

Intitulé du Sujet de Thèse : Conception de prodrogues de molécules antivirales ciblant le système nerveux central pour traiter des virus neurotropes

Laboratoire : AFMB, Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, URM 7257.

Equipe : Replicases Virales : Structure, mécanisme et Drug-design (Dir : Dr Bruno Canard).

Groupe thématique : Chimie Médicinale Antivirale, dirigée par le Dr Karine Alvarez.

Directeur de thèse : Dr Karine ALVAREZ

Encadrant (éventuellement) :

Co-encadrant (éventuellement)

email : karine.alvarez@univ-amu.fr

Contexte de l'étude

Les virus responsables de troubles neurologiques, comme certains Bunya- Corona- ou Flavivirus, sont un réel problème de santé publique par manque de molécules antivirales efficaces. Les infections virales à tropisme neurologique sont les plus difficiles à traiter et les développements thérapeutiques sont entravés par la problématique de délivrer l'antiviral dans le système nerveux central (SNC). Les analogues de nucléotides (AN) constituent le principal arsenal thérapeutique utilisé en clinique pour traiter les infections virales, bien que leur acheminement vers le cerveau soit limité par le passage de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière hémato-cébrospinal. Si la délivrance d'AN au SNC a été améliorée par l'étude d'enzymes de métabolisation, des systèmes de transport cellulaire endogène, ou encore par la synthèse de conjugués, de dispositifs d'administration chimique et de prodrogues, elle reste encore insuffisante. Dans le contexte actuel, il devient urgent de proposer des pistes dans la conception d'une nouvelle génération de prodrogues d'AN ciblant le SNC.

Descriptif du projet

Ce projet, multidisciplinaire, comprend plusieurs axes dont deux seront développés dans le cadre de ce projet de thèse.

Missions

L'une est liée à l'étude du métabolisme de plusieurs molécules antivirales de type AN, repositionnées sur des infections à Bunya- Corona- et Flavivirus, qui ont montré un intérêt thérapeutique et dont la compréhension sera un atout majeur pour la conception d'AN améliorés. L'autre axe est lié à la conception rationnelle, la synthèse et l'étude de nouvelles prodrogues d'AN pour améliorer le ciblage du SNC.

Profil du (de la) candidat(e)

De formation ingénieur ou Master, le(a) candidat(e) devra posséder une forte expérience en synthèse organique (chimie médicinale), avec une motivation à aborder des disciplines complémentaires en drug-design comme la biophysique, biochimie et cristallographie.

Mots Clés

Chimie médicinale, antiviraux, prodrogues, analogues de nucléotides, métabolisation.

Références Bibliographiques

1) Chazot A. et al. En révision Plos Biology, 2024. The activation chain of the broad-spectrum antiviral Bemnifosbuvir at atomic resolution. 2) Shannon A. et al. NAR, 2023, DOI : 10.1093/nar/gkad1194. An exonuclease-resistant chain-terminating nucleotide analogue targeting the SARS-CoV-2 replicase complex. 3) Feracci M. et al. Antivir Res, 2023, DOI :10.1016/J.antiviral.2023.105574. AT-752 multiple sites and activities on the dengue virus replication enzyme NS5.