace non européen)  
Unité de recherche : Centre de Recherche en cancérologie de Marseille  
Directeur : Mme PALMA ROCCHI, DIRECTEUR DE RECHERCHE

### Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
M. OLIVIER CUVILLIER	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE TOULOUSE 1	Rapporteur du jury
Mme CARMEN GARRIDO	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE DIJON - BOURGOGNE	Rapporteur du jury
M. DANIEL BIRNBAUM	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
Mme PALMA ROCCHI	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Directeur

Le Doyen

Georges LEONETTI



## Summary (English)


Menin is the product of MEN1 (Multiple endocrine neoplasia type 1) and is a novel protein with unclear function. During the first part of my PhD, I was working with another PhD (Chaima Cherif) and we found that MEN1 is overexpressed in metastatic CRPC patients and correlates with disease recurrence. Silencing MEN1 inhibits CRPC cells proliferation *in vitro* and tumor growth *in vivo*, suggesting an oncogenic function for this transcription factor. MEN1 promotes drug resistance and its silencing restores chemotherapeutic sensitivity. MEN1 inhibitor developed in this study could be used in combinatorial therapy to restore CRPC treatment sensitivity (Cherif C. and Nguyen, T., submitted). While MEN1 functions as a tumor suppressor in a variety of cancer types, other studies explored its oncogenic role in prostate and breast tumorigenesis. Menin is a transcriptional regulator of AR and ER $\alpha$  and is a possible predictive factor for chemotherapy resistance in prostate and breast cancers. In the second part of my PhD, I focused on the function of Menin in Triple – negative breast cancer cell line proved that MEN1 switch from tumor suppressor to oncogene in prostate and Triple – negative breast cancers to drive treatment-resistance (publication in preparation). Here we show that Menin targeted Antisense Oligonucleotide inhibited efficiently Menin expression in vitro and in vivo experiments. Menin depletion by ASO significantly decreased cell viability, enhanced apoptosis and induced cell cycle arrest at the G0 phase. I also showed that ASO-Menin activates apoptosis via the intrinsic pathway and delayed tumor progression in TNBC xenografts models, with no significant toxic effects observed. Our study indicated that targeting MEN1 is a promising approach for prostate cancer and Triple – Negative breast cancer that can restore therapy sensitivity.

## Summary (France)

Menin est le produit du MEN1 (néoplasie endocrinienne multiple de type 1) et est une nouvelle protéine dont la fonction n'est pas claire. Au cours de la première partie de mon doctorat, je travaillais avec un autre doctorant (Chaima Cherif) et nous avons constaté que MEN1 est surexprimé chez les patients métastatiques CRPC et est corrélé avec la récurrence de la maladie. Faire taire MEN1 inhibe la prolifération des cellules CRPC *in vitro* et la croissance tumorale *in vivo*, suggérant une fonction oncogénique pour ce facteur de transcription. MEN1 favorise la résistance aux médicaments et son silence rétablit la sensibilité chimiothérapeutique. L'inhibiteur de MEN1 développé dans cette étude pourrait être utilisé en thérapie combinatoire pour restaurer la sensibilité au traitement par CRPC (Cherif C. et Nguyen, T., soumis). Alors que MEN1 fonctionne comme un suppresseur de tumeur dans une variété de types de cancer, d'autres études ont exploré son rôle oncogène dans la tumorigenèse de la prostate et du sein. Menin est un régulateur transcriptionnel de la RA et de l'ER $\alpha$  et est un facteur prédictif possible de la résistance à la chimiothérapie dans les cancers de la prostate et du sein. Dans la deuxième partie de ma thèse, je me suis concentrée sur la fonction de Menin dans la lignée cellulaire du cancer du sein triple négatif qui a prouvé que MEN1 passait du suppresseur de tumeur à l'oncogène dans la prostate et le cancer du sein triple négatif pour stimuler la résistance au traitement (publication en préparation). Ici, nous montrons qu'un Oligonucléotide antisens ciblant la Menin inhibe efficacement l'expression de Menin *in vitro* et *in vivo*. La déplétion en ménine par ASO a diminué de manière significative la viabilité cellulaire, amélioré l'apoptose et induit l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G0. J'ai également montré que l'ASO-Menin active l'apoptose via la voie intrinsèque et retarde la progression tumorale dans les modèles de xénogreffes TNBC, sans aucun effet toxique significatif observé. Notre étude a indiqué que le ciblage de MEN1 est une approche prometteuse pour le cancer de la prostate et le cancer du sein triple négatif qui peut restaurer la sensibilité du traitement.

Marseille 17/02/2020

PhD student

  
Dang Tan NGUYEN