

**FORMULAIRE STAGE Recherche-M2 BBSG
(période de stage : du 5 janvier 2017 au 3 juillet 2017)**

Titre du stage : Etudes biochimiques et structurales en vue de l'analyse de la sélectivité d'inhibiteurs de Bromodomains

Laboratoire (intitulé, adresse, site web) :

Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
27 Boulevard Leï Roure, CS 30059, MARSEILLE
<http://crcm.marseille.inserm.fr/> - <http://iscb.cnrs-mrs.fr/>

Equipe : Biologie Structurale et Chimie-Biologie Intégrée (yves Collette / Xavier Morelli)

Maitre de stage : Stéphane Betzi

E-mail : stephane.betzi@inserm.fr

Téléphone : +33 4 86 97 73 33

Descriptif du stage :

Les bromodomains sont des modules d'interaction protéine-protéine qui reconnaissent une modification covalente au niveau de la chromatine (présence de lysines ϵ -N-acétylées) permettant de réguler la transcription de gènes cibles. De par leur activité principale, ces protéines sont donc impliquées dans la signalisation épigénétique et jouent un rôle crucial dans la progression du cycle cellulaire et l'apoptose.

Notre équipe s'intéresse plus particulièrement à la famille « II » des protéines à BDs, aussi appelée « Bromodomains and Extra Terminal » (BET). La récente découverte d'inhibiteurs pan-BET (tel que JQ1 ou OTX015) présentant une activité anti-tumorale importante dans divers modèles cancéreux murins, incluant les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL-T), a permis de valider ces cibles thérapeutiques. L'inhibition pan-BET reste problématique puisqu'elle impacte de nombreuses voies de transcription et engendre l'apparition de cellules résistantes aux molécules testées. L'un des enjeux nouveaux en épigénétique est donc de développer des inhibiteurs sélectifs d'un sous ensemble de bromodomains voire d'un domaine particulier afin de mieux comprendre leur rôle in situ et également de proposer de nouvelles voies thérapeutiques.

L'objectif de ce stage est de participer à la découverte puis à l'optimisation de molécules inhibitrices de ces bromodomains en participant au processus de chimie médicinale au sein d'une équipe pluridisciplinaire comprenant des biochimistes, chimistes organiciens et biologistes moléculaires et cellulaires.

Le candidat pourra se familiariser avec différentes méthodologies mises en place en routine au laboratoire:

- * Biologie moléculaire / Expression / Purification de protéines recombinantes
- * Validation des interactions Bromodomains/peptides par la méthode HTRF
- * Identification et validation d'inhibiteurs de bromodomains (HTF, DSF, ITC, interférométrie, cristallisation et diffraction aux rayons X)
- * Modélisation moléculaire en vue de l'optimisation des composés