

Offre de Stage de Master 2 – Chimie Médicinale – 2026-2027

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

La voie Hippo joue un rôle majeur dans le développement et le contrôle de la taille des organes.¹ Elle comprend une cascade de kinases régulant l'activité de YAP et de son paralogue TAZ, deux coactivateurs transcriptionnels. Au cours du développement, leur phosphorylation contrôle leur import et leur activité nucléaires en favorisant leur séquestration cytoplasmique. YAP, TAZ et VGLL sont également impliqués dans la progression de nombreux cancers en interagissant, dans le noyau, avec les facteurs de transcription de la famille TEAD (Transcriptional Enhancer Associated Domain). Leur accumulation nucléaire favorise ainsi la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation cellulaire et la résistance à l'apoptose. Les complexes YAP/TAZ/VGLL-TEAD constituent donc des cibles particulièrement originales pour le traitement des cancers, plusieurs composés étant actuellement en phase clinique.²⁻⁵

La structure du complexe YAP/TEAD révèle trois interfaces de liaison, dont les interfaces 2 et 3 sont essentielles à l'établissement d'une forte affinité.⁶ Le laboratoire a récemment développé une série de pyrazoles ciblant l'interface 2 de TEAD, dont le mode de liaison inédit, caractérisé par la formation d'une poche cryptique, a été confirmé par co-cristallographie (Fig. 1).⁷ Ces composés se lient au niveau de la zone clé « hot spot » de l'interface 2 YAP/TAZ/VGLL-TEAD. Sur la base de ces données structurales, un travail de chimie médicinale sera entrepris afin notamment d'améliorer l'affinité des composés pour TEAD.

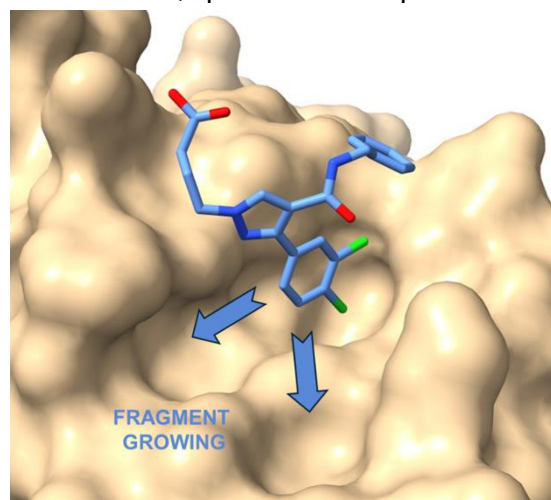


Figure 1. Co-cristallization (PDB: 6S60) du dérivé pyrazole (bleu) dans l'interface 2 de TEAD (beige)

L'objectif de ce stage est de mettre en œuvre les outils de la chimie organique pour concevoir et synthétiser de nouvelles molécules dérivées de pyrazoles, en s'appuyant sur le développement de stratégies de « fragment growing ». Les composés synthétisés seront ensuite évalués 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(e) doit être inscrit(e) en Master M2 et avoir des compétences en chimie organique et/ou à l'interface chimie/biologie.

Dates du stage : janvier à juillet 2027

Contact : Pr. Nicolas Lebègue (nicolas.lebeque@univ-lille.fr)

Pièces à fournir : CV, lettre de motivation, relevés de notes L3 et M1

Equipe : Lille Neuro&Chem (Lille Neurosciences & Cognition, Inserm UMR-S1172)

UFR3S – Pharmacie, 3 rue du Pr. Laguesse, Université de Lille

(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.