

## Offre de Stage en Chimie Organique - Niveau M2 ou équivalent -

### ***PROTACs : dégradation versus inhibition, génération d'outils pour la thérapie anticancéreuse***

**Etablissement :** CY Cergy Paris Université

**Unité de recherche :** BioCIS, Equipe ECB – Equipe de Chimie Biologique – UMR-CNRS-8076

**Encadrement :** Dr Chiara ZANATO

**Durée :** Janvier 2023 – Juillet 2023 (6 mois)

**Financement d'origine :** ANR - Agence Nationale de la Recherche

**Description du projet :** Les « PROteolyse TARgeting Chimeras » (PROTACs)<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> L'objectif de ce projet est la conception, la synthèse et la caractérisation de PROTACs ciblant une protéine surexprimée/suractivée dans différents types de cancers. La dégradation intentionnelle et contrôlée de cette protéine représentera une stratégie thérapeutique prometteuse.<sup>3</sup> De plus, les PROTACs synthétisés serviront de nouveaux outils de recherche pour étudier la complexe biologie de cette protéine.

**Méthodologie :** Il s'agit d'un projet interdisciplinaire innovant et stimulant, où l'étudiant sera en charge de la partie synthétique ainsi que de la caractérisation des nouvelles molécules synthétisées. Le candidat pourra aussi participer à l'évaluation biologique des dégradeurs finaux. En particulier, l'étudiant réalisera la synthèse de nouveaux ligands de la protéine cible (peptidomimétiques) et les intégrera dans des PROTACs. L'étudiant bénéficiera d'un environnement de travail stimulant au sein d'une équipe jeune et dynamique, avec des parcours diversifiés/internationaux et une vaste expérience en synthèse organique. Il s'agit d'une bonne opportunité pour le candidat de construire une base solide en chimie organique avec des applications à l'interface de la chimie thérapeutique et d'acquérir des compétences interdisciplinaires en chimie médicinale, chimie-biologie et en méthodes biophysiques de caractérisation en chimie organique.

**Compétences requises :** Le candidat devra avoir une bonne connaissance théorique de la chimie organique ainsi que des méthodes d'analyse et de caractérisation des composés organiques. Nous recherchons un étudiant intéressé par un projet multidisciplinaire à l'interface entre la chimie et la biologie et très motivé par la synthèse organique et peptidique.

**Pour candidater :** Merci d'envoyer un CV détaillé, une lettre de motivation, les relevés de notes de M1 à [chiara.zanato@cyu.fr](mailto:chiara.zanato@cyu.fr)

#### Références :

[1] X. Sun et al., *Signal Transduct Target Ther* **2019**, *4*, 64.

[2] B. R. Huck et al, *Aldrichimica ACTA* **2019**, *53*, 35.

[3] K. Li et al, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 5214.

## Stage in Organic Chemistry - Level Master 2 or equivalent-

### ***PROTACs: degradation versus inhibition, generation of tools for anticancer therapy***

**Institution:** CY Cergy Paris University

**Research Unit:** BioCIS, Team ECB – Equipe de Chimie Biologique – UMR-CNRS-8076

**Supervisor:** Dr Chiara ZANATO

**Period:** January 2023 – July 2023 (6 months)

**Funding:** ANR - Agence Nationale de la Recherche

**Context and Project Objectives:** PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs)<sup>1</sup> 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).<sup>2</sup> The goal of this project is the design, synthesis and biological evaluation of PROTACs targeting a protein overexpressed / overactivated in different types of cancers. The intentional and controlled degradation of this protein will represent a therapeutic strategy to treat cancers.<sup>3</sup> Moreover, the synthesised PROTACs will represent new tools to study the complex biology of the target protein.

**Job Description:** This is an innovative and challenging interdisciplinary project, where the student will be in charge of the synthetic part and of the characterisation of the synthesised molecules. The student will be also involved in the biological evaluation of the degraders. In particular, the selected candidate will carry out the synthesis of new ligands for the target protein (small peptidomimetics), and will incorporate them into PROTACs. The 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. This is a great opportunity for the student to build a solid foundation in organic chemistry with applications to drug discovery and to acquire interdisciplinary skills in medicinal chemistry, chemical biology and biophysical methods for characterisation (NMR amongst others).

**Candidate's Requirements:** The candidate must have a very good theoretical knowledge of organic chemistry as well as of the methods of analysis and characterisation of organic compounds. We are looking for a student interested in a multidisciplinary project, at the interface between chemistry and biology, who is passionate for organic synthesis.

**To apply:** Please send a CV, a cover letter and the first year Master marks/evaluation to [chiara.zanato@cyu.fr](mailto:chiara.zanato@cyu.fr)

#### References:

[1] X. Sun et al., *Signal Transduct Target Ther* **2019**, *4*, 64.

[2] B. R. Huck et al, *Aldrichimica ACTA* **2019**, *53*, 35.

[3] K. Li et al, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 5214.