

Intitulé du Sujet de Thèse : Stratégie Thérapeutique Inédite et Polyvalente : Chimie Radicalaire Appliquée à la Biologie

Laboratoire : Institut de Chimie Radicalaire – UMR 7273

Equipe : CRAB

Directeur de thèse : Dr. Sophie Thétiot-Laurent

Codirecteur (éventuellement) :

Co-encadrant (éventuellement) :

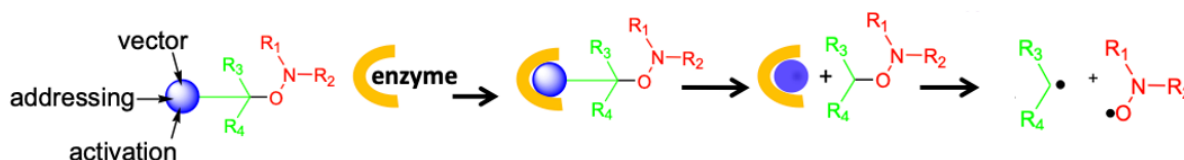
Email : sophie.thetiot-laurent@univ-amu.fr

Contexte de l'étude :

De nombreuses maladies telles que le cancer, le paludisme, diverses pathologies infectieuses... constituent un problème majeur dans nos sociétés, et cette situation deviendra critique au cours de la prochaine décennie. Deux problèmes majeurs se posent actuellement : l'émergence de résistances aux médicaments et la présence d'effets secondaires importants lors de la prise des traitements actuels. **Il est donc nécessaire de développer des médicaments très actifs et non toxiques pour les tissus sains.** Notre stratégie est innovante et prometteuse car elle repose sur la génération d'espèces radicalaires hautement réactives générées par la source induisant la maladie.

Descriptif du projet :

L'objectif de cette thèse est de développer une nouvelle stratégie pour lutter contre différentes pathologies en utilisant la même alkoxyamine. Pour cela, nous développerons la synthèse de différentes alkoxyamines liées à un vecteur, qui seront labiles après activation. Ces radicaux formés "au bon endroit et au bon moment" seront agressifs et permettront de créer des désordres biologiques conduisant à la destruction des cibles thérapeutiques.^{1,2} Nous préparerons donc des médicaments très stables qui seront ensuite transformés en espèces radicalaires toxiques par l'action d'une enzyme spécifiquement exprimée par une pathologie. Cette stratégie permettra d'éviter les problèmes de diffusion et de résistance aux médicaments. Nous nous proposons d'élaborer ainsi différents agents antibactériens, anticancéreux, antifongiques et antipaludéens en conservant le même principe actif (alkoxyamine) mais en modifiant le vecteur (peptide, sucre...).



Information candidat :

Le(a) candidat(e) aura en charge le développement de la partie organique du projet. L'évaluation biologique sera réalisée dans différentes institutions de recherche.

Le(a) candidat(e) devra obtenir son Master Recherche en chimie organique avec une mention assez bien (ou équivalent). Le(a) candidat(e) devra posséder une solide expérience en synthèse organique pour réaliser des réactions sous atmosphère inerte, pour purifier les composés organiques et pour effectuer les analyses usuelles en chimie organique (^1H , ^{13}C , DEPT, HMBC ...)

Références Bibliographiques :

- 1 – Neutrophil Elastase-Activatable Prodrugs Based on an Alkoxyamine Platform to Deliver Alkyl Radicals Cytotoxic to Tumor Cells. S. Seren et al. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 9253.
- 2 - Peptide- Alkoxy amine Drugs: A Strategy for the Development of a New Family of Antiplasmodial Drugs A. W. Embo-Ibouanga, et al. *Molecules* **2024**, *29*(6),1397.