

OFFRE STAGE MASTER 2 LYON EN CHIMIE MEDICINALE

Lieu de travail : UMR CNRS 5246 – ICBMS – équipe COSSBA, ISPB – Faculté de pharmacie de Lyon – 8 avenue Rockefeller – LYON

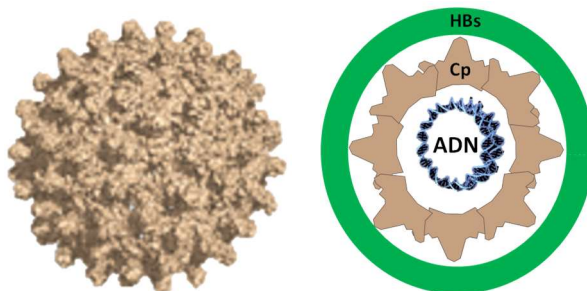
UMR CNRS 5086 – MMSB – protein Solid State NMR group – IBCP de Lyon – 7 passage du Vercors – LYON

Intitulé du sujet : Développement de modulateurs de l'assemblage de la capsid du virus de l'hépatite B.

Mots clés : Chimie médicinale, synthèse organique, sondes chimiques, modulateurs de l'assemblage de la capsid CAMs, virus de l'hépatite B VHB.

En dépit d'un vaccin prophylactique très efficace, le Virus de l'Hépatite B (VHB) demeure un grave problème de santé publique puisqu'environ 250 millions de personnes sont touchées au niveau mondial et que 1,1 million de décès lui étaient imputables en 2022. Ce constat est dû au fait que, même si quelques traitements sont actuellement disponibles, aucun n'est pleinement efficace pour éradiquer le VHB.

Le cycle de réplication du VHB est parfaitement documenté et fait intervenir différentes étapes, parmi lesquelles l'assemblage de 90 à 120 dimères de la protéine core (Cp) en une capsid isocédrique. Cette capsid, qui intègre le matériel génétique du virus et qui est entourée par des protéines de surfaces HBs, est actuellement l'objet de beaucoup d'attention de la part des laboratoires pharmaceutiques et des équipes académiques de recherche. Il a en effet été démontré que certaines molécules pouvaient se fixer sur la capsid et empêcher l'assemblage de dimères de Cp en une capsid fonctionnelle. Ces modulateurs de l'assemblage de la capsid (CAMs ou *Capsid Assembly Modulators*) représentent donc une perspective thérapeutique très prometteuse, permettant d'envisager un traitement efficace contre le VHB.



Au sein de l'équipe « Protein Solid State NMR » de l'UMR CNRS 5086 – MMSB, le site de fixation d'une petite molécule chimique, le Triton X100 (TX100), a été identifié à l'aide de techniques de RMN.

L'équipe COSSBA de l'UMR CNRS 5246 – Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS) a réalisé une première étude de pharmacomodulation de cette molécule et a fourni à l'équipe « Protein Solid State NMR » une quarantaine de ligands dérivés du TX100, en faisant varier la nature des différentes parties de cette molécule.

Après incubation avec le dimère de la protéine Cp, il a été mesuré par RMN pour chacune de ces molécules la perturbation du déplacement chimique (CSP pour *Chemical Shift Perturbation*) des acides aminés (marqués au préalable à l'azote ^{15}N) de la protéine Cp.

Sur la base de cette première étude, ces deux équipes souhaitent maintenant concevoir, synthétiser et évaluer une deuxième génération de cette famille de sondes chimiques ciblant la protéine Cp.



Le rôle du(de la) stagiaire consistera à synthétiser au sein du laboratoire COSSBA (COncption et Synthèse de Substances Biologiquement Actives, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire - ICBMS) divers composés **Modulateurs potentiels d'Assemblage de la Capside (CAMs) du VHB.**

Une fois les composés synthétisés par l'équipe COSSBA, ils seront évalués par l'équipe Protein Solid State NMR : en particulier, les mesures des CSPs fourniront des informations cruciales permettant d'optimiser ces composés.

Par cette approche, nous proposons donc de combiner les expertises de ces deux équipes pour développer une nouvelle famille de CAMs ciblant le VHB.

Profil du/de la candidat(e)

Le/la candidat(e) sera impliqué(e) dans la synthèse, la purification et la caractérisation (RMN, LC-MS) des composés synthétisés. Il/elle devra donc posséder un **solide bagage en chimie organique** et être intéressé(e) par une thématique à l'interface entre la chimie et la biologie.

Candidature

Prise de fonction : Janvier 2025

Documents à fournir : CV (cursus, détail des compétences théoriques du M1 et des compétences pratiques en synthèse organique lors du stage de M1), lettre de motivation, relevé de notes du M1.

A envoyer à : thierry.lomberget@univ-lyon1.fr et sylvie.radix@univ-lyon1.fr