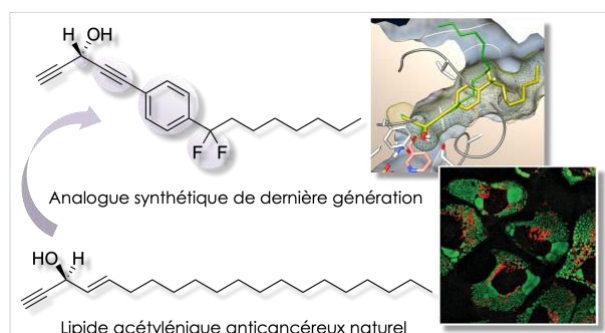


## Nouvelles thérapies ciblées contre des cancers de mauvais pronostic.

**Contexte et projet scientifique :** Nos équipes (MoNALISA-SPCMIB et DDR-IPBS) ont récemment découvert, à travers une approche multidisciplinaire en collaboration avec le LCC, le mécanisme d'action cytotoxique d'une vaste famille de lipides acétyléniques bioinspirés.<sup>1,2</sup> Ces molécules agissent comme des prodrogues énantiospécifiquement bioactivées par une *Short-Chain Dehydrogenase/Reductase* (SDR) en des espèces cytotoxiques hautement électrophiles.<sup>3</sup> Afin d'exploiter le potentiel thérapeutique de cette découverte contre le cancer du poumon à petites cellules, nous avons développé de nouvelles approches de synthèse permettant de générer des dérivés plus actifs, plus sélectifs et plus stables dans les milieux biologiques et chez l'animal.<sup>4,5</sup> De plus, nous avons montré que ce mécanisme de bioactivation est généralisable, c'est à dire que de nouvelles prodrogues sélectivement activées par d'autres SDRs peuvent être développées.<sup>3</sup>



Nous sommes actuellement avec le LCC les seules équipes à exploiter la bioactivation par les SDRs pour des approches pharmacologiques innovantes. Le projet que nous proposons vise à capitaliser sur nos avancées pour développer les premières prodrogues bioactivées par deux SDRs surexprimées dans des cancers de mauvais pronostic, en particulier les cancers du foie et du pancréas, mais d'expression très restreinte dans les tissus normaux. Nous avons déjà identifié des

composés hits pour chacune des deux enzymes. Le/la candidat.e chimiste (encadrement MoNALISA-SPCMIB) exploitera une nouvelle approche modulaire de synthèse développées en collaboration avec le LCC pour générer un panel d'analogues avec l'objectif d'augmenter l'activité, la sélectivité et la stabilité dans l'animal. Un(e) doctorant(e) biologiste (encadrement DDR-IPBS) testera ces analogues, validera leur mécanisme d'action et leur activité anticancéreuse sur des modèles murins. Ces travaux permettront de développer de nouvelles thérapies ciblées contre le cancer, tout en renforçant la position de leader de Toulouse sur ces nouvelles molécules thérapeutiques.

**Financement :** ce projet bénéficie d'un financement « [Scaling-up science](#) » du programme TIRIS (*Toulouse Initiative for Research Impact on Society*) de l'Université de Toulouse.

**Dates :** démarrage prévu octobre-décembre 2024, fin attendue octobre-décembre 2027.

**Profil du/de la candidat.e :** le/la candidat.e doit avoir une très solide formation en chimie organique avec des connaissances avancées en pharmacochimie et chimie thérapeutique. Le/la candidat.e devra maîtriser complètement les concepts et outils de la synthèse organique multi-étapes avec de solides compétences théoriques et pratiques en stéréochimie, réactivité, purification et caractérisation structurale de petites molécules. Des notions de conception *in silico* de molécules assistée par *docking* seraient souhaitables. Le/la candidat.e doit aussi être disposé.e à intégrer un environnement de travail hautement interdisciplinaire en étroite partenariat avec une équipe de biologistes. Des notions théoriques et pratiques en biologie cellulaire et moléculaire seront un atout.

**Laboratoires :** IPBS (UMR 5089 CNRS-UT3) ; SPCMIB (UMR 5068 CNRS-UT3)

**Contacts :** Y. Génisson (yves.genisson@ups-tlse3.fr) et S. Britton (Sebastien.Britton@ipbs.fr). Inclure CV, lettre de motivation, notes et classement de master 1 et 2, lettres de recommandations.

<sup>1</sup> D. Listunov *et al.* *Synthesis* **2018**, *50*, 3114-3130.

<sup>2</sup> M. Bourkhis *et al.* *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1124-1130.

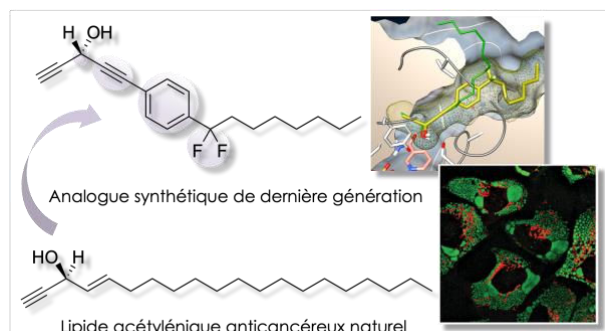
<sup>3</sup> P. Demange *et al.* *eLife* **2022**, *11*:e73913.

<sup>4</sup> Brevet Européen N° EP21306249 déposé le 13 septembre 2021. Extension internationale N° PCT/EP2022/075358 du 13 septembre 2022.

<sup>5</sup> M. Bossuat *et al.* *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 13918-13945.

## New targeted therapies against cancers with poor prognosis.

**Context and scientific project:** Our teams (MoNALISA-SPCMIB and DDR-IPBS) recently discovered, through a multidisciplinary approach in collaboration with the LCC, the mechanism of cytotoxic action of a large family of bioinspired acetylenic lipids.<sup>1,2</sup> These molecules act as prodrugs enantiospecifically bioactivated by a *Short-Chain Dehydrogenase/Reductase* (SDR) into highly electrophilic cytotoxic species.<sup>3</sup> In order to exploit the therapeutic potential of this discovery against small cell lung cancer, we have developed new synthetic approaches to generate derivatives that are more active, more selective and more stable in biological environments and in animals.<sup>4,5</sup> Furthermore, we have shown that this bioactivation mechanism is generalizable, that is to say that new prodrugs selectively activated by other SDRs can be developed.<sup>3</sup>



We are currently with the LCC the only teams to exploit bioactivation by SDRs for innovative pharmacological approaches. The project we are proposing aims at capitalizing on our advances to develop the first prodrugs bioactivated by two SDRs overexpressed in cancers with a poor prognosis, in particular liver and pancreatic cancers, but with very restricted expression in normal tissues. We have already identified hit compounds for each of the two enzymes. The

chemist PhD candidate (MoNALISA-SPCMIB supervision) will exploit a new modular synthesis approach developed in collaboration with the LCC to generate a panel of analogues with the objective of increasing activity, selectivity and stability in the animal. A PhD biologist student (DDR-IPBS supervision) will test these analogues, validate their mechanism of action and their anticancer activity on mouse models. This work will make it possible to develop innovative targeted therapies against cancer, while strengthening Toulouse's leadership in these new therapeutic avenues.

**Funding:** this project benefits from "[Scaling-up science](#)" funding from the TIRIS (Toulouse Initiative for Research Impact on Society) program at the University of Toulouse.

**Dates:** start expected October-December 2024, end expected October-December 2027.

**Candidate profile:** the candidate must have very solid training in organic chemistry with advanced knowledge in pharmacology and therapeutic chemistry. The candidate must completely master the concepts and tools of multi-step organic synthesis with solid theoretical and practical skills in stereochemistry, reactivity, purification and structural characterization of small molecules. Notions of *in silico* design of molecules assisted by docking would be desirable. The candidate must also be willing to integrate a highly interdisciplinary working environment in close partnership with a team of biologists. Theoretical and practical notions in cellular and molecular biology will be an asset.

**Laboratories:** IPBS (UMR 5089 CNRS-UT3) ; SPCMIB (UMR 5068 CNRS-UT3)

**Contacts:** Y. Génisson (yves.genisson@ups-tlse3.fr) and S. Britton (Sebastien.Britton@ipbs.fr). Include CV, cover letter, master 1 and 2 grades and ranking, letters of recommendation.

<sup>1</sup> D. Listunov *et al.* *Synthesis* **2018**, *50*, 3114-3130.

<sup>2</sup> M. Bourkhis *et al.* *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1124-1130.

<sup>3</sup> P. Demange *et al.* *eLife* **2022**, *11*:e73913.

<sup>4</sup> European patent N° EP21306249, Septembre 13<sup>th</sup>, 2021. International extension N° PCT/EP2022/075358, Septembre 13<sup>th</sup>, 2022.

<sup>5</sup> M. Bossuat *et al.* *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 13918-13945.