

## Appel à candidats pour une bourse post doctorale de la Fondation de France

**« Résistance dans les thérapies ciblées en cancérologie : Stratégie d'identification des nouveaux mécanismes d'inhibition de cibles thérapeutiques validées »**

**Le projet est financé par la Fondation de France ; une demande d'allocation post doctorale est réservée dans le cadre de ce projet : date limite de dépôt de candidature : 6 septembre 2012**

**Résumé du projet :** Le projet est basé sur une approche multidisciplinaire qui combine les méthodes de modélisation moléculaire et de criblage *in silico* avec la biologie expérimentale de façon à identifier les mécanismes moléculaires d'activation des récepteurs tyrosine kinase présentant des mutations résistantes aux médicaments et de découvrir des inhibiteurs allostériques de ces mutants.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) activent des voies de signalisation de la cellule, et de ce fait ils jouent un rôle primordial dans pratiquement tous les aspects de la physiologie cellulaire [1]. La dérégulation de leur activité, principalement causée par des mutations, est associée à de nombreuses formes de cancer. Actuellement, la recherche sur les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITKs) est confrontée à deux défis majeurs : augmenter la sélectivité/spécificité, car presque tous les inhibiteurs sont des analogues compétitifs de l'ATP, peu spécifiques, et surmonter les résistances [2]. Pour relever ces défis, nous proposons une stratégie innovante consistant à (i) identifier des états conformationnels spécifiques des formes mutées de RTK résistantes ; (ii) cibler ces conformations par de petites molécules - des modulateurs (inhibiteurs) allostériques. Ces dernières années, la définition de cibles pertinentes issues de la description précise de leur comportement dynamique est apparue comme une stratégie alternative essentielle dans le développement de médicaments innovants [3,4].

Dans ce contexte, nos objectifs principaux sont (1) de caractériser précisément les changements structuraux, dynamiques et thermodynamiques induits par des mutations résistantes des RTK, (ii) d'identifier des sites de liaison putatifs dans des conformations intermédiaires entre forme active et inactive comme cibles appropriées, et (2) de concevoir une nouvelle génération d'inhibiteurs - modulateurs allostériques des RTK efficaces sur les formes résistantes. En combinant des études de dynamique moléculaire (MD), la cartographie des sites de liaison putatifs et la conception d'inhibiteurs avec la validation biologique *in vitro*, nous souhaitons définir les éléments déterminants des mécanismes d'activation/désactivation des RTKs. Nous appliquerons ensuite ces données pour identifier de nouveaux inhibiteurs allostériques efficaces sur les formes résistantes des cibles. Nous pensons que notre travail peut constituer une nouvelle stratégie rationnelle pour la conception et le développement de nouveaux traitements anticancéreux spécifiques et efficaces.

Nous avons concentré notre travail sur la dérégulation du récepteur KIT [5-10], impliqué dans de nombreuses maladies prolifératives, comme les tumeurs gastro-intestinales stromales (GIST), certaines leucémies aiguës et les mastocytoses. La mutation KIT D816V sera utilisée comme modèle, car elle représente l'archétype des mutations oncogéniques de kinase résistantes aux inhibiteurs. Dans l'avenir, les procédés proposés devraient être applicables à de nombreuses autres cibles thérapeutiques importantes telles que FLT3, VEGFR, PDGFR, BCR/ABL, VHL ou B-RAF.

### Decription des tâches:

Le post doctorant sera en charge de la modélisation et des simulations de Dynamique Moléculaire en utilisant des moyens de calculs locaux (ENS de Cachan), nationaux (CINES, Curie) et privé (BULL). Il (Elle) travaillera en collaboration avec les biologistes (Oncologie Moléculaire et Pharmacologie au LBPA; Labex LERMIT et Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille), cliniciens (Institut de Gustave Roussy, Hôpital de Necker), physiciens (Université d'Orléans) et mathématiciens/informaticiens (Institut FARMAN de l'ENS de Cachan).

### Références:

- [1] Lemmon M.A., Schlessinger J. (2010). *Cell* **141**: 1117-1134
- [2] Liu Y., Gray N.S. (2006). *Nat. Chem. Biol.* **2**: 358-364.
- [3] Laine E., Goncalves C., Karst J.C., Lesnard A., Rault S., Tang W.J., Malliavin T.E., Ladant D., Blondel A. (2010). *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **107**: 11277-11282.
- [4] Lee G.M., Craik C.S. (2009). *Science* **324**: 213-215.
- [5] Laine E., Chauvot de Beauchêne I., Auclair C., Tchertanov L. (2011) *PLoS Comput. Biol.*, **7**. e1002068.
- [6] Chauvot de Beauchêne I., Laine E., Auclair C., Tchertanov L. (2011). *Eur. Biophys. J. Biophys. Lett.* 40:S103.
- [7] Laine E., Chauvot de Beauchêne I., Auclair C., Tchertanov L. (2011). *Eur. Biophys. J. Biophys. Lett.* 40:S109.
- [8] Laine E., Auclair C. & Tchertanov L.(2012). *PLoS Comput. Biol.*, (in press)
- [9] Laine E, Auclair C. & Tchertanov L. (2012). *Biophys J.* (in press)
- [10] Da Silva Figueiredo Celestino P., Laine E., Pascutti P. L. Tchertanov. (2012). *Biophys J.* (in press)

**Qualifications:** Diplôme de Doctorat dans un domaine approprié : Bioinformatique et Modélisation Moléculaire ou Bioinformatique Structurale ou Physique Théorique ou Chimie Théorique ou Biophysique.

### Compétences:

*Essentielle:* Compétence solide en théorie et pratique dans une des domaines suivants: modélisation moléculaire, bioinformatique structurale ou une base solide dans la programmation mathématique/scientifique appliquée au calcul des biomolécules.

*Souhaitée:* Biologie Structurale; Pharmacologie.

**Restrictions:** *Dépot du dossier du candidat à la Fondation de France avant le 6 septembre 2012. Le CDD débutera le 1 janvier 2013.*

**Lieu de travail:** Bioinformatique, Modélisation et Dynamique Moléculaire (BiMoDyM) d'Oncologie Moléculaire et Pharmacologie, LBPA, ENS de Cachan, France

**Salaire:** Le financement (Fondation de France) est attribué pour 2 ans avec une rémunération cohérente avec l'expertise du candidat.

Les candidats doivent envoyer CV et liste des publications dans les meilleurs délais à Luba Tchertanov: [Luba.Tchertanov@lbpa.ens-cachan.fr](mailto:Luba.Tchertanov@lbpa.ens-cachan.fr).

Ensuite, le candidat retenu devra compléter le dossier de la Fondation de France avec Luba Tchertanov.