

Offre de thèse en chimie médicinale (octobre 2025 – septembre 2028)

Conception, synthèse et vectorisation de chalcones et dérivés multi-cibles pour une activité anticancéreuse

Localisation du stage : Laboratoire LABCiS (UR 22722) – Chimie des molécules naturelles – Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland 87000 Limoges.

Encadrement : Pr Christelle Pouget / Dr François-Xavier Toublet

Financement : Sujet libre pour financement lié au concours 2025 de l'ED 652 BCS.

Descriptif du projet de stage :

Depuis de nombreuses années, le Laboratoire LABCiS, par ses compétences en chimie et biologie, travaille à la conception de molécules anticancéreuses et à la compréhension de leur mécanisme d'action (1,2).

Les chalcones, issues de la famille des flavonoïdes, sont des composés naturels très répandus dans le règne végétal. Elles sont constituées de deux cycles aromatiques reliés par une cétone α,β -insaturée. Elles présentent une activité anticancéreuse démontrée par de nombreux travaux, *via* différents mécanismes d'action comme l'inhibition de la formation des microtubules par interaction avec la tubuline (1) ou l'inhibition des topoisomérases. Par ailleurs, les chalcones, grâce à leur motif énone, peuvent être des intermédiaires dans la synthèse d'une multitude de composés hétérocycliques, d'où la possibilité de diversifier notre chimiothèque (3).

Actuellement, une nouvelle stratégie thérapeutique est en pleine expansion, basée sur le concept de molécules multi-cibles (4). Classiquement, un médicament contient une molécule ayant un effet spécifique recherché. Les protocoles antinéoplasiques se basent généralement sur une association de plusieurs médicaments qui a pour objectif d'augmenter l'activité anticancéreuse, mais qui peut entraîner aussi l'apparition d'effets indésirables. L'intérêt d'une petite molécule multi-cibles est d'avoir un effet synergique en limitant généralement les effets secondaires.

Pour augmenter la sélectivité des molécules anticancéreuses, plusieurs stratégies de vectorisation sont utilisées au sein de LABCiS, notamment le ciblage actif *via* le couplage à un motif polyaminé, le besoin en polyamines étant accru dans les cellules cancéreuses (2). Depuis quelques années, une nouvelle stratégie de vectorisation est apparue, basée sur des conjugués anticorps-cytotoxique (ADC : antibody-drug conjugate), l'anticorps monoclonal jouant le rôle de vecteur vers des cibles moléculaires connues. Ainsi, le trastuzumab- emtansine KADCYLA® a été développé pour le traitement du cancer du sein HER2+ et la conception de nouveaux ADC est d'actualité (5). Les cytotoxiques sont souvent des inhibiteurs puissants de la polymérisation de la tubuline ou des topoisomérases.

Notre projet aura deux objectifs : 1. Développement de chalcones et de dérivés avec une activité multi-cibles ; dans un premier temps, tubuline et topoisomérases seront concernées, puis d'autres cibles pourront être envisagées (telles que les récepteurs à l'EGF ou diverses kinases). 2. Vectorisation des composés les plus actifs avec des anticorps monoclonaux ou avec des polyamines.

Dans cette optique, le doctorant sera en charge de la synthèse et de la caractérisation d'une série de chalcones et de molécules dérivées. Concernant l'activité antiproliférative *in vitro*, le doctorant pourra être formé à la culture cellulaire afin d'acquérir une autonomie vis-à-vis de ce test biologique.

Bibliographie : (1) Letulle, C. *et al. Pharmaceuticals* **2024**, *17* (9), 1207. (2) Rioux, B. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *222*, 113586. (3) Nayak, Y.N. *et al. J. Heterocyclic Chem.* **2023**, *60* (8), 1301. (4) Doostmohammadi, A. *et al. Cell Commun. Signal.* **2024**, *22* (1), 228. (5) Dumontet, C. *et al. Nat. Rev. Drug Discov.* **2023**, *22* (8), 641.

Profil du candidat : étudiant(e) en M2 chimie médicinale et/ou chimie organique – Motivation, curiosité scientifique, prise d'initiative, sens de l'organisation et travail en équipe.

Candidature : Envoyer un CV et une lettre de motivation par e-mail à christelle.pouget@unilim.fr et francois-xavier.toublet@unilim.fr ; les candidatures doivent se faire sur le site ADUM <https://adum.fr/> .

Date limite de candidature : 4 mai 2025.