

Offre de Stage de Master 2 en chimie organique et médicinale
 Année universitaire 2024/2025

Conception, synthèse et évaluation de ligands d'interface du facteur de transcription TEAD, modulateurs de la voie hippo

La voie Hippo a été identifiée comme acteur majeur dans le développement et le contrôle de la taille des organes.¹ Elle comprend une cascade de kinases qui agissent sur l'activité de la protéine YAP et de son paralogue TAZ, coactivateurs transcriptionnels. Au cours du développement, la voie Hippo vient contrôler l'import et l'activité nucléaire de YAP (ou de TAZ) *via* leur phosphorylation qui induit leur séquestration dans le cytoplasme. YAP et TAZ ont été identifiés comme oncogènes surexprimés dans de nombreux cancers en interagissant dans le noyau avec les facteurs de transcription de la famille TEAD (Transcriptional Enhancer Associated Domain). La surexpression nucléaire de YAP induit la transcription de gènes responsables de la prolifération, de la différenciation cellulaire et de la résistance à l'apoptose. Ainsi, les complexes YAP(ou TAZ)/TEAD et VGLL/TEAD sont apparus comme des cibles particulièrement originales dans le traitement de cancers.²⁻⁴ Trois composés sont d'ailleurs en phase clinique.⁵

Les structures des complexes YAP/TEAD montrent trois interfaces de liaison dont deux (interfaces 2 et 3) sont essentielles pour l'obtention d'une affinité forte.⁶ Le laboratoire a récemment développé une série de pyrazoles se liant à l'interface 2 de TEAD (co-cristallisation) avec un mode de liaison inédit caractérisé par la formation d'une poche cryptique.⁷ Cette liaison a lieu au niveau de la zone-clé « hot spot » de l'interface 2 YAP (ou TAZ ou VGLL)/TEAD. Sur la base de ces données cristallographiques, un travail de chimie médicinale sera entrepris pour augmenter notamment l'affinité des composés vis-à-vis de TEAD.

Le stagiaire recruté aura en charge la mise au point de stratégies de « fragment growing et linking » par introduction de fragments peptidiques de YAP, TAZ ou VGLL et les composés hybrides obtenus seront ensuite optimisés. Il évaluera ensuite les composés synthétisés en biophysique quant à leur affinité pour TEAD et leur pouvoir compétiteur vis à vis de YAP (et/ou VGLL). Différents tests biologiques permettront d'évaluer leurs impacts sur la voie Hippo au niveau cellulaire.

L'étudiant de niveau Master M2 doit avoir des compétences en chimie organique et/ou à l'interface chimie/biologie.

Pièces à fournir : CV, lettre de motivation, relevés de notes licence, master

Personne à contacter : Pr. Nicolas Lebègue (nicolas.lebague@univ-lille.fr)

Équipe/laboratoire : Brain Biology and Chemistry, Lille Neuroscience and Cognition, Inserm UMR-S1172

Adresse : UFR3S-Pharmacie, 3 rue du Pr. Laguesse, BP83, 59006 Lille Cedex

1. N. Zhu, *et al.* Acta Biochim. Biophys. Sin. 2023, 55, 1
2. A. V. Pobbati, *et al.* Theranotics 2020, 10, 3622.
3. A. V. Pobbati, *et al.* Trends Biochem. Sci 2023, 48, 450.
4. F. Gibault, *et al.* J. Med. Chem. 2018, 61, 5057.
5. K. A. Papavassiliou, *et al.* J Cell Mol Med. 2024, 28:e18330
6. M. Liberelle, *et al.* J. Med. Chem. 2022, 65, 5926.
7. M. Sturbaut, *et al.* Eur. J. Med. Chem. 2021, 113835.