

Décrypter le mode d'action structural d'une nouvelle cible anticancéreuse, la protéine Crip1a.

Contexte

Le récepteur aux canabinoïdes de type 1 (CB1R) est reconnu comme une cible thérapeutique intéressante pour de nombreux cancers, pour ses capacités à moduler l'apoptose, la prolifération, la migration, l'adhésion, et l'invasion. Des niveaux d'expression hors norme de CB1R sont retrouvés dans de multiples pathologies néoplastiques, telles que les gliomes (Choucair *et al*, 2022), le cancer de la prostate (Sarfraz *et al*, 2008), du colon (Proto *et al*, 2012), du sein (Caffarel *et al*, 2010), du foie (Mukhopadhyay *et al*, 2015) ou de l'ovaire (Messalli *et al*, 2014). CB1R fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (ou RCPG), protéines comportant sept hélices membranaires qui activent les protéines G, les protéines inhibitrices Gi dans le cas de CB1R, conduisant à l'inhibition de l'adenyl cyclase. La **protéine Crip1a** a été **identifiée comme une protéine clé de la modulation** de CB1R (Niehaus *et al*, 2007), en supprimant son activité constitutive et modulant son spectre d'interaction avec les différents sous types de protéine Gi GiO, Gi1, Gi2, Gi3, Gi4 et Gz. Bien qu'il ait été établi que Crip1a n'interagisse pas directement avec les protéines arrestines, Crip1a entre en compétition avec elles pour la liaison du CB1R, empêchant l'endocytose de ce dernier et permettant une signalisation prolongée via les protéines Gi. De façon très intéressante, Crip1 est reconnue comme une protéine suppresseuse de tumeurs malignes. Elle est sous exprimée dans de nombreuses pathologies cancéreuse, et sa sous-expression est un marqueur sanguin précoce de tumeurs sanguine dans le cas du cancer de colon (Zhan *et al*, 2022), mais également de récurrence après ablation dans le cancer de la prostate (Corradi *et al*, 2021). Inversement, sa transfection dans des cellules cancéreuses de colon décroît l'invasion et la migration des cellules malignes.

Objectif

Crip1 représente donc une cible anticancéreuse **originale, mais qui reste sous étudiée**. Les bases de la modulation de l'activité de CB1R par Crip1 restent en effet **incompréhensibles au niveau moléculaire et atomique**. C'est pourquoi notre projet développe **une approche structurale innovante** pour décrypter le mode d'action de Crip1 vis-à-vis de CBR1. Dans ce but, nous combinerons **la puissance de l'approche par Résonance Magnétique nucléaire** pour obtenir une image locale du complexe CB1R-Cter/Crip1, à la puissance des contraintes de distance obtenue par fluorescence pour replacer le complexe dans l'architecture du récepteur entier. L'identification des surfaces d'interaction au niveau atomique permettra la conception de mimes peptidique permettant de reproduire l'action inhibitrice de Crip1. Ces peptides seront testés dans les tests développés *in vitro* pour le projet et à terme dans des tests *in vivo*.

Environnement

Ce stage de 6 mois, qui peut commencer **dès décembre 2024**, dans le cadre d'un projet financé par la Ligue contre le Cancer, est proposé au niveau Master, sous la responsabilité d'Hélène Déméné, DR CNRS, dans l'équipe Biophysique Intégrative des Membranes (Dir. E. Margeat-P.E. Milhiet) au Centre de Biologie Structurale à Montpellier. Il bénéficiera de l'expertise de l'équipe dans en biologie structurale (Sounier. *et al Nature* 2015 ; Bous *et al. Sci Adv* 2021 ; Cong *et al. Mol Cell* 2021, Yang *et al. Structure* 2020; Poignavent *et al. J Mol Biol* 2022; Gaibelet *et al*, soumis), Le Centre de Biochimie Structural offre un environnement de travail international stimulant. Il héberge des spectromètres à très haut champ 800 et 700 MHz équipés de sondes cryogéniques. Il représente une infrastructure unique allant de la RMN à la cristallographie en passant par la microscopie électronique et les spectroscopies fluorescence les plus avancées en France.

Compétences

Nous recherchons un étudiant inscrit en Master et intéressé par la biochimie préparative et la biophysique structurale pour un stage de 6 mois, pouvant commencer en décembre 2024.

Contactez Hélène Déméné, helene.demene@cbs.cnrs.fr (CV et lettre de motivation).