

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BOIVIN Félix**

Titre de la thèse : « *Caractérisation du rôle du régulateur épigénétique TRIM24 dans la plasticité de la cellule tumorale et la résistance aux thérapies dans le mélanome* »

### Résumé



Les mélanomes représentent la forme la plus agressive de cancers cutanés. Malgré les avancées thérapeutiques majeures récemment apportées par les thérapies ciblées et les immunothérapies, la prise en charge des stades avancés de mélanomes demeure un défi clinique du fait de l'acquisition de résistances. La compréhension des mécanismes, notamment non-génétiques, qui sous-tendent la résistance aux traitements représente donc un enjeu majeur. Dans ce contexte, nous avons investigué le rôle du régulateur épigénétique TRIM24 dans l'acquisition d'un phénotype résistant par les cellules de mélanome.

La protéine TRIM24 est un « lecteur » de marques épigénétiques : son domaine PDH-bromodomaine lui permet d'interagir avec la chromatine afin de réguler la transcription génique. Sa forte expression a été associée à un phénotype agressif et résistant aux thérapies dans les carcinomes, mais sa fonction n'avait auparavant jamais été étudiée dans le mélanome.

Nos analyses chez des patients atteints de mélanomes montrent qu'une forte expression de TRIM24 par les cellules tumorales est associée à la rechute précoce sous immunothérapie. Par des approches de perte de fonction, nous avons pu montrer que l'expression de TRIM24 soutient un phénotype dédifférencié et invasif. Une analyse intégrative combinant CUT&Tag, ATAC-seq et RNA-seq a permis de mieux comprendre la manière dont TRIM24 médie sa fonction sur la chromatine. TRIM24 se colocalise avec la modification d'histone H3K23ac et les facteurs de transcription AP-1 afin de participer à la régulation de la transcription. Cette étude met en avant une signature transcriptomique régulée par TRIM24 qui, dans différents jeux de données publiques, est spécifiquement enrichie dans les cellules de mélanome de phénotypes dédifférenciés et résistants aux thérapies. Enfin, l'inactivation de TRIM24 dans des tumeurs murines immunocompétentes montre un effet synergique avec les traitements par anti-PD1.

Dans l'ensemble, nos résultats identifient TRIM24 comme une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le développement de combinaisons avec les thérapies ciblées ou les immunothérapies.

Mots clés : Mélanome, TRIM24, épigénétique, plasticité phénotypique, résistance aux thérapies, multirésistance