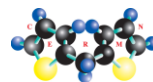




Stage de M2 en chimie médicinale

8 janvier – 5 juillet 2024



Laboratoire d'accueil : CERMN (Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie)
1 Bd Becquerel, 14032 Caen cedex
Directeur : Christophe Rochais

Responsable de stage : Dr Charline Kieffer
Téléphone : 02 31 56 68 04

e-mail : charline.kieffer@unicaen.fr

Synthèse et caractérisation de composés ciblant spécifiquement XIAP-BIR2 à potentiel anti-inflammatoire

Sujet : La protéine inhibitrice de l'apoptose liée au chromosome X (XIAP) participe à la survie cellulaire et coordonne de nombreux événements dans la signalisation inflammatoire. La découverte d'inhibiteurs sélectifs de XIAP, *via* une interaction avec son domaine BIR2, pourrait mener à la découverte de nouveaux agents anti-inflammatoires, pour traiter des maladies médiées par la voie inflammatoire NOD2 (ex. maladie de Crohn). La sélectivité pour XIAP est possible en raison de l'unicité de son domaine XIAP-BIR2, qui se lie au domaine kinase de RIPK2. La perturbation de cette interaction empêche l'ubiquitination de RIPK2, l'assemblage du complexe de signalisation NOD2, et *in fine* la production de cytokines pro-inflammatoires.

L'objectif de ce stage est de concevoir, synthétiser et évaluer de petites molécules, en série aromatique, affines et sélectives pour XIAP-BIR2. Les travaux antérieurs de notre équipe nous ont permis de mettre en évidence, grâce à une approche de « *drug desing de novo* » assistée par ordinateur, une première molécule relativement affine et sélective pour XIAP-BIR2. Sa capacité à perturber l'interaction XIAP-BIR2/RIPK2 a pu être confirmée sur des modèles cellulaires. Il s'agit à présent de concevoir des molécules de seconde génération, par « *fragment growing* ». Les pharmacomodulations du hit mis en évidence sont guidées par les travaux du groupe de chémoinformatique : elles visent à augmenter l'affinité pour le domaine protéique visé et son activité anti-inflammatoire *in cellulo*.

Mots clés : synthèse organique en série aromatique, chimie médicinale à visée anti-inflammatoire, interactions protéine-protéine.

References

Goncharov T *et al.* Mol Cell (2018) 69: 551–565.e7.
Lethier M. *et al.* BioRxiv (2022): 2022.2010.2014.512215.
Jost P.J. and Vucic D. Cold Spring Harb Perspect Biol. (2020), 12: a036426
Vucic D. Oncotarget. 2018 Jun 8;9(44):27319-27320.

Profil du candidat :

Un(e) candidat(e) motivé(e), rigoureux(euse), dynamique, avec une capacité pour le travail en équipe est attendu(e). Il(elle) devra posséder des connaissances solides en chimie organique, ainsi qu'une bonne culture de l'interface chimie/biologie. Des aptitudes pour la communication écrite et orale en français et en anglais sont recherchées.

Candidature :

La candidature devra être envoyée à Charline Kieffer (charline.kieffer@unicaen.fr) et devra comporter un CV détaillé et une lettre de motivation.