



Synthèse d'inhibiteurs originaux ciblant l'interaction CD95-eIF4A1, complexe protéique impliqué dans de nombreux cancers.

Financement doctoral: Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation

Durée: 36 mois à partir de septembre 2019 (possibilité d'effectuer des heures d'enseignement à partir de la deuxième année)

Descriptif du sujet:

Les **interactions entre protéines** sont impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires. L'identification et la connaissance détaillée des complexes protéiques en interaction constitue donc un domaine de recherche particulièrement important en chimie médicinale dans le but de développer de nouveaux médicaments ciblant ces interactions. La **protéine CD95** est un récepteur cellulaire pouvant induire à la fois un signal de mort cellulaire (apoptose) ou un signal de motilité en fonction du type d'interaction qu'il va générer.¹ Les mécanismes moléculaires par lesquels la protéine CD95 peut induire ces deux voies de signalisations complètement antagonistes ne sont pas élucidés, et l'identification de partenaires protéiques de CD95 constitue donc un enjeu particulièrement intéressant dans la **recherche thérapeutique anticancéreuse**. La **protéine eIF4A1** (facteur d'initiation de la traduction impliqué dans de nombreux cancers tel que le cancer du sein) a été récemment identifiée comme étant un **nouveau partenaire de la protéine CD95**. Dans ce contexte, en collaboration avec l'équipe de biologiste INSERM COSS U1242 (centre de lutte contre le cancer Eugène Marquis), notre objectif sera de **construire des outils chimiques** afin de valider la cible et plus particulièrement des molécules de type « **hétéropeptidiques** »² afin de **bloquer sélectivement** le signal pro-métastatique (empêcher la migration des cellules tumorales) sans perturber la voie apoptotique induite par CD95.

1. A. Poissonnier, J.-P. Guégan, H. T. Nguyen, D. Best, N. Levoine, G. Kozlov, K. Gehring, R. Pineau, F. Jouan, L. Morere, S. Martin, M. Thomas, E. Lazaro, I. Douchet, T. Ducret, P. van de Weghe, P. Blanco, M. Jean, P. Vacher, P. Legembre, *Nature Chemical Biology* **14** (2018) 1079–1089.
- 2 (a) S. Henrion, B. Carboni, F. P. Cossio, T. Roisnel, J. M. Villagordo, F. Carreaux, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 4633–4644. (b) A. Macé, S. Touchet, P. Andres, F. Cossio, V. Dorcet, F. Carreaux, B. Carboni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55** (2016) 1025–1029.

**Contexte de travail:**

La personne choisie effectuera son travail de recherche au sein de l'institut des sciences chimiques de rennes (<https://iscr.univ-rennes1.fr/umr/>), équipe CORINT en étroite collaboration avec une équipe de biologiste du centre de lutte contre le cancer Eugène Marquis (<http://www.centre-eugene-marquis.fr/recherche-medicale/recherche-fondamentale/lunite-inserm/>)

Profil recherché:

Le candidat ou la candidate devra avoir de solides connaissances théoriques en synthèse organique et analyse moléculaire (notes Master) ainsi qu' une expérience pratique non négligeable dans le domaine de la synthèse multi-étapes (stage master). La personne recrutée devra montrer une forte motivation pour effectuer une thèse et avoir une bonne aptitude à travailler en équipe. Bonne maîtrise de l'anglais.

Pour postuler:

Envoyer un CV complet accompagné de vos notes de master (1 et 2) ainsi que d'une lettre de recommandation d'un de vos tuteurs de stage à Nicolas Gouault (nicolas.gouault@univ-rennes1.fr) et François Carreaux (francois.carreaux@univ-rennes1.fr).

Calendrier:

Fin de dépôt de candidature sur these.u-bretagne Loire.fr/3m le 22 mai 2019.

Entretien individuel: 1^{ère} quinzaine de Juin

<https://www.letudiant.fr/palmares/palmares-des-villes-etudiantes/rennes.html>
<https://laruche.wizbii.com/etudiants-bretagne-10-bonnes-raisons-partir-etudier-rennes/>
<https://cmirennes.u-bretagne Loire.fr/fr/doctorants-chercheurs/logement>

