



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame TANG Yaqi**

Titre de la thèse : « *Caractérisation des mécanismes d'action du facteur de transcription ZEB1 dans le mélanome* »

Résumé



L'hétérogénéité intra-tumorale des mélanomes repose sur des transitions phénotypiques réversibles entre un état prolifératif et un état invasif. Ce changement phénotypique est contrôlé par des mécanismes transcriptionnels et épigénétiques qui demeurent à mieux caractériser. L'activation aberrante du facteur de transcription de la transition épithéliale mésenchymateuse (EMT-TF) ZEB1 était connue pour jouer des rôles pléotropiques dans le développement des carcinomes. Dans le mélanome, d'origine non épithéliale, des travaux antérieurs de notre équipe ont démontré que la réactivation de ZEB1 favorise la transition d'un état prolifératif/différencié vers un état invasif/stem-like, ainsi que la résistance acquise aux thérapies ciblées. Afin de caractériser précisément la fonction de ZEB1, et obtenir une vision globale de ses gènes cibles directs, un CHIP-Seq combiné avec du RNA-seq a été réalisé, au cours des transitions phénotypiques dans des cellules de mélanome. De nombreux gènes contrôlant l'identité des cellules de mélanome ont été identifiés et validés comme étant directement régulés par ZEB1. La répression de gènes associés à la prolifération ou la différenciation et l'activation de gènes impliqués dans l'invasion et la « stemness » ont été confirmées par des approches de gain ou perte de fonction de ZEB1. L'hétérogénéité intra-tumorale de ces marqueurs a également été étudiée dans des échantillons humains par une approche de multi-immunofluorescence. La distribution spatiale de marqueurs du phénotype des cellules de mélanomes a été analysée en lien avec l'expression de ZEB1 et nous avons constaté que ZEB1 est non seulement exprimé dans les états invasifs mais aussi dans les états stem-like. En résumé, nos résultats ont permis de mieux décrypter les mécanismes d'action de ZEB1, gouvernant la plasticité de cellules de mélanome ainsi que l'hétérogénéité intra-tumorale.

Mots clés : mélanome, ZEB, CHIP-Seq, mécanistique, phenotype switching.