

Titre Thèse	Interactions entre les complexes de récepteurs de TrkA et molécules de signalisation - Implication dans la métastase des cellules cancéreuses de sein triple-négatives	
(Co)-Directeur	Robert-Alain TOILLON	E-mail : robert-alain.toillon@univ-lille.fr
(Co)-Directeur	Fabrizio CLERI	E-mail : fabrizio.cleri@univ-lille.fr
(Co)-Encadrant		E-mail :
Laboratoire	CANTHER / IEMN	Web : http://msap.univ-lille1.fr
Equipe	NAMASTE Bio	Web : physicsoflife.fr
Financement prévu	Contrat Doctoral Etablissement	ULille <input checked="" type="checkbox"/> UPHF <input type="checkbox"/> Centrale Lille <input type="checkbox"/> Yncrea <input type="checkbox"/>
	Région – Autre <input type="checkbox"/>	Contrat de recherche <input type="checkbox"/> Préciser :
Financement acquis ? <input type="checkbox"/>	Contrats de Recherche <input type="checkbox"/> Préciser	Autre <input type="checkbox"/> Préciser

Résumé du sujet :

Les progrès dans le diagnostic et les traitements ont permis d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patientes atteintes d'un **cancer du sein**. Pour autant, malgré la diminution du taux de mortalité (environ 1,5 % par an entre 2005 et 2012), le nombre de décès se stabilise et la survie à 5 ans pour un diagnostic est de seulement 23,3 % pour un stade métastatique. Il est aujourd'hui connu que le microenvironnement tumoral, notamment *via* la sécrétion de molécules diffusibles, contribue également au développement tumoral et au processus métastatique. Dans ce contexte, le laboratoire CANTHER a montré l'implication du **Nerve Growth Factor** (NGF), un facteur de croissance, dans l'agressivité des cellules cancéreuses mammaires *in vitro* et *in vivo*. La fixation du NGF sur son récepteur dit de haute affinité, TrkA, un récepteur à activité tyrosine kinase, induit sa dimérisation, son changement de conformation et sa trans-autophosphorylation. La phosphorylation des résidus tyrosines du domaine kinase et des autres résidus tyrosines conduit à l'activation des voies de signalisation sous-jacentes telles que Pi3K/Akt, MAPK, Src, PLCγ1. Ces signalisations favorisent alors des mécanismes cellulaires qui contribuent au développement tumoral. Pour lutter contre les effets pro-tumoraux de TrkA, des inhibiteurs de la phosphorylation ont été généré, comme le Lestaurtinib ou plus récemment le Larotrectinib. Néanmoins, malgré une surexpression du récepteur TrkA dans les cancers du sein, le Larotrectinib n'est pas efficace. Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cette résistance primaire aux inhibiteurs de la phosphorylation des récepteurs Trks.

Pour ce projet de thèse, le/la candidat/e devra ainsi développer une recherche sur l'interaction de TrkA et de ses nouvelles molécules de signalisation. En particulier, il devra rechercher les déterminants moléculaires de l'interaction entre TrkA et des partenaires identifiés. Pour cela il disposera de l'appui et des compétences des deux laboratoires CANTHER et IEMN, axés respectivement sur la biologie cellulaire expérimentale et la biophysique computationnelle. La partie théorique du travail permettra de déterminer les bases moléculaires des interactions entre des domaines ou résidus d'acides aminés. L'analyse théorique démarre par l'étude conformationnel des fragments de protéines impliqués, éventuellement supporté par des outils bioinformatiques pour déterminer le repliement 3D des fragments ; suivi par des simulations de *docking* (amarrage) rigide ou flexible, afin d'identifier les sites et les configuration d'interaction les plus probables en termes de leur énergie libre ; enfin, des modélisations de mécanique moléculaire avec champs de forces chercheront à prédire les complexes les plus pertinents, partant des inputs du *docking*, suivant la dynamique atomistique détaillée en conditions réalistes (température et pression ambiante, solvant explicite avec pH et salinité ajustable), avec l'objectif de donner une validation fonctionnelle de ces interactions. Cette validation pourra ensuite être comparée aux résultats expérimentaux des approches de biologie moléculaire et cellulaire. Les effets sur la métastase seront ensuite recherchés en utilisant les modèles animaux développés par le laboratoire CANTHER. L'opportunité d'un développement translationnel de ces résultats et d'inhibiteurs à visée clinique sera également recherchée.

NOTE : Les informations concernant les molécules identifiées sont confidentielles, elles seront transmises aux candidats en vue de la présentation du projet de thèse à l'école doctorale.