



Dr. GildasPrié
gildas.prie@univ-tours.fr
+33 (0)2 47 36 72 28

Pr. Marie-Claude Viaud-Massuard
mcviaud@univ-tours.fr
+33 (0)2 47 36 72 27

Equipe IMT - UMR 7292 GICC
31 avenue Monge
37200 Tours
gicc.cnrs.univ-tours.fr

Offre de thèse

Synthèse d'inhibiteurs ciblant les protéines STAT5 dans le traitement des leucémies myéloïdes : effets sur la chimiorésistance

Poste à pourvoir en septembre 2017

Contexte :

Depuis quinze ans, de nombreux faits expérimentaux ont souligné le rôle indispensable de la protéine STAT5 (Signal Transducer and Activator of Transcription 5) dans la genèse et le maintien des leucémies myéloïde chronique (LMC).¹ L'inhibition de STAT5 contribuerait à éliminer les cellules de LMC résistantes à des inhibiteurs de tyrosine kinases tels que l'imatinib mésylate (IM), inhibant l'oncogène Bcr-Abl, principal responsable de la genèse de la LMC.² STAT5 représente donc une cible thérapeutique de choix dans le traitement et l'éradication de cette pathologie.

Le projet de thèse proposé repose sur la synthèse de composés hétérocycliques inhibiteurs de la protéine STAT5, dans une visée thérapeutique anti-leucémique.

Ce programme de recherche transversale, associant les équipes IMT et LNOx de l'UMR 7292 GICC, a fait l'objet de travaux préliminaires.³ Ceux-ci ont permis l'obtention d'un composé chef de file **LJ274**, constitué d'un noyau indole relié à un noyau tétrahydroquinoléine substitué, montrant de fortes activités antiprolifératives sur des lignées de LMC et de leucémie aigüe myéloïde (LAM). Le **LJ274** cible la phosphorylation de STAT5 des cellules leucémiques mais également augmente leur sensibilité à des agents utilisés en chimiothérapie conventionnelle tels que l'IM ou l'Ara-C.

Ces différentes données montrent l'intérêt de poursuivre les pharmacomodulations du **LJ274** afin d'obtenir un inhibiteur à la fois plus stable, plus efficace et plus spécifique.

Objectifs de la thèse :

Objectif 1 : Améliorer l'activité anti-leucémique de LJ274 du μM au nM. Dans ce but, et en accord avec les évaluations biologiques successives (viabilité cellulaire, phosphorylation de STAT5), l'étudiant effectuera diverses pharmacomodulations du nouveau pharmacophore **LJ274**.

Objectif 2 : Etudier et améliorer l'effet chimiosensibilisateur. Certains analogues ayant montré une action sur l'expression de STAT5, l'étudiant concevra par couplages organométalliques de nouveaux composés portant un substituant alkyl-, aryl- ou hétéroaryl-carbonyle sur le noyau tétrahydroquinoléine. Leurs effets sur la sensibilisation à des agents chimiothérapeutiques et sur la résistance des cellules leucémiques à ces agents sera analysé.

Objectif 3 : Identifier la/les cible(s) moléculaire(s) des inhibiteurs. La grande diversité des analogues synthétisés nous permettra d'analyser en détail les différents mécanismes moléculaires et d'identifier les effecteurs ciblés en amont sur l'activation et/ou l'expression de STAT5.

Environnement :

L'équipe IMT (Innovation Moléculaire et Thérapeutique) est spécialisée dans la synthèse hétérocyclique de composés à activité anticancéreuse. Notre partenaire, le Dr Fabrice Gouilleux de l'équipe LNOx (Niche Leucémique & Métabolisme Oxydatif), est spécialiste de la signalisation STAT5 dans l'hématopoïèse et la leucémogénèse. Ce travail de chimie médicinale réalisé au sein de l'équipe IMT contribuera au projet commun des équipes IMT et LNOx : i) d'améliorer la compréhension de la signalisation de STAT5 dans les leucémies, ii) d'identifier un candidat médicament.

Profil recherché :

Le candidat, de formation universitaire ou ingénieur, devra posséder de solides connaissances en chimie organique et chimie médicinale. Il sera motivé pour travailler en étroite relation avec les partenaires biologistes.

Candidature :

CV, lettre de motivation, notes et classement au M2.

Deux lettres de recommandation (ou coordonnées d'au moins 2 références).

Date limite de candidature : 10 avril 2017

Références :

(1) Bunting, K.D. *Front. Biosci.* **2007**, *12*, 2807. (2) Warsch, W. *et al. Blood* **2011**, *117*, 3409. (3) Juen, L. Thèse de doctorat, Université de Tours, 2016.