



D R P I

Direction Recherche
Partenariats Innovation

PROPOSITION DE SUJET POUR UN CONTRAT DOCTORAL	
Laboratoire UMR CNRS 7266 LIENSs Littoral Environnement Sociétés	École doctorale EUCLIDE
Sujet de thèse Intitulé scientifique Identification d'inhibiteurs enzymatiques à visée anticancéreuse et antivirale à partir de plantes littorales, terrestres et d'algues par une stratégie de capture de ligand sur enzyme greffée sur microbilles magnétiques Intitulé vulgarisé (<i>explicite pour un non spécialiste</i>) Recherche d'anticancéreux et antiviraux dans des plantes littorales, terrestres et des algues, par des approches de purification sur enzymes cibles immobilisées	
Direction de la thèse <i>Identité du/de la/des directeur-trice-s (grade, HDR) et des éventuels co-encadrant-e-s</i> Dr Laurent PICOT, Maître de conférences HDR en Biochimie, La Rochelle Université, UMRi CNRS 7266 LIENSs, équipe BCBS, 60 ACL sous scopus, h index=22, 4 doctorants déjà encadrés Editeur associé de Marine Drugs, pour les numéros spéciaux Antiproliferative Marine Natural Products Inducing Non-apoptotic Cell Death or Chemosensitizing Cancer Cells Marine pigments Pharmacological models and assays for the evaluation of marine drugs	
Descriptif du sujet <i>Éléments d'explication du sujet (enjeux scientifiques, applicatifs, sociétaux...)</i> Malgré les progrès réalisés au cours des dernières décennies dans les domaines de la biologie du cancer et des traitements ciblés, cette maladie reste la seconde cause de mortalité à l'échelle mondiale. En particulier, des limitations thérapeutiques existent encore pour les formes chimiorésistantes les plus agressives telles que les mélanomes métastatiques. De même, les infections virales affectent une proportion importante de la population mondiale et la pandémie actuelle de COVID-19 nous rappelle l'impérieuse nécessité d'identifier des principes actifs innovants pour développer des médicaments antiviraux efficaces. Les plantes littorales et organismes marins, en particulier les micro- et macroalgues, ont développé un arsenal de métabolites secondaires cytotoxiques et allélopathiques qui représentent une source originale et encore peu explorée de principes actifs anticancéreux et antiviraux. Certains de ces végétaux marins ou littoraux présentent des activités antivirales ou cytotoxiques, sans que les molécules responsables de ces activités soient clairement identifiées. Ils contiennent en effet une grande diversité d'hétérocycles, de lipides bioactifs, terpènes, acétogénines, polyphénols, composés halogénés ou sulfatés et pigments susceptibles de cibler des enzymes clés dans les processus de tumorigénèse ou de prolifération	

virale. La grande difficulté actuelle est donc de cribler et purifier efficacement et rapidement ces principes actifs à partir de matrices complexes.

Le projet proposé consistera à développer une technique innovante de capture de ligands (Ligand-fishing) à partir d'extraits de plantes littorales, terrestres et d'algues marines, afin d'identifier des inhibiteurs sélectifs d'enzymes clés impliquées dans la prolifération tumorale, la chimiorésistance et l'assemblage des particules virales. Il s'agira d'immobiliser sur des microbilles magnétiques des enzymes cibles (kinase BRAF, sphingosine kinases 1 et 2, topoisomérases I et II et protéase 3CL de SARS-COV-2) puis de purifier par affinité des molécules naturelles se liant spécifiquement à ces enzymes, en les séparant de leur matrice par tri magnétique. Dans un premier temps, la preuve de concept de la stratégie sera réalisée avec des ligands connus des enzymes, puis les extraits d'algues et de plantes seront criblés afin de capturer des molécules originales. Les molécules seront éluées par augmentation de la force ionique ou compétition avec des ligands connus de ces enzymes puis caractérisées par spectrométrie de masse haute résolution et RMN. Les molécules purifiées seront évaluées pour leur capacité à inhiber *in vitro* les enzymes, la croissance des cellules cancéreuses et la réplication virale. Leur activité pharmacologique sera confirmée en préclinique sur des modèles de mélanome murin et d'infection virale (travail réalisé en coopération).

Les enjeux sociétaux de ce projet sont très importants, avec des applications visant à identifier des principes actifs originaux et innovants, pouvant être valorisés pour le traitement des cancers et infections virales, deux problèmes majeurs de santé publique. Une valorisation industrielle des applications de ces molécules est également envisageable, sous forme de brevets d'application. Les enjeux scientifiques de ce projet concernent le développement d'une méthode innovante d'identification de ligands issus de ressources naturelles, et un apport cognitif dans la compréhension du métabolisme des organismes marins et littoraux.

Profil recherché :

Master 2 en chimie organique, phytochimie, produits naturels, connaissances en pharmacognosie des plantes et des algues.

Expérience obligatoire dans le domaine de l'extraction et de la purification de produits naturels, et de la caractérisation structurale de molécules naturelles complexes (RMN, spectrométrie de masse).

Rigueur et créativité scientifiques

La publication préalable de résultats scientifiques sera appréciée.

Une connaissance des techniques pharmacologiques (culture de cellules eucaryotes, western-blot, étude du cytosquelette, microscopie optique et fluorescente) sera appréciée mais le candidat pourra être formé à ces techniques au cours de sa thèse.

Le français et l'anglais sont obligatoires (le niveau B2 en anglais sera apprécié).

Aisance pour présenter des travaux de recherche lors de conférences et intégrer une équipe interdisciplinaire et internationale (chimistes, biochimistes, pharmacologues).

Modalités de candidature :

La procédure de candidature sera clôturée le 31 mai 2021.

Pour que les candidatures soient valides, les candidats doivent soumettre une lettre de motivation, un curriculum vitae en format libre (3 pages maximum) comprenant un court résumé des études réalisées pendant le Master 2 (une demi-page maximum), une liste de publications et deux noms et adresses de contacts de référence. Ces documents doivent être envoyés en format pdf au Dr Laurent Picot (laurent.picot@univ-lr.fr). En fonction du nombre de candidatures, les personnes en charge du recrutement sélectionneront une liste restreinte de candidats dont le profil scientifique correspond le mieux, selon elles, aux critères recherchés. Une fois la liste restreinte finalisée, tous les candidats seront informés du statut

de leur candidature. La liste finale des candidats présélectionnés sera ensuite invitée à un entretien (probablement par vidéoconférence).