



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LOPEZ-RAMIREZ Noémie**

Titre de la thèse : « *Etude de la régulation de la tétraspanine 8 par les facteurs de transcription régulant la transition épithélio-mésenchymateuse dans la progression du mélanome cutané* »

Résumé

Le mélanome est la forme la plus mortelle de cancer de la peau en raison de sa grande capacité à métastaser. En effet, malgré l'émergence de nouvelles thérapies de types ciblées ou immunes, le mélanome reste difficile à traiter puisque des résistances au traitement apparaissent dans un grand nombre de cas de mélanomes métastatiques. Ainsi, des travaux de notre équipe focalisés sur l'étape d'invasion des cellules de mélanome, qui conduit à la dissémination métastatique, ont permis d'identifier la tétraspanine 8 (Tspan8) comme un acteur majeur de l'invasion du mélanome. En effet, l'expression de Tspan8 est suffisante pour conférer des propriétés invasives aux cellules de mélanome non invasives. Par conséquent, en considérant son rôle crucial dans l'acquisition des capacités d'invasion, un criblage à haut débit a été réalisé pour trouver des régulateurs transcriptionnels de Tspan8, et SNAI2, l'un des facteurs de transcription régulant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT-TF), a été identifié comme un potentiel régulateur négatif. Nous avons alors cherché à confirmer la régulation de l'expression de Tspan8 par SNAI2 dans un premier temps, puis à déterminer si d'autres EMT-TF, tels que ZEB2 ou ZEB1, pouvaient également réguler l'expression de Tspan8 au cours de la progression du mélanome cutané. Nous avons étudié la régulation transcriptionnelle de l'expression de Tspan8 *in vitro* dans des lignées cellulaires dérivées de mélanomes de patients et *in vivo* dans le modèle transgénique de mélanome du poisson Medaka (*Oryzia latipes*). Nos travaux ont montré que SNAI2 et ZEB2 régulent négativement l'expression de Tspan8 tandis que ZEB1 l'active. En effet, nous avons mis en évidence que ZEB1 régule positivement l'expression de Tspan8 par un recrutement direct et une potentielle transactivation du promoteur *TSPAN8 in vitro* dans les cellules de mélanome. Nos résultats suggèrent également une corrélation entre l'expression de ZEB1 et de Tspan8 dans des coupes de mélanome de patients. De plus, nous avons pu identifier que cette régulation transcriptionnelle et les interactions fonctionnelles entre ces gènes semblent conservées *in vivo* dans le modèle du poisson Medaka. En conclusion, ces données montrent que l'expression de Tspan8 est régulée par les EMT-TF et suggèrent même que Tspan8 pourrait être une cible de la transition phénotypique ayant lieu au cours de la progression du mélanome, offrant ainsi de potentielles nouvelles stratégies thérapeutiques pour prévenir l'invasion du mélanome.

Mots clés : Mélanome, tétraspanines, TSPAN8, EMT-TF, *Oryzia latipes*

