

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

Développement d'inhibiteurs fluorés de la Cathepsine D comme traceurs TEP potentiels pour l'imagerie du cancer du sein

Etablissement : CY Cergy Paris Université

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

Encadrement : Dr Chiara ZANATO and Dr Evelyne CHELAIN

Durée : Janvier 2025 – Juillet 2025 (6 mois)

Financement d'origine : CY Initiative 2023 - EMERGENCE Program

Date limite de candidature : Ouvert jusqu'à ce qu'un candidat soit trouvé

Description du projet : La cathepsine D (CD) est une aspartyl protéase lysosomale responsable de la dégradation des protéines intracellulaires, de l'autophagie et de la réponse immunitaire.¹ La dérégulation de la CD peut contribuer à un certain nombre de maladies.² Des niveaux extracellulaires élevés de CD ont été observés dans les cancers et, en particulier, sont statistiquement associés au cancer du sein triple négatif.³ À la lumière de cela, la CD pourrait agir comme un biomarqueur diagnostique pour cette pathologie. Dans cette optique, la tomographie par émission de positons (TEP),⁴ une technique d'imagerie non invasive qui détecte les rayons gamma des isotopes émetteurs de positons, a un impact majeur sur le diagnostic et le traitement des cancers du sein (CS).⁵ Ce projet vise à concevoir, synthétiser et caractériser des traceurs PET radiomarqués [¹⁸F] ciblant la CD. Ces nouveaux radio-ligands permettront l'imagerie sélective *in vitro* et *in vivo* de la CD et représentent un nouvel outil potentiel pour le pronostic, le diagnostic et le suivi du CS.

Méthodologie : Il s'agit d'un projet interdisciplinaire innovant et stimulant, où l'étudiant sera en charge de la partie synthétique (synthèse non radioactive "cold") ainsi que de la caractérisation des nouvelles molécules synthétisées. Le candidat pourra aussi participer à l'évaluation biologique des potentiels traceurs PET fluorés. En particulier, l'étudiant réalisera la synthèse de nouveaux ligands de la protéine cible (petits peptidomimétiques) et explorera différentes stratégies pour introduire l'atome de fluor dans l'échafaudage peptidique (**Figure 1**). La partie radiochimie (synthèse radioactive «hot») se réalisera à l'Université d'Aberdeen (Écosse, Royaume-Uni) et, même si l'étudiant n'en sera pas directement en charge, il sera impliqué dans la discussion et l'interprétation des résultats.

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, radiochimie et en méthodes biophysiques de caractérisation en chimie organique.

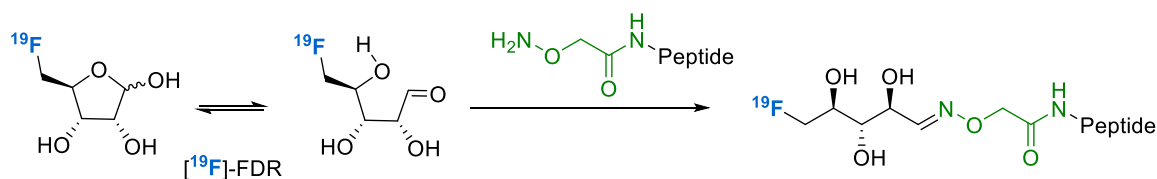


Figure 1 : Exemple de marquage indirect à l'aide du groupe prosthétique (synthèse « cold »).

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 et evelyne.chelain@cyu.fr

Stage in Organic Chemistry - Level Master 2 or equivalent-

Development of fluorinated Cathepsin D inhibitors as potential PET tracers as diagnostic tool for breast cancer imaging

Institution: CY Cergy Paris University

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

Supervisor: Dr Chiara ZANATO and Dr Evelyne CHELAIN

Period: January 2025 – July 2025 (6 months)

Funding: CY Initiative 2023 - EMERGENCE Program

Application Deadline: **Until filled**

Context and Project Objectives: Cathepsin D (CD) is a lysosomal aspartyl protease responsible for intracellular protein degradation, autophagy, and immune response.¹ Significantly, CD deregulation can contribute to several human diseases.² High extracellular levels of CD were observed in cancers and, in particular, are statistically associated with poor prognosis triple-negative breast cancer.³ In light of that, CD could act as a diagnostic biomarker for this pathology. Positron Emission Tomography (PET),⁴ a non-invasive imaging technique that detects the gamma rays from positron-emitting isotopes, has gained a significant impact on the diagnosis and treatment of breast cancer (BC).⁵ This project aims to design, synthesise and characterise [¹⁸F]-radiolabelled PET tracers targeting CD. These new radioligands will allow the selective *in vitro* and *in vivo* imaging of CD and represent a new potential tool for the prognosis, diagnosis, and monitoring of BC.

Job Description: This is an innovative and challenging interdisciplinary project, where the student will be in charge of the synthetic part (“cold” non-radioactive synthesis) and of the characterisation of the synthesised molecules. The student will be also involved in the *in vitro* biological evaluation of the fluorinated potential PET tracers. In particular, the selected candidate will carry out the synthesis of new CD ligands (small peptidomimetics) exploring different strategies to introduce the fluorine atom in the peptidic scaffold (**Figure 1**). The radiochemistry part (“hot” radioactive synthesis) will be done at Aberdeen University (Scotland, UK) and, even if the student will be not directly in charge of it, he/she will be involved in the discussion and interpretation of the results. 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, radiochemistry and biophysical methods for characterisation.

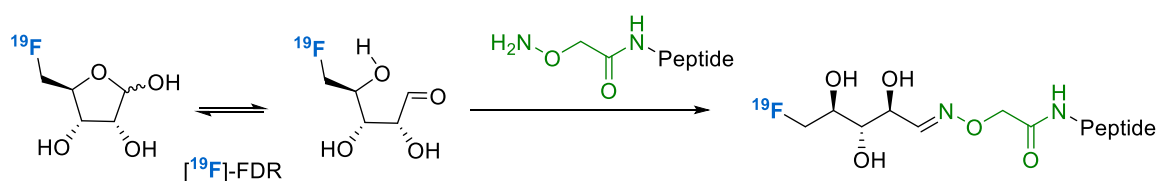


Figure 1: Example of indirect fluorination by means of a prosthetic group (« cold » synthesis).

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 and evelyne.chelain@cyu.fr

[1] T. Yadati et al., *Cells* **2020**, *9*, 1679. [2] O. Mijanovic et al., *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 837. [3] Y. Ashraf et al., *J Immunother Cancer* **2019**, *7*, 29. [4] U. Kumar et al., *J Med Phys.* **2006**, *31*, 13. [5] Y. Ming et al., *Frontiers in Oncology* **2020**, *10*.