

Sujet de Thèse de Doctorat - Ecole Doctorale SMI (ED 432)

Thérapie photodynamique ciblée pour le traitement du cancer colorectal : synthèse de nouveaux photosensibilisateurs vectorisés et études précliniques

LABORATOIRE DE GENOMIQUE, BIOINFORMATIQUE ET CHIMIE MOLECULAIRE (GBCM, EA 7528), Cnam
Paris

LABORATOIRE PEIRENE (EA 7500), Université de Limoges

Directrice de thèse : Pr. Maité Sylla

Co-Directeur de thèse : Pr. Bertrand Liagre

Description du sujet

L'équipe Chimie Moléculaire du Laboratoire GBCM (EA7528, Cnam) oriente ses recherches vers le développement de molécules à visée thérapeutique, notamment antibactériennes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Le Département de Biochimie et Biologie Moléculaire du Laboratoire PEIRENE (EA 7500, Université de Limoges) axe ses recherches vers le développement de nouveaux agents thérapeutiques (naturels ou synthétiques) visant à bloquer la prolifération cellulaire ou à induire la différenciation des cellules tumorales en étudiant les voies métaboliques mises en jeu. Les complémentarités de ces deux équipes ont conduit à un partenariat débuté il y a 5 ans. Celui-ci a donné lieu à des publications à comité de lecture, des communications orales et par affiche dans le cadre de projets doctoraux, et également à la réponse conjointe à plusieurs appels à projets.

Le projet de Thèse présenté ici s'inscrit dans la suite de ces travaux, en adéquation avec les objectifs de l'équipe Chimie Moléculaire présentés à l'HCERES (développement de l'axe chimie médicinale et théranostique) et vise le développement de candidats médicaments pour leur application en thérapie photodynamique.

Le sujet de Thèse situé à l'interface de la chimie-biologie a pour objectif le développement de nouveaux photosensibilisateurs bifonctionnels absorbant dans le rouge et vectorisés par des inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 pour leur application en thérapie photodynamique pour le traitement du cancer colorectal.

Une première partie du projet concernera le design, la pharmacomodulation et la synthèse de nouvelles plateformes coumariniques visant à obtenir des ligands plus actifs et plus sélectifs de la cyclooxygénase-2. Le développement de nouveaux photosensibilisateurs, tout comme l'inhibiteur sélectif de cyclooxygénase-2, répondra à un cahier des charges défini ainsi que l'optimisation structurale du groupement espaceur pour gérer la solubilité du candidat médicament.

Une deuxième partie du projet sera consacrée aux études biologiques et notamment à l'étude *in vitro* de l'activité anti-cyclooxygénase-2 des composés synthétisés. Les composés les plus actifs seront étudiés pour leur potentiel anti-cancéreux. *In vitro*, les marqueurs apoptotiques seront étudiés et différentes voies de survie cellulaire. Selon les résultats qui seront obtenus, un modèle *in vivo* à partir de xénogreffes de cellules cancéreuses colorectales humaines sur des souris immunodéprimées sera utilisé pour évaluer l'effet du photosensibilisateur bifonctionnel à partir d'une approche pré-clinique. L'interface permanente entre la chimie et la biologie sera la clé pour le succès de ce projet.

Présentation des laboratoires d'accueil

Le laboratoire de Génomique, bioinformatique et chimie moléculaire du Conservatoire national des arts et métiers (EA 7528) développe des axes de recherches complémentaires pour mieux comprendre les maladies et contribuer à développer des approches diagnostic ou thérapeutiques.

Il a la particularité d'associer des bioinformaticiens génomiciens, des bioinformaticiens structuralistes et chemoinformaticiens, ainsi que des chimistes pour la conception de molécules actives, et d'être ainsi très proche de la réalité expérimentale en travaillant en aval avec plusieurs start-ups dont notamment Peptinov qui développe de nouveaux composés anti-cytokines. Cette proximité avec l'expérimentation permet de tester rapidement et efficacement les composés identifiés par drug design, synthétisés par les chimistes du laboratoire grâce à des aller-retours entre les différentes étapes de conception, d'optimisation, et d'expérimentation.

L'équipe de chimie moléculaire du laboratoire GBCM (EA 7528) possède l'équipement nécessaire pour réaliser la synthèse et une plateforme analytique pour la caractérisation des composés coumariniques : deux chaînes HPLC couplées à un détecteur UV, deux chaînes LC-MS avec ionisation électrospray, une chaîne UPLC analytique et un chromatographe gazeux couplé à la masse (GC-MS), une chaîne HPLC préparative, des appareils de spectroscopie infrarouge, spectrophotométrie UV-visible et fluorimètre. Le laboratoire dispose également de l'équipement nécessaire au développement de méthodes de synthèse organique éco-compatibles : réacteurs photochimiques, micro-ondes, ultrasons, chimie en flux.

Université de Limoges (UNILIM), Département de Biochimie et Biologie Moléculaire de la Faculté de Pharmacie de Limoges, Laboratoire PEIRENE, EA7500.

Le Département de Biochimie et Biologie Moléculaire de la Faculté de Pharmacie de Limoges est impliqué dans la thématique « Biomolécules anti-cancéreuses » et s'intéresse tout particulièrement aux processus apoptotiques et de différenciation.

L'axe de recherche principal de cette équipe concerne la recherche de nouveaux agents thérapeutiques destinés à bloquer la prolifération cellulaire ou à induire la différenciation des cellules tumorales en analysant l'implication du métabolisme de l'acide arachidonique via la voie de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ainsi que sur les voies de transduction du signal mises en jeu. Pour atteindre ces objectifs, des biomolécules d'origine végétale ou d'origine synthétique sont sélectionnées sur la base de leurs propriétés pro-apoptotiques ou pro-différenciantes sur des cellules cancéreuses humaines en culture et également sur des modèles animaux.

Le Département de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'Université de Limoges possède les équipements nécessaires pour la réalisation des cultures cellulaires *in vitro*, l'extraction d'ARN et de protéines, la RT-PCR, le Western-Blot, le Retard sur gel, l'immunocytochimie et l'immunohistochimie, l'apoptose et la signalisation cellulaires, les xénogreffes sur souris immunodéprimées ainsi que la photothérapie dynamique.

Profil du candidat

Nous sommes à la recherche d'un candidat pour le présenter au concours de l'ED SMI et pour répondre également à l'AAP, Allocations doctorales FRFT-Doc, Inserm.

Nous cherchons un candidat :

- excellent dossier académique
- très motivé pour travailler dans un sujet à l'interface de la chimie et de la biologie.
- avec une solide formation en chimie organique ou avec un profil de pharmacien avec un parcours en MedChem.
- avec des bonnes bases de biologie car il sera amené à faire les études biologiques des molécules synthétisées.
- Mobile, car la thèse se déroulera sur 2 sites : au Cnam Paris pour la partie chimie et à l'Université de Limoges pour les études biologiques.

- Pharmacien titulaire d'un master 2 recherche (condition indispensable pour présenter une candidature aux allocations doctorales FRFT-Doc)

Envoyer la candidature dans un seul fichier PDF aux adresses mail : maite.sylla@lecnam.net ; bertrand.liagre@unilim.fr

- Curriculum vitae
- Lettre de motivation
- Relevés des notes M2 et M1
- Lettres de recommandation