

Proposition de stage de M2 en Chimie Organique et Médicinale

Laboratoire : U1177 – Médicaments et Molécules pour agir sur les Systèmes Vivants

Adresse : Institut Pasteur de Lille – 1, rue du Professeur Calmette 59000 Lille

Contact : Damien Bosc – damien.bosc@univ-lille.fr – 03.20.87.73.99 – 03.20.96.47.10

Synthèse d'inhibiteurs de l'Insulin Degrading Enzyme découverts par une méthode de conception innovante

La prévalence mondiale du DT2 devrait atteindre près de 10 % d'ici 2045. Malgré les efforts déployés, environ 40 % des patients diabétiques ne parviennent pas à atteindre les objectifs glycémiques. Les patients diabétiques souffrent de complications graves telles que le pied diabétique, qui a un fort impact sociétal en termes d'invalidité individuelle, d'hospitalisations et de coûts des soins de santé. Cette complication est à l'origine d'une amputation toutes les 30 secondes dans le monde. Ce constat justifie la nécessité d'une meilleure compréhension et prise en charge de cette pathologie.

L'Insulin Degrading Enzyme (IDE), une métalloprotéase à zinc, joue un rôle essentiel dans la clairance de l'insuline. L'IDE ne se limite pas à son activité protéolytique mais agit aussi comme un partenaire dans les mécanismes de contrôle de la qualité des protéines. Il a été montré que les patients les plus sévèrement touchés par l'ulcère du pied diabétique (UPD) présentent, dans les liquides de plaies, une forte dégradation de l'insuline liée aux niveaux élevés d'IDE dans cet environnement. Or l'insuline participe activement au processus de cicatrisation.

Ainsi, l'objectif de ce projet est la conception et la synthèse de nouveaux inhibiteurs d'IDE optimisés administrables par voie topique pour répondre au besoin de nouveaux traitements pour la cicatrisation des plaies afin de prévenir les infections et les amputations. Une méthode de conception innovante permettra de découvrir divers hits visant les sites catalytique et allostériques d'IDE pour fournir des ligands optimisés pour des applications thérapeutiques.

L'objectif de ce stage sera de contribuer à l'effort de synthèse organique en se concentrant sur la conception de nouveaux analogues. L'activité biologique et les propriétés physicochimiques de ces composés seront ensuite évaluées au sein de l'unité pour pouvoir établir des relations structure-activités et structure-propriétés. Le candidat sera formé aux techniques et appareils suivants : chimie en phase homogène (synthèses hétérocycliques, couplages métallo-catalysés...), micro-ondes, chromatographie flash automatisée, RMN ^1H et ^{13}C , HPLC-MS, chimoinformatique (Reaxys, Biovia Notebook, MOE, Pymol...).

Mots-clefs : inhibiteurs, allostérie, IDE, chimie organique et médicinale, relations structure-activité/propriétés, cicatrisation

Candidature : CV, lettre de motivation, relevé de notes de L3 et M1 à damien.bosc@univ-lille.fr

Date limite de candidature : 30 octobre 26