

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame FAHME Pia**

Titre de la thèse : « *Caractérisation fonctionnelle de la région C-terminale de l'oncogène ZNF217 et de son variant d'épissage ZNF217-ΔE4 : Activité génomique, impact phénotypique, valeur pronostique et développement de métastases osseuses dans le cancer du sein* »



### Résumé

Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes, et 70% développeront des métastases localisées à l'os. L'oncogène et facteur de transcription ZNF217 possède un variant d'épissage ZNF217-ΔE4, dont l'existence et l'expression sont démontrées dans les tumeurs mammaires primitives. Le travail de cette thèse a pour objectif d'explorer la valeur de biomarqueur de ZNF217-ΔE4 ainsi que son rôle dans l'agressivité du cancer du sein et le développement de métastases osseuses. Nos approches *in vitro*, *in silico* et *in vivo* ont découvert que : (i) Des niveaux élevés de ZNF217-ΔE4 sont de mauvais pronostic dans les tumeurs mammaires primitives ; (ii) La région C-terminale de ZNF217 joue un rôle majeur dans la dynamique de liaison à l'ADN génomique; (iii) ZNF217-ΔE4 conserve une capacité de recrutement et une activité transcriptionnelle positive au promoteur d'*ERBB3*, (ii) ZNF217-ΔE4 induit un phénotype agressif indépendant de ZNF217-WT, caractérisé par la stimulation de la prolifération, la migration et l'invasion cellulaires, ainsi que les propriétés "stem-like" ; (iv) *in vivo*, ZNF217-ΔE4 induit la formation de micro-métastases osseuses et des niveaux d'expression élevés de ZNF217-ΔE4 dans des tumeurs primitives du cancer du sein sont liés à un risque accru de développer des métastases osseuses. Dans un axe complémentaire de ce travail, nous avons exploré le dialogue entre les isoformes de ZNF217 et EZH2, un co-régulateur épigénétique. Les résultats montrent que la présence de ZNF217-WT ou ZNF217-ΔE4 au promoteur d'*ERBB3* favorise le recrutement d'EZH2, et la combinaison EZH2/ZNF217 amplifie la transcription positive d'*ERBB3*. Des analyses rétrospectives *in silico* montrent qu'une signature génique combinant ZNF217-WT et EZH2 est indicatrice du développement de métastases osseuses, en particulier dans la sous-population ER+. Enfin, ce doctorat a donné lieu

à une revue exhaustive originale qui éclaire les interactions multiples existant entre ZNF217 et les mécanismes épigénétiques régissant la progression tumorale. En conclusion, ces travaux démontrent que le variant d'épissage ZNF217- $\Delta$ E4 représente une nouvelle cible thérapeutique candidate des cancers du sein susceptibles de développer des métastases, en particulier localisées à l'os.

**Mots clés** : ZNF217, isoformes, variant d'épissage, cancer du sein, métastases osseuses, EZH2, épigénétique