

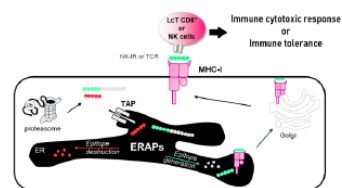


Proposition de stage de Master 2

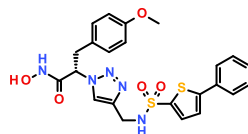
Coordonnées	Tuteurs : Dr Nour Bou Karroum, Pr Rebecca Deprez-Poulain Équipe/laboratoire : U1177 - Faculté de Pharmacie Adresse : 3, rue du Professeur Laguesse 59 000 Lille E-mail : nour.boukarroum@univ-lille.fr
Titre du stage	Optimisation multiparamétrique d'une série d'inhibiteurs sélectifs d'ERAP2

Résumé

Les aminopeptidases du reticulum endoplasmique (ERAP) 1 et 2, sont des métalloprotéases à zinc impliquées dans la création du répertoire antigénique de l'individu. En détruisant, ou en préparant les peptides issus de la digestion protéolytique par le protéasome pour une association avec le CMH-1, elles agissent comme de véritables éditeurs antigéniques. Leur implication dans certaines pathologies auto-immunes et certains cancers en fait également des cibles thérapeutiques originales pour l'immunoncologie¹.



Au sein de l'unité U1177 « Médicaments et Molécules pour les systèmes vivants », notre équipe s'est récemment intéressée à l'isoforme ERAP2, qu'elle a ciblé par criblage à haut débit et par une approche KTGS (Kinetic Target-Guided Synthesis). Ces travaux ont permis d'identifier les premiers inhibiteurs sélectifs d'ERAP2 jamais décrits à ce jour dont le BDM_88951.^{2,3}



BDM_88951

IC₅₀ (ERAP2) = 0.019 μM

Dans une démarche de chimie thérapeutique transversale, le stagiaire M2 recruté aura donc en charge l'optimisation multiparamétrique de cette série d'inhibiteurs. Les composés nouvellement synthétisés seront évalués par nos collaborateurs à l'Institut Pasteur de Lille, et leurs propriétés ADME étudiées en interne.

Le candidat utilisera les techniques et appareils suivants : chimie en phase homogène (synthèses hétérocycliques, couplages métallo-catalysés...), micro-ondes, H-cube, chromatographie flash automatisée, RMN 1H et 13C, HPLC-MS, chemoinformatique (Reaxys, Biovia Notebook, MOE, Pymol...).

Références :

¹Fougiaxis, V. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2024, 67, 11597-11621

²Medve, L *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, 211, 113053

³Camberlein.V *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61, e2022035