

Proposition de stage

Coordonnées	Tuteur : Nicolas Lebegue Équipe/laboratoire : Onco and NeuroChemistry, Inserm UMR-S1172, JPArc Adresse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 3 rue du Pr. Laguesse, 59000 Lille E-mail : nicolas.lebegue@univ-lille2.fr Tél. : 03 20 96 49 77
Titre du stage	Ciblage thérapeutique du complexe oncogénique MUC4-ErbB2 par l'élaboration de molécules synthétiques visant les domaines EGF de MUC4

Résumé

L'adénocarcinome pancréatique est la 4ème cause de mort par cancer dans les pays occidentaux et est responsable d'environ 8000 décès par an. La chirurgie est actuellement le seul traitement curatif mais elle n'est envisageable que pour 10 à 15% des patients. Dans les autres cas, la chimiothérapie seule ou en association à la radiothérapie est préconisée mais ces traitements sont extrêmement coûteux et ne sont pas ou peu efficaces. La découverte de nouveaux « candidats-médicaments » permettant de traiter ou de combattre la maladie est donc un enjeu majeur de santé publique.

ErbB2 est un récepteur orphelin car il n'a pas de ligand connu. Son seul partenaire membranaire identifié est la mucine membranaire humaine MUC4. Il a été récemment montré chez l'homme une interaction directe entre MUC4 et ErbB2, impliquant une région contenant 3 domaines EGF de MUC4, et une activité protumorigène de ce complexe. La surexpression aberrante de MUC4 et sa détection dès les stades précoces de la carcinogénèse pancréatique font de MUC4 une cible thérapeutique de grande importance.

Un criblage virtuel de 750 000 composés a été effectué au laboratoire et a permis d'identifier des molécules capables d'inhiber la survie cellulaire de cellules cancéreuses pancréatiques selon un mécanisme dépendant de MUC4. La détermination des affinités des meilleurs composés pour les domaines EGF de MUC4 est actuellement en cours (MST, SPR..)

L'objectif du stage proposé consiste à optimiser le profil pharmacologique des « hits virtuels » et de faire évoluer les structures vers des composés présentant des propriétés « drug-like » optimales. Ces travaux s'appuient sur l'utilisation de la chimie organique (synthèse hétérocyclique multi-étapes), des méthodes séparatives (HPLC flash, préparative) et d'analyses (RMN, LCMS) ainsi que les logiciels et bases de données utilisés couramment en laboratoire (Isis-Draw, Reaxys, E-Novalys, PDB...).