

Inhibiteurs hautement sélectifs et réversibles de la NO Synthase inductible : synthèse en phase solide, études structurales et évaluation biologique

Dans le cadre d'un financement de projet obtenu auprès de la Fondation pour la Recherche Médicale (appel Chimie pour la Médecine), un(e) étudiant(e) en thèse doit être recruté(e) au 1^{er} octobre 2013 pour trois ans. Le lieu de travail est la Faculté de Pharmacie de Montpellier au sein du groupe « Inhibiteurs d'enzymes » de l'équipe « Chimie des Acides Aminés, Peptides, Hétérocycles, Chimie Supportée » de l'IBMM.

Sujet : La NO Synthase (NOS) inductible est une des trois NOS responsables de la production de monoxyde d'azote dans l'organisme. Une surproduction de cette enzyme est impliquée dans diverses pathologies (choc septique, arthrite, insulino-résistance, certains cancers). Elle représente donc une cible thérapeutique importante mais son inhibition doit être sélective pour préserver les fonctions des deux autres NOS. A ce jour, aucun inhibiteur utile cliniquement n'a été obtenu. Notre objectif est de mettre à profit une stratégie de synthèse sur support solide que nous avons inventée, pour développer des inhibiteurs susceptibles d'être utilisés en thérapeutique. Cette stratégie permet une approche aléatoire et l'obtention de composés originaux. Ce projet fera également appel à la chimie organique en solution pour la préparation de synthons particuliers. Des études de modélisation moléculaire (collaboration Nicolas Floquet de l'IBMM) seront réalisées pour tenter de comprendre les relations structure-activité/sélectivité et bien sûr aider à la conception plus rationnelle de nouveaux composés. Les composés seront testés sur les trois NOS. Les plus prometteurs seront évalués dans le cadre de la résistance à l'insuline (collaboration Anne-Dominique Lajoix du Centre de Pharmacologie et Innovation dans le Diabète, Faculté de Pharmacie) et du mélanome (collaboration Pierre-Emmanuel Stoebner et Laurent Meunier de l'IBMM).

L'étudiant(e) sera responsable de la synthèse et la caractérisation physico-chimique des inhibiteurs (environ 80% du temps). Il/Elle sera aussi impliqué(e) dans les études de modélisation moléculaire (expériences de docking essentiellement ; environ 10-15% du temps) et contribuera aux tests fonctionnels sur cellules en culture (environ 5-10% du temps).

Le/La candidat(e) sera un chimiste organicien hautement motivé et intéressé à la chimie médicinale. Il/Elle possèdera des compétences élevées en chimie organique et dans la caractérisation (NMR, HPLC, IR, MS,...). Une expérience en synthèse sur support sera appréciée mais pas obligatoire. Il/Elle sera autonome et curieux(se) et devra posséder un bon relationnel lui permettant d'interagir avec des chercheurs de différentes disciplines.

Si vous êtes intéressé, envoyez CV et lettre de motivation à Jean-François Hernandez, jean-francois.hernandez@univ-montp1.fr