

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Concours UR1
Titre de la thèse : Les isoformes de la proteine tumorale TP63 : marqueurs pronostique et nouvelle voies thérapeutique dans les carcinomes épidermoïdes ?		3 mots-clés : Genodermatose, HNSCC, Regulations post-transcriptionnelles
Unité/équipe encadrante : UMR 6290 / Expression Génétique et Développement		
Directeur de thèse : Yann Audic	N° de tél : 02 2323 44 75 Mail : yann.audic@univ-rennes1.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le facteur de transcription p63 appartient à la famille du suppresseur de tumeur p53, famille composée des facteurs p53, p63 et p73. p63 est fortement exprimé dans les cellules souches basales de nombreux épithéliums où il est présent en plusieurs isoformes. Chacune de ces isoformes possède des capacités transactivatrices distinctes affectant les phénotypes cellulaires en terme de prolifération, différenciation, apoptose, et transition épithelio-mésenchymateuse. Il est donc probable que l'identification des isoformes exprimées dans les cellules de carcinomes épidermoïdes permettent de raffiner leur classification et, en particulier dans le cas des carcinomes très agressifs se développant chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse récessive dystrophique, permettent une discrimination plus précoce des lésions non-cancéreuses des lésions cancéreuses. Ce projet de thèse poursuit donc 2 objectifs connexes. Premièrement, l'évaluation et l'utilisation du ratio des isoformes de TP63 dans la classification des tumeurs, et deuxièmement le développement d'outils moléculaires ciblés permettant la manipulation du ratio des isoformes TP63.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> a. La protéine de liaison aux ARN PTBP1 contrôle le ratio $\Delta Np63\gamma/\Delta Np63\alpha$ via la répression de l'isoforme $\Delta Np63\gamma$ chez l'humain. b. Le ratio $\Delta Np63\gamma/\Delta Np63\alpha$ affecte des caractéristiques cellulaires en lien avec la cancérogenèse. c. La modulation du ratio $\Delta Np63\gamma/\Delta Np63\alpha$ par des stratégies d'oligonucléotides antisens pourrait être une direction pertinente pour la thérapie. d. Le ratio des isoformes C-terminale de p63 pourrait être pertinent pour raffiner la classification tumorale dans les cancers épidermoïdes.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> -Développement d'anticorps monoclonaux spécifiques de l'isoforme TP63γ. -Analyse du ratio p63γ/p63α dans les carcinomes épidermoïdes sporadiques et chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse . -Analyse des profils d'épissages de TP63 dans diverses lignées de HNSCC (RT-PCR, WB, séquençage long) -Conséquences phénotypique des variations du ratio des isoformes $\Delta Np63\gamma/\Delta Np63\alpha$ dans des lignées de HNSCC. -Inactivation fonctionnelle de PTBP1 dans des lignées cellulaires de carcinomes épidermoïdes (HNSCC) et épissage de TP63. -Identification des séquences cis-régulatrices de l'épissage de TP63 et identification des sites de fixation de PTBP1 sur l'ARN pré-messager TP63. -Modulation de l'épissage alternatif des isoformes $\Delta Np63\gamma/\Delta Np63\alpha$ par des oligonucléotides antisens.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> - Culture cellulaire, Biologie Moléculaire. - Dynamisme et autonomie</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1: Noiret M, Méreau A, Angrand G, Bervas M, Gautier-Courteille C, Legagneux V, Deschamps S, Lerivray H, Viet J, Hardy S, Paillard L, Audic Y. Robust identification of Ptbp1-dependent splicing events by a junction-centric approach in Xenopus laevis. Dev Biol. 2017 Jun 15;426(2):449-459 2: Méreau A, Anquetil V, Lerivray H, Viet J, Schirmer C, Audic Y, Legagneux V, Hardy S, Paillard L. A posttranscriptional mechanism that controls</p>		

Ptbp1 abundance in the Xenopus epidermis. Mol Cell Biol. 2015 Feb;35(4):758-68.

3: Noiret M, Mottier S, Angrand G, Gautier-Courteille C, Lerivray H, Viet J, Paillard L, Mereau A, Hardy S, Audic Y. Ptbp1 and Exosc9 knockdowns trigger skin stability defects through different pathways. Dev Biol. 2016 Jan 15;409(2):489-501.

Collaborations nationales et internationales :

Ce travail bénéficiera des collaborations initiées avec les laboratoires des professeurs Bodemer (Service de dermatologie, Hôpital Necker Enfants Malades) et Gerry Melino (Université de Rome Tor Vergata, MRC Toxicology unit).