

Offre de Thèse en Chimie Organique

Pin1-PROTACs : Dégradation versus inhibition, Génération d'outils pour la thérapie anticancéreuse

Etablissement : [CY Cergy Paris Université](#) **École doctorale :** [Sciences et Ingénierie](#) (n°417)

Unité de recherche : [BioCIS](#), Equipe LCB – [Laboratoire de Chimie Biologique](#) – UMR-CNRS-8076

Encadrement de la thèse : [Dr. Chiara ZANATO](#) et [Pr. Julien PYTKOWICZ](#)

Financement prévu : du 01-11-2021 (3 ans)

Financement d'origine : [ANR JCJC CE07 2021](#) – Axe : Chimie Moléculaire

Date limite de candidature : Open until filled

Description du projet : Les « PROTeolyse TARgeting Chimeras » (PROTACs)¹ sont des molécules bifonctionnelles constituées d'un ligand pour la Protéine Cible d'Intérêt (POI) et d'un ligand pour une ubiquitine ligase E3 : ces ligands sont liés de manière covalente par un linker flexible. Leur mode d'action est le suivant : recrutement de la ligase E3 à proximité immédiate de la POI, ubiquitination de la POI, reconnaissance et dégradation de la POI par le protéasome. Pin1 est une Peptidyl-Prolyl Isomérase (PPIase) multifonctionnelle, qui catalyse l'isomérisation *cis-trans* des liaisons Xaa-Pro amide ω dans les protéines.² Pin1 est surexprimée dans la plupart des cancers et constitue une cible pour leur traitement.³ Dans cette optique, ce projet vise au développement de Pin1-PROTACs, avec l'objectif pionnier et innovant de dégrader intentionnellement et de façon contrôlée Pin1 pour traiter le cancer. De plus, les Pin1-PROTACs serviront de nouveaux outils de recherche pour étudier la biologie de Pin1.

Méthodologie : Il s'agit d'un projet interdisciplinaire innovant et stimulant, où le doctorant sera en charge de la partie synthétique ainsi que des études conformationnelles RMN et de l'évaluation biologique des Pin1-PROTACs. Il s'agit d'une excellente opportunité pour le candidat retenu de développer de solides bases en chimie organique avec des applications en chimie thérapeutique, et d'acquérir des compétences interdisciplinaires critiques en chimie médicinale, chimie biologique, méthodes biophysiques de caractérisation (RMN, entre autres). En particulier, le doctorant réalisera la synthèse de nouveaux ligands de Pin1 (petits peptidomimétiques⁴), et les intégrera dans des PROTACs. La synthèse intracellulaire de PROTACs sera également abordée. Le doctorant évoluera dans un environnement de travail stimulant, au sein d'une équipe jeune et dynamique (avec des parcours divers / internationaux), et avec une vaste expérience en synthèse organique et biochimie.

Profil du candidat : Titulaire d'un Master 2 (ou équivalent à l'international), le candidat devra avoir une très bonne connaissance théorique et pratique de la synthèse organique ainsi que des méthodes d'analyse et de caractérisation des composés organiques. Une première expérience en synthèse totale et synthèse des peptido-mimétiques / pseudo-peptides pourront constituer un atout.

Pour candidater : merci d'envoyer un CV détaillé, une lettre de motivation, vos relevés de notes de M1 et M2 à chiara.zanato@cyu.fr et julien.pytkowicz@cyu.fr.

Références :

[1] a) [X. Sun et al., *Signal Transduct Target Ther* **2019**, *4*, 64](#); b) [B. R. Huck et al., *Aldrichimica ACTA*, **2019**, *52*, 35](#) ; c) [P. Martín-Acosta et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 112993](#).

[2] [J. E. Gestwicki et al., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9622](#).

[3] a) [Y. Peng et al., *Front Cell Dev Biol.* **2020**, *8*, 168](#) ; b) [J. H. Yu et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, **2020**, *8*, 1](#).

[4] [C. Zanato et al., *Design, synthesis and biological evaluation of fluorinated Pin1 ligands*, 21st GFPP Meeting, 12th-16th May **2019**, Amboise \(FR\)](#).

PhD position available in Organic Chemistry

Pin1-PROTACs: Degradation versus inhibition, generation of tools for anticancer therapy

Institution: [CY Cergy Paris Université](#) **Doctoral School:** [Sciences et Ingénierie](#) (n°417)

Research Unit: [BioCIS](#), Team LCB – [Laboratoire de Chimie Biologique](#) – UMR-CNRS-8076

PhD Supervisors: : [Dr. Chiara ZANATO](#) et [Pr. Julien PYTKOWICZ](#)

PhD duration: from 01-11-2021 (3 years)

Funding: [ANR JCJC CE07 2021](#) – in Molecular Chemistry

Application Deadline: Open until filled

Context and Project Objectives: PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs)¹ are bifunctional molecules made up of a ligand for the target Protein Of Interest (POI) and a ligand for an E3 ubiquitin ligase: these ligands are covalently joined by a flexible linker. Their mode of action is the following: recruitment of the E3 ligase in close proximity to the POI, ubiquitination of the POI, recognition and degradation of the POI by the Ubiquitin Proteasome System (UPS). Pin1 is a multifunctional Peptidyl-Prolyl Isomerase (PPIase), which catalyses the *cis-trans* isomerisation of Xaa-Pro amide ω -bonds in proteins.² Pin1 is overexpressed in most cancers and it is a potential target for cancer therapy.³ To this end, the goal of PRODIGE project is the development of Pin1-PROTACs, built with the pioneering and innovative objective of the intentional and controlled degradation of Pin1 to treat cancer. Moreover, Pin1-PROTACs will serve as a new research tool to investigate the biology of Pin1.

Job Description: This is an innovative and challenging interdisciplinary project, where the PhD student will be in charge of the synthetic part as well as the NMR conformational studies and biological evaluation of the final degraders. This is a great opportunity for the successful candidate to build a solid foundation in organic chemistry with applications to drug discovery and to acquire critical interdisciplinary skills in medicinal chemistry, chemical biology, biophysical methods for characterisation (NMR amongst others). In particular, the PhD student will carry out the synthesis of new Pin1 ligands (small peptidomimetics⁴), and incorporate them into PROTACs. In cells synthesis is also included in the scope of work. The PhD student will take advantage of a stimulating working environment within a young and dynamic team (with diverse / international backgrounds) with extensive experience in organic synthesis and biochemistry.

Candidate's Requirements: The candidate must have a Master degree in Chemistry (or equivalent) and a very good theoretical and practical knowledge of organic synthesis as well as of the methods of analysis and characterisation of organic compounds. Experience in total synthesis and peptidomimetics / pseudopeptides synthesis will be a plus.

To apply: send CV, cover letter and Master degree marks/evaluation to chiara.zanato@cyu.fr and julien.pytkowicz@cyu.fr.

References:

[1] a) [X. Sun et al., *Signal Transduct Target Ther* **2019**, *4*, 64](#); b) [B. R. Huck et al., *Aldrichimica ACTA*, **2019**, *52*, 35](#) ; c) [P. Martín-Acosta et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 112993](#).

[2] [J. E. Gestwicki et al., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9622](#).

[3] a) [Y. Peng et al., *Front Cell Dev Biol.* **2020**, *8*, 168](#) ; b) [J. H. Yu et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, **2020**, *8*, 1](#).

[4] [C. Zanato et al., *Design, synthesis and biological evaluation of fluorinated Pin1 liqands*, 21st GFPP Meeting, 12th-16th May 2019, Amboise \(FR\)](#).