



Université de Bretagne Occidentale



Thèse en chimie organique pour des applications en biologie-santé

Durée 3 ans

Titre du sujet de thèse : Synthèse de composés amphiphiles par réaction click

Laboratoire : CEMCA, UMR CNRS 6521, équipe COSM, Université de Brest

Directeurs de thèse : Paul-Alain Jaffrès, pjaffres@univ-brest.fr, 02 98 01 61 53

Mathieu Berchel, Mathieu.berchel@univ-brest.fr, 02 98 01 62 86

Financement : Contrat doctoral de l'Université de Brest (Concours)

Contexte : L'axe « Phosphore, Lipide & Vectorisation » (équipe COSM du Laboratoire CEMCA, UMR CNRS 6521) s'intéresse à la conception et à la synthèse de composés amphiphiles dont le design est adapté à l'application visée. Ainsi, nous développons des amphiphiles cationiques utilisés pour la délivrance d'acides nucléiques qui permet par exemple de faciliter la réparation de tendon, la vaccination anti-tumorale ou d'envisager la thérapie génique associée à la mucoviscidose. Certains composés amphiphiles que nous avons développés possèdent également des propriétés bactéricides remarquables. D'autres séries d'amphiphiles, des glyco-glycéroéther lipides sont eux utilisés pour moduler l'activité de certains canaux ioniques permettant, dans un model murin du cancer du sein métastatique, d'éviter la formation de métastases osseuses. L'utilisation de réactions click pour la construction des composés amphiphiles apparait comme prometteuse pour disposer de nouvelles séries de composés pouvant être testés pour ces applications et aussi pour envisager des fonctionnalisation de nanoparticules (liposomes) en milieu aqueux.

Objectifs: Sur la base de résultats préliminaires, nous synthétiserons des composés amphiphiles en engageant des composés lipidiques comportant une fonction phosphorée et soufrée dans des réactions click (réaction rapide, purification facilitée) soit par réaction d'un nucléophile soit par réaction de cyclo-addition. Le premier objectif sera donc méthodologique pour trouver les meilleures conditions de réaction. Nous étudierons la possibilité de réaliser ces réactions dans des conditions biphasiques (intérêt pour faciliter la purification des composés formés) ou pour la fonctionnalisation de nanoparticules préformées dans l'eau (liposomes). Dans un second temps nous appliquerons la méthodologie pour construire des amphiphiles fluorescents, des amphiphiles cationiques d'intérêt comme agent de vectorisation d'acides nucléiques, ou comme modulateurs de canaux ioniques.

Mission : la personne recrutée aura pour première mission de mettre en place une étude méthodologique pour évaluer le potentiel et les limites de ces réactions click. Il s'agira donc d'un travail de chimie organique, de purification et de caractérisation des composés formés. Dans un second temps, la personne recrutée appliquera la méthodologie pour la construction d'amphiphiles qui seront évalués pour des applications en biologie santé.

Collaborations : L'évaluation des propriétés biologiques se fera en partenariat avec des collaborations déjà établies (Brest, Orléans). Ce projet conduira aussi à la mise en place d'une collaboration avec l'université de Catane (Italie : Prof. S. Sortino, Dr. A. Fraix) sur la conception de composés amphiphiles photo-réactifs permettant la libération de NO. Cette collaboration pourra s'intégrer dans l'accord Erasmus récemment signé entre l'Université de Catane et l'UBO (département de chimie).

Références : M. Berchel, T. Le Gall, O. Lozach, J.P. Haelters, T. Montier, P.A Jaffrès, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2846-53 ; D. Afonso, T. Le Gall, H. Couthon-Gourvès, A. Grélard, S. Prakash, M. Berchel, N. Kervarec, E.J. Dufourc, T. Montier, P.A. Jaffrès, *Soft Matter*, **2016**, *12*, 4516-20 ; W. Berthe, C.M. Sevrain, A. Chantôme, A.M. Bouchet, M. Gueguinou, Y. Fourbon, M. Potier-Cartereau, J.P. Haelters, H. Couthon-Gourvès, C. Vandier, P.A. Jaffrès, *ChemMedChem*, **2016**, *11*, 1531-1539 ; F. Herrera, C.M. Sevrain, P.A. Jaffrès, H. Couthon-Gourvès, A. Grélard, E.J. Dufourc, A. Chantôme, M. Potier-Cartereau, C. Vandier, A. Bouchet, *ACS Omega*, **2017**, *2*, 6361-6370 ; M. Berchel, S. Akhter, W. Berthe, C. Gonçalves, M. Dubuisson, C. Pichon, P.A. Jaffrès, P. Midoux, *J. Mater. Chem. B*, **2017**, *5*, 6869-6881 ; A. Mottais, M. Berchel, Y. Sibiril, V. Laurent, D. Gill, S. Hyde, P.A. Jaffrès, T. Montier, T. Le Gall, *Inter. J. Pharm.*, **2018**, *536*, 29-41.