

Proposition de stage de Master 2
Laboratoire CiTCoM
Equipe "Chimie Médicinale et Recherche Translationnelle"
CNRS UMR 8038, ERL INSERM 1268, Faculté de pharmacie de Paris

Titre du projet : Synthèse de dérivés benzopyraniques modulateurs potentiels de la protéine GPER : applications au cancer du sein de phénotype triple négatif et aux douleurs neuropathiques chimio-induites

Sujet :

Les dérivés benzopyraniques occupent en chimie médicinale une place centrale. Ils sont retrouvés, entre autres, dans la structure de molécules anti-inflammatoires, à activité oestrogénique ou anticancéreuses.

Les cancers du sein dits triples négatifs (CSTN), dont l'incidence ne cesse de croître, sont connus pour être particulièrement agressifs. En outre, ils concernent en grande partie des femmes jeunes, récidivent et métastasent fréquemment. Le profil moléculaire des CSTN impose qu'ils soient traités par des chimiothérapies conventionnelles. Ces traitements sont accompagnés d'un certain nombre d'effets secondaires parmi lesquels des douleurs dites chimio-induites qui peuvent parfois pousser les patients à abandonner leur traitement.

Récemment, nous avons montré que cibler la protéine membranaire GPER (pour *G protein-coupled estrogen receptor*) permettait de contrôler à la fois la croissance des CSTN et les douleurs chimio-induites provoquées par l'oxaliplatine et le bortezomib.

Mission :

L'étudiant de Master recruté sera en charge de développer de nouvelles séries de molécules d'intérêt thérapeutique ciblant GPER et comportant un motif benzopyranique. Ce stage de six mois lui permettra non seulement de se familiariser, dans un contexte médical, à la démarche scientifique, mais aussi de se familiariser avec la synthèse organique, les méthodes de purification par chromatographie, les méthodes de recristallisation et les méthodes d'analyses spectroscopiques par RMN (1D et 2D), infrarouge (FT-IR) et spectroscopie UV. Il pourra être amené à réaliser 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 une recherche pluridisciplinaire translationnelle. L'ensemble des tests biologiques *in vitro* et *in vivo* seront réalisés par le biais de collaborations.

Conditions de stage :

L'étudiant de Master sélectionné réalisera un stage de six mois en laboratoire (janvier à juillet 2027) financé par la Ligue contre le Cancer. Une bonne maîtrise de l'anglais est indispensable.

Pièces à fournir :

Curriculum vitae, lettre de motivation, relevé de notes de L3 et M1 à : Prof. Yves Jacquot (yves.jacquot@u-paris.fr) et Dr. Alexandre Acramel (alexandre.acramel@u-paris.fr). Site du laboratoire : <https://www.citcom.cnrs.fr>

Références

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. 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.
3. Jouffre et al. Identification of a human estrogen receptor α tetrapeptidic fragment with dual antiproliferative and anti-nociceptive action. *Sci. Rep.* **2023**, 13, 1326.
4. Jouffre et al. Antinociception and neuroprotection of the peptidic G protein-coupled estrogen receptor inverse agonist PLMI in the murine model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Br. J. Pharmacol.* **2026**, 183, 4794.