

## **Contribution des isoformes de la protéine p63 à l'agressivité des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL**

### **Contexte médical et scientifique :**

Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL (HNSCC, Head and Neck Squamous Cell Carcinomas) occupent le 4<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents en France avec 14 000 nouveaux cas chaque année. Le gène *TP63* est très fréquemment surexprimé dans ces cancers. *TP63* code le facteur de transcription p63 qui appartient à la famille du suppresseur de tumeur p53 et qui est un régulateur majeur de la prolifération et de la différenciation des épithéliums. Le lien entre surexpression de *TP63* et tumorigenèse ou agressivité tumorale est compliqué par l'existence de nombreuses isoformes de la protéine p63 (les isoformes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  étant majoritaires). Des résultats préliminaires obtenus au laboratoire grâce à l'analyse bio-informatique des données publiques TCGA (The Cancer Genome Atlas) nous ont permis de montrer que la forte abondance des isoformes  $\beta$  et  $\gamma$  est associée à un mauvais pronostic.

### **Objectif du stage et méthodologie :**

Le but du travail proposé sera d'étudier l'influence des isoformes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de p63 sur le phénotype cellulaire en contexte physiologique et pathologique. Pour cela l'étudiant recruté utilisera différents modèles cellulaires 3D (cultures de cellules sous forme de sphéroïdes) issus de la lignée HaCat (kératinocytes humains immortalisés, contexte physiologique) et du panel HNSCC de l'ATCC (lignées cancéreuses issues de patients, contexte pathologique). La culture 3D présente l'avantage de faire croître les cellules dans un environnement plus proche des conditions physiologiques et/ou tumorales que la culture 2D et se montre donc plus pertinente vis-à-vis du cancer. Chez ces cellules, il inhibera l'expression des différentes isoformes de p63, ou les surexprimera, et évaluera la différenciation cellulaire grâce à des marqueurs spécifiques, les capacités migratoires en cultivant des sphéroïdes en conditions d'adhérence, et les capacités invasives en cultivant les sphéroïdes au sein d'une matrice gélifiée type matrigel.

### **Pertinence des résultats obtenus par rapport au cancer :**

L'ensemble des résultats générés permettra de mieux comprendre l'implication des isoformes de p63 dans les processus tumoraux. A terme, ils contribueront à l'ouverture de nouvelles pistes diagnostiques voire thérapeutiques des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL.

### **Contact :**

Dr David Rebutier, +33 223 23 46 10, david.rebutier@univ-rennes1.fr