

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **25 avril 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame COSTE Isabelle**

Titre des travaux : « *A l'interface entre l'Inflammation et le Cancer* »

Résumé



Le développement de l'embryon est orchestré par un ensemble de mécanismes tissulaires, cellulaires, Mon projet de recherche se focalise sur la signalisation à l'interface de l'immunité innée et du cancer et les différents axes s'articulent autour des protéines ERK et MyD88 et leur rôle dans le processus de transformation.

ERK est une protéine de la voie des MAP kinases, qui est une voie centrale de signalisation permettant aux cellules de répondre à divers signaux extracellulaires et qui est fortement dérégulée dans le cancer. MyD88 est une protéine adaptatrice de la voie des TLRs (Toll-Like Receptors) et de l'IL1R (Interleukine 1 receptor) qui permet le recrutement des kinases en aval, et ainsi l'activation de NFkB.

Nous avons montré que ERK, la kinase distale de la voie Ras, interagit via son domaine CD (Common Docking) avec MyD88 et que cette interaction est nécessaire pour la transformation Ras-dépendante *in vitro* et *in vivo*. Plus précisément, MyD88 se lie à la kinase ERK via un motif conservé (RRRLSLFL), empêchant son inactivation par sa phosphatase spécifique, MKP3, et conduisant ainsi à l'amplification de la voie canonique Ras. En collaboration avec la plateforme de « discovery » du CRCL, nous avons identifié des molécules chimiques capables de bloquer l'interaction de ERK avec MyD88 et avec certains de ses partenaires. Un premier axe de mon projet consiste à utiliser ces molécules comme un outil de recherche pour identifier des complexes protéiques de ERK et définir les conséquences moléculaires de leur perturbation. Parallèlement, ces molécules font l'objet d'une optimisation en vue de développer un candidat médicament.

Le second axe se concentre sur le rôle de MyD88 dans le cancer et plus particulièrement dans le lymphome B. La sumoylation est une modification post-traductionnelle qui a des conséquences sur la stabilité des protéines et sur leurs interactions. Nos résultats montrent que MyD88 est sumoylée et que cette sumoylation est augmentée dans les lymphomes B diffus à grande cellules. D'ailleurs la forme mutée de MyD88 en L265P, décrite comme une mutation oncogénique dans les lymphomes est plus sumoylée que la forme sauvage. Déterminer les conséquences de la sumoylation de MyD88 permettra de déterminer le rôle de cette modification dans le processus de transformation.

A ce jour, la base structurelle des propriétés oncogéniques de la mutation L265P dans le lymphome reste inconnue. Ceci est en partie dû au fait que structure tridimensionnelle de la protéine MyD88 entière n'est pas disponible. Or, une véritable compréhension au niveau moléculaire de la fonction de MyD88 L265P passe par la résolution de la structure de la protéine MyD88 et de sa forme mutante L265P. Nous avons donc fait appel à l'intelligence artificielle (Alphafold) afin de prédire la structure des dimères de MyD88. Ces prédictions de structures indiquent que la mutation oncogénique de MyD88 L265P entraîne l'apparition de nouveaux points d'interaction entre les molécules de MyD88. Nous travaillons actuellement à la validation de ces prédictions qui pourrait, à terme, mener à l'identification de domaines à cibler pour compromettre l'effet oncogénique de MyD88 L265P et ainsi proposer une approche thérapeutique ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses portant la mutation.

Finalement, une analyse comparative de l'expression de MyD88 dans des échantillons de patients (paires péri-tumeur/tumeur) a permis d'identifier une forme allongée de MyD88 (+13 aa) générée par une initiation de la traduction sur un codon AUG en amont. Actuellement, nous travaillons sur la compréhension de la fonction de cette forme de MyD88. Ceci étant d'autant plus important que cette forme allongée est spécifiquement présente dans les tumeurs, mais absente dans le tissu péri-tumoral suggérant un rôle de cette forme longue dans le processus de transformation.

Rapporteur 1 : Roser BUSCA est chargée de recherche CNRS, HDR, experte de ERK. Elle a récemment publié un article sur la sélection du codon d'initiation pour la régulation de l'expression de ERK, qui lui permettra d'évaluer les résultats obtenus pour la nouvelle forme de MyD88.

ORCID : 0000-0002-8466-5610

Rapporteur 2 : Pierre HAINAUT a occupé à partir de 1999, le poste de responsable de la Carcinogénèse Moléculaire au Centre Internationale de Recherche sur le Cancer. Il est professeur en Biologie du Cancer et est titulaire de la Chaire d'Excellence en Recherche Translationnelle à l'Université Grenoble-Alpes et dirige depuis 2015 l'Institut pour l'Avancée des Biosciences. Son expertise dans le cancer permettra une évaluation d'ensemble de mon projet de recherche.

ORCID : 0000-0002-1303-1610

Rapporteur 3 : Olivier MICHEAU est directeur de Recherche INSERM avec une expertise dans la mort cellulaire et l'immunité innée qui sont deux domaines importants dans mon projet de recherche.

ORCID : 0000-0001-8499-7984

L'association des expertises de ces trois rapporteurs permettront une évaluation dans sa globalité de mon projet de recherche.