

Proposition de stage de Master 2 (Laboratoire CiTCoM, CNRS UMR 8038, faculté of pharmacie, Paris)

Titre du projet : Synthèse de nouvelles aziridines modulatrices de la voie de GPER

Sujet

Les aziridines (ou azacyclopropanes) sont des molécules qui occupent une place centrale en chimie organique et médicinale. De par leur réactivité, elles peuvent être utilisées en synthèse organique comme *building blocks*. En chimie médicinale, on les retrouve, entre autre, dans la structure d'antibactériens, d'antifongiques, d'antiparasitaires et d'anticancéreux.

Les cancers du sein dits triple négatif (CSTN) sont connus pour être particulièrement agressifs. En outre, ils concernent des femmes jeunes, récidivent et métastasent fréquemment. Le profil moléculaire des CSTN impose qu'ils soient traités par des chimiothérapies conventionnelles, lesquelles sont accompagnées d'un certain nombre d'effets secondaires parmi lesquels des douleurs dites chimio-induites puisque provoquées par les chimiothérapies.

Récemment, nous avons ciblé la protéine GPER (for *G protein-coupled estrogen receptor*) par des molécules hétérocycliques capables de contenir et la croissance tumorale et les douleurs dues aux chimiothérapies. Nous avons également observé qu'un motif aziridine au sein de ces molécules pourrait participer à leur action à l'égard de la protéine GPER.

Après avoir développé une nouvelle voie de synthèse des aziridines, nous souhaitons l'appliquer dans l'élaboration de nouveaux modulateurs de la voie de GPER

Mission

L'étudiant de Master recruté sera en charge de la synthèse de nouveaux modulateurs de GPER par des voies de synthèse bien maîtrisées dans le laboratoire. Ce stage de six mois lui permettra non seulement de se familiariser avec la synthèse organique dans un contexte médicinal, mais aussi avec les méthodes de purification par chromatographie et d'analyses spectroscopiques par RMN (1D et 2D), infrarouge (FT-IR) ou spectroscopie UV. Il pourra être amené à mener des analyses structurales par diffraction des rayons X et à se familiariser avec certaines approches de modélisation moléculaire. Ce sujet situé à l'interface nécessitera de la part du candidat une volonté de s'ouvrir à des approches pluridisciplinaires de la recherche.

Conditions de stage

Le candidat, qui réalisera un stage de six mois dès le mois de janvier (ou février), bénéficiera d'un financement de la Ligue contre le Cancer.

Pièces à fournir

Curriculum vitae, lettre de motivation, relevé de notes de L3 et M1 à : Prof. Yves Jacquot (yves.jacquot@u-paris.fr).

References

1. Lappano et al. The peptide ER α 17p is a GPER inverse agonist that exerts antiproliferative effects in breast cancer cells. *Cells* **2019**, *8*, pii: E590.
2. Grande et al. Computational approaches for the discovery of GPER targeting compounds. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 517.
3. Mallet et al. The antitumor peptide ER α 17p exerts anti-hyperalgesic and anti-inflammatory actions through GPER in mice. *Front. Endocrinol.* **2021**, *12*, 578250.
4. Jouffre et al. Identification of a human estrogen receptor α tetrapeptidic fragment with dual antiproliferative and anti-nociceptive action. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 1326.