



Titre de la thèse : Conception de prodrogues de molécules antivirales ciblant le système nerveux central pour traiter des virus neurotropes

Origine de la proposition : Dr. Karine ALVAREZ

Laboratoire d'Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, UMR 7257 CNRS,
Equipe : Replicases Virales : Structure, mécanisme et Drug-design (Dir : Dr Bruno Canard).

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

Case 932, Campus de Luminy, 163 avenue de Luminy

13288 Marseille Cedex 09, France

E-mail: karine.alvarez@univ-amu.fr

Mots clés : Chimie médicinale, antiviraux, prodrogues, analogues de nucléotides, métabolisation

Contexte et objectifs :

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 (BHE) et de la barrière hémato-cérébrospinale (BCSFB). 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. L'approche est basée sur l'étude de l'administration d'AN dans le cerveau, de leur distribution, de leur métabolisation et de leurs propriétés physico-chimiques pour mieux appréhender le défi thérapeutique que constitue leur acheminement vers le cerveau.

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 métabolisme¹ de plusieurs molécules antivirales de type AN, repositionnées sur des infections à Bunya- Corona²- et Flavivirus³, 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.

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.

Profil de 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.

**Conditions d'accueil :**

Le laboratoire AFMB possède toutes les infrastructures pour la réalisation du projet. L'équipe possède une forte expertise dans la synthèse et l'étude des analogues de nucléotides ciblant les polymérase virales (voir références les plus récentes 2 et 3). Des outils sont déjà mis en place pour l'étude du métabolisme¹ (production des enzymes, suivi analytique, plate-forme de cristallogénèse). Pour l'axe synthèse, un laboratoire de chimie et les outils de caractérisation sont disponibles. Le projet bénéficiera de collaborations dans l'évaluation des composés dans les modèles cellulaires et animaux adaptés.

Modalités de candidature :

L'offre est affichée sur le site de l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques de Marseille ED-250 (<https://ecole-doctorale-250.univ-amu.fr/fr/sujets-concours-2024>).

La candidature doit être retournée au plus vite, pour une sélection du candidat pour le 15 mai et une participation au concours de l'Ecole Doctorale les 28 et 29 mai 2024.

La candidature doit être composée des éléments suivants :

- CV
- Lettre de motivation
- Adresses e-mail de deux personnes référentes
- Relevés de notes de M1 et M2 (relevé S1 si disponible)
- Copie de diplôme permettant l'inscription (attestation à fournir ultérieurement)