

Laboratoire BioCIS / Equipe Chimie Biologique UMR 8076

CY Cergy Paris Université

5mail Gay-Lussac, Neuville-sur-Oise, 95000 Cergy-Pontoise France

<https://biocis.cyu.fr/>

Offre de Post-Doctorat

Titre : Design synthèse et évaluation de peptides fluorés non canoniques ciblant la cathepsine D

Contexte et objectifs : La cathepsine D (CD) est l'une des protéines lysosomales les plus abondantes, responsable de l'élimination des protéines altérées.¹ De manière significative, la dérégulation de la CD peut contribuer à plusieurs maladies, telles que l'insuffisance rénale aiguë, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer (MA) et la pancréatite.² De plus, le déséquilibre de la CD joue un rôle important dans les tumeurs malignes. Des niveaux extracellulaires accrus de CD ont été observés dans les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et de la vessie ainsi que le cancer colorectal.³ Par conséquent, la CD peut être considérée comme une cible thérapeutique importante : de puissants inhibiteurs de la cathepsine D aideraient à préciser son rôle dans les maladies et pourraient conduire à de nouvelles thérapies.⁴ Très récemment, nous avons découvert que les peptides non canoniques trifluorométhylés dérivés de la pepstatine A sont des inhibiteurs de CD sélectifs et très efficaces.⁵ Dans le cadre du projet ANR FLUORACC « Acides aminés cyclopropanes fluorés : de la synthèse à l'incorporation dans des structures peptidiques pour des applications biologiques » réunissant les équipes du Pr. Philippe Jubault et du Dr Vincent Tognetti (Institut CARMEN, UMR 6064, Rouen), du Dr Florine Cavelier (IBMM, UMR 5247, Montpellier) et du Pr Julien Pytkowicz (Laboratoire BioCIS, UMR 8076, Cergy-Pontoise), ce projet vise à incorporer des acides aminés cyclopropaniques fluorés dans la partie N-terminale de la pepstatine A et à tester les analogues comme inhibiteurs de la CD. Les principaux objectifs sont :

- Synthèse SPPS et caractérisation d'analogues fluorés de la pepstatine A
- Études conformationnelles et expériences de docking moléculaire avec un ensemble de protéases aspartiques
- Évaluation biologique par fluorescence ou RMN de l'activité des inhibiteurs

Profil du candidat : Nous recherchons un chimiste motivé, prêt à travailler à l'interface chimie/biologie et à interagir avec l'ensemble des partenaires du consortium. Les candidats doivent être titulaires d'un doctorat en chimie ou en chimie biologique. Une expérience en SPPS manuelle ou automatisée ainsi qu'en Docking moléculaire serait appréciée.

Candidature avant le 30/11/2025

Début du contrat : Janvier 2026 (12 mois), salaire moyen 2750€

Pour candidater : envoyer CV et lettre de motivation et référents à julien.pytkowicz@cyu.fr

References:

- [1] Yadati, T.; Houben, T.; Bitorina, A.; Shiri-Sverdlov, R. "The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management" *Cells* **2020**, 9, 1679. 10.3390/cells9071679
- [2] Benes, P.; Vetvicka, V.; Fusek, M. "Cathepsin D-Many Functions of One Aspartic Protease" *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2008**, 68, 12. 10.1016/j.critrevonc.2008.02.008
- [3] Pranjoli, Z. I. M.; Gutowski, N.; Hannemann, M.; Whatmore, J. "The Potential Role of the Proteases Cathepsin D and Cathepsin L in the Progression and Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer" *Biomolecules* **2015**, 5, 3260. 10.3390/biom5043260
- [4] Dash, C.; Kulkarni, A.; Dunn, B.; Rao, M. "Aspartic Proteases Inhibitors: Implications in Drug Development" *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, 38, 89. 10.1080/713609213
- [5] Terzani, F.; Belhattab, S.; Le Guern, A.; Guitot, K.; Monasson, O.; Zanato, C.; Chelain, E.; Leroy-Dudal, J.; Pytkowicz, J. "Synthesis and Biological Evaluation of Selective Pepstatin Based Trifluoromethylated Inhibitors of Cathepsin D" *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, 267. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116178>.

BioCIS Laboratory / Chemical Biology Team UMR 8076

CY Cergy Paris University

5 mail Gay-Lussac, Neuville-sur-Oise, 95000 Cergy-Pontoise France

<https://biocis.cyu.fr/>

Post-Doctoral Position Available

Title: Design, synthesis and evaluation of fluorinated non-canonical peptides targeting Cathepsin D

Context and Project Objectives: Cathepsin D (CD) is one of the most abundant lysosomal protein responsible for the disposal of exhausted biomolecules.¹ Significantly, CD deregulation can contribute to several human diseases, such as acute kidney injury, Huntington's, Parkinson's disease, Alzheimer's disease (AD), and pancreatitis.² Moreover, CD imbalance plays an important role in malignant tumors. Increased extracellular levels of CD were observed in breast, ovarian, colorectal, prostate, and bladder cancer.³ Therefore CD can be considered as an important target and potent inhibitors of Cathepsin D would help to precise its role in diseases and could lead to new therapeutics.⁴ Very recently, we found out that trifluoromethyl non-canonical peptides derived from Pepstatin A are selective and very potent CD inhibitors.⁵ As part of the ANR project FLUORAAC "Fluorinated cyclopropane amino acids: from synthesis to incorporation into peptidic structures for biological applications" bringing together the teams of Pr. Philippe Jubault and Dr Vincent Tognetti (CARMEN institute, UMR 6064, Rouen), DR. Florine Cavellier (IBMM, UMR 5247, Montpellier) and Prof. Julien Pytkowicz (BioCIS Laboratory, UMR 8076, Cergy-Pontoise), this task plans to incorporate fluorinated cyclopropane amino acids in the *N*-terminal part of Pepstatin A scaffold and test the resulting analogues as CD inhibitors. The mains objectives are:

- Synthesis (SPPS) and characterization of fluorinated Pepstatin A analogues
- Conformational studies and molecular docking experiments on a series of aspartic proteases
- Fluorescence and NMR-based biological evaluation of inhibitors activity

Candidate's Requirements: We are looking for a highly motivated chemist ready to work at the interface of chemistry and biology and to actively collaborate and interact with all consortium partners. Applicants should hold a PhD in Chemistry or Chemical Biology. Experience in manual or automated solid-phase peptide synthesis (SPPS) and molecular docking is highly desirable.

Application Deadline: 30/11/2025

Starting date: January 2026 (12 months fellowship), average monthly salary 2750€

To apply: send a **CV** a **cover letter** and the name of your current or more recent supervisor at julien.pytkowicz@cyu.fr

References:

- [1] Yadati, T.; Houben, T.; Bitorina, A.; Shiri-Sverdlov, R. "The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management" *Cells* **2020**, *9*, 1679. 10.3390/cells9071679
- [2] Benes, P.; Vetricka, V.; Fusek, M. "Cathepsin D-Many Functions of One Aspartic Protease" *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2008**, *68*, 12. 10.1016/j.critrevonc.2008.02.008
- [3] Pranjoli, Z. I. M.; Gutowski, N.; Hannemann, M.; Whatmore, J. "The Potential Role of the Proteases Cathepsin D and Cathepsin L in the Progression and Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer" *Biomolecules* **2015**, *5*, 3260. 10.3390/biom5043260
- [4] Dash, C.; Kulkarni, A.; Dunn, B.; Rao, M. "Aspartic Proteases Inhibitors: Implications in Drug Development" *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *38*, 89. 10.1080/713609213
- [5] Terzani, F.; Belhattab, S.; Le Guern, A.; Guitot, K.; Monasson, O.; Zanato, C.; Chelain, E.; Leroy-Dudal, J.; Pytkowicz, J. "Synthesis and Biological Evaluation of Selective Pepstatin Based Trifluoromethylated Inhibitors of Cathepsin D" *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *267*. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116178>.