

## Interfaces pour le vivant

Title of the research project: **Régulation et perturbation chimique du transport et de la fonction de protéines clés de l'inflammation et de la transition épithélio-mésenchymateuse**

Thesis supervisor: **PEREZ Franck**

Email address of the thesis supervisor: [franck.perez@curie.fr](mailto:franck.perez@curie.fr)

Doctoral School: ED515

### Subject description:

De nombreuses protéines exportées par les cellules sont déterminantes pour l'étiologie de pathologies humaines. Les protéines entrent dans la voie de sécrétion au niveau du reticulum endoplasmique. Elles sont ensuite transportées vers l'appareil de Golgi puis vers la membrane plasmique. Le laboratoire de F. Perez a développé le système RUSH permettant la synchronisation du transport de n'importe quelle protéine d'intérêt. Cet outil permet d'explorer et d'exploiter la diversité des voies de sécrétion. Allié au criblage cellulaire et à la puissance des approches chimiques, ceci ouvre la voie à des applications thérapeutiques par l'identification de molécules inhibant spécifiquement le transport de protéines impliquées dans des pathologies. Parmi ces pathologies, le projet proposé vise à réguler et perturber chimiquement le transport et la fonction de protéines clés de l'inflammation et de la transition épithélio-mésenchymateuse, à savoir TNF et CD44. Ce projet se situe à l'interface de la biologie et de la chimie-biologie, réunissant les expertises des laboratoires de F. Perez et de R. Rodriguez.

Une première partie de ce projet se place en aval de cribles réalisés par le laboratoire de F. Perez et vise à la caractérisation et à l'optimisation des molécules identifiées comme inhibiteurs de la sécrétion de TNF. Les effets de ces molécules seront validés sur le transport de TNF par des méthodes de biologie cellulaire en modèle hétérologue et physiologique. Leur spécificité sera testée sur la sécrétion d'autres protéines, telles que l'IL-6 et FasL. Les cibles cellulaires de ces molécules seront recherchées grâce à l'utilisation de la Click-chemistry. Les effets des différents groupes actifs composant les molécules seront évalués grâce à la génération de banques de variants structurels. Nous rechercherons ainsi des molécules présentant une meilleure IC50 et/ou une toxicité réduite. Dans un deuxième axe de ce projet, les méthodes d'étude du trafic intracellulaire seront utilisées pour étudier une étape-clé de la transformation cellulaire étudiée par le laboratoire de R. Rodriguez. Il vise à caractériser le transport de la glyco-protéine CD44 et à comprendre sa fonction dans la transition épithélio-mésenchymateuse, notamment en mettant à profit les molécules ciblant les cellules souches cancéreuses.