

Laboratoire d'accueil	Institut de Chimie des Substances Naturelles (Gif-sur-Yvette) Équipe Biologie et Chimie Structurales
Responsables de stage	Ewen Lescop ewen.lescop@cnrs.fr 01 69 82 37 64 (site web)
Titre du stage	Caractérisation structurale et dynamique des interactions entre les protéines TCTP, HSP27 et MDM2, cibles dans le cancer par approches RMN et techniques complémentaires.

La protéine *Translationally Controlled Tumor Protein* (TCTP) est une petite protéine de 20 kDa (Fig 1A) qui intervient dans plusieurs fonctions biologiques liées au cycle cellulaire, notamment l'apoptose et la division cellulaire¹⁻⁶. Indispensable durant le développement, son niveau cellulaire est réduit chez l'adulte, mais on la retrouve à de hauts niveaux dans de nombreux types de cellules tumorales, contribuant ainsi à la malignité du cancer par son action anti-apoptotique et sa capacité à réduire le niveau cellulaire de la protéine p53, aussi appelée « gardien du génome ». Ce dernier mécanisme implique l'interaction entre TCTP et la protéine MDM2, une E3 ligase, qui active l'ubiquitination, et donc la dégradation, de p53. Les propriétés anti-apoptotiques de TCTP s'expliquent entre autres par son interaction avec les protéines Bcl-xL et Mcl-1 (voir Fig 1B). TCTP est aussi retrouvée à de hauts niveaux dans les cellules du cancer de la prostate résistantes à la castration (i.e. hormonothérapie), en particulier grâce à sa stabilisation⁷ par une protéine chaperonne HSP27, ce qui induit ainsi de faibles niveaux de p53 (Fig 1B). De nombreuses études ont montré qu'en ciblant TCTP on peut fragiliser les cellules tumorales et leur faire perdre leur agressivité, et des stratégies thérapeutiques ciblant TCTP sont actuellement en phase clinique^{5,6}. Cependant ces efforts sont aujourd'hui insuffisants et limités par une mauvaise compréhension des mécanismes fondamentaux de cette protéine. **L'objectif du stage sera de caractériser des complexes protéines/protéines impliquant TCTP d'un point de vue structural, avec un intérêt particulier pour les changements structuraux ayant lieu durant la formation des complexes, afin de proposer de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces, en particulier dans les situations de résistances aux traitements classiques dans le cancer de la prostate.**

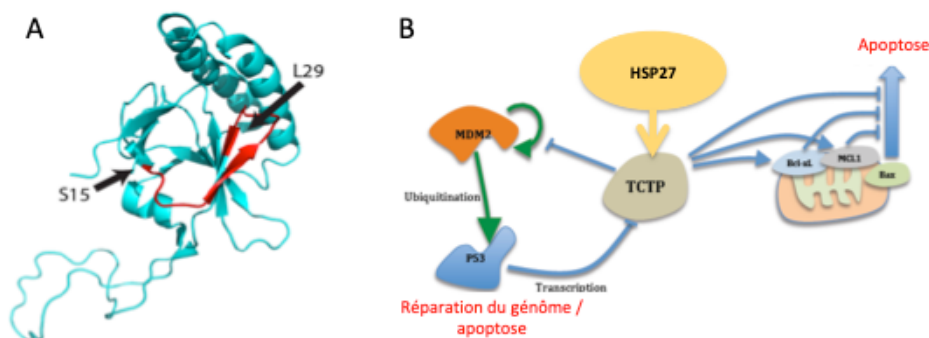


Figure 1 : (A) Structure de TCTP. (B) TCTP interagit avec les protéines Bcl-xL, Mcl-1, HSP27 et MDM2 avec pour effet une survie élevée de la cellule tumorale et une moindre efficacité de réparation du génome.

Au laboratoire, nous avons récemment montré que TCTP subit un changement de structure majeur et une déstabilisation notable de son cœur structuré dans les complexes avec Bcl-xL et Mcl-1. Ceci suggère que TCTP peut exister dans la cellule sous des formes alternatives à celle présentée dans la figure 1A et probablement plus instables, mais qui pourraient être stabilisées par HSP27 durant le développement de la résistance à la castration dans le cancer de la prostate. Alors qu'elles sont des cibles d'intérêt majeur dans les phénomènes de résistance, et plus généralement dans le cancer, les interactions moléculaires de TCTP avec HSP27 et MDM2 sont aujourd'hui très mal caractérisées d'un point de vue structural. En se basant sur une grande quantité d'outils déjà présents au laboratoire, le stagiaire déterminera le mode d'interaction de TCTP dans l'un de ces complexes en combinant plusieurs techniques structurales (essentiellement RMN mais aussi CD, DLS) et thermodynamiques/biophysiques (SEC, SEC-MALLS, MST). Nous évaluerons également l'effet d'un peptide sur TCTP et ses interactions, ainsi que de petites molécules inhibitrices. Le stagiaire produira lui-même les échantillons, enrichis ou non isotopiquement pour la RMN suivant un protocole bien établi, et utilisera les différentes techniques précitées pour affiner la stoechiométrie, l'affinité, et les interfaces des différents complexes, ainsi que les changements structuraux. Il sera formé à la biochimie structurale, à la RMN, et aux interactions protéines/protéines dans un laboratoire expert et reconnu, possédant un parc instrumental d'exception en biochimie et en RMN (dix spectromètres jusqu'à 950 MHz).

Références :

- (1) Amson, R.; Pece, S.; Marine, J. C.; Di Fiore, P. P.; Telerman, A. Trends Cell Biol 2013, 23, 37.
- (2) Acunzo, J.; Baylot, V.; So, A.; Rocchi, P. Cancer Treat Rev 2014, 40, 760.
- (3) Telerman, A.; Amson, R. Nat Rev Cancer 2009, 9, 206.
- (4) Amson, R.; Pece, S.; Lespagnol, A.; Vyas, R.; Mazzarol, G.; Tosoni, D.; Colaluca, I.; Viale, G.; Rodrigues-Ferreira, S.; Wynendaele, J.; Chaloin, O.; Hoebeke, J.; Marine, J. C.; Di Fiore, P. P.; Telerman, A. Nat Med 2012, 18, 91
- (5) Amson, R.; Karp, J. E.; Telerman, A. Curr Opin Oncol 2013, 25, 59.
- (6) Amson, R.; Auclair, C.; Andre, F.; Karp, J.; Telerman, A. Results Probl Cell Differ 2017, 64, 283.
- (7) Baylot V; Karaki S; Rocchi P. Results Probl Cell Differ. 2017;64:255-261

Publications de l'équipe sur le sujet:

- (8) Malard, F.; Assrir, N.; Alami, M.; Messaoudi, S.; Lescop, E.; Ha-Duong, T. J Mol Biol 2018, 430, 1621.
- (9) Assrir, N.; Malard, F.; Lescop, E. Results Probl Cell Differ 2017, 64, 9.