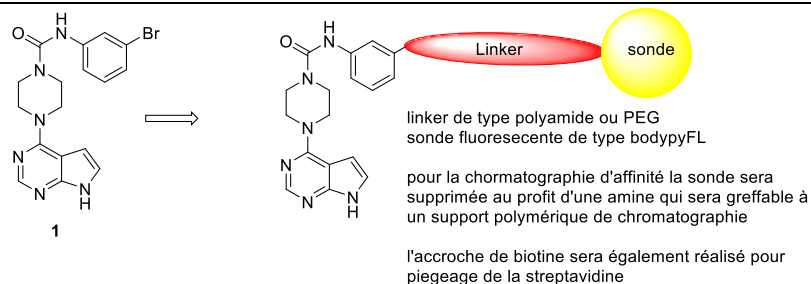


Proposition de stage

<p>Coordonnées</p>	<p>Tuteur : Pr Sylvain Routier Équipe/laboratoire : Institut de Chimie Organique et Analytique, ICOA, UMR 7311 Adresse : rue de Chartres, BP 6759 , Université d'Orléans, 45067 Orléans CEDEX 2 E-mail : Sylvain.routier@univ-orleans.fr Tél. : 02 38 49 48 53</p>
<p>Titre du stage</p>	<p>Synthèse de sondes de « chemical biology » pour l'étude cellulaire des inhibiteurs de LIMK/Rock</p>

Résumé

La recherche de nouvelles molécules inhibitrices des LIM Kinases (LIMK1 et LIMK2) est particulièrement importante, car ces protéines sont impliquées dans plusieurs processus pathologiques, tels l'invasion tumorale, la formation de métastases, la résistance de certaines tumeurs à la chimiothérapie.¹⁻³ L'équipe du Dr. Hélène Bénédicti au CBM travaille depuis plusieurs années sur la neurofibromatose de type 1 (NF1). Cette maladie est caractérisée par l'apparition de tumeurs bénignes ou malignes du système nerveux et des difficultés d'apprentissage. Leurs données générées par les biologistes orléanais et celles de la littérature⁴ indiquent que les protéines LIMK (1 et 2) pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques par un effet suppresseur de tumeurs. En 2009, la société Lexicon a publié le composé **1** pour le traitement du glaucome.⁵ Un dérivé de **1** (LX7101)⁶ est actuellement en phase d'essai clinique dans cette indication avec une inhibition de LIMK2 de 4,3 nM. **Nous (équipe de chimie de l'ICOA) avons donc démarré un programme de chimie médicinale ciblé autour de celui-ci.** Suite à une première touche positive pour l'inhibition de LIMK2 dans le micromolaire, nous avons, après synthèse d'une collection de produits, été capables de descendre à des inhibitions de cette enzyme dans la gamme du nanomolaire. Les deux séries originales et surtout les meilleures molécules se doivent d'être parfaitement qualifiées pour leurs effets cellulaires de façon à engager les tests *in vivo* ainsi qu'une stratégie de protection des séries par voie de brevets. **Lors de ce stage de M2, nous allons nous concentrer sur la synthèse de sondes fluorescentes pour valider les effets cellulaires des molécules mais aussi de sondes d'affinité pour aller « pêcher » les éventuelles cibles cellulaires de nos molécules.**



L'étudiant(e) en M2 effectuera le travail de synthèse des molécules précitées et suivra les expérimentations cellulaires et selon son intérêt, pourra y participer. Le détail du projet de synthèse sera fourni aux candidat(e)s

Le financement de ce stage est assuré tant pour la gratification que pour le fonctionnement associé. Pour postuler, envoyer lettre de motivation, CV et copies de notes L3, M1. Un entretien par voie de visioconférence pourra être effectué.

Références :

- (1) Manetti, F. *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 968.
- (2) Manetti, F. *Curr. Cancer Drug Targets* **2012**, *12*, 543.
- (3) Vallée, B.; Doudeau, M.; Godin, F.; Gombault, A.; Tchalikian, A.; de Tazua, M.-L.; Bénédicti, H. *PLoS ONE* **2012**, *7* (10), e47283.
- (4) Starinsky-Elbaz, S.; Faigenbloom, L.; Friedman, E.; Stein, R.; Kloog, Y. *Mol. Cell Neurosci.* **2009**, *42*, 278.
- (5) Harrison, B. A.; Whitlock, N. A.; Voronkov, M. V.; Almstead, Z. Y.; Gu, K.-j.; Mabon, R.; Gardyan, M.; Hamman, B. D.; Allen, J.; Gopinathan, S.; McKnight, B.; Crist, M.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Courtney, L. F.; Key, B.; Zhou, J.; Patel, N.; Yates, P. W.; Liu, Q.; Wilson, A. G. E.; Kimball, S. D.; Crosson, C. E.; Rice, D. S.; Rawlins, D. B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6515.
- (6) Harrison, B. A.; Almstead, Z. Y.; Burgoon, H.; Gardyan, M.; Goodwin, N. C.; Healy, J.; Liu, Y.; Mabon, R.; Marinelli, B.; Samala, L.; Zhang, Y.; Stouch, T. R.; Whitlock, N. A.; Gopinathan, S.; McKnight, B.; Wang, S.; Patel, N.; Wilson, A. G. E.; Hamman, B. D.; Rice, D. S.; Rawlins, D. B. *ACS Med Chem Lett* **2015**, *6*, 84.